



**FEHH**

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia | Fundación Española de Hematología y Hemoterapia

Informe

# AVANCES EN CÁNCER HEMATOLÓGICO



ACTUALIZACIÓN 2020

**Coordinación de contenidos:** Departamento de Comunicación de la SEHH-FEHH

**Coordinación científica:** Carmen García Insausti

**Diseño y maquetación:** Zaplin. Soluciones Editoriales y Marketing

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.



# SUMARIO

- |    |  |    |   |
|----|--|----|---|
| 04 | <b>INTRODUCCIÓN</b><br>Ramón García Sanz   | 40 | <b>LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO</b><br>Miguel Ángel Canales Albendea |
| 06 | <b>LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA</b><br>Lucrecia Yáñez San Segundo                      | 46 | <b>LINFOMA NO HODGKIN<br/>INDOLENTE</b><br>Armando López-Guillermo  |
| 10 | <b>LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA</b><br>Fermin Sánchez-Guijo Martín                        | 50 | <b>SÍNDROMES<br/>MIELODISPLÁSICOS</b><br>María Díez Campelo         |
| 14 | <b>LEUCEMIA AGUDA<br/>LINFOBLÁSTICA</b><br>Josep María Ribera Santasusana              | 54 | <b>MACROGLOBULINEMIA<br/>DE WALDENSTRÖM</b><br>Ramón García Sanz    |
| 20 | <b>LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA<br/>AGUDA</b><br>Jorge Sierra Gil                            | 58 | <b>MIELOFIBROSIS PRIMARIA</b><br>Juan Carlos Hernández Boluda       |
| 26 | <b>MIELOMA MÚLTIPLE</b><br>Juan José Lahuerta Palacios<br>Rafael Ríos Tamayo           | 62 | <b>POLICITEMIA VERA</b><br>Manuel Pérez Encinas                     |
| 32 | <b>MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO<br/>O QUIESCENTE</b><br>María Victoria Mateos Manteca | 66 | <b>TROMBOCITEMIA ESENCIAL</b><br>José Valentín García Gutiérrez     |
| 36 | <b>LINFOMA DE HODGKIN</b><br>Carmen Martínez Muñoz                                     | 70 | <b>AMILOIDOSIS PRIMARIA</b><br>Carlos Fernández Larrea              |

# INTRODUCCIÓN



Ramón García Sanz

Presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

Con motivo del Día Mundial contra el Cáncer 2020, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) ha actualizado su informe "Avances en Cáncer Hematológico", cuya primera edición fue lanzada en enero de 2017. Tres años después, hemos pensado que era el momento de revisar e incorporar los avances que se han venido produciendo en el abordaje de los distintos tipos de cáncer de la sangre, con el objetivo de consolidar una guía de referencia y consulta para los periodistas que tienen que escribir, cada vez más, sobre estas enfermedades, y para la población general. Esta introducción acompaña a un conjunto de resúmenes que han sido elaborados por destacados expertos de la SEHH. Su estructura es común y contempla aspectos de incidencia/prevalencia, prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de cada tipo de cáncer hematológico. En esta segunda edición, también hemos querido tener en cuenta la calidad de vida de los pacientes, que consideramos un elemento clave.

Las hemopatías malignas, en su conjunto, ocupan el tercer puesto en la clasificación general del cáncer, por detrás de los procesos malignos de pulmón y mama. El Instituto del Cáncer de Estados Unidos (NCI en sus siglas inglesas) estimó en su momento que unos 215.000 norteamericanos padecerían algún cáncer de la sangre en 2019. Este dato trasladado a nuestro país equivale a más de 30.000 españoles. Aunque hay identificados más de una decena de cánceres de la sangre, los linfomas, las leucemias y los mielomas son los más frecuentes, con una incidencia anual estimada de 10.000, 6.000 y 3.000 casos respectivamente, según datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). En cuanto a la prevalencia, se estima que en España podría haber 23.000 pacientes con algún tipo de linfoma, 16.000 con alguna leucemia y cerca de 6.000 con mieloma múltiple. La buena noticia es que los hematólogos estamos consiguiendo incrementar las tasas de supervivencia de muchas de estas hemopatías malignas, un reto que nuestra especialidad afronta con un gran espíritu de servicio.

Y esto va directamente vinculado a logros que han abierto nuevos caminos. Por ejemplo, alcanzar una enfermedad mínima residual (EMR) de muy bajo nivel ( $<10^{-5}$ ) o, mejor aún, indetectable ( $<10^{-6}$ ), es clave para identificar el pronóstico y emplear nuevos agentes terapéuticos en leucemia aguda linfoblástica (LAL), mieloma múltiple (MM) y leucemia aguda mieloblástica (LAM). De igual forma, los perfiles moleculares se configuran como herramientas de gran importancia para el manejo de los linfomas -en especial en el linfoma T periférico-, con estrategias emergentes. Y qué decir de la repercusión pronóstica del ADN tumoral circulante y su desaparición durante el tratamiento con quimioterapia.

En terapéutica, ha habido muchos avances en anticuerpos monoclonales, especialmente los biespecíficos o BiTEs, pero no cabe duda de que la gran protagonista en inmunoterapia ha sido la terapia CAR-T. Ya hay datos que demuestran supervivencias a largo plazo, con resultados en vida real a tres años en pacientes con leucemias agudas de estirpe B y linfomas B agresivos. Hay logros con terapia CAR-T en pacientes con MM y linfoma de células del manto, y crece la posibilidad de avanzar a la primera línea de tratamiento en algunas formas de LAL infantil. A esto hay que añadir la llegada de una nueva generación de inmunoterapia celular con células CAR-T alogénicas, terapias CAR-T basadas en células NK y combinaciones con AcMo y enzimas potenciadoras. Además, la terapia de precisión con nuevas moléculas, que también despunta en el tratamiento del cáncer de la sangre, está incrementando las tasas de supervivencia de forma apreciable, al igual que la inmunoterapia.

Todo ello hace que los hematólogos sigamos con gran interés el desarrollo de esta revolución terapéutica que, cada vez más, expande sus horizontes hacia otras enfermedades hematológicas, y que más pronto que tarde hará que la historia de dichas enfermedades cambie para siempre.



Lucrecia  
Yáñez San Segundo

Hospital Universitario Marqués  
de Valdecilla (Santander)

Grupo Español de Leucemia  
Linfocítica Crónica (GELLC)



# LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

“ Los avances en el tratamiento  
están evolucionando de  
manera vertiginosa gracias a la  
aparición de nuevos fármacos  
y sus combinaciones ”



## DEFINICIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un cáncer hematológico que se origina en los linfocitos (un tipo de glóbulos blancos), producidos en la médula ósea.

Las células cancerosas se acumulan lentamente, lo que hace que muchos pacientes no presenten síntomas hasta pasados varios años.

Con el paso del tiempo, estas células leucémicas crecen y se propagan a otras partes del cuerpo, incluyendo los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La LLC representa el 30% de todas las leucemias del adulto. Es el tipo de leucemia más frecuente en los países occidentales, con una incidencia estimada en 4-5 casos por 100.000 habitantes y año, y una prevalencia especialmente significativa en aquellas zonas donde la población está más envejecida.

Según datos del Registro Americano de Cáncer (<https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/clyl.html>), la LLC representa el 1,2% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer.

Aproximadamente el 0,6% de las personas que viven en países desarrollados serán diagnosticadas de esta enfermedad en algún momento de su vida.

La edad media en el momento del diagnóstico es de 60 años y es infrecuente por debajo de los 50.

Es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres.

## PREVENCIÓN

Hasta el momento no se ha identificado ningún factor preventivo específico para esta enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

La identificación de una población linfoide anómala en el hemograma y su estudio morfológico e inmunofenotípico continúa siendo la base del diagnóstico de esta enfermedad.

## PRONÓSTICO

La supervivencia a 5 años de esta enfermedad ha pasado de un 59% en el año 2005 a más del 85% en los últimos años, según datos del Registro Americano de Cáncer.

Esta importante mejora está relacionada con los avances en el conocimiento biológico de la enfermedad por medio de los estudios genéticos y moleculares, que han permitido identificar a los grupos de pacientes de mayor riesgo y desarrollar tratamientos específicos para ellos.

A día de hoy, el mal pronóstico producido por factores como la delección de p53, ATM y la ausencia de mutación de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, ha sido minimizado o anulado con los nuevos tratamientos (los inhibidores del receptor de la célula B y los inhibidores de BCL-2). Por otro lado, la enfermedad mínima residual vuelve a tomar protagonismo como un factor pronóstico relacionado con el tratamiento.



## TRATAMIENTO



Los avances en el tratamiento están evolucionando de manera vertiginosa gracias a la aparición de nuevos fármacos y sus combinaciones.

En la actualidad, la quimioinmunoterapia está siendo desplazada por los inhibidores del receptor de la célula B y los inhibidores de BCL-2, ya sea en monoterapia o en combinación entre ellos o con anticuerpos antiCD20.

Hoy en día se busca la manera de encontrar la mejor respuesta y poder discontinuar temporalmente estos medicamentos, intentando evitar la aparición de resistencias y toxicidad, y el incremento del gasto.

Adicionalmente, el interés por las células CAR está en auge, si bien los resultados obtenidos aún están lejos de los observados en otras enfermedades hemato-oncológicas.

El aspecto económico de los tratamientos es un factor muy importante a tener en cuenta y sobre el que se está debatiendo mucho en todo el mundo.

## CALIDAD DE VIDA



La mayoría de los nuevos tratamientos se administran por vía oral, se toleran mejor y, al ser más selectivos, presentan menos complicaciones hematológicas e infecciosas, lo que se traduce en una clara mejoría en la calidad de vida de los pacientes con LLC.

Además, los nuevos inhibidores de BTK, con resultados muy prometedores en los diferentes ensayos clínicos, son más selectivos y tienen menor toxicidad cardiovascular.



Fermin  
Sánchez-Guijo Martín

IBSAL-Hospital Universitario  
de Salamanca

Grupo Español de Leucemia  
Mieloide Crónica (GELMC)



# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

“ El gran reto en el tratamiento  
de la LMC está precisamente  
en la discontinuación  
del mismo ”



## DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la leucemia mieloide crónica (LMC) como una neoplasia mieloproliferativa crónica que se origina en una célula madre hematopoyética y que está consistentemente asociada con el cromosoma Filadelfia y/o el gen de fusión BCR-ABL.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La LMC representa en torno al 15% de todas las leucemias. Según datos de la sección española del estudio poblacional epidemiológico europeo EUTOS-pop, la incidencia en España se sitúa en 1,08 casos por 100.000 habitantes y año (cerca de 500 pacientes). La edad mediana al diagnóstico está en los 54 años. No hay datos de su prevalencia en España, pero obviamente se ha venido incrementando en los últimos años debido a la gran eficacia de los inhibidores de tirosina cinasa (ITC), que modifican la historia natural de la enfermedad y logran controlarla en cerca del 95% de los casos. En países de nuestro entorno, como Francia, la prevalencia estimada en 2020 está en torno a los 20 casos por 100.000 habitantes.

## PREVENCIÓN

No se conoce la etiología de la LMC, fuera de la relación de algunos casos con exposición a radiaciones ionizantes, por lo que no hay estrategias de prevención en la actualidad. Como ocurre con otras proteínas de fusión asociadas a leucemia, se ha descrito la presencia de transcritos BCR-ABL1 en sujetos sanos que nunca desarrollan la enfermedad, por lo que su origen sigue siendo un tema por conocer.

## DIAGNÓSTICO

Las novedades en el diagnóstico y seguimiento se centran en el uso de la PCR digital y de las técnicas de secuenciación de última generación (NGS) para la evaluación de mutaciones en ABL1. Ambas técnicas son especialmente sensibles y pueden ser decisivas en la toma de decisiones terapéuticas: la primera, para decidir la discontinuación o no del ITC, y la segunda, en caso de resistencia o no respuesta al tratamiento.

Es importante reseñar que el estudio de la médula ósea en el momento del diagnóstico sigue siendo clave, ya que permite la detección de anomalías citogenéticas añadidas, con importancia pronóstica.

## PRONÓSTICO

Afortunadamente, el pronóstico de los pacientes diagnosticados en fase crónica se aproxima al de la población sin leucemia. En estos pacientes (que son mayoría), la presencia de comorbilidades tiene una importancia notable. Sin embargo, apenas hay avances en los pacientes que desarrollan una crisis blástica, cuya esperanza de vida sigue siendo inferior a los 12 meses.

## TRATAMIENTO



En los tres últimos años, España ha pasado a disponer de dos ITC más y, por tanto, contamos con cinco ITC para el tratamiento de la enfermedad: imatinib (que ya es un fármaco genérico), nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib.

Entre los fármacos más prometedores está asciminib (ABL001), un inhibidor alostérico de BCR-ABL1 potencialmente útil tanto en monoterapia como en combinación y con un perfil de toxicidad muy favorable.

Sin embargo, el gran reto en el tratamiento de la LMC está precisamente en la discontinuación del mismo, tema de gran interés actualmente. Aproximadamente la mitad de los pacientes con respuesta profunda mantenida en los que se retira el tratamiento se mantienen libres de tratamiento a largo plazo. Aunque, de forma excepcional, se han descrito casos de progresión a fases avanzadas en pacientes que habían discontinuado el tratamiento.

## CALIDAD DE VIDA



Aunque se ha avanzado notablemente con los ITC, quedan muchos retos en calidad de vida, que pasan por controlar efectos adversos de bajo grado, limitaciones en fertilidad y embarazo, capacidad de reintegración laboral, toxicidad específica en poblaciones pediátricas y pacientes jóvenes, y toxicidad osteomuscular relacionada con la discontinuación, entre otros.



**Josep Maria  
Ribera Santasusana**

Instituto Catalán de Oncología  
(ICO)-Hospital Germans  
Trias i Pujol (Badalona)

Grupo LAL del Programa Español  
de Tratamientos en Hematología  
(LAL-PETHEMA)



# LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

“ El refinamiento de los  
protocolos de quimioterapia  
convencional ha llevado a una  
tasa de curación de hasta  
el 90% en la LAL infantil ”



## DEFINICIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) consiste en la proliferación descontrolada de un clon de células inmaduras de estirpe linfoide (linfoblastos) que invade la médula ósea e infiltra múltiples órganos y tejidos de nuestro organismo. Ello tiene como consecuencia el déficit de producción de células hematopoyéticas normales (lo que provoca, anemia, infecciones y hemorragias) y la alteración del funcionamiento de los órganos infiltrados, sobre todo el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La estimación de la incidencia de LAL en España, obtenida a partir de diversos registros poblacionales, es de 1,60 casos nuevos por 100.000 habitantes/año. Difiere claramente entre niños (3,30 casos nuevos por 100.000 habitantes/año) y adultos (0,7 casos nuevos por 100.000 habitantes/año).

## PREVENCIÓN

Se reconocen diversos polimorfismos genéticos asociados a mayor predisposición a sufrir LAL, pero ello no tiene impacto en la prevención de la enfermedad. Por otra parte, hay una hipótesis que relaciona el tener un mayor número de infecciones en el periodo postnatal con un menor riesgo de sufrir LAL, pero ello tiene pocas consecuencias prácticas de cara a la prevención de esta enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la LAL ha mejorado notablemente en los últimos años. La aplicación combinada del estudio morfológico, inmunofenotípico, citogenético y de biología molecular ha demostrado que la LAL es una enfermedad tremendamente heterogénea. Un ejemplo de ello es el reconocimiento de hasta 23 subtipos genéticos, dentro de la LAL, de precursores B. Algunos subtipos (considerados provisionales) ya se han añadido a la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), como son la LAL BCR-ABL *like*, o la LAL *early* Pre-T, entre otros. Así, por un lado, se reconocen diversas lesiones genéticas primarias, bastante bien caracterizadas en la LAL de precursores B y menos en la LAL-T y, por otro, se han identificado lesiones secundarias con impacto pronóstico adicional a las primarias.



## PRONÓSTICO



También se están produciendo novedades en este ámbito. Los factores pronósticos clásicos iniciales van perdiendo peso en favor de la identificación de la enfermedad oculta durante diversos momentos del tratamiento, lo que se conoce como enfermedad mínima residual (EMR). Con todo, algunos parámetros iniciales como la cifra de leucocitos, la edad avanzada y determinadas lesiones genéticas, todavía tienen significado pronóstico. Al ser la EMR el principal factor pronóstico, es esencial que su determinación sea lo más precisa posible. Existen tres técnicas: la citofluorometría, la *Polymerase Chain Reaction (PCR)* y la secuenciación masiva de nueva generación (*Next Generation Sequencing, NGS*). Todas han experimentado mejoras en cuanto a su sensibilidad y a su reproducibilidad entre los distintos laboratorios. Con todo, es probable que, en un plazo no muy largo, la NGS se imponga como el método universal para la detección de la EMR, gracias a su alta sensibilidad y a que permite detectar y seguir de forma simultánea, tanto el clon leucémico principal como otros secundarios que podrían ser responsables de algunas de las recaídas.



Se están produciendo notables avances en el campo del tratamiento de la LAL. Por lo que respecta a la LAL infantil, el refinamiento de los protocolos actuales de quimioterapia convencional ha llevado a una tasa de curación de hasta el 90%. La situación en los adultos es claramente peor (40% de curación). Ello ha llevado a desarrollar nuevos tratamientos divididos en dos grandes grupos: la terapia dirigida a dianas y la inmunoterapia.

El mayor éxito en el tratamiento dirigido a dianas se ha dado en la LAL con cromosoma Filadelfia, donde merced a la combinación de inhibidores de tirosincinasa (ITK) de ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib) se están logrando curaciones en el 70-80% de niños y el 50% de adultos. Tanto es así que en el momento actual se está limitando la quimioterapia a la mínima expresión y se está cuestionando la necesidad de efectuar trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) a todos los pacientes. Asimismo, se están combinando inhibidores de tirosincinasa e inmunoterapia, con resultados preliminares muy prometedores. Otros inhibidores de vías de señalización celular en estudio incluyen los inhibidores de JAK y de BCL2/BCL-X, entre otros.

Respecto a la inmunoterapia, se ha constatado la mayor eficacia, en comparación con la quimioterapia de rescate, de los anticuerpos monoclonales inmunoconjugados y biespecíficos en los pacientes con LAL refractaria o en recaída (R/R), lo que ha llevado a la aprobación de inotuzumab ozogamicina (anti CD22 conjugado con calecheamicina) y blinatumomab (anti CD19 y anti CD3) para esta indicación. Asimismo, blinatumomab se ha mostrado especialmente eficaz para los pacientes en situación de EMR. El paso lógico siguiente es combinar estos fármacos con quimioterapia en fases más iniciales de la enfermedad, y ya disponemos de resultados preliminares que avalan su gran eficacia, lo que llevará en un futuro próximo a su aprobación en primera línea.





El otro gran campo de la inmunoterapia consiste en la terapia con células inmunoefectoras, tanto linfocitos T como células NK. La terapia con células CAR-T se ha mostrado enormemente eficaz en el tratamiento de pacientes con LAL R/R, especialmente en niños y adultos jóvenes, lo que ha llevado a la aprobación de tisagenlecleucel (CAR T anti CD19) para LAL R/R hasta los 25 años. Aunque los resultados son más modestos en los adultos, este tratamiento ofrece posibilidades de curación a un 20-25% de ellos. Lo más importante de la terapia CAR-T es su amplio margen de mejora, tanto en lo que se refiere a sus constructos (CAR-T de 3ª o 4ª generación, CAR-T biespecíficos, entre otros) como a su disponibilidad (CAR-T alogénicos). Obviamente, la utilización de CAR-T o CAR-NK en fases más precoces de la enfermedad deparará mejores resultados, y ello ya se está investigando activamente en el momento actual.

Dado que la LAL es curable en una proporción significativa de casos, sobre todo en niños, existe una evidente preocupación por disminuir el impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes. En el subgrupo de niños con LAL de muy buen pronóstico, la disminución de la intensidad de la quimioterapia ha tenido un efecto favorable en su calidad de vida, sin impactar negativamente en su tasa de supervivencia. Por otra parte, la introducción de los ITK ha permitido disminuir la intensidad de la quimioterapia (y quizá reducirá la necesidad de TPH) en el tratamiento de la LAL con cromosoma Filadelfia. Por su parte, la inmunoterapia tiene menos efectos secundarios que las quimioterapias intensivas de rescate, y su aplicación en fases tempranas de la enfermedad posiblemente reducirá la necesidad de quimioterapia y de TPH. En definitiva, los pasos que se están dando para conseguir la curación de la LAL también están impactando favorablemente en la calidad de vida de los pacientes.



## Jorge Sierra Gil

Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplásicas (CETLAM)



# LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

“ En los últimos tres años,  
se han aprobado  
un gran número de fármacos  
para tratar la LMA ”



## DEFINICIÓN

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) consiste en la proliferación anormal de las células de la línea mieloide (mieloblastos) que invade progresivamente la médula ósea, e infiltra otros tejidos extramedulares. Esta proliferación interfiere la producción de células normales de la sangre ocasionando anemia, hemorragia e infecciones. En ocasiones, la LMA es la etapa final de otras enfermedades, como los síndromes mielodisplásicos (SMD) o los síndromes mieloproliferativos crónicos.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La LMA representa el 40% de todas las leucemias en el mundo occidental. Su incidencia en nuestro país se estima en 15 nuevos casos por millón de habitantes/año. La mediana de edad de las personas que padecen LMA es de 64 años y la mayoría de pacientes se sitúan en la franja de los 60 - 75 años. La incidencia de la LMA se incrementa con la edad, lo que explicaría que más de la mitad de los pacientes afectados tenga más de 65 años. Dicha incidencia sigue creciendo hasta los 80 años.

## PREVENCIÓN

En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce las neoplasias mieloides con predisposición familiar, vinculadas a ciertos genes en células germinales y leucémicas, con o sin otras alteraciones hematológicas, asociadas o no a alteraciones de otros órganos. Estas neoplasias constituyen un 2-4% de las LMA. Las mutaciones que se han asociado a una predisposición familiar a neoplasias mieloides afectan a los genes CEBPA, DDX41, RUNX1, ANKRD26, ETV6 y GATA2.

Otro aspecto importante es la presencia de hematopoyesis clonal en personas sin evidencia de hemopatía. Esta hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP por sus siglas inglesas) se observa, sobre todo, en personas de edad avanzada y predispone a desarrollar neoplasias hematológicas, particularmente mielodisplasia y LMA, así como mortalidad cardiovascular. En el momento actual, no existe indicación de intervención terapéutica cuando se detecta CHIP, algo que puede suceder en el futuro.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico morfológico permanece esencial tanto en la leucemia promielocítica aguda (LPA) como en el resto de las variedades de LMA. El diagnóstico de LPA debe confirmarse en pocas horas mediante el anticuerpo específico y técnicas de biología molecular para instaurar un tratamiento urgente con Ácido Trans Retinóico (ATRA). En el resto de LMA, ha habido notables progresos en la tipificación inmune de las células mediante citometría multiparamétrica. Este método es importante para estudiar el linaje celular y determinar si existen dobles poblaciones o blastos bifenotípicos.

## PRONÓSTICO



El estudio citogenético tiene un valor predictivo y pronóstico muy importante, de allí que sea clave disponer de los resultados en el menor tiempo posible (5-7 días). La hibridación "in situ" fluorescente puede complementar el estudio citogenético.

El estudio molecular al diagnóstico es clave y, actualmente, ha de incluir todas las mutaciones y reordenamientos de la clasificación genética de la European Leukemia Net (ELN) de 2017. Ella incluye los genes NPM1, FLT3 (ITD con ratio alélica y TKD), CEBPA, RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, RUNX1, ASXL1 y TP53. Estos genes se estudian por Polymerase Chain Reaction (PCR) y, cada vez más, mediante paneles que incluyen 40 o más genes para la secuenciación masiva de nueva generación (*next generation sequencing*, NGS) dirigida. Otros genes, cuyo estudio tiene interés son: IDH1 y IDH2, C-KIT, DNMT3A, TET2, KMT2A (MLL), los del complejo de la cohesina y los de la maquinaria de *splicing* (SF3B1 y SRSF2).

El pronóstico de la LMA se basa en la edad del paciente, si es una LMA primaria o secundaria, la genética de la LMA y la enfermedad mínima residual (EMR) después del tratamiento. Este factor pronóstico se ha consolidado en los últimos años y, recientemente, han aparecido unas recomendaciones de la ELN sobre cómo y cuándo analizar la EMR en los pacientes con LMA.

La EMR se evalúa mediante citometría de flujo o técnicas moleculares y refleja la calidad de la respuesta. Los criterios de la ELN de 2017 incluyen la categoría de remisión completa con EMR negativa. Este tipo de respuesta se tiene en cuenta cada vez más en la práctica clínica y se postula como posible marcador subrogado de supervivencia libre de evento en ensayos clínicos.



En los último tres años, se han aprobado un buen número de fármacos para la LMA, a saber: gemtuzumab ozogamicina más quimioterapia en la LMA CD33 positiva de nuevo diagnóstico, midostaurina más quimioterapia en la LMA con mutaciones de FLT3, enasidenib en pacientes con LMA en recaída/refractaria y mutaciones de FLT3, ivosidenib en pacientes con LMA en recaída/refractaria y en primera línea en pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidades, gilteritinib en monoterapia con LMA refractaria/recaída y mutaciones de FLT3, glasdegib y citarabina en primera línea en pacientes mayores y/o comorbilidades no candidatos a quimioterapia, CPX-351 (daunorubicina-citarabina liposomal) en LMA secundaria y/o con cambios propios de mielodisplasia como tratamiento de primera línea y, finalmente, venetoclax con hipometilantes o citarabina en dosis baja en primera línea para los pacientes de edad avanzada y/o comorbilidades. (La aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) ha sido más rápida que por la European Medicines Agency (EMA) y varios de los agentes mencionados aún no han iniciado o finalizado su tramitación en Europa).

Hay otros agentes y combinaciones de estos que se investigan en ensayos clínicos. Entre ellos, nuevos hipometilantes como azacitidina oral, eficaz como mantenimiento en la LMA, guadecitabina, inhibidores de las histona-deacetilasas como pracinostat, inhibidores de FLT3 como quizartinib o crenolanib, inhibidores de DOTL1, BET, XPO1, inhibidores de los puntos de control inmune como pembrolizumab, anticuerpos biespecíficos CD3-CD33 o CD3-CD123, anticuerpos frente a CD70 y finalmente terapia CAR-T frente a CD123 o FLT3, entre otros antígenos.





## CALIDAD DE VIDA



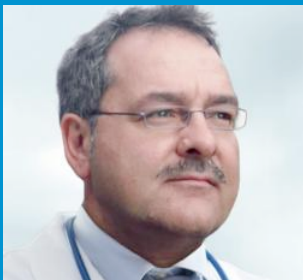
Aunque la evolución de los pacientes ha mejorado en los últimos años, con los nuevos tratamientos y las mejores medidas de soporte, es indudable que todavía hay mucho que hacer para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esto pasa por estandarizar los instrumentos que se utilizan para su medición.



**Juan José Lahuerta Palacios**

Hospital Universitario  
12 de Octubre (Madrid)

Grupo Español de Mieloma  
(GEM-PETHEMA)



**Rafael Ríos Tamayo**

Hospital Universitario Virgen  
de las Nieves (Granada)

Grupo Español de Mieloma  
(GEM-PETHEMA)



# MIELOMA MÚLTIPLE

“ Una de las consecuencias más importantes del mayor conocimiento del MM es la mejoría en la calidad de vida de los pacientes ”

Informe

**AVANCES  
EN CÁNCER  
HEMATOLÓGICO**



## DEFINICIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica compleja y heterogénea desde el punto de vista epidemiológico, clínico y molecular, caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales en la médula ósea y la aparición, en la mayoría de los casos, de un componente monoclonal en suero y/o en orina.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En España, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estimó, en 2015, una incidencia ajustada por edad a la población estándar europea de 4,6 y 3 por 100.000 habitantes/año, para hombres y mujeres, respectivamente.

En la medida en que mejora la supervivencia del MM, la prevalencia se incrementa proporcionalmente.

## PREVENCIÓN

Se han identificado numerosos factores de riesgo (FR) para desarrollar MM, con diferentes niveles de evidencia. Algunos de los FR (edad, sexo o raza, entre otros) se comportan también como factores pronósticos (FP), pero sólo dos de los FR conocidos son potencialmente prevenibles:

- La obesidad: se asocia con al menos un 20% de todos los tipos de cáncer, incluido el MM. Su impacto en el MM ha sido estimado en términos de riesgo relativo (1,3) y riesgo atribuible poblacional (10%).
- La exposición a determinados carcinógenos, especialmente solventes y herbicidas.

Virtualmente, todos los pacientes con MM presentan una enfermedad precursora previa (gammapatía monoclonal de significación incierta, *smoldering mieloma*). En los últimos años se ha demostrado el beneficio del tratamiento precoz en esta fase de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del MM se basa en los criterios diagnósticos actualizados definidos por el International Myeloma Working Group.

El uso generalizado de la tomografía de emisión de positrones (PET) con fluor-desoxiglucosa (FDG) y tomografía computarizada (PET/TC) ha contribuido a un mejor conocimiento de la enfermedad extramedular. Se están ensayando otros trazadores para solventar algunas limitaciones del FDG.

La mayoría de pacientes con MM presentan células tumorales circulantes en sangre periférica. El análisis de estas células plasmáticas patológicas mediante citometría de última generación, abre nuevas posibilidades de mejora para desarrollar métodos no invasivos de diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes con MM.

## PRONÓSTICO



La evaluación del pronóstico de un paciente con MM se basa en un número de variables entre las que hay que destacar, las siguientes:

- Asociadas al paciente: estado funcional, fragilidad y comorbilidad.
- Asociadas a la biología del tumor: anomalías genéticas asociadas a alto riesgo determinadas mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) o secuenciación masiva de nueva generación (*next generation sequencing*, NGS).
- Extensión tumoral: establecida mediante el International Staging System revisado (R-ISS) y mejorada en los últimos años por la cuantificación de las células tumorales circulantes en sangre periférica.
- Respuesta al tratamiento: única variable pronóstica no disponible en la valoración inicial y cuya importancia es vital. Los objetivos primordiales del tratamiento son obtener valores de Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativos inferiores a  $10^{-6}$ , y la normalización de las lesiones tumorales detectadas al diagnóstico por PET/TC. La EMR negativa es la respuesta que mejor discrimina el comportamiento de los pacientes en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Una respuesta con  $EMR < 10^{-6}$  elimina el riesgo asociado a otros factores de mal pronóstico presentes en el momento del diagnóstico, como la genética o la elevación de LDH.



El objetivo del tratamiento es optimizar la relación beneficio/riesgo, y siempre que sea posible, alcanzar y mantener la EMR negativa. Aunque el MM sigue siendo considerado una enfermedad incurable, en un porcentaje variable de pacientes es posible alcanzar una "curación funcional", cuyo significado a largo plazo es aún desconocido.

Respecto a las opciones de tratamiento en primera línea, el esquema VRD (bortezomib, lenalidomida, dexametasona) es hoy mayoritariamente aceptado debido a que iguala o supera en eficacia a VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona), el estándar aún asentado en ficha técnica, aunque con menos toxicidad neurológica. En pacientes mayores, el repertorio autorizado varía desde VRD a la combinación VMP (bortezomib, melfalán, prednisona) más daratumumab o lenalidomida-dexametasona-daratumumab. En el caso de los pacientes más jóvenes, la utilización de VRD a dosis y pauta similares al ensayo clínico GEM2012, incluyendo un trasplante autólogo y mantenimiento con lenalidomida permite obtener hasta un 60% de supervivencia libre de progresión a los 70 meses con una supervivencia muy superior. En pacientes mayores, las cifras se sitúan entre 36-40 meses de mediana para la supervivencia libre de enfermedad. No existen datos a muy largo plazo acerca de los resultados de los tratamientos comentados.

La medicina personalizada comienza a tener aplicación en el MM y los avances en inmunoterapia permitirán en un futuro próximo profundizar en el efecto anti-MM y mejorar los resultados clínicos. Algunos tipos de inmunoterapia activa en MM son: los inhibidores del punto de control: para desbloquear mecanismos de vigilancia inmune; anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de superficie: anti-CD38, anti-BCMA, etc.; anticuerpos conjugados, como belantamab mafodotin (BCMA-MMAF); anticuerpos biespecíficos; vacunas, para activar inmunidad antitumoral específica, terapia CAR-T.





El MM avanzado es una de las enfermedades que más deteriora la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) debido, en gran medida, al impacto de la enfermedad ósea y la anemia. Afortunadamente, el tratamiento del MM va asociado a una mejoría progresiva de la CVRS, más evidente en pacientes que consiguen respuestas profundas mantenidas.

En cualquier caso, una de las consecuencias más importantes del mayor conocimiento del MM, que induce una tendencia hacia un diagnóstico cada vez más temprano, junto con la mayor eficacia de los tratamientos disponibles, es la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.



María Victoria  
Mateos Manteca

IBSAL-Hospital Universitario  
de Salamanca

Grupo Español de Mieloma  
(GEM-PETHEMA)

# MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO O QUIESCENTE

“ Existe una evidencia muy consolidada en torno al tratamiento precoz de los pacientes con alto riesgo de progresar a mieloma activo ”





## DEFINICIÓN

El mieloma múltiple (MM) asintomático o quiescente se define por la presencia de una proteína monoclonal en suero de, al menos, 3 g/dL y/o infiltración en la médula ósea por células plasmáticas (entre un 10% y un 59%), pero sin ningún evento que defina MM, lo que quiere decir que no existe ninguna sintomatología clínica de las que presentan los pacientes con MM, pero tampoco ningún biomarcador de los que predicen un riesgo inminente de desarrollar clínica.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El único estudio que existe fue realizado por el Grupo Sueco de Mieloma y en él se estima que un 14% de todos los MM que se diagnostican serían MM asintomáticos o quiescentes.

El 50% de los pacientes que se diagnostican de MM y otras enfermedades de células plasmáticas tienen más de 65 años.

## PREVENCIÓN

No existe una prevención como tal para el desarrollo del MM asintomático, si bien se sabe que todas las enfermedades de las células plasmáticas tienen una fase inicial de gammapatía monoclonal de significado incierto, seguida de MM asintomático y, posteriormente, de MM activo o sintomático.

Si se realiza el diagnóstico de un MM en fase asintomática, lo importante es identificar de una manera correcta el riesgo que potencialmente se tiene de desarrollar un MM activo y adaptar el manejo del paciente al riesgo para tratar de evitar, en la medida de lo posible, que los pacientes con MM asintomático no lleguen nunca a desarrollar síntomas.

## DIAGNÓSTICO

Un incremento de las proteínas totales en el suero del paciente constituye el dato de alarma en una analítica rutinaria y llevaría a la realización de un protei-nograma para identificar la proteína monoclonal.

Tras su identificación y confirmación en un segundo análisis, se debe realizar un aspirado de médula ósea para ver la infiltración por células plasmáticas y, lo que es más relevante, demostrar que el paciente no presenta ningún evento que defina el MM (anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas, pero tampoco biomarcadores de riesgo inminente de su desarrollo).

## PRONÓSTICO

El pronóstico del MM asintomático viene marcado por la correcta evaluación del riesgo que tenga cada paciente de desarrollar un MM activo: el futuro es bastante predecible si se evalúa bien dicho riesgo.

El Grupo internacional de Mieloma acaba de desarrollar un modelo sencillo para identificar el riesgo de desarrollar un MM activo, que tiene cada paciente con MM asintomático.

Se trata del modelo 2/20/20 y hace referencia a que si un paciente presenta dos o más de tres factores definidos (proteína monoclonal  $\geq 2$  g/dL, infiltración en médula ósea de  $\geq 20\%$  y/o ratio de cadenas ligeras libres en suero  $\geq 20$ ), el riesgo de progresar a MM activo es cercano al 50% a dos años. Por el contrario, si sólo presenta un factor, el riesgo es mucho menor, del 18% a dos años, y si no presenta ninguno, el riesgo es del 6% a dos años.

Teniendo en cuenta este modelo, accesible para cualquier hospital, el pronóstico de los pacientes con MM asintomático es bastante predecible y tanto su manejo como la información para el paciente deberán estar basados en dicho riesgo.

## TRATAMIENTO



Aunque no hay ningún tratamiento específico aprobado para los pacientes con MM asintomático, existe una evidencia muy consolidada en torno al tratamiento precoz en aquellos casos con alto riesgo de progresar a MM activo.

Se sabe que el tratamiento precoz con lenalidomida y dexametasona no sólo retrasa la progresión a MM activo, sino que también alarga la supervivencia de los pacientes.

En este campo, el Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA) ha sido pionero y está investigando si se podría llegar a curar la enfermedad (y no solo retrasarla) con un tratamiento más intenso de los pacientes con MM asintomático.

En el caso del MM asintomático sin riesgo alto de desarrollar un MM activo, es fundamental hacer un buen seguimiento de estos pacientes y transmitirles tranquilidad.

## CALIDAD DE VIDA



Desafortunadamente, no hay estudios de calidad de vida en pacientes con MM asintomático.

Los ensayos clínicos publicados hasta ahora no recogen la calidad de vida, lo cual es un error relevante, aunque de una manera indirecta, el perfil de toxicidad ha sido aceptable y los pacientes suelen transmitir una opinión positiva.

Por otro lado, tampoco se conoce la calidad de vida de los pacientes con MM asintomático que reciben tratamiento, a los que se les informa del riesgo alto de progresar a MM activo, con la potencial angustia que ello les genera.

Por ello, los estudios de calidad de vida pendientes en este grupo de población deben ir doblemente dirigidos a los pacientes que entran en ensayos clínicos y reciben un tratamiento precoz y a los pacientes a los que se les diagnostica e informa del riesgo que tienen de desarrollar MM activo, pero sin ninguna intervención precoz.



Carmen  
Martínez Muñoz

Hospital Clínic (Barcelona)  
Grupo Español de Linfomas y  
Trasplantes de Médula Ósea  
(GELTAMO)



## LINFOMA DE HODGKIN

“ Se ha confirmado  
el importantísimo valor  
pronóstico que tiene  
la respuesta temprana  
a la quimioterapia  
medida por PET ”



## DEFINICIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es un linfoma de células B caracterizado por una peculiar composición celular que incluye menos del 1% de células tumorales (células Reed-Sternberg y sus variantes) junto con una población de células no-tumorales inflamatorias muy diversas. Existen dos tipos histológicos: el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular, este último mucho más infrecuente.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El LH supone el 10% de todos los linfomas y su incidencia en la Unión Europea se estima en 2,2 y una mortalidad de 0,7 individuos/100.000 habitantes y año. En nuestro medio presenta una distribución bimodal, con un pico en jóvenes adultos (alrededor de los 20 años) y otro en edad más avanzada (alrededor de los 65 años).

## PREVENCIÓN

Hasta la fecha no existen métodos de prevención de su aparición, ya que no se conocen factores que causen directamente la enfermedad y que sean prevenibles.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LH se basa en la realización de una biopsia ganglionar. Si bien a lo largo de los años se han ido describiendo diversas alteraciones genéticas y moleculares que contribuyen a la patogénesis del LH, hasta la fecha ninguno de estos hallazgos ha tenido un impacto relevante sobre la toma de decisiones terapéuticas.

## PRONÓSTICO

Se ha confirmado, a través de diversos ensayos clínicos, el importantísimo valor pronóstico que tiene la respuesta temprana a la quimioterapia medida por tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas inglesas). La PET realizada tras dos ciclos de tratamiento nos ha permitido diseñar los modernos protocolos terapéuticos adaptados al riesgo.

La cuantificación del ADN circulante tumoral podría ser una herramienta de utilidad en la identificación de pacientes con mala respuesta al tratamiento y candidatos a otras estrategias terapéuticas (aún no incorporado a la práctica clínica habitual).

## TRATAMIENTO

Se ha consolidado el uso de los nuevos fármacos aprobados en los últimos años (brentuximab vedotina y nivolumab). En el caso de brentuximab, además de tratamiento para la recaída tras un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH), sus indicaciones se han ampliado a la prevención de la recaída tras TPH autólogo y al tratamiento en combinación con quimioterapia de los pacientes de nuevo diagnóstico en estadios avanzados.



Por su parte, nivolumab se ha incorporado plenamente al algoritmo terapéutico de pacientes con LH en recaída o refractario a los tratamientos estándares.

Los avances recientes en estudios moleculares y genéticos han demostrado que el ADN circulante tumoral y la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en células tumorales, son biomarcadores prometedores para guiar la selección del tratamiento o los algoritmos de tratamiento adaptados a la respuesta con el objetivo de lograr resultados favorables a largo plazo. Estos hallazgos deben validarse aún prospectivamente en ensayos clínicos.

Recientemente, se han comunicado resultados muy esperanzadores con la terapia de células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor*) dirigidas al antígeno CD30 expresado por células tumorales del LH para pacientes en recaída o refractarios a los tratamientos convencionales. Este tratamiento se encuentra aún en fase experimental.

Se ha consolidado el concepto de “terapia adaptada al riesgo” con la finalidad de minimizar en lo posible los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia en los largos supervivientes.

Asimismo, las guías clínicas actuales recogen las diferentes medidas de prevención y diagnóstico temprano de las complicaciones a largo plazo en estos pacientes.



Miguel Ángel  
Canales Albendea

Hospital Universitario La Paz  
(Madrid)

Grupo Español de Linfomas  
y Trasplante Autólogo  
de Médula Ósea (GELTAMO)



## LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO

“ El incremento de supervivencia de los linfomas agresivos hace que, cada vez más, se tenga en cuenta la calidad de vida en la evaluación de resultados de los diferentes estudios ”





## DEFINICIÓN

Bajo el epígrafe de linfomas no Hodgkin (LNH) agresivos se incluye un grupo muy heterogéneo de procesos que se caracterizan por su rápida progresión y evolución, lo que conlleva la necesidad inmediata de iniciar tratamiento tras su diagnóstico.

Como paradigma de este tipo de linfomas, dentro de los linfomas de células B, está el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), si bien otros linfomas de línea B, como el linfoma de células del manto, tienen también un comportamiento clínico agresivo.

Por otro lado, existen linfomas de células T, y más concretamente el subgrupo de linfomas no Hodgkin T periféricos, que también son considerados LNH agresivos.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El LBDCG es el subtipo de LNH más frecuente, representando aproximadamente el 30-40% de todos los linfomas.

Su incidencia en países occidentales es de 5-6 casos / 100.000 habitantes y año y la mediana de edad al diagnóstico va de 65 a 69 años.

El linfoma de células del manto, por el contrario, solo representa el 6% de todos los linfomas B, mientras que los linfomas T tan solo representan el 10-15% de todos los linfomas, siendo el grupo más frecuente el de los LNH T periféricos.

De forma global, el LNH afecta a 1 de cada 41 hombres y a 1 de cada 52 mujeres, y este riesgo se ve incrementado en personas de edad avanzada.

## PREVENCIÓN

Aunque existen determinados factores de riesgo que pueden predisponer a la aparición de un linfoma (edad avanzada, sexo masculino, inmunosupresión, exposición a radiaciones ionizantes, sobrepeso, etc.), no existe ninguna medida concreta para su prevención, ya que la mayoría de los pacientes no tienen factores de riesgo que se puedan prevenir.

En general, se recomienda mantener hábitos de vida saludables como medida general para disminuir el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer.

## DIAGNÓSTICO

Se trata de una de las áreas en las que mayor conocimiento se ha generado en los últimos años.

Por un lado, hoy se sabe que el LBDCG no es una entidad única, sino que engloba un grupo heterogéneo de procesos en base a su comportamiento clínico, evolución y pronóstico y, en consecuencia, diferente respuesta al tratamiento convencional. Hasta ahora, la diferenciación entre LBDCG de tipo centro germinal (CGB) o de tipo activado (ABC), bien por técnicas moleculares o por inmunohistoquímica, no tenía implicaciones terapéuticas. En 2018 se publican 2 estudios que identifican diferentes subgrupos genéticos de LBDCG, dando así lugar a una nueva clasificación molecular del LBDCG. Además de su diferente pronóstico, cada subtipo molecular tiene mecanismos patogénicos distintos y, en consecuencia, sería más susceptible de incorporar a su tratamiento nuevos fármacos dirigidos a dianas terapéuticas específicas y avanzar así hacia un tratamiento más personalizado.

Por otro lado, La determinación del ADN tumoral circulante (biopsia líquida) no solo tiene implicaciones diagnósticas, sino también pronósticas y terapéuticas, al permitir la identificación de características moleculares únicas que podrían emplearse para definir el tratamiento óptimo.

## PRONÓSTICO

Tradicionalmente, en el pronóstico del LBDCG se han considerado variables clínicas agrupadas en diferentes índices pronósticos, capaces de discriminar grupos de pacientes con riesgo diferente. Esta variabilidad clínica no es más que la expresión de una enorme variabilidad biológica y así se han intentado identificar subgrupos de peor pronóstico atendiendo a determinadas características biológicas, como la célula de origen (LBDCG tipo ABC) o reordenamientos de MYC y BCL2/BCL6 (linfomas *doble hit*). En este último grupo de pacientes, un estudio reciente define mejor el pronóstico dependiendo del tipo de reordenamiento de MYC, de modo que en el futuro será importante identificar, en la práctica clínica, a este subgrupo de pacientes de alto riesgo para poder ofrecerles una estrategia terapéutica apropiada.

Además, la nueva clasificación molecular es un paso importante hacia la mejor estratificación pronóstica del LBDCG.

## TRATAMIENTO

La combinación de rituximab con CHOP (R-CHOP) sigue siendo el estándar de tratamiento de primera línea en pacientes con LBDCG. Ninguna de las estrategias terapéuticas estudiadas ha conseguido mejorar los resultados.

Además, en línea con el concepto de tratamiento personalizado, un estudio reciente en pacientes de bajo riesgo demuestra que la administración de 4 ciclos CHOP + 6 dosis de rituximab, en aquellos casos con LBDCG de pronóstico favorable, consigue resultados similares a los obtenidos tras la administración de 6 ciclos R-CHOP, con reducción significativa de la toxicidad.

En el tratamiento de primera línea, está pendiente la publicación de los resultados de un estudio en el que R-CHOP se ha comparado con la combinación

de R-CHP + polatuzumab vedotina, un anticuerpo anti-CD79b que ha conseguido mejorar los resultados frente a quimioterapia convencional en pacientes con LBDCG en recaída.

Un 30-40% de pacientes con LBDCG no se curan con R-CHOP. Hasta ahora, las alternativas terapéuticas eran muy limitadas en este grupo de población.

El desarrollo de la inmunoterapia, con la aparición de la terapia CART y los anticuerpos biespecíficos, representa una alternativa eficaz para pacientes con opciones terapéuticas muy limitadas a día de hoy.

La introducción de la terapia CART ha supuesto un cambio notable en el pronóstico de estos pacientes. Hasta el momento, los diferentes estudios han demostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes con LBDCG refractario o en recaída se benefician de esta terapia. A día de hoy, es clave la adecuada elección de pacientes que pueden beneficiarse de la misma, así como el correcto manejo de los efectos secundarios asociados a este tratamiento, lo que exige su administración en centros con experiencia en el tratamiento de pacientes complejos en los que exista una unidad multidisciplinar específica.

Además, los anticuerpos biespecíficos, con un fundamento teórico similar al de la terapia CART, pero con ventajas importantes respecto a esta (disponibilidad inmediata y menor toxicidad), están consiguiendo resultados preliminares alentadores en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída.

Por su parte, la combinación de quimioterapia (CHP) con brentuximab vedotina, un anticuerpo monoclonal anti-CD30 unido a un agente citotóxico (MMAE), ha conseguido mejorar los resultados frente a la quimioterapia tradicional (CHOP) en linfomas T periféricos que expresan el antígeno CD30. El desarrollo farmacológico para este subgrupo de linfomas venía siendo muy limitado.





El incremento de supervivencia de los linfomas agresivos hace que, cada vez más, se tenga en cuenta la calidad de vida en la evaluación de resultados de los diferentes estudios.

Una reciente revisión centrada en largos supervivientes con linfomas agresivos demuestra que, a largo plazo, tanto la calidad de vida global como el bienestar físico y social mejoran de forma considerable, siendo incluso comparables a los de la población general, aunque otros estudios sugieren que hasta el 20% de pacientes con linfoma ven afectada su calidad de vida. Por el contrario, tanto el ámbito cognitivo como el emocional pueden verse más comprometidos y, en este sentido, el temor a la recaída es una de las mayores preocupaciones.

En relación a la calidad de vida será necesario incorporar la medición de los resultados en salud a través de la percepción y los datos que el paciente aporta. Estos datos permitirán obtener Información importante para el paciente, recoger aquellos aspectos subjetivos que el médico no puede captar y aportar datos adicionales a los parámetros clínicos habituales de efectividad, toxicidad y seguridad en la evaluación de determinados tratamientos, lo que va a ser fundamental en el manejo de los linfomas agresivos si se tiene en cuenta la incorporación de terapias dirigidas y de la inmunoterapia.



Armando  
López-Guillermo

Hospital Clínic (Barcelona)  
Grupo Español de Linfomas y  
Trasplantes de Médula Ósea  
(GELTAMO)



# LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE

“ A corto plazo, dispondremos  
de tratamientos muy  
eficaces que no impliquen  
quimioterapia ”



## DEFINICIÓN

El linfoma no Hodgkin folicular y otros linfomas indolentes son tumores malignos que se originan en las células linfoides y que suelen afectar a los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea. Se consideran “indolentes” o de “bajo grado de malignidad” porque presentan un curso clínico poco agresivo. Sin embargo, todos ellos tienen un cierto riesgo de transformación histológica, esto es, de convertirse en linfomas agresivos. Aunque con características comunes, existen muchos tipos de linfomas indolentes, biológica y clínicamente distintos entre sí, de los cuales el más frecuente es el linfoma folicular.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Según datos de GLOBOCAN, los linfomas no Hodgkin representan un 2,9% de todos los cánceres en España, lo que supone 7.800 nuevos casos por año. El grupo de linfomas indolentes, según datos del Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea (GELTAMO) supone alrededor de la tercera parte de ellos.

## PREVENCIÓN

No ha habido avances sustanciales en este campo.

## DIAGNÓSTICO

Su diagnóstico sigue basado en la biopsia ganglionar o de otro tejido. Los estudios genéticos, particularmente del perfil mutacional, se han desarrollado enormemente, pero no son aplicables todavía en la práctica clínica. Con todo, algunas mutaciones pueden ser importantes para el diagnóstico en subtipos específicos (por ejemplo, la mutación MYD88 en linfoma linfoplasmocítico).

## PRONÓSTICO

El pronóstico, globalmente es favorable, con una mediana de supervivencia que alcanza los 20 años en los pacientes con linfoma folicular. Sin embargo, la mayoría de estos linfomas siguen siendo incurables, en el sentido de que siempre existe riesgo de recaída.

Asimismo, se han incorporado datos biológicos a los índices pronósticos, aunque su uso en la práctica no se ha extendido. Por último, se ha hecho hincapié en que la recaída precoz y la transformación histológica a un linfoma agresivo son las situaciones más desfavorables a día de hoy, para las cuales necesitamos nuevos tratamientos más eficaces.



## TRATAMIENTO



El tratamiento de los linfomas indolentes se basa en la inmuno-quimioterapia, con la que se obtienen resultados bastante satisfactorios. En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios con nuevos fármacos, entre ellos, anticuerpos monoclonales, fármacos inmuno-moduladores y moléculas pequeñas con efecto diana, de manera que parece realista pensar que, a corto plazo, dispondremos de tratamientos muy eficaces que no impliquen quimioterapia. A día de hoy, nuevos tratamientos, como los CAR-T, son puramente experimentales en estos linfomas.

## CALIDAD DE VIDA



Salvo en las fases de tratamiento activo, la calidad de vida de los pacientes con linfomas indolentes es buena, en general, sin grandes diferencias respecto a la población general.



María Diez Campelo

Hospital Universitario  
de Salamanca

Grupo Español de Síndromes  
Mielodisplásicos (GESMD)



# SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

“ El 80% de los SMD  
se produce en personas  
mayores de 60 años ”



## DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética que causan citopenias, dishemopoyesis y riesgo aumentado de padecer leucemia mieloide aguda (LMA).

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Los SMD afectan, fundamentalmente, a pacientes de edad avanzada. El Registro Español de SMD (RESMD) sitúa la mediana de edad en 75 años. El 80% de los casos se produce en personas mayores de 60 y, en los próximos años, se espera un aumento, tanto en su incidencia (3-4 casos por 100.000 habitantes/año) como en su prevalencia, debido al envejecimiento poblacional y al incremento de la frecuencia de los tratamientos antineoplásicos.

## PREVENCIÓN

Aunque no ha habido avances en los últimos años, se intenta establecer la relación entre la presencia de hematopoyesis clonal y el riesgo de desarrollar hemopatías mieloides. No obstante, los mecanismos y el aumento del riesgo no están del todo claros.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el estudio de la sangre periférica y la médula ósea, identificando las citopenias, la dishemopoyesis, el recuento de blastos y las alteraciones citogenéticas. Es obligado descartar causas no clonales que pueden dar origen a citopenias y/o displasia morfológica. La presencia de mutaciones somáticas puede ser de utilidad en la confirmación diagnóstica, especialmente en pacientes con SMD de bajo riesgo, donde se han incorporado ya en la clasificación diagnóstica (Organización Mundial de la Salud, 2016).

## PRONÓSTICO

En la estratificación pronóstica de los SMD se utiliza el sistema IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System), además de variables relativas a la situación basal del paciente. Las variables incluidas en el IPSS-R son: número e intensidad de las citopenias, recuento de blastos y cariotipo convencional. Se está intentando mejorar la estratificación pronóstica con la incorporación de mutaciones somáticas, pero esta aproximación está todavía en desarrollo debido a la heterogeneidad de esta enfermedad.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los SMD se dirige a mejorar las citopenias, prolongar la supervivencia y retrasar su evolución hacia una leucemia aguda. Los SMD de bajo riesgo se tratan con factores estimulantes de la hematopoyesis con resultados satisfactorios. Para el tratamiento de la anemia dependiente de transfusiones, luspatercept, una molécula que bloquea la vía de TGF- $\beta$ , ha demostrado que disminuye las necesidades de transfusiones en pacientes con sideroblastos en anillo. Numerosos fármacos se están testando en ensayos clínicos para mejorar la anemia en los SMD de bajo riesgo.



En los SMD de alto riesgo, la azacitidina sigue siendo el tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes. Se sigue buscando mejorar su eficacia con la asociación de nuevos fármacos (pevonedistat es el más avanzado), así como el pronóstico, cuando se produce el fracaso con azacitidina, con la adición o inicio de nuevas moléculas de mecanismos de acción variados.

Las mutaciones somáticas pueden orientar el tratamiento de estos pacientes (la presencia de la mutación SF3B1 identifica a los pacientes respondedores a lus-patercept) e identificar dianas terapéuticas. Se están probando, con resultados preliminares prometedores, fármacos contra IDH1, IDH2 o TP53.

La calidad de vida de los pacientes con SMD se ve deteriorada, por lo que mejorarla es uno de los objetivos del tratamiento.

Se debe evaluar el estado general, incluyendo la calidad de vida relacionada con la salud, en el momento del diagnóstico y por medio de herramientas estandarizadas.

También hay que analizar la calidad de vida relacionada con la salud de forma anual y cada vez que se produzca un cambio evolutivo o se evalúe la respuesta terapéutica. En España, por su sencillez, se recomienda el uso de la escala EQ-5D-5L.



Ramón García Sanz

Hospital Universitario  
de Salamanca

Grupo Español de Mieloma  
(GEM-PETHEMA)



# MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

“ Aunque no se puede prevenir,  
podemos identificar a posibles  
pacientes y anticipar  
el tratamiento ”



## DEFINICIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una gammapatía monoclonal IgM provocada por la presencia de linfocitos B monoclonales en la medula ósea y, posiblemente, en otros órganos linfoides.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La MW es poco frecuente. En España ronda los 3,1 casos por millón de habitantes y año, es decir, alrededor de 150 casos anuales, con una prevalencia de unos 1.800 casos en nuestro país. No obstante, su aumento paulatino con la edad hace que llegue a casi 30 casos por millón de habitantes y año a los 80 años. Representa el 3% de todas las gammapatías monoclonales (el 17% de las gammapatías IgM), el 2% de los linfomas y el 6% de los síndromes linfoproliferativos -B leucémicos SLP-B).

## PREVENCIÓN

Afecta sobre todo a pacientes de edad avanzada (mediana de edad: 71 años) y es más habitual en varones (el 70% del total de casos) de raza blanca. Es 3-4 veces más frecuente en personas con virus de la hepatitis C y 20 veces más frecuente en familiares de pacientes ya diagnosticados.

No se puede prevenir, pero se puede trabajar en detectar pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto tipo IgM en estudios de escrutinio poblacional y vigilarlos, con mayor o menor intensidad, según sus factores de riesgo, y así anticipar el tratamiento en la medida de lo posible.

## DIAGNÓSTICO

La MW se diagnostica con facilidad observando el componente M en la protei-nograma y realizando una biopsia ósea. En el estudio medular, el inmunofenotipo es de gran ayuda, al igual que la detección de los cambios genéticos que pueden producirse al diagnóstico y en la progresión (evolución clonal), de modo que van apareciendo subclones cada vez más proliferativos, menos secretores y más resistentes al tratamiento.

El primer evento oncogénico sería la aparición de la mutación MYD88 L265P en una célula con reordenamiento e hipermutación somática de los genes IgH, pero incapaz de llevar a cabo el cambio de clase. Sobre ella se van acumulando mutaciones en genes como: CXCR4 (40%), CD79B (8%), HIST1H1E (7%), MYBB-P1A (5%), ARID1A (3%) y HIST1H1B (3%).

## PRONÓSTICO

Se mantienen los factores pronósticos adversos convencionales: anemia, trom-bopenia, elevado componente M, B2M alta y edad avanzada.

Las mutaciones parecen condicionar la respuesta al tratamiento, de modo que los MYD88 no mutados parecen tener peor pronóstico. Por su parte, el CXCR4 mutado tiene peor respuesta a ibrutinib, pero no está claro que tenga peor pronóstico.

Los pacientes con mutaciones CD79b presentan mayor riesgo de evolución a linfomas agresivos.



## TRATAMIENTO



El tratamiento en primera línea se lleva a cabo con inmuno-quimioterapia o con ibrutinib, preferiblemente asociado a anti-CD20. En segunda línea, el estándar son los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK por sus siglas inglesas), esencialmente, ibrutinib, aunque ya han llegado los inhibidores de la BTK de segunda generación (acalabrutinib y zanubrutinib), que parecen presentar menos efectos secundarios.

Por otra parte, se están observando resistencias a ibrutinib debidas a mutaciones en el gen de la BTK y a carencia de la mutación MYD88.

Además, es posible que la presencia de mutaciones en CXCR4 se beneficien más del uso de inhibidores de proteasomas.

A diferencia del linfoma folicular, el tratamiento de mantenimiento con rituximab no aporta beneficios.

## CALIDAD DE VIDA



Según los resultados reportados por los pacientes en el Patient Reported Outcomes (PROs por sus siglas inglesas), ibrutinib ha demostrado beneficios en la calidad de vida respecto a otras alternativas.



Juan Carlos  
Hernández Boluda

Hospital Clínico Universitario  
de Valencia

Grupo Español de Enfermedades  
Mieloproliferativas Filadelfia  
Negativas (GEMFIN)



# MIELOFIBROSIS PRIMARIA

“ Las técnicas de secuenciación  
genética masiva han  
permitido el desarrollo de  
mejores modelos pronósticos  
para los pacientes con MP ”



## DEFINICIÓN

La mielofibrosis primaria (MP) es una enfermedad maligna que se engloba dentro del grupo de las neoplasias mieloproliferativas crónicas, junto con la policitemia vera y la trombocitemia esencial, entre otras.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La información disponible a este respecto es muy limitada. Se estima que la incidencia anual de MP es de alrededor de 0,5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, siendo mayor en hombres que en mujeres. Por otra parte, la introducción de la forma prefibrótica de la MP en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016, puede haber incrementado la incidencia de esta enfermedad.

## PREVENCIÓN

No se ha producido ningún avance específico en este campo.

## DIAGNÓSTICO



Destaca la incorporación de la ultrasecuenciación, que permite identificar con mayor precisión y sensibilidad la presencia de mutaciones en los genes conductores o *drivers* de la MP (genes JAK2, CALR y MPL).

## PRONÓSTICO



La progresiva introducción de las técnicas de secuenciación genética masiva (*next generation sequencing*, NGS) ha permitido el desarrollo de mejores modelos pronósticos para los pacientes con MP. Entre los más destacables se encuentra el MIPSS70 (*Mutation-enhanced International Prognosis Score System for Primary Myelofibrosis Aged 70 years or less*; Guglielmelli y cols., JCO 2018) y la clasificación pronóstica individualizada del grupo inglés (Grinfeld y cols., NEJM 2018). Esta información es particularmente útil para seleccionar a los pacientes candidatos a trasplante.

Por otro lado, recientemente se ha diseñado un modelo pronóstico para anticipar los resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en pacientes con MP (*MTSS: Myelofibrosis Transplant Scoring System*, Gagelmann y cols., Blood 2019).



## TRATAMIENTO

En agosto de 2019, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el fedratinib (inhibidor selectivo de JAK2) para su uso en pacientes adultos con MP de riesgo intermedio-2 o alto. Otros fármacos con mecanismo de acción similar (pacritinib, momelotinib) están en fases avanzadas de desarrollo clínico, con expectativas de ser aprobados en plazo breve.

Asimismo, existen numerosos ensayos clínicos en curso que evalúan la eficacia y tolerabilidad de ruxolitinib en combinación con distintos agentes terapéuticos.

## CALIDAD DE VIDA

No se ha producido ningún avance específico en este campo.



Manuel Pérez Encinas

Complejo Hospitalario  
Universitario de Santiago (CHUS)  
Grupo Español de Enfermedades  
Mieloproliferativas Filadelfia  
Negativas (GEMFIN)



## POLICITEMIA VERA

“ Las últimas novedades farmacológicas permiten hacer una medicina más personalizada en el tratamiento de la PV ”



## DEFINICIÓN

La policitemia vera (PV) es una neoplasia de la sangre enmarcada en el grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas y caracterizada por una producción aumentada e inapropiada de los glóbulos rojos.

En la mayoría de los casos también hay una proliferación aumentada de los granulocitos y megacariocitos.

Prácticamente todos los pacientes tienen una mutación somática en el gen JAK2, denominada JAK2V617F, que causa la mieloproliferación excesiva.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

No existen registros epidemiológicos en España para las neoplasias mieloproliferativas y el registro del Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GEMFIN), que no es epidemiológico, incluye cerca de 2.000 pacientes con PV.

Seguramente, este registro solo incluye una pequeña parte del total de casos de España, pero es muy útil para conocer cómo se maneja a estos pacientes en nuestro país.

Sin embargo, se estima que la incidencia de esta enfermedad es similar a la de otros países de nuestro entorno, situada en 0,84 casos por 100.000 habitantes y año, lo que supone unos 380 casos nuevos al año en España.

En el registro de GEMFIN, la edad media al diagnóstico es de 68 años y la mediana de supervivencia es de casi 20 años.

Aunque la supervivencia de los pacientes con PV está algo acortada respecto a la de la población general, la expectativa de vida después del diagnóstico es de muchos años, por lo que es una patología relativamente frecuente en la consulta del hematólogo.

## PREVENCIÓN

Se conoce muy bien la patogenia de la enfermedad, pero es desconocida la causa primaria y no hay medidas preventivas para evitar que aparezca. Sin embargo, la enfermedad se diagnostica cada vez más en fases más precoces, antes de que cause síntomas.

El diagnóstico precoz es muy importante, pues permite tomar medidas para prevenir las complicaciones tromboticas características de esta la PV.

## DIAGNÓSTICO

La PV se sospecha cuando hay valores altos de hemoglobina (Hb) o hematocrito (Hto) en la analítica, y se confirma con estudios genéticos y con una biopsia de la médula ósea.

La última actualización de los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud ha bajado el valor de Hb y Hto necesarios para considerar la posibilidad diagnóstica de PV a más de 16 ó 16,5 g/dl de Hb, y más de 48-49% de Hto. Esto es importante ya que permite diagnosticar la enfermedad en fases más precoces. Sin embargo, representa un reto para el sistema sanitario, pues la mayoría de las personas con estos valores analíticos no tienen una PV.

En este sentido, los laboratorios clínicos están desarrollando algoritmos que combinan varios datos analíticos para seleccionar a aquellos pacientes con más probabilidad de tener una PV. Estos algoritmos generan alertas para indicar a los médicos la necesidad de remitir a estos pacientes a la consulta del hematólogo.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con PV está mejorando debido a un diagnóstico cada vez más precoz y al uso de terapias más seguras; a pesar de ello, no existen todavía tratamientos curativos.

Muchos pacientes van a padecer algún problema trombotico y, en algunos casos, la enfermedad se va a transformar en una mielofibrosis o en una leucemia aguda.



## TRATAMIENTO

Estos problemas comprometen tanto la calidad de vida como la supervivencia de los pacientes con PV.

El tratamiento de la PV se basa en la prevención de la trombosis; para ello, se educa a los pacientes en la importancia de las medidas generales de salud cardiovascular y se suele indicar también algún tratamiento antiagregante o anticoagulante.

Es importante reducir el volumen de sangre que se fabrica en exceso, algo que en algunos casos se consigue con flebotomías (sangrías).

En la mayoría de los casos, se hace necesario prescribir tratamientos farmacológicos denominados "citorreductores".

En los últimos años, se han producido avances terapéuticos muy notables con la aparición de los fármacos que inhiben la tirosina cinasa JAK2 y los interferones.

Estos fármacos se han incorporado rápidamente al tratamiento de la PV y, junto con los tratamientos tradicionales, permiten hacer una medicina más personalizada.

Todavía está por ver si estos nuevos fármacos pueden modificar la historia natural de la enfermedad, al mismo tiempo que otros muchos fármacos que están en fase de investigación.

## CALIDAD DE VIDA

La trombosis es la principal complicación de esta enfermedad, no obstante, los pacientes suelen padecer otros síntomas de importancia, como el prurito, que comprometen la calidad de vida del paciente.

A día de hoy, se busca aliviar todos los síntomas en su conjunto para conseguir una mejora en la calidad de vida de los pacientes.



José Valentín  
García Gutiérrez

Hospital Universitario  
Ramón y Cajal (Madrid)  
Grupo Español de Enfermedades  
Mieloproliferativas Filadelfia  
Negativas (GEMFIN)



## TROMBOCIPEMIA ESENCIAL

“ La principal novedad pronóstica es la inclusión del marcador molecular JAK2 como uno de los factores de mayor relevancia que predispone a episodios de trombosis ”



## DEFINICIÓN

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa Ph-negativa (NMP Ph -) caracterizada por trombocitosis persistente e hiperplasia megacariocítica con tendencia a presentar complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas, así como una eventual progresión a mielofibrosis y/o leucemias agudas.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La incidencia se estima entre 0,6 y 2,5 casos por 100.000 habitantes y año. En nuestro medio es la NMP Ph - más frecuente.

## PREVENCIÓN

No existen actualmente estrategias para la prevención de esta enfermedad.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad requiere persistencia de trombocitosis ( $>450.000 \times 10^9/L$ ) con biopsia de médula ósea compatible y exclusión de otras NMP, así como la detección de una de las mutaciones denominadas 'driver'. En ausencia de mutaciones 'driver', será necesario descartar otras causas de trombocitosis reactivas. La principal novedad de los últimos años es la incorporación de la mutación del gen de la CALR como criterio diagnóstico mayor, sumándose así al resto de mutaciones 'driver' (JAK2 y MPL). De igual forma, existe consenso sobre la utilidad del estudio de otras mutaciones somáticas (ASXL1, EZH2, IDH1/IDH2 y SRSF2) -si no da positiva ninguna de las mutaciones 'driver'- para confirmar la naturaleza clonal de la enfermedad.

## PRONÓSTICO

Durante los últimos años, se ha consolidado el índice pronóstico IPSE-Trombosis para calcular el riesgo de que los pacientes sufran eventos cardiovasculares. El cálculo de este índice es fundamental, pues de ello dependerá la actitud terapéutica. La principal novedad es la inclusión del marcador molecular JAK2 como uno de los factores de mayor relevancia que predispone a episodios de trombosis.

Recientemente se ha publicado un nuevo índice pronóstico basado en el perfil mutacional y anomalías cromosómicas de los pacientes afectados de NMP, entre las que se incluye la TE. Dicho índice parece aportar información sobre la posibilidad de progresión de la enfermedad a fases avanzadas y supervivencia global. Sin embargo, es importante conocer que estas técnicas no están disponibles en todos los centros y que, a día de hoy, no existen recomendaciones terapéuticas condicionadas por los resultados de estos estudios.

## TRATAMIENTO



El tratamiento actual de esta enfermedad continúa teniendo el siguiente objetivo principal: evitar eventos cardiovasculares y mejorar los síntomas de dichos eventos en caso de que existan finalmente. Los pilares fundamentales son tres: la necesidad o no de antiagregación; citorreducción en función del riesgo cardiovascular (según índice IPSET-trombosis); y/o presencia de síntomas. En caso de precisar citorreducción, el tratamiento con hidroxiurea sigue siendo la recomendación para la mayoría de pacientes. Sin embargo, diferentes estudios recientes han arrojado evidencia del beneficio de interferón alfa 2a pegilado, tanto en primera línea como tras fallo a hidroxiurea. Esto ha traído consigo el posicionamiento de este medicamento como una opción adecuada en pacientes de nuevo diagnóstico, por parte del panel de expertos de la European Leukemia NET. Esta opción es de particular interés en pacientes jóvenes y/o con deseos de gestación.

## CALIDAD DE VIDA



No existe novedad importante a señalar en los últimos años en cuanto a calidad de vida.



Carlos  
Fernández Larrea

Hospital Clínic (Barcelona)  
Grupo Español de Mieloma  
(GEM-PETHEMA)



## AMILOIDOSIS PRIMARIA

“ Una de las estrategias más valiosas es el diagnóstico precoz, que contempla la investigación activa de síntomas y alteraciones de laboratorio durante el seguimiento de pacientes asintomáticos ”



## DEFINICIÓN

La amiloidosis es un trastorno de plegamiento incorrecto de las proteínas, lo que produce un depósito de las mismas con daño en los órganos, especialmente riñón y corazón. Existen muchas proteínas diferentes relacionadas con la amiloidosis y la tipología más común de esta enfermedad se denomina amiloidosis primaria o amiloidosis AL. Está causada por el depósito de cadenas ligeras de la inmunoglobulina, producidas por células plasmáticas malignas en la médula ósea.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Se desconoce la prevalencia en nuestro país, pero la incidencia en estudios de Estados Unidos se estima en un paciente por cada 100.000 habitantes y año, lo que equivaldría a cerca de 450 casos al año en España.

## PREVENCIÓN

Desgraciadamente, no existe evidencia científica en la etiología de este cáncer hematológico como para poder prevenirlo.

## DIAGNÓSTICO



Una de las estrategias más valiosas frente a la amiloidosis primaria es el diagnóstico precoz, que contempla la investigación activa de síntomas y alteraciones de laboratorio relacionadas con la amiloidosis durante el seguimiento de pacientes con gammopatías asintomáticas.

El diagnóstico precoz en pacientes asintomáticos se basa en la utilización de biomarcadores cardiacos y en la presencia de albúmina en orina.

Han aparecido nuevas herramientas en el diagnóstico de las diferentes formas de amiloidosis, como el estudio de espectrometría de masas de la proteína amiloide o técnicas de imagen como la resonancia magnética cardiaca y la gammagrafía.

## PRONÓSTICO



El pronóstico de los pacientes ha mejorado gracias a la estricta selección que se viene haciendo de aquellos que pueden recibir quimioterapia intensiva seguida de un trasplante autólogo de médula ósea.

La evaluación del compromiso cardiaco con técnicas de imagen y biomarcadores ha cambiado tanto la clasificación pronóstica como los criterios de respuesta de la enfermedad.

Existen datos del pronóstico de los pacientes con ciertas alteraciones genéticas en las células plasmáticas según el tratamiento administrado.

Son prometedoras las técnicas de medición de enfermedad mínima residual (EMR) en médula ósea y posiblemente en suero, tras la respuesta inicial. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con afección cardiaca grave sigue siendo muy adverso.





## TRATAMIENTO



Además de la quimioterapia intensiva seguida de trasplante autólogo de médula ósea, se dispone de otros tratamientos menos agresivos, pero muy efectivos, administrados como terapia inicial para aquellos pacientes no candidatos a trasplante o en segunda línea de tratamiento.

La incorporación de bortezomib (inhibidor del proteasoma) desde la primera línea de tratamiento ha cambiado el abordaje de este cáncer hematológico.

Más recientemente, daratumumab (anticuerpo monoclonal contra las células plasmáticas) se ha mostrado muy efectivo y seguro en pacientes con amiloidosis primaria.

Lamentablemente, sigue sin haber fármacos con eficacia comprobada para eliminar el amiloide que ya se ha formado.

## CALIDAD DE VIDA



La calidad de vida de los pacientes con amiloidosis primaria depende fundamentalmente del órgano (u órganos) afectado y de la gravedad de dicha situación. Se ve muy alterada en pacientes con afección cardíaca, pues limita las actividades de la vida diaria. Otras formas permiten llevar una vida normal con poca sintomatología, al menos inicialmente.



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

Fundación Española de  
Hematología y Hemoterapia