



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

# INFORME

# AVANCES

# EN CÁNCER

# HEMATOLÓGICO

ACTUALIZACIÓN 2023

**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

## LEUCEMIA LIFOCÍTICA CRÓNICA

Carolina Moreno Atanasio

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

José Valentín García Gutiérrez

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Ana Torrent Catarineu

## LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Josefina Serrano López

## MIELOMA MÚLTIPLE

Enrique Ocio San Miguel

## MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO O QUIESCENTE

María Victoria Mateos Manteca

## LINFOMA DE HODGKIN

Izaskun Zeberio Etxetxipia

## LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO

Mariana Bastos Oreiro

## LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE

Alejandro Martín García-Sancho

## SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Elvira Mora Casterá

## MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (MW)

Ramón García Sanz

## MIELOFIBROSIS PRIMARIA

Francisca Ferrer Marín

## POLICITEMIA VERA

Manuel Pérez Encinas

## TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Natalia de las Heras Rodríguez

## AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS (AMILOIDOSIS AL)

Ramón Lecumberri Villamediana



**Carolina  
Moreno Atanasio**

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

Grupo Español de Leucemia Linfocítica  
Crónica (GELLC)

# LEUCEMIA LIFOCÍTICA CRÓNICA

“ La supervivencia de los pacientes con LLC va desde los dos años hasta los más de veinte años, según el estadio clínico y las características de la enfermedad ”



## DEFINICIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un síndrome linfoproliferativo que se caracteriza por la acumulación progresiva de células linfoides maduras de estirpe B y CD5+ en tejidos linfoides, médula ósea y sangre periférica. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la LLC y el linfoma linfocítico de células pequeñas son la misma enfermedad.

Las células cancerosas se acumulan lentamente, lo que hace que muchos pacientes no presenten síntomas en el momento del diagnóstico.

## CIFRAS

La frecuencia de la LLC varía según el área geográfica: en los países occidentales puede representar hasta el 40% de todas las leucemias en el adulto; por el contrario, en los países orientales, como Japón o China, es una enfermedad rara, pudiendo representar hasta el 10% de todas las leucemias en el adulto.

La incidencia global es de 4-5 casos por 100.000 habitantes y año, y aumenta de forma muy marcada con la edad, siendo de casi 50 casos por 100.000 habitantes y año en personas mayores de 70. Es una enfermedad que afecta fundamentalmente a gente mayor, con una mediana de edad al diagnóstico cercana a los 65 años.

Según datos del [Registro Americano de Cáncer](#), la LLC representa el 1% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en Estados Unidos, lo que supondría un total de 18.740 nuevos casos diagnosticados en 2023.

Además, se estima que en 2023 se han producido un total de 4.490 fallecimientos debidos a esta enfermedad, lo que representa un 0,7% del total de muertes debidas a cáncer.

Por otra parte, hasta en un 3,5% de individuos sanos con edades superiores a los 40 años es posible demostrar la presencia de una población B monoclonal en sangre periférica con características fenotípicas idénticas a la LLC. Estos hallazgos sugieren que pudiera tratarse de estadios precoces de la enfermedad.



## PREVENCIÓN

La causa de la LLC no se conoce, por lo que no existe ningún factor preventivo para esta enfermedad. A diferencia de lo que ocurre en otras leucemias, no existe una relación clara con la exposición a radiaciones ionizantes u otros agentes citotóxicos. La existencia de casos familiares, así como la distinta incidencia de la enfermedad según la raza, sugieren la existencia de una base genética que podría favorecer la aparición de este cáncer hematológico.

## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

El diagnóstico de LLC se ha venido basando en los criterios propuestos por el National Cancer Institute Working Group y el International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Los elementos que se requieren para el diagnóstico son: un incremento absoluto y sostenido en la cifra de linfocitos en sangre periférica, y la demostración de que estas células constituyen una población monoclonal con una morfología e inmunofenotipo característicos.

En cuanto a su curso clínico, se trata de una enfermedad extremadamente variable. La supervivencia de los pacientes con LLC va desde los dos años hasta los más de veinte años, según el estadio clínico y las características de la enfermedad. En general, la supervivencia global ha mejorado mucho y, según cifras del último registro americano, la supervivencia a los 5 años es de un 88%. La introducción de estadios clínicos significó un gran avance en la valoración pronóstica de los pacientes con LLC.

Los sistemas más utilizados son el de Rai y el de Binet. Ambas clasificaciones se basan en el número de áreas "linfoides" afectas (incluyendo hígado y bazo), valoradas clínicamente, y la existencia o no de anemia y trombocitopenia. Sin embargo, en los últimos años, un mayor conocimiento de la biología de la enfermedad nos ha permitido identificar dos variables que son clave para precisar mejor el pronóstico de los pacientes que incluyen el estadio mutacional de la región variable del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas y la presencia de alteraciones citogenéticas y moleculares de alto riesgo que afectan principalmente al gen de TP53. Si bien el impacto negativo en supervivencia asociado a las alteraciones del gen de TP53 y/o la presencia de los genes no mutados de las inmunoglobulinas se ha visto minimizado con el empleo de tratamientos biológicos dirigidos a atacar pequeñas moléculas de las células leucémicas, ambas variables siguen siendo la base para pronosticar y tratar a los pacientes.



## TRATAMIENTO

“ A pesar de los grandes avances en el abordaje de esta enfermedad, el criterio fundamental para iniciar el tratamiento sigue siendo que la enfermedad muestre síntomas o signos de progresión ”

A pesar de los grandes avances que ha habido en el abordaje de esta enfermedad, el criterio fundamental para iniciar el tratamiento sigue siendo que la enfermedad muestre síntomas o signos de progresión. Como norma, los pacientes con LLC asintomática y sin signos de progresión no deben tratarse.

Aquellos pacientes que presenten síntomas o enfermedad activa deberán recibir tratamiento. Para determinar la mejor estrategia terapéutica en cada caso, se deben tener en cuenta factores asociados con el paciente (por ejemplo, comorbilidades específicas), factores asociados con la enfermedad (fundamentalmente el estado mutacional de las inmunoglobulinas y las alteraciones del gen de TP53), y factores asociados con el entorno ambiental (por ejemplo, el acceso a medicamentos o el coste de estos).

La LLC todavía es considerada una enfermedad incurable y, a menudo, requerirá tratamiento crónico/recurrente. En las últimas dos décadas, el pronóstico de los pacientes con LLC ha mejorado gracias a mejores terapias. La quimioinmunoterapia fue el primer régimen que mejoró significativamente la supervivencia global, particularmente en pacientes más jóvenes con IGHV mutado y sin genética de alto riesgo. Durante la última década, la introducción de inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (*BTK* en sus siglas inglesas) en el tratamiento de la LLC y venetoclax en combinación con anticuerpos monoclonales o inhibidores de *BTK*, han reemplazado a la quimioinmunoterapia en la mayoría de los entornos debido a su mayor eficacia y tolerabilidad.

Con el objetivo de mejorar aún más el tratamiento de la LLC, los ensayos aleatorios actuales comparan el tratamiento continuo con inhibidores de *BTK* covalente *versus* regímenes de duración fija con regímenes basados en venetoclax. Las estrategias guiadas por enfermedad mínima residual pueden ayudarnos a definir la duración óptima del tratamiento para algunos subgrupos de pacientes. Sus resultados contribuirán a sentar las bases para los algoritmos de tratamiento de la LLC en el futuro.

En la actualidad, la mejora en los tratamientos está permitiendo incrementar su tolerabilidad, pues presentan una toxicidad hematológica menor que otros tratamientos previos, como la quimioinmunoterapia, y se administran por vía oral muchos de ellos. Todo ello se traduce en una mejora en la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de LLC.

## CALIDAD DE VIDA



**José Valentín  
García Gutiérrez**

Hospital Universitario Ramón  
y Cajal (Madrid)  
Grupo Español de Leucemia  
Mieloide Crónica (GELMC)

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

“Aproximadamente la mitad de los pacientes con respuesta profunda mantenida a los que se les retira el tratamiento se mantiene libre de enfermedad a largo plazo”





## DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud 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-ABL1.

La consecuencia de esta alteración genética es una intensa proliferación de algunas de las células producidas en la médula ósea, como los leucocitos y/o las plaquetas. En caso de no controlarse de forma adecuada, la evolución natural de la enfermedad se dirige hacia una leucemia aguda, entidad de un pronóstico mucho más desfavorable.

## CIFRAS

La LMC representa en torno al 15% de todas las leucemias. Según datos de la sección española del estudio poblacional epidemiológico europeo EUTOSpop, 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.

“  
La LMC representa  
en torno al 15% de  
todas las leucemias  
”



## PREVENCIÓN

No se conoce la etiología de la LMC, más allá 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 misterio sin resolver.

## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

“

El pronóstico de los pacientes diagnosticados en fase crónica se aproxima al de la población sana

”

La inmensa mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico, por lo que la sospecha de la enfermedad viene, a menudo, por alteraciones analíticas tras objetivarse un incremento de los glóbulos blancos. Para el diagnóstico de la LMC, es obligatoria la detección del cromosoma Filadelfia y/o su gen de fusión *BCR-ABL1*.

Las novedades en el diagnóstico y seguimiento de este cáncer hematológico se centran en el uso de la PCR digital y de las técnicas de secuenciación de última generación (*NGS* en sus siglas inglesas) 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. Por último, al igual que ocurre en otras neoplasias hematológicas, se está validando la posibilidad de encontrar mutaciones asociadas a cáncer mediante técnicas de *NGS* de forma concomitante a la LMC, ya sea en el diagnóstico o en el transcurso de la enfermedad tras iniciarse el tratamiento, como factor pronóstico.

Afortunadamente, el pronóstico de los pacientes diagnosticados en fase crónica se aproxima al de la población sana. 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 doce meses.



## TRATAMIENTO

En la actualidad, se dispone en España de cinco ITC para el manejo de pacientes con LMC, lo que permite individualizar la terapia en función del riesgo de la enfermedad y de las comorbilidades de los pacientes. Esto es clave para disminuir toxicidades.

Entre los fármacos más prometedores que están por llegar se encuentra asciminib (ABL001), un inhibidor alostérico de BCR-ABL1 que presenta un mecanismo de acción diferente al resto. Este medicamento ya está aprobado en Europa y pendiente de precio de reembolso en España. Ha demostrado tener una elevada eficacia, con excelente perfil de seguridad, en pacientes que habían fracasado a las opciones terapéuticas disponibles. Este fármaco presenta dos principales características: es muy selectivo para la inhibición de BCR-ABL1, lo que hace que disminuyan considerablemente los efectos secundarios, y es posible combinarlo con otros tratamientos, lo que puede ser especialmente útil en pacientes con fracaso terapéutico previo.

Sin embargo, el gran reto en el tratamiento de la LMC está precisamente en la discontinuación del mismo. Aproximadamente la mitad de los pacientes con respuesta profunda mantenida a los que se les retira el tratamiento se mantiene libre de enfermedad a largo plazo. Actualmente se está investigando esto para poder retirar el tratamiento en el mayor número de pacientes posible.

## CALIDAD DE VIDA

Aunque se ha avanzado notablemente gracias a los ITC, quedan muchos retos pendientes en lo que a calidad de vida se refiere. Estos 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.



Ana  
Torrent Catarineu

Hospital Universitario Germans Trias  
i Pujol (Barcelona)

Grupo Español de Leucemia Aguda  
Linfoblástica (LAL-PETHEMA)

# LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

“ El refinamiento de los protocolos actuales de quimioterapia convencional ha llevado a una tasa de curación cercana al 90% en niños; la situación en los adultos es claramente peor, con un 40% ”



## DEFINICIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es un tipo de cáncer de la sangre que se produce por la proliferación descontrolada de células inmaduras de la médula ósea de estirpe linfoide, también llamadas linfoblastos. Estas células pueden invadir e infiltrar múltiples órganos y tejidos de nuestro organismo de forma muy rápida, provocando la muerte del paciente en poco tiempo. Como consecuencia de este aumento rápido y descontrolado de los linfoblastos, hay déficit de producción de células normales de la sangre (células hematopoyéticas), lo que provoca anemia, infecciones y hemorragias, además de alterar los órganos a los que infiltra, especialmente el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.

## CIFRAS

La LAL no es un cáncer frecuente. La estimación de la incidencia de LAL en España es de 1,60 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año. Difiere claramente entre niños (3,30 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año) y adultos (0,7 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año), siendo el cáncer infantil más frecuente, especialmente en pacientes menores de 5 años de edad. Se observa otro pico de incidencia a partir de los 50.

## PREVENCIÓN

Históricamente se creía que la mayoría de los cánceres infantiles, incluida la LAL, no tenían una base hereditaria, pero estudios recientes del genoma han demostrado que hasta un 10% de los niños con cáncer (y hasta un 4% de los niños con LAL) desarrolla la enfermedad debido a una predisposición genética subyacente. A pesar de detectarse algunos polimorfismos genéticos asociados a una mayor predisposición de padecer LAL, no hay impacto en la prevención de la enfermedad. Algunos factores ambientales se han asociado a LAL en niños, sobre todo la exposición a radiación, que se ha relacionado con una mayor tasa de LAL. Por otra parte, hay una hipótesis que relaciona un mayor número de infecciones en el periodo posnatal con un menor riesgo de sufrir LAL, aunque esto tiene pocas consecuencias prácticas para su prevención.

## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

El diagnóstico de la LAL ha mejorado notablemente en los últimos años. La aplicación combinada de los estudios morfológico, inmunofenotípico y citogenético, y las técnicas más avanzadas de biología molecular, ha demostrado que la LAL es una enfermedad tremendamente heterogénea. Se reconocen diversas lesiones genéticas primarias, bastante bien caracterizadas en la LAL de precursores B y menos en la LAL-T; además, se han identificado lesiones secundarias con impacto pronóstico adicional a las primarias.



Los factores pronósticos más importantes en la LAL son: la presencia de enfermedad mínima residual (EMR) tras el tratamiento (es decir, la identificación de la enfermedad oculta en distintas fases del tratamiento) y las alteraciones genéticas y moleculares presentes.

Algunos parámetros iniciales, como la cifra de leucocitos y la edad avanzada, 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 para ello: la citofluorometría, la PCR y la secuenciación masiva de nueva generación. Todas han experimentado mejoras en cuanto a sensibilidad y reproducibilidad entre distintos laboratorios, lo que ha permitido aportar más precisión en el seguimiento de la enfermedad.

## TRATAMIENTO

Se están produciendo notables avances en el 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 cercana al 90%. La situación en los adultos es claramente peor, con un 40%. Esto ha impulsado el desarrollo de nuevos tratamientos, que podemos dividir en dos grandes grupos: la terapia dirigida a dianas y la inmunoterapia.

En lo que a terapia dirigida a dianas se refiere, el mayor éxito se ha dado en la LAL con cromosoma Filadelfia, donde la combinación de quimioterapia convencional con inhibidores de tirosina cinasa (ITC) de ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib) está logrando curaciones de hasta el 80% en niños y del 50% en adultos. El pronóstico de este tipo de LAL ha mejorado tanto que actualmente se está limitando la intensidad y el uso de quimioterapia, y se está cuestionando la necesidad de efectuar trasplante de médula ósea a todos los pacientes con esta enfermedad. Los nuevos esquemas de tratamiento ya están combinando ITC e inmunoterapia, con resultados muy prometedores, y es la primera vez que plantean retirar completamente la quimioterapia, lo que permitirá tratar no solo a pacientes jóvenes con mayor resistencia a los efectos nocivos de los regímenes más intensivos de tratamiento, sino también a pacientes de edad más avanzada, que tienen peor pronóstico y peor tolerancia a fármacos.

Otros tratamientos dirigidos a dianas en estudio son los inhibidores de vías de señalización celular (incluyen inhibidores de JAK y de BCL2 / BCL-X, entre otros). Respecto a la inmunoterapia, se ha constatado una mayor eficacia de los anticuerpos monoclonales inmunoconjugados



El mayor éxito se ha dado en la LAL con cromosoma Filadelfia, donde la combinación de quimioterapia convencional con ITC de ABL está logrando curaciones de hasta el 80% en niños y del 50% en adultos



## CALIDAD DE VIDA

y biespecíficos, en comparación con la quimioterapia de rescate, 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. Los nuevos estudios en marcha ya están combinando estos fármacos con quimioterapia en fases más iniciales de la enfermedad, y ya disponemos de resultados que avalan su gran eficacia, lo que llevará a su aprobación en primera línea en un futuro próximo.

Otro gran avance en la inmunoterapia frente a la LAL de células B es la terapia con células inmunofectoras, tanto linfocitos T como células NK. La terapia con células CAR-T, un tratamiento celular que utiliza las células propias del sistema inmunitario, previamente modificadas genéticamente en un laboratorio, 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 adultos, este tratamiento ofrece posibilidades de curación en hasta un 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 3<sup>o</sup> o 4<sup>o</sup> generación, y 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.

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 ITC ha permitido disminuir la intensidad de la quimioterapia (y quizás reducirá la necesidad de trasplante de médula ósea) en el tratamiento de la LAL con cromosoma Filadelfia. La inmunoterapia y la terapia celular con CAR-T tienen menos efectos secundarios que las quimioterapias intensivas de rescate, y su aplicación en fases tempranas de la enfermedad reducirá posiblemente la necesidad de quimioterapia y de trasplante de médula ósea. 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.



**Josefina  
Serrano López**

Hospital Universitario  
Reina Sofía (Córdoba)

Grupo Español de Leucemia Aguda  
Mieloblástica (LAM-PETHEMA)

# LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

“ La disponibilidad de nuevos tratamientos más selectivos y con menor toxicidad que la quimioterapia, junto con las mejoras en los cuidados de soporte y la optimización de estrategias de trasplante, ha contribuido a mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes con LAM ”





## DEFINICIÓN

La leucemia aguda mieloblástica (LAM) es una enfermedad maligna, de rápido crecimiento, originada por la proliferación descontrolada de células madre hematopoyéticas de línea mieloide que invaden la médula ósea y pueden infiltrar otros tejidos extramedulares. Esta proliferación de células leucémicas inmaduras interfiere la producción de células normales de la sangre, lo que ocasiona anemia, hemorragias e infecciones. Es una enfermedad muy heterogénea y el desarrollo de las nuevas técnicas genéticas y moleculares ha llevado al reconocimiento de más de 20 subtipos diferenciales por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## CIFRAS

La incidencia de LAM se estima en hasta 4 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año. Dicha incidencia aumenta con la edad, lo que implicaría que el 60% de los pacientes es mayor de 60 años. El aumento de la población y su progresivo envejecimiento han contribuido a incrementar la incidencia de LAM en más de un 20% a lo largo de las últimas dos décadas, llegando a representar el 40% de todas las leucemias en el mundo occidental.

Según estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en 2024 habrá 1.977 nuevos casos de LAM (1.072 hombres y 894 mujeres), situándose la tasa media de supervivencia a 5 años en un 23,9% (22,2% en hombres y 25,8% en mujeres).



## PREVENCIÓN

La mayoría de casos de LAM carece de causa relacionada, aunque es conocida la asociación con determinados tóxicos, como benceno, radiaciones ionizantes o fármacos citotóxicos empleados en neoplasias previas. En ocasiones, puede suponer la etapa final de otras enfermedades hematológicas, como los síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos crónicos (LAM secundarias).

La clasificación de la DMS reafirma en 2022 la consideración del subgrupo de neoplasias mieloides con predisposición familiar, vinculadas a mutaciones de diversos genes en células germinales y leucémicas, con o sin alteraciones hematológicas previas y/o de otros órganos. Se estima que estas neoplasias pueden suponer hasta un 8% de los casos de LAM. Aunque no existe un consenso general, las guías internacionales recomiendan proponer estudio familiar y ofrecer consejo genético a pacientes con detección de dichas mutaciones e historia personal y/o familiar compatible, y tenerlo en cuenta especialmente en la selección del donante con vistas al trasplante de médula ósea.

Además, se ha descrito la presencia de mutaciones sin evidencia de enfermedad (hematopoyesis clonal de potencial indeterminado), y de citopenias sin alteraciones genéticas en personas de edad avanzada y que podrían considerarse estados pre-malignos, por su predisposición al desarrollo de cánceres hematológicos. En el momento actual, no existe indicación de intervención terapéutica, pero puede plantearse en el futuro.



## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

“

Los factores pronósticos más importantes en la LAM son los relacionados con el paciente (edad, estado funcional y comorbilidades), la presentación clínica y genética de la leucemia y la respuesta al tratamiento

”

El abordaje diagnóstico debe incluir una anamnesis (historia personal y familiar) y un examen físico del paciente, así como una completa caracterización biológica de la LAM donde se integren todas las técnicas disponibles. La última década ha traído consigo una auténtica revolución en el diagnóstico genético y molecular de la LMA, convirtiéndose en una de las enfermedades mejor tipificadas de la oncohematología, gracias a la aplicación de técnicas avanzadas de citometría de flujo, moleculares y de secuenciación de nueva generación. Esta exhaustiva tipificación de la LAM se ha traducido en diversos cambios de gran trascendencia:

- ▶ Revisión de la clasificación diagnóstica en 2022 por parte de la OMS y otros grupos de expertos, modificando algunas entidades e incorporando otras clínicamente relevantes.
- ▶ Establecimiento de factores pronósticos y estratificación de riesgo genético de la *European LeukemiaNet (ELN) 2022*, también en constante revisión.
- ▶ Individualización del tratamiento inicial y optimización de los algoritmos terapéuticos con adaptación al riesgo, edad y estado del paciente.

Se recomienda disponer de los resultados de dichos estudios en el menor tiempo posible, incluyendo citogenética, reordenamientos y mutaciones moleculares más frecuentes. Además, se han incorporado a la práctica clínica los estudios realizados con técnicas de secuenciación de nueva generación, utilizándose paneles que estudian hasta 40 genes relacionados con neoplasias mieloides, algunos con implicaciones pronósticas, y otros que pueden ser empleados como dianas terapéuticas.

Por su parte, los factores pronósticos más importantes en la LAM son los relacionados con el paciente (edad, estado funcional y comorbilidades), la presentación clínica y genética de la leucemia, y la respuesta al tratamiento.

En este sentido, resaltar la importancia de la clasificación genética revisada por la *ELN 2022*, mientras se consolida la utilidad de la detección de la enfermedad mínima residual (EMR) como reflejo de la calidad de la respuesta. Se ha establecido un consenso europeo respecto a las recomendaciones esenciales; sin embargo, queda pendiente la validación y estandarización de las nuevas técnicas, así como de los puntos de corte y de seguimiento de la EMR. Los criterios de la *ELN 2022* enfatizan la categoría de remisión completa con EMR negativa. Este tipo de respuesta se tiene en cuenta, cada vez más, en la práctica clínica y en ensayos clínicos.



## TRATAMIENTO



Se recomienda incluir pacientes en ensayos clínicos, especialmente en situaciones de gran complejidad y mal pronóstico, para contribuir a la investigación clínica siempre que sea posible



La base del tratamiento en pacientes con LAM, hasta los 70 años y sin comorbilidades, sigue siendo la quimioterapia intensiva, cuyo objetivo es alcanzar una respuesta completa, que puede consolidarse con un posterior trasplante de médula ósea en pacientes con factores de riesgo no favorables y guiado por EMR.

Sin embargo, en el último lustro se ha asistido a la incorporación de una decena de nuevos agentes con mecanismos de acción diferentes y que nos están permitiendo:

- ▶ Personalizar los esquemas terapéuticos con nuevos agentes dirigidos/específicos según perfil genético de la LAM: gemtuzumab ozogamicina (AcMo anti-CD33) en LAM CD33, midostaurina y gilteritinib en LAM con mutación FLT3; e ivosidenib y enasidenib como inhibidores de mutaciones IDH1/2.
- ▶ Mejorar las opciones de tratamiento de subtipos de LAM de riesgo desfavorable, como LAM secundarias y/o con cambios propios de mielodisplasia mediante combinación liposomal CPX-351, y de pacientes mayores no candidatos a quimioterapia intensiva con venetoclax (dirigido a BCL2) y glasdegib (inhibidor vía Hedgehog) asociados a hipometilantes o citarabina.
- ▶ Considerar nuevos escenarios de tratamiento, como el mantenimiento en pacientes en remisión completa con azacitidina oral o post-trasplante con inhibidores de FLT3, así como tras recaída de la enfermedad.

Se recomienda incluir pacientes en ensayos clínicos, especialmente en situaciones de gran complejidad y mal pronóstico, para contribuir a la investigación clínica siempre que sea posible. En la actualidad se investigan nuevos agentes y combinaciones con resultados muy prometedores, como los inhibidores de meninas, inhibidores FLT3 de 2.ª generación (quizartinib o crenolanib), inhibidores de DOTL1, BET, XPO1, inhibidores de puntos de control inmune, anticuerpos anti-CD70 o CD47 (magrolimab), biespecíficos CD3-CD33 o CD3-CD123, e incluso terapia CAR-T frente a CD123 o FLT3.



## CALIDAD DE VIDA

En los últimos años, la disponibilidad de nuevos tratamientos más selectivos y con menor toxicidad que la quimioterapia, junto con las mejoras introducidas en los cuidados de soporte y la optimización de las estrategias de trasplante, ha contribuido a mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes con LAM. Sin embargo, es indudable que todavía hay mucho margen de mejora en ambos aspectos.

En esta línea, cobran especial importancia las medidas de humanización llevadas a cabo en muchas unidades que integran apoyo psico-oncológico y disponibilidad de equipos de tratamiento domiciliario.



**Enrique  
Ocio San Miguel**

Hospital Universitario Marqués  
de Valdecilla (Santander)  
Grupo Español de Mieloma  
(GEM-PETHEMA)

# MIELOMA MÚLTIPLE

“ El MM es una de las enfermedades neoplásicas en las que más avances terapéuticos ha habido en los últimos años ”



## DEFINICIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación tumoral de células plasmáticas clonales en la médula ósea, que producen un componente monoclonal que se puede detectar en suero y en la orina. Estas células plasmáticas corresponden al último estadio madurativo de los linfocitos B y se encargan de la producción de los anticuerpos o inmunoglobulinas, que cuando son tumorales o clonales se denominan componente monoclonal.

## CIFRAS

El MM representa el 1% de todos los cánceres y es el segundo cáncer de la sangre más frecuente. Según datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se estima una incidencia para 2024, en España, de 6 casos por 100.000 habitantes y año, diagnosticándose 3.070 nuevos casos. Es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres (7,1 casos por 100.000 hombres y año, frente a 5 casos por 100.000 mujeres y año). La edad media de aparición se encuentra en torno a los 65-70 años, y es infrecuente en personas más jóvenes (el 15% de los casos se diagnostica en menores de 50 años).

## PREVENCIÓN

No existe ninguna estrategia definida de prevención de esta enfermedad. Aunque sí se ha planteado su asociación con algunos factores como la obesidad, habitualmente, no existe una causa clara prevenible para evitar su aparición.

Una característica de esta enfermedad es que suele estar precedida de una entidad "pre-maligna" denominada gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Sin embargo, esta entidad es muy frecuente en personas por encima de los 60 años (hasta un 5-10%) y es muy improbable su evolución a un MM (alrededor de 1% cada año), por lo que únicamente requiere seguimiento periódico una vez al año. Una situación intermedia es el MM asintomático o quiescente, que presenta características biológicas similares al MM, pero sin presentar clínica asociada. El riesgo de transformación a MM activo en estos pacientes es variable y depende de varios factores que se deben analizar en el momento del diagnóstico. Así, la frecuencia de seguimiento e, incluso, el posible tratamiento precoz, dependen del riesgo de transformación concreto de cada paciente.



## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

El MM sintomático debe presentar clínica asociada que típicamente consiste en anemia, insuficiencia renal y lesiones en los huesos. Por lo tanto, los síntomas que llevan al estudio y posterior diagnóstico del MM son, frecuentemente, el cansancio o los dolores óseos, incluso la presencia de fracturas óseas como, por ejemplo, un aplastamiento vertebral.

Los criterios diagnósticos fueron publicados en el año 2014 por el grupo internacional de estudio del MM (IMWG). Para el diagnóstico, es preciso realizar una analítica completa con el fin de detectar la presencia del componente monoclonal en suero y orina, y también para evaluar la presencia de anemia o insuficiencia renal. Es necesario también realizar un aspirado (con o sin biopsia) de la médula ósea, para demostrar allí la presencia de células plasmáticas tumorales. En el material de este aspirado se analiza el inmunofenotipo y de citogenética de las células tumorales para precisar el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad. También se deben realizar técnicas de imagen (PET-TC, RMN magnética, TC de baja dosis) para evaluar la posible afectación ósea y la presencia de enfermedad fuera de la médula ósea.

En cuanto al pronóstico, el MM se ha considerado, tradicionalmente, como una enfermedad incurable. La supervivencia media ha cambiado de forma drástica, pasando de estar en torno a los 2-3 años a principios de siglo, a llegar a los 10 años, actualmente. Además, los continuos avances en el manejo de esta enfermedad han hecho que esta supervivencia siga mejorando actualmente y que haya un número de pacientes cada vez mayor que se puedan considerar, potencialmente, curados.

Existen varios factores que determinan el pronóstico de los pacientes. Entre ellos, podemos mencionar el índice pronóstico R-ISS (Revised- International Staging System), que incluye valores biológicos (albúmina, beta2 microglobulina y LDH) junto a determinadas alteraciones citogenéticas en las células tumorales. Por otra parte, un factor pronóstico clave es la respuesta al tratamiento y, dentro de esta, la ausencia de enfermedad medible residual. Esta consiste en la detección de un mínimo porcentaje de células tumorales tras el tratamiento, mediante técnicas de alta sensibilidad como la citometría de flujo o la secuenciación génica. Mediante estas técnicas se puede llegar a detectar hasta 1 célula tumoral en un millón de células normales.





## TRATAMIENTO



En estos momentos, se están aprobando nuevas estrategias, fundamentalmente, basadas en la inmunoterapia



El MM es una de las enfermedades neoplásicas en las que más avances terapéuticos ha habido en los últimos años, con más de 15 fármacos nuevos aprobados en este siglo. Actualmente, el tratamiento de esta enfermedad se basa en tres grupos de fármacos: los inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib e ixazomib), los fármacos inmunomoduladores o IMiDs (talidomida, lenalidomida y pomalidomida) y los anticuerpos monoclonales anti-CD38 (daratumumab e isatuximab).

En estos momentos, se están aprobando nuevas estrategias, fundamentalmente, basadas en la inmunoterapia (reactivar el sistema inmune del propio paciente para que luche frente al tumor), que están revolucionando el tratamiento de estos pacientes y que se están incorporando, o se incorporarán progresivamente, al armamento terapéutico. Dentro de estas, destacan los anticuerpos biespecíficos o las células CAR-T, dirigidos, fundamentalmente, a la diana BCMA (antígeno de maduración de las células B).

En el momento del diagnóstico, es clave definir si el paciente es candidato (por edad, generalmente, hasta los 70 o 75 años, y por otras enfermedades asociadas) a recibir un trasplante autólogo de médula ósea. Si lo es, el tratamiento consiste en recibir 4-6 ciclos de una inducción basada en los tres grupos de fármacos mencionados previamente, seguido del trasplante con el uso de melfalán a altas dosis y, después, un mantenimiento continuo. Si el paciente no es candidato a recibir un trasplante, el tratamiento se basa, habitualmente, en los mismos fármacos administrados de forma continua hasta la progresión de la enfermedad. Con estas estrategias, un elevado porcentaje de pacientes responde a los tratamientos y se alcanzan supervivencias libres de progresión de, en torno, a 6 años de mediana. En el momento de la recaída, se utilizan combinaciones diferentes a las utilizadas y, cada vez más están llegando fármacos con nuevos mecanismos de acción.

## CALIDAD DE VIDA

El MM ocasiona fracturas óseas y es frecuente que los pacientes acudan con cansancio y, muchas veces, con dolores óseos. Esto tiene un impacto muy claro en su calidad de vida, aunque la disponibilidad de tratamientos cada vez más eficaces, con altas tasas de respuesta, la ha mejorado de forma muy importante en los últimos años. Por otra parte, es importante tener en cuenta las medidas de soporte, como los tratamientos analgésicos (incluyendo derivados opioides), y otras técnicas, como la vertebroplastia o la radioterapia, para actuar sobre las lesiones óseas y mejorar el dolor.



**María Victoria  
Mateos Manteca**

Hospital Universitario de Salamanca  
Grupo Español de Mieloma  
(GEM-PETHEMA)

# MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO O QUIESCENTE

“ El 50% de los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple asintomático tiene más de 65 años ”



## 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 que supongan entre un 10 y hasta 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 mieloma (insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia o lesiones óseas), pero tampoco ningún biomarcador de los que predicen un riesgo inminente de desarrollar clínica (infiltración medular del 60% o más, ratio de cadenas ligeras libres en suero de 100 o 2 o más lesiones focales detectadas en la resonancia magnética nuclear).

## CIFRAS

Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio de screening poblacional en Islandia donde se ha evaluado la presencia de componente monoclonal en todos los adultos mayores de 40 años y se ha descrito que la prevalencia del MM asintomático es de 0,53% en esta población, siendo más frecuente en varones (0,67%) que en mujeres (0,39%). Esta prevalencia, que es más elevada de la esperada, pone en contexto la importancia de la detección del MM asintomático por las estrategias de seguimiento y/o intervención precoz que ello pueda conllevar.

## 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, 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. Por ello, los pacientes que se diagnostican en la fase de gammapatía monoclonal, deben ser monitorizados para controlar la progresión a MM asintomático.



## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es sencillo y, en las analíticas de rutina, el dato de alarma sería un aumento de las proteínas totales en el suero del paciente que llevarían 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, es decir, que no tiene anemia, ni insuficiencia renal, hipercalcemia ni lesiones óseas (para descartar lesiones óseas hoy se debe recurrir a técnicas sensibles, como el TAC o el PET-TAC), pero tampoco biomarcadores de riesgo inminente de desarrollo de mieloma (la infiltración en médula ósea debe ser inferior al 60%, la ratio de cadenas ligeras libres en suero debe ser inferior a 100 y la RM no debe mostrar ninguna lesión focal o sólo una).

## PRONÓSTICO

El pronóstico del MM asintomático viene marcado por la correcta evaluación del riesgo que tenga cada paciente de desarrollar un MM activo, puesto que es una enfermedad heterogénea donde el riesgo de progresar a un MM no es uniforme. Si el riesgo se establece de una manera correcta, el futuro es bastante predecible.

El Grupo Internacional de Mieloma desarrolló un modelo sencillo para identificar el riesgo que cada paciente con MM asintomático tiene de desarrollar un MM activo. Es el modelo 2/20/20 y hace referencia a que, si un paciente presenta dos o más de estos factores: proteína monoclonal  $\geq 2\text{g/dL}$ , infiltración en médula ósea de  $\geq 20\%$  y ratio de cadenas ligeras libres en suero  $\geq 20$ , el riesgo que tiene de progresar a MM activo es de, aproximadamente, 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, que es accesible para cualquier hospital, el pronóstico de los pacientes con MM asintomático es bastante predecible y el manejo, así como la información a dar al paciente, está basado en el riesgo que tiene de desarrollar un MM.

Se están desarrollando nuevos modelos para predecir con más exactitud el riesgo de progresar a MM y algunos de ellos son dinámicos, lo cual es relevante porque durante el seguimiento de los pacientes, el riesgo debería ser evaluado en cada visita para ver las variaciones en función de los cambios que presenten las analíticas que se realizan durante el seguimiento.



## TRATAMIENTO

“  
El tratamiento precoz con lenalidomida y dexametasona no sólo retrasa la progresión a MM activo, sino que los pacientes viven más  
”

Aunque desde el punto de vista oficial no hay ningún tratamiento aprobado para los pacientes con MM asintomático, existe una evidencia muy consolidada acerca del tratamiento precoz en los mielomas asintomáticos de alto riesgo de progresar a MM, y son esos pacientes que presentan dos o tres de los factores antes descritos. Sabemos que el tratamiento precoz con lenalidomida y dexametasona no sólo retrasa la progresión a MM activo, sino que los pacientes viven más. En este campo, el Grupo Español de Mieloma (GEM) fue pionero y se está investigando para ver si, con un tratamiento más intenso, no sólo se retrasa la progresión al MM, sino que se pudiera curar, y es de nuevo el GEM el que está realizando uno de estos proyectos. En este sentido, se están realizando ensayos clínicos aleatorizados que consideran lenalidomida y dexametasona el estándar de tratamiento y aportarán información relevante para consolidar el tratamiento precoz en esta población. También se están realizando ensayos clínicos con las nuevas estrategias de inmunoterapia, como son los anticuerpos monoclonales biespecíficos o los linfocitos T con receptor quimérico antigénico, es decir, la terapia CAR. Para el resto de los mielomas asintomáticos que no tienen un riesgo alto de desarrollar un MM, el seguimiento es lo que hay que realizar, transmitiendo un mensaje de tranquilidad al paciente, sobre todo si tiene edad avanzada. Es importante destacar que el MM y las enfermedades de células plasmáticas afectan sobre todo a gente mayor y el 50% de los pacientes que se diagnostican de estas enfermedades tienen más de 65 años.

## CALIDAD DE VIDA

Desafortunadamente, no hay estudios de calidad de vida en estos pacientes con MM asintomático. Los ensayos clínicos publicados hasta ahora no recogieron la calidad de vida, lo cual es un error relevante, aunque de una manera indirecta, el perfil de toxicidad es aceptable y los pacientes suelen transmitir una opinión positiva. Por otro lado, no se conoce tampoco la calidad de vida de los pacientes con MM asintomático a los que no se les trata y se les informa del riesgo alto de progresar a mieloma activo y la potencial angustia que ello les genera.

Por ello, los estudios de calidad de vida pendientes en esta población deben ir doblemente dirigidos: i) a los pacientes que entran en ensayos clínicos y reciben un tratamiento precoz; ii) a los pacientes a los que se les diagnostica, se les informa del riesgo que tienen de desarrollar MM, pero no se les hace ninguna intervención precoz y ver su calidad de vida en función de la información que los médicos dan a los pacientes.

En los ensayos que se están realizando actualmente, se está incorporando la evaluación de la calidad de vida y hay, al menos, un ensayo aleatorizado en marcha cuyo objetivo primario es evaluar la supervivencia global, así como la calidad de vida de los pacientes.



**Izaskun  
Zeberio Etxetxipia**

Hospital Universitario Donostia  
(San Sebastián)

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

# LINFOMA DE HODGKIN

“ La cuantificación del ADN circulante tumoral podría ser una herramienta de utilidad en la identificación de pacientes con mala respuesta al tratamiento ”



## 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.

## CIFRAS

El LH supone el 10% de todos los linfomas. Según estimaciones para 2024 de la Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN), la tasa de incidencia se situará en 3 casos por cada 100.000 habitantes, siendo algo superior en hombres que en mujeres, y diagnosticándose 1.558 nuevos casos.

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 se conocen factores que causen directamente la enfermedad y, por lo tanto, que sean prevenibles.



## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO



Se han comunicado resultados muy esperanzadores con la terapia de células CAR-T dirigidas al antígeno CD30, expresado por células tumorales del LH para pacientes en recaída o refractarios a los tratamientos convencionales



El diagnóstico del LH se basa en la realización de una biopsia ganglionar. La extensión de la enfermedad se evalúa mediante la tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas inglesas).

Los pacientes con LH en estadios localizados (I/II) pueden clasificarse en dos grupos: favorable y desfavorable (en función de la presencia o no de factores pronósticos adversos). Esta clasificación determinará el tipo de tratamiento a llevar a cabo.

En los pacientes con estadios avanzados (III/IV), la clasificación pronóstica más utilizada es la del International Prognostic Score (IPS), descrita por Hasenclever y Diehl, pero no permite realizar modificaciones del tratamiento.

Se ha confirmado, a través de diversos ensayos clínicos, el importantísimo valor pronóstico que tiene la respuesta temprana a la quimioterapia medida por PET. La PET, realizada tras dos ciclos de tratamiento, ha permitido diseñar los modernos protocolos terapéuticos adaptados al riesgo, escalando o desescalando el tratamiento en función del resultado de esta prueba.

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, pero todavía no se ha 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.

Recientemente, se han comunicado resultados muy esperanzadores con la terapia de células CAR-T dirigidas al antígeno CD30 expresado por células tumorales del LH para pacientes en recaída o refractarios a los tratamientos convencionales. No obstante, este tratamiento se encuentra aún en fase experimental.

## CALIDAD DE VIDA

La morbimortalidad que se deriva de las complicaciones tardías del tratamiento del LH es uno de los aspectos más estudiados de esta enfermedad. Se ha consolidado el concepto de "terapia adaptada al riesgo", con la finalidad de minimizar en lo posible los efectos secundarios tardíos de la quimioterapia y la radioterapia en los largos supervivientes.

Diferentes sociedades científicas, incluida la SEHH, han publicado guías de seguimiento para largos supervivientes, haciendo hincapié en la detección de efectos secundarios tardíos como segundas neoplasias y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Estas guías recomiendan realizar un seguimiento de los supervivientes en función del tratamiento que hayan recibido.



**Mariana  
Bastos Oreiro**

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón (Madrid)  
Grupo Español de Linfomas  
y Trasplante Autólogo de  
Médula Ósea (GELTAMO)

# LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO

“ A pesar de las mejoras, un tercio de los pacientes no se cura con la primera línea de tratamiento y necesitará, al menos, una segunda línea ”



## DEFINICIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) agresivos constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias hematológicas que se caracterizan por su evolución rápida y por la necesidad de iniciar tratamiento de inmediato, una vez identificado el subtipo histológico y finalizado el estadiaje.

Los linfomas B de células grandes (LBCG) constituyen el grupo más frecuente de linfomas agresivos. El más común de todos ellos es el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). Los linfomas B de alto grado, el linfoma folicular transformado, el linfoma B rico en células T, los linfomas de células grandes con características genéticas específicas, el linfoma B mediastínico primario y el linfoma B primario de sistema nervioso central, son otros subtipos menos frecuentes que se agrupan dentro de este conjunto. Una entidad diferenciada, pero también considerada como agresiva, es el linfoma de células del manto (LCM). Este linfoma suele debutar como una enfermedad sintomática de rápida evolución, aunque también debuta de forma indolente en un pequeño grupo de pacientes, por lo que puede demorarse el inicio del tratamiento.

Otros linfomas menos frecuentes y muy agresivos son el linfoma plasmablástico, el linfoma de Burkitt y el grupo de linfomas periféricos de estirpe T.

## CIFRAS

En España, el LNH es el octavo cáncer más frecuente, diagnosticándose cerca de 8.200 LNH al año. La incidencia está en torno a los 12,3 casos en varones por cada 100.000 personas y años y 10,8 casos en mujeres por cada 100.000 personas y año.

Los LBCG representan cerca del 40% de los LNH B. De ellos, más del 80% son LBDCG. El 20% restante de distribuye entre los otros subtipos previamente mencionados.

Los LCM representan aproximadamente el 5% de todos los LNH B, y el 15% de los casos debuta de forma indolente.

Los linfomas periféricos de estirpe T abarcan el 12% de todos los linfomas, siendo el grupo más frecuente el de los LNH T periféricos NOS (*not otherwise specified*).

El linfoma plasmablástico y el linfoma de Burkitt son muy infrecuentes y representan cerca del 1% de los LNH B.



## PREVENCIÓN

Hoy en día, no existen estrategias de prevención útiles para el LNH B y, por tanto, tampoco para el subgrupo de linfomas agresivos. Si bien se conocen factores de riesgo que se asocian a una mayor incidencia, como el sexo masculino o la ancianidad, no se han identificado agentes específicos que, al evitarse, redunden en una disminución de la incidencia o cambios en su evolución.

Por este motivo, tampoco existen campañas de detección anticipada, ni pruebas diagnósticas que podamos aplicar a la población general. Indudablemente, llevar una vida saludable, evitando el sobrepeso y el consumo de tóxicos como el alcohol o el tabaco, y realizar actividad física con frecuencia, ayudarán a que el paciente diagnosticado de LNH pueda beneficiarse del tratamiento óptimo, sin necesidad de ajuste de dosis o selección de terapias de toxicidad reducida, debido a comorbilidades.

## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

En general, el diagnóstico de los LNH B agresivos requiere una biopsia de tejido, mayormente de un ganglio linfático, que permitirá identificar el subtipo de linfoma. Asimismo, es necesario realizar un estudio de extensión para determinar la localización de la enfermedad, siendo el PET-TAC (tomografía por emisión de positrones) la técnica de imagen recomendada. Por otra parte, hay que realizar análisis de sangre y evaluación del funcionamiento orgánico, para poder evaluar el tipo y la intensidad de la terapia que un paciente puede tolerar, y ajustar las dosis de tratamiento cuando sea necesario. Esto es de especial importancia en los pacientes ancianos.

Cada vez más, los datos genéticos del tumor nos ayudan a identificar subtipos diferenciados de linfomas y a categorizar el riesgo. Algunas determinaciones genéticas, como la identificación de los reordenamientos del gen *MYC* o las mutaciones de p53, ya están completamente incorporadas a la rutina e incluso pueden guiar el tratamiento. Aunque otras técnicas moleculares han demostrado impacto en la clasificación pronóstica de estos linfomas, aún no se utilizan por no estar estandarizadas, siendo este un paso fundamental para que un resultado sea fiable y aplicable a la decisión terapéutica.



“  
Cada vez más, los datos genéticos del tumor nos ayudan a identificar subtipos diferenciados de linfomas y a categorizar el riesgo  
”

Por otra parte, existen análisis cada vez menos invasivos que obtienen información sobre las características genéticas de los linfomas. Así, por ejemplo, hoy sabemos que los tumores liberan a la sangre pequeños fragmentos de ADN. El análisis de este ADN libre tumoral (también denominado biopsia líquida) nos permite identificar las características genéticas del linfoma en una sencilla muestra de sangre.

Esto es útil en los linfomas agresivos, no solo en el momento del diagnóstico, sino también en la evaluación de la respuesta al tratamiento, e incluso puede ayudar a anticipar la recaída. Si bien su uso se está empezando a incorporar progresivamente en la práctica asistencial, la biopsia líquida no está aún disponible de forma universal.

Con respecto al pronóstico, la determinación del subtipo histológico del linfoma agresivo es el primer paso para definir el pronóstico, ya que este cambia sustancialmente si estamos frente a un LBDCG, un linfoma B de alto grado doble HIT, un LCM o un LNH T. Asimismo, existen índices específicos que ayudan a categorizar el riesgo inicial para cada uno de estos tipos de linfoma y nos dan una probabilidad de respuesta al tratamiento. Ejemplo de esto es el IPI (índice pronóstico internacional), que se utiliza para los LBCG e incluye variables clínicas y analíticas capaces de discriminar grupos de pacientes con riesgo diferente. En los últimos años, los datos biológicos y genéticos se vienen incorporando a las clasificaciones de riesgo.

A este respecto, cabe destacar la utilización del índice de proliferación ki67 para categorizar el riesgo en LCM o la determinación de las alteraciones del p53, o más recientemente la incorporación de la secuenciación masiva, necesaria para la clasificación molecular del LBDCG. Esta última herramienta, todavía no estandarizada para su uso asistencial, será útil para identificar grupos moleculares diferenciados con pronóstico distinto, e incluso podría llegar a tener impacto en la decisión terapéutica, acercándonos así hacia una medicina personalizada y de precisión.



## TRATAMIENTO

Desde que rituximab se incorporara a la combinación CHOP (ciclofosfamida, doxorribicina y vincristina prednisona) a principios de siglo, la administración de seis ciclos de R-CHOP cada 21 días viene siendo el estándar de tratamiento para los pacientes con LBDCG. Puede conseguirse el control de la enfermedad con menos ciclos combinados con radioterapia si el linfoma está localizado en un solo lugar y no tiene gran tamaño. Incluso nuevas estrategias guiadas por PET-TAC en estos LBDCG localizados, han permitido reducir el número de ciclos sin necesidad de radioterapia posterior.

Múltiples combinaciones intentaron superar al R-CHOP sin éxito hasta que, en 2021, un ensayo clínico demostró que la adición de un nuevo anticuerpo monoclonal anti CD-79b (polatuzumab vedotin) consiguió incrementar la supervivencia libre de progresión para este grupo de pacientes. La nueva combinación R-CHP + polatuzumab, que excluye la vincristina para reducir toxicidad, ha conseguido la aprobación por parte de las agencias reguladoras americanas y europeas.

A pesar de las mejoras, un tercio de los pacientes no se cura con la primera línea de tratamiento y necesitará, al menos, una segunda línea. Aquí, el cambio en los últimos años ha sido drástico desde el advenimiento de la inmunoterapia, con la incorporación de diferentes anticuerpos monoclonales, anticuerpos biespecíficos y la terapia CAR-T, que ha incrementado muy notablemente las opciones de supervivencia de estos pacientes.

La terapia CAR-T en LBCG, ya consolidada por sus datos a largo plazo, ha conseguido demostrar la cura en cerca de la mitad de los pacientes que la reciben. Los anticuerpos biespecíficos, con datos menos maduros, muestran altas tasas de respuestas en grupos de pacientes de muy alto riesgo. Ambos tratamientos tienen en común la utilización del linfocito T como efector y, por tanto, también coinciden en el perfil de toxicidad. Estas toxicidades, como el síndrome de liberación de citoquinas, se ocasionan por la actividad inflamatoria que generan los linfocitos T y requieren un conocimiento específico para su adecuado manejo. Aunque pueden ser graves, son reversibles en la mayoría de los casos.

En el LCM, las terapias diana representadas por los inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (*IBTK* en sus siglas inglesas) se han instaurado en los últimos años como estándar de tratamiento a partir de la segunda línea. Recientemente, grandes estudios demuestran que su utilización como terapia inicial combinada con quimioterapia, mejora notablemente los resultados y es probable que su utilización se anticipe próximamente a la primera línea. Por otra parte, la terapia CAR-T también



“  
La calidad de vida es cada vez más importante, en la medida en que la eficacia de los tratamientos es cada vez mayor  
”

## CALIDAD DE VIDA

ha demostrado una eficacia sin precedentes y se ha convertido en el estándar de tratamiento para los pacientes que han recaído o progresado tras *iBTK*. Asimismo, los nuevos *iBTK* no covalentes han demostrado eficacia tras el uso de *BTKi* covalentes, postulándose como una estrategia útil para este grupo. Por último, los anticuerpos biespecíficos y los inhibidores de BCL2 están demostrando resultados muy alentadores, aunque aún están en fases tempranas de investigación.

Las novedades en linfoma T periféricos son escasas desde que brentuximab vedotin en combinación con quimioterapia (CHP) consiguiera mejorar los resultados frente a la quimioterapia tradicional (CHOP) en linfomas T periféricos CD30+. Sin embargo, nuevos descubrimientos en la biología de este grupo de tumores están generando diversas hipótesis para los tratamientos, que abren una esperanza para el futuro. Por otra parte, mogamulizumab es un nuevo anticuerpo anti CCR4, efectivo y poco tóxico, que se ha aprobado para el tratamiento de una leucemia T madura infrecuente, el síndrome de Sezary; también es útil frente al linfoma T cutáneo micosis fungoides.

La calidad de vida es cada vez más importante, en la medida en que la eficacia de los tratamientos es cada vez mayor. El análisis de este tipo de datos se basa en los resultados que el paciente aporta y su percepción respecto a las terapias recibidas. Cada vez más se incorpora como evaluación en los ensayos clínicos y se tiene en cuenta a la hora de evaluar los resultados de un tratamiento. La incorporación de nuevas estrategias, como las terapias dirigidas y especialmente la inmunoterapia, están generando una mejora en la calidad de vida de los pacientes, especialmente de aquellos que no consiguen la curación con la primera línea.

Los pacientes con linfomas agresivos que alcanzan la remisión inicial suelen recuperar su vida basal en lo que concierne al bienestar físico y social, aunque es en el ámbito emocional donde el impacto puede ser más profundo y duradero. En aquellos pacientes que requieren varias líneas de tratamiento, el deterioro físico puede ser significativamente más importante y es especialmente aquí donde el perfil de toxicidad de los nuevos fármacos puede mostrar un beneficio respecto a la quimioterapia estándar. Es este sentido, estudios recientes demuestran cómo la terapia CAR-T mejora la percepción de bienestar del paciente y su calidad de vida, especialmente en los 6 meses posteriores a la administración del tratamiento.



**Alejandro  
Martín García-Sancho**

Hospital Universitario de Salamanca,  
IBSAL  
Grupo Español de Linfomas/Trasplante  
Autólogo de Médula Ósea (GELTAM0)

# LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE

“ El tratamiento basado en  
quimioterapia va quedando relegado  
ante los buenos resultados mostrados  
por nuevos fármacos ”





## DEFINICIÓN

El linfoma no Hodgkin folicular y otros linfomas indolentes, como los linfomas marginales, 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.

## CIFRAS

En España, el LNH es el octavo cáncer más frecuente, diagnosticándose cerca de 8.200 casos al año. La incidencia está en torno a los 12,3 casos en varones por cada 100.000 personas y año, y 10,8 casos en mujeres por cada 100.000 personas y año.

En el registro de GELTAMO (RELINF), el grupo de linfomas indolentes supone alrededor de la tercera parte de todos los linfomas diagnosticados en los centros españoles.



## PREVENCIÓN

Aunque se han descrito factores de riesgo que pueden predisponer a la aparición de un linfoma, como la presencia de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, algunas enfermedades autoinmunes, determinadas infecciones o la exposición a herbicidas o pesticidas, no existe ninguna medida concreta para su prevención, ya que no se conocen factores que causen directamente la enfermedad y que sean prevenibles.

## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Su diagnóstico sigue estando 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 diaria. Con todo, algunas mutaciones pueden ser importantes para el diagnóstico en subtipos específicos (por ejemplo, las mutaciones de MYD88 en el linfoma linfoplasmocítico).

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 clínica no se ha extendido. Por último, se ha hecho hincapié en que la recaída precoz (en los dos primeros años tras el inicio del tratamiento) y la transformación histológica a un linfoma agresivo son las situaciones más desfavorables, hoy en día.



## TRATAMIENTO



En los linfomas indolentes, es previsible que la progresiva incorporación de la inmunoterapia mejore el pronóstico de los pacientes



## CALIDAD DE VIDA

Los pacientes asintomáticos y con baja "carga" tumoral pueden ser vigilados sin tratamiento, ya que pueden permanecer estables durante muchos años y no se ha demostrado que un tratamiento precoz mejore su supervivencia. Cuando es necesario iniciar el tratamiento, este se basa, generalmente, en inmuno-quimioterapia, es decir, la combinación de quimioterapia con anticuerpos monoclonales, habitualmente rituximab, con la que se obtienen remisiones prolongadas en la mayor parte de los casos.

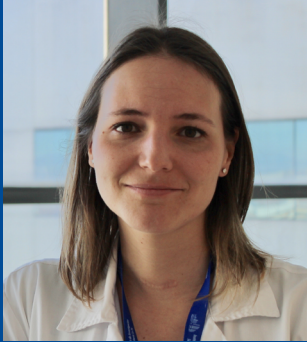
No obstante, la gran mayoría de los pacientes presentará recaída del linfoma y muchos de ellos necesitarán varias líneas de tratamiento a lo largo del curso de su enfermedad. En este contexto, existe la posibilidad de administrar de nuevo inmunoquimioterapia e, incluso, realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Sin embargo, estas opciones basadas en quimioterapia van quedando relegadas ante los buenos resultados mostrados por nuevos fármacos como los inmunomoduladores (lenalidomida), moléculas pequeñas con efecto diana (idelalisib en el linfoma folicular y zanubrutinib en los linfomas marginales), anticuerpos biespecíficos (mosunetuzumab) y terapia CAR-T (tisa-cel y axi-cel).

Todos los agentes citados están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), aunque con variable disponibilidad y situación administrativa en España, y presentan un balance entre eficacia y toxicidad claramente positivo, lo que nos induce a pensar que, en un futuro muy próximo, podremos controlar los linfomas indolentes a largo plazo sin la necesidad de administrar quimioterapia.

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

En otros tipos de linfoma, los estudios comparativos entre terapia CAR-T y quimioterapia estándar demuestran una mejor calidad de vida con las opciones sin quimioterapia y una recuperación más rápida de los niveles basales. Esto indica que, en los linfomas indolentes, es previsible que la progresiva incorporación de la inmunoterapia mejore el pronóstico de los pacientes manteniendo, en la gran mayoría de los casos, una buena calidad de vida.



**Elvira  
Mora Casterá**

Hospital Universitario y  
Politécnico La Fe (Valencia)  
Grupo Español de Síndromes  
Mielodisplásicos (SMD)

# SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

“ La única opción curativa es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, aunque la mayoría de los pacientes no van a poder recibirlo debido a su edad ”



## DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de enfermedades clonales de las células madre hematopoyéticas que se caracterizan por una eritropoyesis ineficaz con citopenias, displasia y riesgo aumentado de evolución a leucemia aguda.

## CIFRAS

La incidencia aproximada de los SMD es de 3,4 casos por cada 100.000 habitantes y año, con una mediana de edad al diagnóstico de 76 años, si bien la incidencia se incrementa con la edad. El aumento de la edad poblacional, el estudio diagnóstico de pacientes más ancianos, así como la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer y aparición de SMD secundarios, aumentará la prevalencia de los SMD en los próximos años.

## PREVENCIÓN

La etiopatogenia de la mayoría de los SMD es desconocida, por lo que su prevención no es posible en la mayoría de los casos. Raramente, factores genéticos (enfermedades genéticas como la anemia de Fanconi o mutaciones germinales como DDX41) y ambientales (quimioterapia o radioterapia previas) pueden predisponer a un SMD.



## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

“

El empleo más generalizado de la NGS en los últimos años ha permitido demostrar clonalidad en más del 90% de los casos y clasificar a pacientes en subgrupos específicos según su perfil molecular

”

El diagnóstico de un SMD precisa de un estudio medular y de sangre periférica. La presencia de, al menos, una citopenia, es un requisito imprescindible para establecer su diagnóstico. El hemograma con frotis de sangre periférica es, por tanto, fundamental para identificar la citopenia y valorar la displasia en las diferentes series hematopoyéticas. Se deben excluir otras posibles causas de citopenias o displasia, y el diagnóstico se tiene que completar con un estudio de médula ósea que incluya la valoración morfológica, citometría de flujo, citogenética y molecular.

El empleo más generalizado de la NGS en los últimos años ha permitido demostrar clonalidad en más del 90% de los casos y clasificar a pacientes en subgrupos específicos según su perfil molecular, utilizando las nuevas clasificaciones (OMS e ICC 2022), como son los pacientes con SMD y SF3B1 o con TP53. La biopsia de médula ósea es recomendable en los pacientes para establecer la presencia de fibrosis, que es un factor desfavorable, y la nueva clasificación de la OMS establece un subtipo específico.



## TRATAMIENTO



La calidad de vida de los pacientes con SMD está afectada debido a los síntomas derivados de las citopenias y las numerosas visitas médicas para el control analítico y soporte transfusional



## CALIDAD DE VIDA

La única opción curativa de los SMD es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Si bien, la mayoría de los pacientes no van a poder recibirlo por edad, su indicación se debe establecer según el riesgo de la enfermedad (alto riesgo) y del procedimiento. Utilizando diferentes *scores* pronósticos, se puede dividir a los pacientes en alto y bajo riesgo. El más ampliamente utilizado es el IPSS-R, aunque el nuevo IPSS Molecular ha aparecido recientemente, teniendo en cuenta, además, datos moleculares.

Así, en pacientes de bajo riesgo, el objetivo del tratamiento va encaminado a la mejora de las citopenias y disminuir la sintomatología. La eritropoyetina y luspatercept (este último en pacientes con SMD y sideroblastos en anillo) están indicados en el tratamiento de la anemia y los análogos de la trombopoyetina para la trombocitopenia. La lenalidomida también es una opción terapéutica, sobre todo, en pacientes con SMD y del(5q) con dependencia transfusional. En los últimos años, se están llevando a cabo numerosos ensayos para el tratamiento de la anemia en pacientes de bajo riesgo (imetelstat en fases más avanzadas de la investigación).

En alto riesgo, la azacitidina sigue siendo el tratamiento estándar, aunque hay en marcha numerosos ensayos con combinaciones de azacitidina u otros hipometilantes, así como fármacos contra dianas moleculares, tratando de mejorar la supervivencia que ofrece azacitidina.

La calidad de vida de los pacientes con SMD está afectada debido a los síntomas derivados de las citopenias y las numerosas visitas médicas para control analítico y soporte transfusional. Diferentes cuestionarios se utilizan para valorar comorbilidad y calidad de vida en los pacientes con SMD, siendo el Índice de Lee y el EQ-5D-5L, respectivamente, los más utilizados.



**Ramón  
García Sanz**

Hospital Universitario de Salamanca  
Grupo Español de Mieloma  
(GEM-PETHEMA)

# MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

“ La calidad de vida de los pacientes ha mejorado mucho gracias a la quimioinmunoterapia de respuesta prolongada y a los fármacos orales ”





## DEFINICIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo con presencia de gammapatía monoclonal IgM e infiltración medular por linfoma linfoplasmocítico monoclonal, teniendo en cuenta que se puede realizar un diagnóstico de MW en pacientes con agregados linfoplasmocitarios anormales en la biopsia de médula ósea (MO) y evidencia de plasmocitos y linfocitos B clonales, aun cuando los agregados representen <10% de la celularidad medular.

## CIFRAS

La MW es una enfermedad poco frecuente, produciéndose de 4 a 7 casos por millón de habitantes y año. Representa el 6% de todos los síndromes linfoproliferativos B, el 2% de los linfomas y el 3% de las gammapatías monoclonales.

La prevalencia puede llegar a los 75 casos por cada millón de habitantes. En nuestro medio, podríamos decir que, de cada 100 pacientes con neoplasias hematológicas, uno o dos tendrán una MW.

## PREVENCIÓN

No es posible prevenir la MW. Sí que se sabe que puede provenir de una gammapatía monoclonal de significado incierto previa, que es el doble de frecuente en pacientes afectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y 20 veces más frecuente entre familiares directos. No obstante, no es una enfermedad hereditaria.



## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

La MW se detecta con un proteinograma e identificación de la IgM monoclonal, seguido de una biopsia ósea. Todos los pacientes con MW tienen mutaciones somáticas (sólo en las células tumorales). La más frecuente es la mutación L265P en el gen *MYD88*, que aparece en el 95% de los pacientes, seguida de la mutación tipo WHIM en el gen *CXCR4* (~40%). Estas mutaciones pueden condicionar la respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (*BTK* por sus siglas inglesas): los pacientes con *MYD88* salvaje y los que tienen mutaciones *CXCR4*<sup>WHIM</sup> son más resistentes a estos fármacos.

Los factores pronósticos adversos son los convencionales: anemia, trombopenia, elevado componente M, alta B2M y edad avanzada. Las mutaciones condicionan la respuesta al tratamiento, pero hay dudas de si realmente influyen en el pronóstico. Las mutaciones *CD79b* dan mayor riesgo de transformación de la MW en un linfoma agresivo y las de *TP53* se asocian a supervivencias más cortas.



## TRATAMIENTO

El tratamiento con inhibidores de la BTK se ha consolidado como la gran alternativa en pacientes con enfermedad resistente e incluso, al diagnóstico. Se están viendo resistencias asociadas a carencia de mutaciones en *MYD88* y a mutaciones en el gen *BTK*. Han aparecido inhibidores de *BTK* de 2.º generación, menos tóxicos, y otros de 3.º activos frente a mutaciones de *BTK*.

## CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida de los pacientes con MW ha mejorado mucho gracias a la quimioinmunoterapia de respuesta prolongada y a los fármacos orales. Sin embargo, hay pocos estudios específicos que evalúen la calidad de vida en estos pacientes.

“

El tratamiento con inhibidores de la BTK se ha consolidado como la gran alternativa en pacientes con enfermedad resistente e incluso, al diagnóstico

”



**Francisca  
Ferrer Marín**

Hospital Universitario Morales  
Meseguer (Murcia)

Grupo Español de Enfermedades  
Mieloproliferativas Filadelfia Negativas  
(GEMFIN)

# MIELOFIBROSIS PRIMARIA

“ El uso de los inhibidores JAK  
ha disminuido la carga de síntomas  
en estos pacientes ”



## DEFINICIÓN

La mielofibrosis primaria (MFP) es una enfermedad clonal maligna que se engloba dentro del grupo de las neoplasias mieloproliferativas crónicas "clásicas" (NMPC), junto a la policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE). Se subclasifica en un estadio tardío con fibrosis evidente, y una forma temprana o MF prefibrótica. Alrededor de un 15% de pacientes con TE o PV desarrollan, con el tiempo, un fenotipo similar al de la MFP, denominado mielofibrosis secundaria (post-PV o post-TE), con un similar pronóstico y tratamiento.

## CIFRAS

Se estima que la incidencia anual de MFP varía entre 0,1 a 1,0 nuevos casos por cada 100.000 personas.

## PREVENCIÓN

En este campo no se ha producido ningún avance específico. Sin embargo, en el campo de la PV y TE, recientes trabajos pendientes de validar sugieren que los inhibidores JAK o el interferón pegilado podrían, descendiendo la carga alélica de JAK2V617F, disminuir el riesgo de desarrollar una mielofibrosis secundaria.



## DIAGNÓSTICO

La MFP se caracteriza por una mieloproliferación que, a menudo, se acompaña de mutaciones en *JAK2*, *CALR*, *MPL* o en otros genes mieloides; asociada a fibrosis en la médula ósea (MO), anemia, aumento del tamaño del bazo, hematopoyesis fuera de la MO, y riesgo de progresión a leucemia. El diagnóstico requiere una evaluación integral que incluya el examen de la MO y de datos clínicos, de laboratorio, moleculares y citogenéticos, así como la distinción de otras NMP u otras causas de fibrosis reactivas.

## PRONÓSTICO

En los últimos años, se han consolidado los sistemas pronósticos que incorporan técnicas de secuenciación genética masiva a los modelos pronósticos vigentes.

Recientemente, el grupo español de NMPc ha desarrollado un nuevo modelo pronóstico, usando tecnología de 'machine learning', concretamente, el *AIPSS-MF* (*Artificial Intelligence Prognostic Scoring System for MF*) basado, exclusivamente, en parámetros clínicos. Por otra parte, en nuestro medio, un modelo simple basado en las comorbilidades, tipo de donante y el uso de la ciclofosfamida postransplante, predice mejor la supervivencia que el *MTSS* (*Myelofibrosis Transplant Scoring System*) (Hernandez-Boluda, Biol Blood Marrow Transplan. 2020).



Se han consolidado los sistemas pronósticos que incorporan técnicas de secuenciación genética masiva a los modelos pronósticos vigentes





## TRATAMIENTO

Ya está disponible en España fedratinib (inhibidor selectivo *JAK2*) para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MFP o secundaria, nativos o no al tratamiento con ruxolitinib.

Por su parte, pacritinib, un inhibidor específico de *JAK2* e *IRAK*, ha sido aprobado por la FDA en pacientes adultos con MF de riesgo intermedio o alto con un recuento de plaquetas por debajo de  $50 \times 10^9/L$ .

Además, están en marcha numerosos ensayos clínicos con este y otros inhibidores JAK (como momelotinib) en monoterapia, así como combinaciones de ruxolitinib con nuevos agentes (inhibidores BET, inhibidores de la familia de B1c-2). Se espera que los resultados de estos ensayos permitan disminuir, no solo la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad, sino mejorar las citopenias o, incluso, reducir el grado de fibrosis.

## CALIDAD DE VIDA

El uso de los inhibidores JAK ha disminuido la carga de síntomas (caquexia, fatiga, prurito, etc.) en estos pacientes y, con ello, ha mejorado su calidad de vida.



**Manuel  
Pérez Encinas**

Pérez Encinas Complejo Hospitalario  
Universitario de Santiago (CHUS)

Grupo Español de Enfermedades  
Mieloproliferativas Filadelfia Negativas  
(GEMFIN)

# POLICITEMIA VERA

“ Los retos son mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir la transformación a mielofibrosis ”





## DEFINICIÓN

La policitemia vera (PV) es una neoplasia de la sangre enmarcada en el grupo de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Lo característico es una producción aumentada e inapropiada de los glóbulos rojos (hematíes). Esto provoca un valor de hemoglobina alto. Prácticamente, todos los pacientes tienen una mutación en el gen *JAK2*, la *JAK2V617F*, que origina una producción excesiva de los hematíes y, a menudo, también de leucocitos y de plaquetas. La PV puede dar síntomas muy variados, como plétora facial, cefalea, prurito, gota, pero, sobre todo, problemas trombóticos, tanto arteriales (trombosis cerebral, infarto agudo de miocardio, etc.) como venosos (trombosis en extremidades, trombosis portal, etc.). Con los años, un porcentaje de pacientes progresa a una mielofibrosis y/o una leucemia aguda.

## CIFRAS

La información del registro Americano del Cáncer (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>) muestra una incidencia de 10,9 casos por 1 millón de habitantes y es algo más frecuente en el varón que en la mujer. La incidencia aumenta con la edad, con una mediana de 65 años. Es muy rara en edad pediátrica, pero no es excepcional en adultos jóvenes.

## PREVENCIÓN

No se conocen medidas preventivas que puedan reducir el riesgo de que aparezca la enfermedad. Lo que sí es factible es hacer un diagnóstico precoz.

La PV suele estar presente durante años antes del diagnóstico, sin o con pocos síntomas. El diagnóstico en esta fase inicial permite pautar tratamientos para evitar los problemas de trombosis característicos de esta enfermedad.



## DIAGNÓSTICO

La PV se sospecha cuando hay valores altos de hemoglobina (Hb) o hematocrito (Hto) en una analítica rutinaria de sangre (hemograma). Hay muchas causas de poliglobulia (Hb o HCT alto), como puede ser el tabaquismo, enfermedades respiratorias, determinados fármacos, etc. Por ello, es necesario realizar otros estudios.

El diagnóstico de la PV precisa, además del valor alto de Hb (poliglobulia), demostrar la mutación JAK2V617F en la sangre y una biopsia de la médula ósea que muestre celularidad aumentada.

## PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes es larga, pero algo inferior a la normal debido, tanto a los problemas de trombosis como a la eventual evolución a una mielofibrosis o una leucemia aguda. La edad avanzada es el principal factor pronóstico, tanto para la aparición de una trombosis como para la supervivencia. Otros factores adversos son la cifra alta de leucocitos, el haber presentado una trombosis, y la adquisición de mutaciones en otros genes distintos de *JAK2*.

El pronóstico de los pacientes está mejorando debido a un diagnóstico cada vez más precoz y al uso de terapias más efectivas y seguras para controlar el hematocrito y para prevenir la trombosis. Sin embargo, todavía no existen tratamientos curativos ni es posible prevenir la transformación a una mielofibrosis.



El pronóstico de los pacientes está mejorando debido a un diagnóstico cada vez más precoz y al uso de terapias más efectivas y seguras para controlar el hematocrito y para prevenir la trombosis





## TRATAMIENTO

El principal objetivo es bajar el valor de la Hb para llevarlo a un valor normal, y adoptar medidas para prevenir o tratar los factores comunes de riesgo cardiovascular.

Para ello, se educa a los pacientes en la importancia de las medidas generales de salud cardiovascular, como el control de la tensión arterial, glucemia, lípidos, evitar el tabaco y hacer ejercicio. Además, se indica un fármaco antitrombótico, casi siempre ácido acetil salicílico a dosis de 100 mg/d.

Es muy importante reducir el volumen de sangre que se fabrica en exceso, es decir, bajar la Hb a un valor normal, lo cual se consigue con flebotomías (sangrías) y/o con fármacos denominados "citorreductores". Los pacientes con bajo riesgo de trombosis se pueden manejar solo con flebotomías. Se recomiendan citorreductores cuando las flebotomías no se toleran o no controlan bien la enfermedad y, especialmente, en los pacientes con alto riesgo de trombosis, definidos como pacientes de edad mayor de 60 años o pacientes que ya han tenido una trombosis.

Hidroxycarbamida es el fármaco citorreductor más común. En los últimos años, han aparecido nuevos fármacos, como los inhibidores de *JAK2* (ruxolitinib) y los interferones.

Todavía está por demostrar si estos nuevos fármacos (y otros en ensayo) pueden modificar la historia natural de la enfermedad, pero algunos estudios con los interferones sugieren que sí podrían reducir el riesgo de transformación. Si esto se confirma, se debería cambiar el enfoque del manejo de esta enfermedad.

## CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida puede estar afectada por la propia enfermedad, en particular, por la trombosis, el prurito y por las toxicidades de los tratamientos, tanto de la flebotomía como de los citorreductores. Por otro lado, los pacientes precisan de un control permanente, con visitas regulares al hematólogo.

La mejora de la calidad de vida es una necesidad, especialmente, en los pacientes más jóvenes.



**Natalia  
de las Heras Rodríguez**

Hospital Universitario de León  
Grupo Español de Enfermedades  
Mieloproliferativas Filadelfia Negativas  
(GEMFIN)

# TROMBOCITEMIA ESENCIAL

“ La supervivencia a 15 años se estima en un 80% y el riesgo de transformación en mielofibrosis o en leucemia aguda mieloblástica es bajo ”



## DEFINICIÓN

La trombocitemia esencial (TE) pertenece al grupo de las neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas y se caracteriza por un aumento de la cifra de plaquetas (trombocitosis) en la sangre periférica, con megacariopoyesis excesiva en la médula ósea. La mayoría de los pacientes presentan una mutación en alguno de estos 3 genes: *JAK2*, *MPL* o *CALR*, aunque hay un 10% de pacientes que no presentan ninguna mutación y que se conocen como triples negativos. La principal complicación de la TE es su mayor tendencia a presentar complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.

## CIFRAS

**Su incidencia se estima en 1,2 a 3 casos por 100.000 habitantes y año.** Aunque es más frecuente en personas mayores (generalmente, entre los 55 y los 65 años), puede presentarse en adultos jóvenes hasta en un 20% de los casos. La TE es más frecuente en mujeres.

## PREVENCIÓN

**Debido a la mayor incidencia de trombosis en la TE, es fundamental mantener un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular,** como son la obesidad, el hábito tabáquico, la hipertensión, la dislipemia y la diabetes. Se debe recomendar abstenerse de fumar, hacer ejercicio, cuidar el peso, llevar una dieta mediterránea y realizar un seguimiento frecuente en su médico de familia.



## DIAGNÓSTICO

Ante una trombocitosis por encima de  $450.000/\text{mm}^3$ , debemos realizar diagnóstico diferencial entre trombocitosis primaria (TE) o secundaria. Entre las causas de trombocitosis secundaria destacan: la falta de hierro, la inflamación, las infecciones, las hemorragias, la ausencia de bazo o la presencia de cáncer.

El diagnóstico de TE se basa en los criterios de la clasificación de la OMS 2016, que incluyen: a) trombocitosis confirmada  $> 450.000/\text{mm}^3$ ; b) megacariocitos anómalos en la biopsia de médula ósea, donde deberemos fijarnos también en la fibrosis medular; c) exclusión de otras neoplasias mieloproliferativas como la leucemia mieloide crónica, la mielofibrosis o la policitemia vera; y d) presencia de una mutación genética como *JAK2*, *CALR* o *MPL*. En los pacientes triple negativos se deberá realizar un estudio ampliado mediante la técnica conocida como NGS (*Next Generation Sequencing*) para confirmar el origen clonal de la TE.

## PRONÓSTICO

La TE suele ser una enfermedad indolente, con una esperanza de vida similar a la población general. La supervivencia a 15 años se estima en un 80% y el riesgo de transformación en mielofibrosis o en leucemia aguda mieloblástica es bajo.

Las complicaciones más frecuentes son las tromboembólicas y las hemorrágicas, que pueden ocurrir en un 10-20% de los pacientes. El índice pronóstico R-IPSET (*Revised International Prognostic Score for Essential Thrombocytosis*) ayuda a predecir el riesgo de trombosis y tiene en cuenta la edad, la historia de trombosis previa y la presencia de mutaciones en *JAK2* y en *MPL*. Los pacientes con mutaciones en *CALR* tienen menor riesgo trombótico comparado con los que tienen mutaciones en *JAK2* o en *MPL*.



## TRATAMIENTO

“

Actualmente, están en marcha estudios en fase 2 con nuevas moléculas, como los inhibidores orales de desmetilasa 1

”

## CALIDAD DE VIDA

El tratamiento de la TE tiene como objetivos fundamentales prevenir las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas y controlar los síntomas asociados a la enfermedad. La decisión de iniciar tratamiento se tomará en función de la edad, los factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes de trombosis y la presencia o no de la mutación JAK2.

El tratamiento antiagregante, con aspirina a dosis bajas, se utilizará en pacientes de alto riesgo o con mutación JAK2, independientemente del riesgo, siempre que la cifra de plaquetas sea menor de 1.000.000/mm<sup>3</sup>.

El tratamiento citorreductor, para disminuir el número de plaquetas, se utilizará en pacientes de alto riesgo o en pacientes de bajo riesgo con síntomas microvasculares, a pesar del tratamiento antiagregante. Entre los tratamientos citorreductores disponibles, los más utilizados son la hidroxiurea, el anagrelide y el peg-interferón.

Actualmente, están en marcha estudios en fase 2 con nuevas moléculas, como los inhibidores orales de desmetilasa 1, para pacientes resistentes o intolerantes a los tratamientos convencionales.

Algunos pacientes pueden presentar sintomatología que afecta a su calidad de vida; habitualmente, suele mejorar al disminuir el número de plaquetas, especialmente, los síntomas microvasculares. Sin embargo, disponemos de pocos estudios en este sentido. En el estudio MAJIC-ET (Harrison et al, 2017), comparando ruxolitinib con el mejor tratamiento disponible, se observó mejoría significativa en la sintomatología en aquellos pacientes asignados a ruxolitinib, aunque no se observó mejoría en las tasas de respuesta ni en las tasas de trombosis o transformación.



**Ramón  
Lecumberri Villamediana**

Clínica Universidad de Navarra  
Grupo Español de Mieloma  
(GEM-PETHEMA)

## AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS (AMILOIDOSIS AL)

“ Alrededor del 10%  
de los pacientes con  
mieloma múltiple también  
pueden asociar amiloidosis ”





## DEFINICIÓN

Las amiloidosis son un conjunto de enfermedades que comparten un mecanismo de daño común: el plegamiento anormal de una proteína precursora que conduce a la formación de estructuras fibrilares (amiloide) que se depositan en distintos órganos y tejidos, alterando su función.

La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es la variante más frecuente de amiloidosis y tiene su origen en un clon patológico de células plasmáticas en la médula ósea (como ocurre en el mieloma múltiple, aunque, aquí, habitualmente, no es muy numeroso) que secretan a la sangre un fragmento de inmunoglobulina (cadena ligera kappa o lambda), que experimenta este proceso de plegamiento anómalo y formación de fibras de amiloide.

Los órganos más comúnmente afectados en la amiloidosis AL son el corazón (insuficiencia cardíaca), riñón (pérdida de proteínas por orina y deterioro de su función), sistema nervioso periférico (polineuropatía), sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática, cambios de ritmo intestinal), tubo digestivo (malabsorción) o partes blandas (aumento de tamaño de la lengua, túnel carpiano).

## CIFRAS

La incidencia de amiloidosis AL es de unos 10-15 casos por millón de habitantes y año, y la prevalencia se situaría en torno a los 60 casos por millón de habitantes. No obstante, es muy probable que estos números infraestimen las cifras reales. De hecho, alrededor del 10% de los pacientes con mieloma múltiple también pueden asociar amiloidosis.

## PREVENCIÓN

Dado que no se conocen las causas últimas que conducen a la aparición de esta enfermedad, no es posible una prevención. Los esfuerzos deben dirigirse a un diagnóstico precoz, que permita adelantarse a un daño cardíaco o renal irreversible.



## DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

El diagnóstico pasa por la identificación de los depósitos de amiloide mediante la tinción de Rojo Congo de un tejido afectado obtenido mediante biopsia. Por la sencillez de su obtención, habitualmente se realiza biopsia/aspirado de grasa abdominal o de glándula salivar menor (labio). Pero, en ocasiones, puede ser necesaria la realización de una biopsia renal o cardíaca. Además, se debe diferenciar el tipo concreto de amiloide (proteína precursora) mediante técnicas de inmunohistoquímica o de proteómica.

El diagnóstico precoz es fundamental, por lo que existen algunas señales de alerta que deben hacer sospechar una posible amiloidosis, sobre todo en pacientes en los que se ha constatado la presencia de una gammapatía monoclonal: alteración relevante del ratio de cadenas ligeras libres, túnel carpiano bilateral, albuminuria, elevación de biomarcadores de daño cardíaco, electrocardiograma con voltajes bajos, sintomatología atípica.

El pronóstico de la amiloidosis AL es muy variable y depende, fundamentalmente, de la intensidad de la afectación cardíaca. En la actualidad, el porcentaje de pacientes con supervivencia superior a 10 años es muy importante. Sin embargo, en aquellos individuos que, en el momento del diagnóstico (tardío) presentan una cardiopatía muy grave, la supervivencia puede ser de pocos meses.

## TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige, principalmente, a eliminar las células plasmáticas patológicas de la médula ósea. De esta forma, desaparecerá la cadena ligera circulante (respuesta hematológica) y se evitará la formación de más amiloide AL. Al impedir la formación de nuevo amiloide, los órganos afectados tienen capacidad de ir recuperando de forma progresiva una mejor funcionalidad (respuesta de órgano).

El tratamiento debe adaptarse a las circunstancias de cada paciente, principalmente, a la edad e intensidad del daño cardíaco, renal o de otros órganos. En pacientes jóvenes con buen estado general, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos es una opción. Sin embargo, en la actualidad, lo más frecuente es comenzar un tratamiento farmacológico con una combinación de 4 fármacos: daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (esquema Dara-CyBorD). La adición al tratamiento de daratumumab, un anticuerpo mono-



“

En la actualidad, se encuentran en fase de investigación nuevos fármacos que podrían interferir en la formación del amiloide y favorecer su eliminación

”

## CALIDAD DE VIDA

clonal anti-CD38, se ha asociado con un aumento muy relevante de las tasas de respuestas hematológicas de calidad (>80%) y de respuestas de órgano cardíaca o renal (>50%), con tiempos hasta obtener una respuesta inicial de, apenas, un par de semanas.

El esquema Dara-CyBorD ha sido la primera combinación en lograr la aprobación de la FDA y la EMA para el tratamiento de la amiloidosis AL. Hasta entonces, se trataba de una enfermedad “huérfana” en la que se iba aplicando, con mayor o menor éxito, esquemas empleados en el tratamiento del mieloma múltiple.

De forma paralela, es fundamental el tratamiento de soporte que cada paciente necesite, en función de los órganos afectados y su severidad. Por este motivo, resulta fundamental la creación de unidades multidisciplinares en las que participen hematólogos, cardiólogos, nefrólogos, neurólogos, especialistas en digestivo y nutrición, etc. Aunque de forma anecdótica, en algunos pacientes que han alcanzado una respuesta hematológica completa, pero el daño cardíaco o renal es avanzado e irreversible, se puede llegar a contemplar la realización de un trasplante cardíaco o renal.

En la actualidad, se encuentran en fase de investigación nuevos fármacos que podrían interferir en la formación del amiloide y favorecer su eliminación, lo que supondrá un mecanismo de acción complementario a la terapia frente al clon de células plasmáticas.

La calidad de vida en los pacientes con amiloidosis depende del daño existente en el momento del diagnóstico y de la profundidad de la respuesta tras el tratamiento. En el ensayo ANDRÓMEDA, que evaluó la combinación Dara-CyBorD, se constató que la mejoría en la tasa de respuestas se acompañaba también de cambios significativos en la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, debemos trabajar para garantizar el acceso temprano al tratamiento óptimo a todos los pacientes con amiloidosis AL en España.



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

Fundación Española de  
Hematología y Hemoterapia