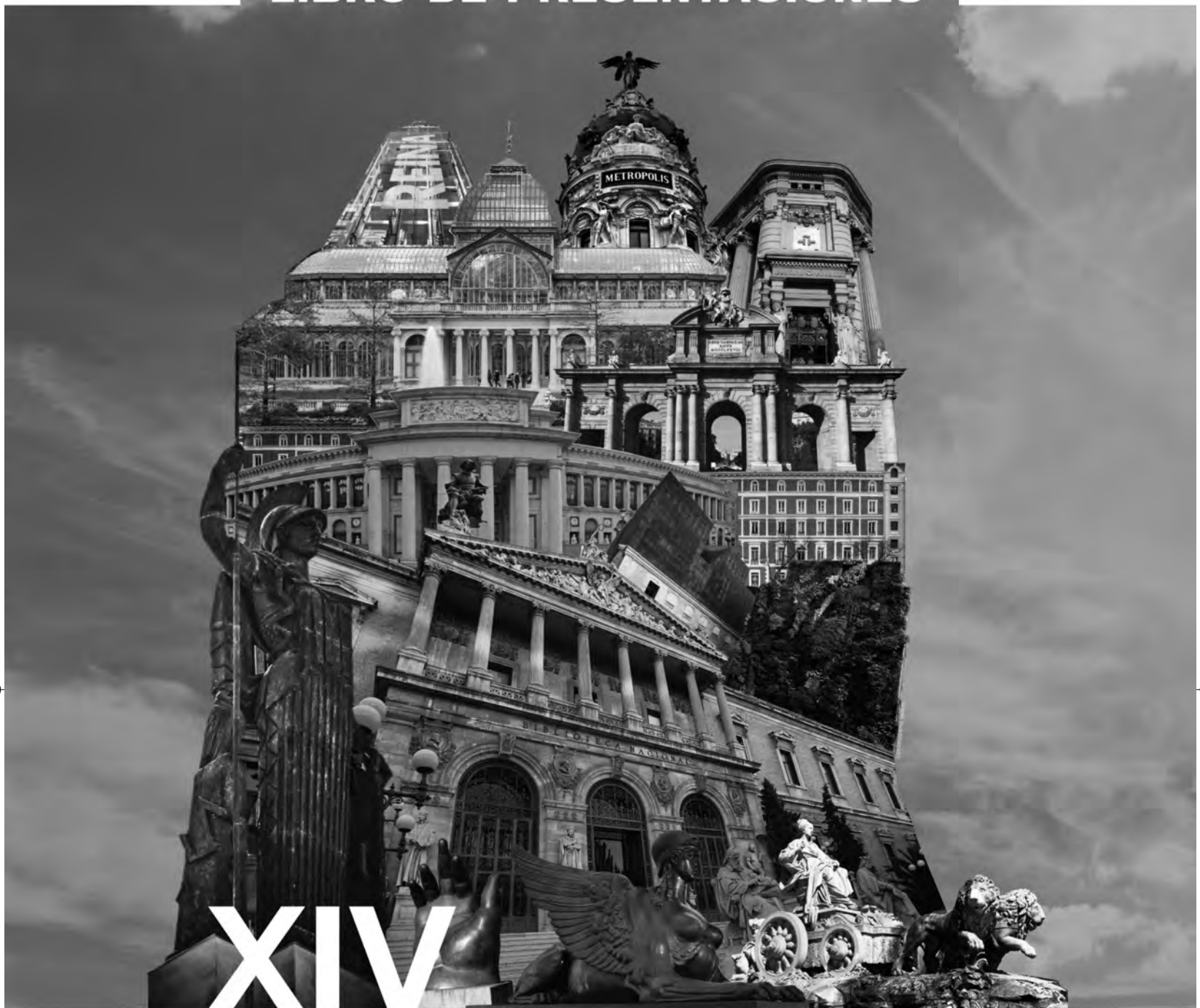


LIBRO DE PRESENTACIONES



XIV CONGRESO ANUAL AMHH ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

13, 14 y 15 MARZO 2019 MADRID

**COORDINADOR:
Dr. Francisco Javier Peñalver Párraga**





Editor: Fundación Madrileña de Hematología y Hemoterapia

Aravaca 12
28040 Madrid. España
Telfno: 91 319 57 80

Coordinación editorial: Francisco Javier Peñalver Párraga

© **Fundación Madrileña de Hematología y Hemoterapia**

ISBN: 978-84-09-09565-0
Depósito legal: M-8869-2019
Impreso por MJV Ediciones
Impreso en España-Printed in Spain

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro ni tampoco su tratamiento informático, ni la transcripción de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia u otros medios sin el permiso previo y por escrito de los *titulares* del Copyright.

ADVERTENCIA

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

EL EDITOR



Introducción

Es un honor para nosotros presentar el Libro de Ponencias del **XIV Congreso de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia** que se celebrará los días 13, 14 y 15 de marzo de 2019.

El Comité Científico ha preparado un programa atractivo, en el que se incluye diferentes temas de interés y actualidad en Hematología que van desde el laboratorio a la práctica clínica habitual. Los ponentes han trabajado con gran interés e ilusión y han realizado resúmenes de sus temas de alta calidad. Además, este año hemos conseguido publicar esta edición del Libro de Ponencias por primera vez con ISBN.

Os invitamos a revisar el programa donde seguro encontraréis temas y contenidos que serán de utilidad en vuestro trabajo diario o satisfarán vuestro interés científico.

Nuestro objetivo ha sido que el contenido de las sesiones pueda ser de utilidad para la práctica clínica diaria ya desde el primer día tras el Congreso.

Encontraréis que entre los ponentes hemos combinado hematólogos, con amplia experiencia en sus disciplinas, con hematólogos que habitualmente no figuran en los programas de otros Congresos y que han aprovechado esta oportunidad con trabajos muy interesantes.

El libro también incluye el resumen de la Lección Conmemorativa en la que el Dr. José Rafael Cabrera Marín, hematólogo con una dilatada carrera profesional, “maestro” de muchos de nosotros, nos ofrece una “pincelada” de su trabajo y del desarrollo científico de algunos aspectos del trasplante hemato-poyético.

No quisiéramos terminar sin agradecer el entusiasmo, el trabajo y la colaboración del Comité Científico, del Comité Organizador y de la Junta Directiva de la AMHH, así como el esfuerzo y la dedicación de todos los autores para elaborar este libro.

“No hay hombres perfectos, sólo intenciones perfectas” (Azeem en Robin Hood), esperemos que en esta ocasión nuestra intención, y el resultado, lo hayan sido.

Francisco Javier Peñalver Párraga
Presidente del Comité Científico

José Luis Díez Martín
Presidente de la AMHH





Coordinador Índice de autores

COORDINADOR

Javier Peñalver Párraga

Servicio de Hematología
Hospital U. Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid

ÍNDICE DE AUTORES

Dr. Juan Manuel Alonso Domínguez

Servicio de Hematología
Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Dra. Mariana Bastos-Oreiro

Servicio de Hematología
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Rafael Bielza Galindo

Servicio de Medicina Interna-Geriatria
Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes.
Madrid

Dr. José Rafael Cabrera Marín

Servicio de Hematología
Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Dra. María Calbacho Robles

Servicio de Hematología
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Dr. Julio Delgado González

Servicio Hematología
Hospital Clinic. Barcelona

Dra. Begoña Fernández Jiménez

Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

Dr. Mario Fernández Ruiz

Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Dra. Ana García-Noblejas

Servicio de Hematología
Hospital U. de la Princesa. Madrid

Dr. Julio García Suárez

Servicio de Hematología
Hospital U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.
Madrid

Dr. Juan Carlos Hernández Boluda

Servicio de Hematología
Hospital Clínico U. de Valencia. Valencia

Dra. Belén Íñigo Rodríguez

Servicio de Hematología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Dra. Isabel Krsnik Castelló

Servicio de Hematología
Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Dra. Pilar Martínez Barranco

Servicio de Hematología
Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid

Dra. Silvia Monsalvo Saornil

Servicio de Hematología
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Eduardo Muñoz Díaz

Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Dra. Belén Navarro Matilla

Servicio de Hematología
Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

Dra. Adriana Pascual Martínez

Servicio de Hematología
Hospital U. Infanta Elena. Valdemoro. Madrid



XIV
CONGRESO ANUAL AMHH
ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE
HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



Dra. Cristina Pascual Izquierdo

Servicio de Hematología
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Antonio Pérez-Martínez

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica y
Trasplante Hematopoyético
Hospital U. La Paz. Madrid

Dr. Ramón Rodríguez González

Servicio de Hematología
Hospital U. Severo Ochoa. Leganés. Madrid

Dra. Raquel Urbina Prieto

Servicio de Hematología
Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid

Dra. Lucía Villalón Blanco

Servicio de Hematología
Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid





Índice



CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR

Primera línea RCHOP/RB	7
Pilar Martínez Barranco	
Situación actual del mantenimiento tras la respuesta a la primera línea de tratamiento en el Linfoma Folicular	11
Mariana Bastos Oreiro	

LECCIÓN CONMEMORATIVA

El trasplante hematopoyético a lo largo de su historia: especial mención al Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical	15
José Rafael Cabrera Marín	

LA MEDICINA TRANSFUSIONAL EN EL S. XXI

PBM (Patient Blood Management) como objetivo de seguridad	19
Raquel Urbina Prieto	
Complicaciones Pulmonares de la transfusión desde la perspectiva de la hemovigilancia	21
Eduardo Muñiz Díaz	

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LAS INFECCIONES EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Riesgo de infección asociado a nuevos tratamientos dirigidos	25
Mario Fernández Ruiz	
Guía de manejo de la aspergilosis en el paciente hematológico	27
Lucía Villalón Blanco	
Nuevos horizontes en vacunación antiinfecciosa en Hematología	31
Julio García Suárez	

ACTUALIZACIÓN EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Tratamiento de Inducción adaptado al riesgo de la LLA	41
Silvia Monsalvo Saornil	
Tratamiento de rescate de la LLA-B	45
María Calbacho	

NOVEDADES EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PH NEGATIVAS

Alteraciones moleculares en NMPC Ph- y su impacto en el manejo clínico	49
Juan Manuel Alonso Dominguez	
Manejo práctico de la Mielofibrosis	53
Juan Carlos Hernández Boluda	

HEMATOGERIATRÍA

La valoración de la fragilidad en la toma de decisiones en el tratamiento del adulto mayor con neoplasias hematológicas	57
Rafael Bielza Galindo	
Recomendaciones prácticas para la implementación de un programa de hematogeriatria en un Servicio de Hematología en función de los recursos	61
Adriana Pascual Martínez	

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



CONTRIBUCIÓN DE LA HEMATOLOGÍA AL MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE LA ETV

Estudio de hipercoagulabilidad: ¿es necesario? ¿qué parámetros? ¿cuándo?	65
Cristina Pascual Izquierdo	
Control del tratamiento anticoagulante oral	69
Begoña Fernández Jiménez	
Unidades de Trombosis: estructura, experiencias, resultados	75
Ramón Rodríguez González	

LINFOMAS DE ALTO GRADO, LOS NUEVOS Y LOS DE SIEMPRE. ¿QUIÉN REQUIERE UN NUEVO MANEJO?

Linfomas difusos de célula B grande de muy alto grado. High-grade B-celllymphoma (WHO classification 2016)	79
Belén Navarro Matilla	
Linfoma B difuso de células grandes “NOS”	81
Ana García-Noblejas	

TRASPLANTE HEMOPOTOYÉTICO Y TERAPIA CELULAR

Bases de la inmunoterapia adoptiva	87
Antonio Pérez Martínez	
CART-Cell	91
Julio Delgado González	

AVANCES EN MIELOMA MÚLTIPLE. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS

Amiloidosis en 2019: desde un diagnóstico precoz a un tratamiento eficaz	93
Isabel Krsnik Castelló	
Nuevas aproximaciones terapéuticas al tratamiento de los pacientes con MM en recaída o refractario. Algoritmo terapéutico	97
Belén Íñigo Rodríguez	



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Controversias en el tratamiento del Linfoma Folicular

PRIMERA LÍNEA RCHOP/RB

Pilar Martínez Barranco

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

INTRODUCCIÓN

El linfoma folicular (LF) es el más común de los linfomas no Hodgkin (LNH) indolentes en Estados Unidos y Europa. Representa el 20% de los LNH y la mayoría de los pacientes se diagnostican en un estadio avanzado. Se considera una enfermedad incurable, pero con un pronóstico inicial favorable, por su comportamiento clínico indolente y un patrón de recaídas continuas que aumenta la posibilidad de recidivas quimiorresistentes. El tratamiento de primera línea de los pacientes con LF sintomático o con alta carga tumoral, definida según los criterios del Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires (GELF), se basa en la inmunoterapia (IQT). La combinación del anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab (R), asociada a quimioterapia, logra aumentar la tasa de respuestas (~90%) y la supervivencia libre de progresión (SLP mediana de 6 a 7 años). La mejora en supervivencia de las 2 últimas décadas se debe a la introducción de la (IQT) de inducción, que ha permitido un control duradero de la enfermedad, asociada al tratamiento post-inducción en los pacientes respondedores. El objetivo del mantenimiento con R es aumentar la duración de la remisión y prolongar la SLP. Con esta estrategia, se ha conseguido en la actualidad que la mediana de supervivencia global (SG) de un paciente con LF sea cercana a los 18 años, siendo la supervivencia esperada en menores de 40 años de más de 30 años.

¿CUÁL ES LA MEJOR ESTRATEGIA DE INDUCCIÓN BASADA EN IQT?

Aunque el uso de anti-CD20 está confirmado por una sólida evidencia, la elección del esquema de quimioterapia acompañante es una cuestión a debate. En 2005, la Fondazione Italiana Linfomi inicia el estudio FOLL05 que incluye 504 pacientes evaluables con LF en estadio avanzado sintomático. Compara R-CVP vs R-CHOP vs R-FM como tratamiento de inducción, sin mantenimiento. Con una mediana de seguimiento de 34 meses, R-CHOP y R-FM demuestran superioridad en términos de tiempo a fallo del tratamiento y SLP sobre R-CVP. Además R-CHOP tiene mejor perfil de toxicidad comparado con R-FM. En la última actualización, con una mediana de seguimiento de 8 años, la SLP y la SG de toda la serie son del 48% y 83%, respectivamente. Las 3 ramas del estudio tienen SLP 42% (R-CVP) vs 49% (R-CHOP) vs 52% (R-FM) y SG similar pero diferentes perfiles de toxicidad.

Otra opción de IQT es la combinación de R con bendamustina (R-B). Dos ensayos clínicos han demostrado la no inferioridad de R-B frente a R-CHOP, en términos de eficacia y toxicidad.

El grupo alemán, Study group indolent Lymphomas (StiL), presenta en 2013 los resultados de un estudio de no inferioridad comparando R-B con R-CHOP en 549 pacientes con LNH indolente o linfoma del manto, estadios III o IV, de nuevo diagnóstico. Con una mediana de seguimiento de 45 meses, la mediana de SLP fue significativamente mayor en el grupo de R-B (69.5 meses) vs R-CHOP (31.2 meses), en todos los subtipos histológicos excepto en LNH de la zona marginal. Los pacientes tratados con R-B tienen una mayor tasa de RC y de tiempo hasta próximo tratamiento. Además, R-B fue mejor tolerado que R-CHOP, aunque con toxicidad cutánea más frecuente (16% vs 9%).

También, un grupo americano evalúa la eficacia y seguridad de R-B comparado con el régimen standard de IQT (R-CHOP/R-CVP) en 447 pacientes con LNH indolente y linfoma del manto en 1ª línea, estudio BRIGHT. Los resultados muestran que el esquema R-B no es inferior al standard, en términos de respuesta clínica, (RG 97% vs 91%; RC 31% vs 25%, respectivamente) con un aceptable perfil de seguridad pero diferente al observado en el estudio alemán, con mayor toxicidad digestiva y reacciones de hipersensibilidad con R-B.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



Los pacientes que responden a la IQT de 1ª línea pueden recibir mantenimiento basándonos en los resultados del ensayo PRIMA, que evalúa el beneficio potencial de 2 años de mantenimiento con R después de respuesta a 1ª línea con IQT. Incluye 1217 pacientes con LF y necesidad de tratamiento, que recibieron IQT de inducción (R-CHOP 75%, R-CVP 22% y R-FCM 3%). Los pacientes que alcanzaron RC o RP se randomizaron para recibir mantenimiento con R vs observación. En la última actualización a los 10 años, el 51% de los pacientes en la rama de mantenimiento vs 35% en la rama de observación están libres de progresión. La mediana de tiempo a nueva terapia anti-linfoma fue 6.1 años en el grupo de observación vs no alcanzada para el grupo de mantenimiento.

Pero hasta la publicación del estudio GALLIUM no se dispone de datos sobre el papel del mantenimiento tras R-B. En ASH 2017 se presenta el estudio MAINTAIN, cuyo objetivo es evaluar el tratamiento de mantenimiento con 2 vs 4 años de rituximab tras la inducción en 1ª línea con R-B. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la mediana de SLP no ha sido alcanzada en ninguno de los grupos. La SLP parece superior en el grupo que recibe 4 años de mantenimiento comparado con 2 (HR 0.63) y sin diferencias en términos de SG. Por otro lado, la actualización tras 5 años de seguimiento del estudio BRIGHT confirma que la duración de la respuesta y la SLP son mejores en el grupo tratado con R-B, aunque sin diferencias en SG en ambos grupos (R-B vs R-CHOP/R-CVP). También se realiza un análisis *ad hoc* del tratamiento de mantenimiento con R, a criterio del investigador, en 288 pacientes con LF que alcanzaron RC o RP. En los pacientes que responden a R-B y reciben mantenimiento mejora la SLP comparado con los que no lo reciben (HR 0.50). Del mismo modo, los que responden a R-CHOP/R-CVP y reciben mantenimiento, muestran una tendencia a una mejor SLP comparado con los que no lo reciben (HR 0.66).

Basándose en los datos de los estudios StiL-1 y BRIGHT, R-B se ha utilizado en Estados Unidos y Europa como tratamiento de 1ª línea para LNH indolente. Sin embargo, no se disponía de resultados del tratamiento con R-B comparado con R-CHOP en la práctica clínica diaria. En 2016, el grupo italiano presenta los resultados de un estudio retrospectivo, multicéntrico, que compara la eficacia y la toxicidad de estos 2 esquemas (a elección del médico prescriptor) en vida real, en pacientes de nuevo diagnóstico de LNH de bajo grado y sin mantenimiento. R-B alcanza una tasa de RG del 94% (RC 63%) vs 92% (RC 66%) para R-CHOP, pero con menor toxicidad hematológica (neutropenia y trombopenia grado 3-4, 11% vs 54%; 2% vs 10%) y no hematológica (alopecia, neuropatía periférica, urticaria y rash) en los pacientes tratados con R-B. También, hay una mayor incidencia de infección (57% vs 3%) y segundas neoplasias (9% vs 5%) en los pacientes que reciben R-CHOP. En la serie global no se observan diferencias en SLP, aunque el subgrupo de pacientes con LF tratados con R-B tiene una clara ventaja en SLP (mediana de 152 meses vs 132 meses), pero que no se traduce en beneficio en términos de SG.

Hasta ahora, no hay datos publicados que comparen R-CHOP vs R-B en pacientes con LF grado 3A. El análisis de un subgrupo de pacientes de la cohorte del grupo italiano previamente descrita, con 132 pacientes con LF3A, 62 tratados con R-B y 70 con R-CHOP muestra una tasa de RG de 97% (RC 77%) para el grupo R-B vs 96% (RC 80%) para el grupo R-CHOP. En cuanto a la toxicidad, los resultados son similares a los descritos en otros estudios, toxicidad principalmente hematológica, menos frecuente con R-B, mayor incidencia de infecciones con R-CHOP (35% vs 5%), así como de segundas neoplasias. Con una mediana de seguimiento de 14.8 años para el grupo R-CHOP y 15.2 años para R-B, recayeron el 41% vs 16%, respectivamente. La mediana de SLP de los pacientes tratados con R-B fue significativamente mayor que la del grupo de R-CHOP (15 vs 11.7 años). También, pacientes con expresión de BCL2 presentan una SLP más prolongada en los tratados con R-B vs R-CHOP (15 vs 4.85 años). Estos resultados muestran que R-B en 1ª línea del LF3A induce respuestas más profundas, con una menor tasa de recaída y mejor tolerancia. Aunque, ante la sospecha de transformación a linfoma agresivo, R-CHOP sigue considerándose el *standard of care*.

También, se ha explorado el papel del anticuerpo monoclonal anti-CD20 de segunda generación, obinutuzumab (O), en el tratamiento de 1ª línea del LF. Recientemente se han publicado los resultados del estudio GALLIUM, que compara la eficacia y seguridad de la IQT de inducción (B, CHOP o CVP) basada en R vs O, seguida de mantenimiento, en los pacientes respondedores, con el mismo anticuerpo monoclonal que habían recibido en la inducción durante 2 años. Se incluyeron 1202 pacientes con LF estadio avanzado, no tratados. La tasa de RG y RC al final de la inducción es similar en los 2 grupos: RG 86.9% (RC 23.8%) grupo R vs 88.5% (RC 19.5%) grupo O. Con una mediana de seguimiento de 34 meses, el grupo O-QT + mantenimiento con O muestra una mejor SLP 80% vs 73.3% (HR 0.66), comparado con R-QT, aunque con mayor toxicidad para la rama de O. Los



efectos adversos son más frecuentes en la inducción que en la fase de mantenimiento. También se observa que la inducción basada en bendamustina, asocia mayores tasas de infección grado 3 a 5 y segundas neoplasias durante el mantenimiento y el seguimiento. Sin embargo, CHOP se asocia con mayores tasas de neutropenia grado 3 a 5 durante la fase de inducción.

En un análisis más detallado de la seguridad del estudio GALLIUM se objetiva que los pacientes tratados con B tienen una mayor proporción de efectos adversos comparados con CHOP o CVP. Es importante señalar que los esquemas de QT no fueron randomizados, por tanto los grupos no son homogéneos. Los pacientes que reciben B (> 55%) tienen un mayor porcentaje de ancianos con comorbilidades. El incremento de muertes en pacientes tratados con B sucede durante el mantenimiento, tanto en la rama de O como de R y se presenta en pacientes >80 años con >1 comorbilidad o con un mal PS. Sin embargo, las diferencias en la tasa de mortalidad entre B y CHOP desaparecen en < 70 años. Las muertes son por segundas neoplasias e infecciones en los tratados con B-O y enfermedades del SNC en el grupo B-R. El estudio GALLIUM es el único que sugiere una mayor mortalidad con B comparada con CHOP y el primero que aporta datos de eficacia y seguridad del mantenimiento después de B.

Los esquemas “*chemotherapy-free*”, buscan mayor eficacia que rituximab en monoterapia evitando la toxicidad a corto y largo plazo de la QT. El estudio RELEVANCE compara R-lenalidomida (R2), inmunomodulador con actividad en LNH indolente, con R-QT en pacientes con LF no previamente tratados, seguido de mantenimiento con R. La tasa de RC a los 30 meses es del 48% para R2 vs 53% para R-QT y SLP (3 años) del 77% vs 78%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el perfil de seguridad es diferente, con más neutropenia grado 3-4 (32% vs 50%) y neutropenia febril (2% vs 7%) en el grupo R-QT y más reacciones cutáneas grado 3-4 (7% vs 1%) en el grupo R2.

A pesar de los avances en el conocimiento del LF no hay consenso sobre la aproximación terapéutica standard. La elección del tratamiento de 1ª línea depende de las características de la enfermedad y del paciente. La estrategia “*watch and wait*” en pacientes asintomáticos continúa siendo apropiada. Los pacientes con criterios de tratamiento se tratarán con IQT basada en bendamustina vs CHOP. Con los datos disponibles, la IQT basada en bendamustina consigue respuestas de mayor calidad, una SLP más prolongada y menor toxicidad. Se necesita más experiencia para identificar qué grupo de pacientes se beneficiaría de IQT con obinutuzumab. La combinación “*chemotherapy-free*”, R2, presenta una eficacia similar a la IQT con diferente perfil de seguridad y puede ser una opción para pacientes no candidatos a recibir QT. En la actualidad, el uso del mantenimiento con R tras la inducción es controvertido y debe ser una decisión personalizada, basada en la evaluación de la respuesta y en las características de cada paciente. Sin embargo, no disponemos de herramientas útiles para identificar aquellos pacientes de muy alto riesgo (POD24) que recaerán en los 2 primeros años tras IQT de 1ª línea, ni de una estrategia terapéutica eficaz que pueda mejorar su mal pronóstico (SG a los 5 años < al 50%). El problema, es que la única herramienta de que disponemos para identificar a este grupo de pacientes es la respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luminari S, Ferrari A, Manni M, et al. Long-term results of the FOLL05 trial comparing R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage symptomatic follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(7):689-96.
2. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
3. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
4. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;377:42-51.
5. Marcus R, Dvies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-44.
6. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in advanced untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(10):934-47.
7. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, et al. Bendamustine plus Rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: evidence from a multicenter, retrospective study. *Ann Hematol*. 2016;95:1107-14.
8. Leonard JP, Nastoupil LJ, Flowers CR. Where to start? Upfront therapy for follicular lymphoma in 2018. *Programa educacional ASH 2018:185-188*.





SITUACIÓN ACTUAL DEL MANTENIMIENTO TRAS LA RESPUESTA A LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN LINFOMA FOLICULAR

Mariana Bastos Oreiro

Servicio de Hematología

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El linfoma folicular (LF) es el linfoma indolente más frecuente, representando el 20-30% de los linfomas no Hodgkin (LNH)(1). Si bien clásicamente se ha considerado una enfermedad incurable, el uso de regímenes que combinan múltiples quimioterápicos combinados o en monoterapia (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, bendamustina) y sobre todo la incorporación de anticuerpos monoclonales anti CD20 como rituximab (R) y más recientemente obinutuzumab (O), han mejorado notablemente la supervivencia de estos pacientes en las últimas décadas, especialmente para los estadios avanzados. Actualmente, la mortalidad a 10 años de esta enfermedad se estima en un 20% (2). Y es importante destacar que, aunque la mayoría de estos pacientes conviven muchos años con su enfermedad y con frecuencia tienen un curso indolente, la principal causa de muerte en estos enfermos es el mismo linfoma (2). Por otra parte, existe un grupo de pacientes minoritario, pero ciertamente problemático, que van a progresar en los primeros 24 meses desde el inicio de la primera línea de tratamiento (POD24). La enfermedad en este subgrupo tiene un comportamiento más agresivo, con una supervivencia a 5 años que se estima en un 50% (3). En este contexto, cada vez más estrategias van dirigidas a intentar identificar precozmente (4) y a optimizar el tratamiento de este subgrupo de pacientes.

Por el comportamiento heterogéneo que tiene esta enfermedad y la evolución dispar de los pacientes, existen distintos abordajes terapéuticos al diagnóstico que van a depender de la presencia o ausencia de síntomas y de la carga tumoral. Sin embargo, es indudable que la identificación de factores que nos permitan escoger la estrategia que mejor balancee la eficacia y la toxicidad para cada enfermo, continúa en investigación y necesitan ser mejoradas (4,5). En este sentido, hoy en día no existe un índice pronóstico que nos permita guiar el tratamiento, especialmente si buscamos optimizar los resultados en ese 15-20% de pacientes que harán un POD24 y tendrán peor supervivencia. Los índices de los que disponemos en la actualidad, permiten discriminar a los enfermos en grupos de riesgo, pero incluyen a un porcentaje no despreciable de pacientes en el grupo de “alto riesgo” que no evolucionarán hacia un POD24.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

La terapia de mantenimiento (TM) se refiere a la administración prolongada de agentes de baja toxicidad, con el objetivo de prevenir que la enfermedad progrese.

Un hito indiscutible en la historia del LF ha sido la incorporación de la TM posterior a la terapia de inducción. El estudio PRIMA (6) ha consolidado este beneficio con resultados de muy largo seguimiento, y esto se ha traducido en muchos centros, en la incorporación de este tratamiento a la práctica clínica habitual como un estándar de tratamiento a pesar de no haber conseguido demostrar ventajas en supervivencia global (SG).

MANTENIMIENTO EN ESTADIOS LOCALIZADOS

En los estadios localizados, especialmente para los estadios I, la radioterapia en sitio afecto suele ser la estrategia más utilizada, por su potencial curativo. En lesiones de gran tamaño, la combinación de inmunquimioterapia con radioterapia ha demostrado excelentes resultados a largo plazo, con más de 80% de SG a 10 años (7). No está demostrado el beneficio de la TM en este subgrupo de pacientes.

MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON BAJA CARGA TUMORAL CON ESTADIOS AVANZADOS

La observación es una estrategia establecida y razonable en el grupo de pacientes con estadios avanzados asintomáticos con baja carga tumoral (8). Sin embargo, una opción también aceptada para estos enfermos es

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



el empleo de Rituximab (R) en monoterapia, que si bien no aporta beneficios para la SG respecto a la conducta expectante, retrasa de forma significativa la necesidad de tratamiento quimioterápico. Sin embargo, de decantarse por un tratamiento en monoterapia con R, la utilización de TM posterior no parece aportar beneficios significativos a la estrategia de inducción, y por lo tanto no sería una opción recomendada a utilizar en este grupo de pacientes. (8,9).

MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON ALTA CARGA TUMORAL CON ESTADIOS AVANZADOS

En los pacientes con alta carga tumoral, en general el tratamiento de elección es la inmunquimioterapia. Desde la publicación del estudio PRIMA, que aleatorizó a más de mil pacientes tratados con R-quimioterapia (R-CHOP, R-CVP o R-FMC) a recibir o no TM con R cada 2 meses por 2 años (6), la utilización de TM en este grupo de pacientes se extendió ampliamente. Este estudio demostró que esta estrategia prolonga significativamente la remisión, manteniendo al 50% de los pacientes libres de enfermedad en su última actualización a 10 años. Sin embargo, no se demuestran de momento beneficios para la SG o para la calidad de vida. La opción de no administrar TM y realizar retratamiento con R en el momento de la recaída ha sido explorada especialmente en estadios avanzados con baja carga tumoral (10,11), y puede ser una alternativa a tener en cuenta sobre todo en aquellos pacientes que desarrollan complicaciones tóxicas como neutropenias retardadas, linfopenias profundas o hipogammaglobulinemia, que complican la administración del mantenimiento. Es importante destacar que no existen estudios aleatorizados con diseño adecuado que demuestren la eficacia de la TM tras la inducción con R-Bendamustina, ya que los estudios BRIGH y STIL, que evidenciaron la efectividad de esta combinación, no incluían TM. Por otra parte, el único estudio prospectivo que explora esta combinación asociada a TM la relaciona con mayor toxicidad infecciosa (12,13).

Estrategias más recientes exploran la incorporación de nuevos anti CD20 en el mantenimiento tras inducción en primera línea. El estudio Gallium (13) combina quimioterapia de inducción (CHOP, CVP o Bendamustina) con dos posibles anticuerpos: R vs O con mantenimiento posterior cada 8 semanas por 2 años. Este estudio, con 3 años de seguimiento, demuestra beneficio para la supervivencia libre de progresión (SLP) para la combinación con O (80% vs 73%), sin diferencias en SG, con algo más de toxicidad infecciosa en la rama de O, que aparece sobre todo durante el mantenimiento. En un análisis “*post hoc*” de este estudio se valoró la toxicidad del esquema de quimioterapia administrado junto con el anticuerpo anti-CD20, y se concluyó que la Bendamustina es la que podría generar durante la TM una mayor incidencia de toxicidad infecciosa, independientemente del monoclonal utilizado (12). Aunque cabe aclarar, que en este estudio no se aleatoriza la quimioterapia de inducción utilizada y por lo tanto son datos que deben tomarse con cautela. Probablemente, el beneficio añadido más interesante de la combinación con O en inducción y mantenimiento, sea la disminución del POD24 (14), que parece reducirse significativamente (34% de reducción del riesgo) respecto a la utilización de R, siendo el único tratamiento que de momento ha demostrado esta ventaja. Está claro que en pacientes de alto riesgo, y más aún cuando se optimice el reconocimiento en el momento del diagnóstico de los pacientes que evolucionarán con POD24,O se posiciona como el monoclonal de elección.

¿MANTENIMIENTO PARA TODOS? NUEVAS ESTRATEGIAS

Estudios recientes han demostrado que la enfermedad mínima residual (EMR) a mitad de tratamiento o al final de la inducción son marcadores pronósticos en linfoma folicular, con SLP significativamente más prolongadas para aquellos enfermos que alcanzan EMR negativa (abstract ASH, Blood 2018 132:396; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-115930>), y cada vez más, parece un objetivo a buscar a la hora de seleccionar un tratamiento. Por otra parte, debemos tener en cuenta que en sólo la mitad de los pacientes con LF puede realizarse estudio de EMR en la actualidad. Sin embargo, la incorporación de nuevas tecnologías que analizan por técnicas de alta sensibilidad al ADN libre en plasma tumoral, y su dinámica de eliminación con los sucesivos ciclos de tratamiento (15), son otros biomarcadores prometedores para predecir pronósticos que en un futuro nos permitan individualizar el tratamiento en relación a la respuesta. El PET TAC al final de la inducción, es otro elemento que se está incorporando a la práctica habitual, y nos ayuda a valorar más profundamente la respuesta obtenida (16). Aunque puede resultar tentadora la posibilidad de omitir el mantenimiento en estos pacientes con tan buena calidad de la respuesta, el beneficio y las consecuencias de este tipo de estrategias de momento no han sido



demostrados. Varios estudios en marcha que exploran estas posibilidades nos darán la respuesta sobre la mejor conducta a seguir en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016 Sep 12;
2. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J ClinOncol*. 2019 Jan 10;37(2):144–52.
3. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J ClinOncol*. 2015 Aug 10;33(23):2516–22.
4. Huet S, Tesson B, Jais J-P, Feldman AL, Magnano L, Thomas E, et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):549–61.
5. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1111–22.
6. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42–51.
7. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, Manning JT, Hagemester FB, Romaguera J, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J ClinOncol*. 2003 Jun 1;21(11):2115–22.
8. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):516–22.
9. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):424–35.
10. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J ClinOncol*. 2005 Feb 20;23(6):1088–95.
11. Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, Habermann TM, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol*. 2016;173(6):867–75.
12. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J ClinOncol*. 2018 Aug 10;36(23):2395–404.
13. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 05;377(14):1331–44.
14. Seymour JF, Marcus R, Davies A, Gallop-Evans E, Grigg A, Haynes A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica*. 2018 Dec 20.
15. Delfau-Larue M-H, van der Gucht A, Dupuis J, Jais J-P, Nel I, Beldi-Ferchiou A, et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2018 10;2(7):807–16.
16. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychy C, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *LancetHaematol*. 2014 Oct;1(1):e17-27.





MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Lección conmemorativa

EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO A LO LARGO DE SU HISTORIA: ESPECIAL MENCIÓN AL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

José Rafael Cabrera Marín

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Todo empezó en 1957 con Donnall Thomas, quien 33 años después recibiría el Premio Nobel, dado por primera vez a un clínico. Poco después Jean Dausset descubrió el sistema antigénico HLA, la barrera más importante en el trasplante alogénico, que posteriormente fue estudiado entre otros por van Bekkum y van Rood.

La probabilidad entre hermanos de ser HLA idénticos es del 25% y de ser haplo idénticos, es decir heredar solo un haplotipo (materno o paterno) es del 50%.

El trasplante de médula ósea (TMO) utiliza progenitores hematopoyéticos (PH) que se obtienen de la médula ósea bajo anestesia general. Así se han obtenido desde que se comenzó el procedimiento, de ahí el nombre de trasplante de médula ósea (TMO). En la década de los 90 se empezaron a coleccionar PH de la sangre periférica (SP), que se criopreservaban, descongelaban e infundían en el momento adecuado para el paciente. Además, se empezaron a utilizar PH obtenidos de la sangre del cordón umbilical, por lo que el TMO se rebautizó con el nombre de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

El TPH suele formar parte del tratamiento global de la enfermedad. El trasplante autólogo consiste en una intensificación con quimio/radioterapia (acondicionamiento) seguida de la descongelación e infusión de los PH previamente extraídos y almacenados. El trasplante alogénico consiste en una intensificación seguida del efecto inmunoterápico del injerto que produce una reacción injerto contra tumor (ICT) e injerto contra huésped (ICH). El equilibrio entre ambas da el éxito del procedimiento.

La presencia relativa de células del donante (D) y del receptor (R) se denomina quimerismo hematopoyético, y es un marcador subrogado de la aloreactividad.

Actualmente las indicaciones mayoritarias del TPH autólogo son mieloma y linfoma y del trasplante alogénico leucemias agudas (LA) y síndromes mielodisplásicos (SMD).

El trasplante alogénico clásico se hacía en pacientes de hasta 40 años de edad, con un acondicionamiento mieloablativo, seguido de la infusión de los PH obtenidos de la MO de un hermano histocompatible (HLA igual). En los 90 se empezaron a usar agentes movilizadores (G-CSF y posteriormente plerixafor), que rompen reversiblemente la unión de los PH a las moléculas de adhesión del estroma de la MO, consiguiéndose el paso de los PH a la SP, de donde se coleccionan por aféresis.

La primera barrera que se logró superar en el trasplante fue la sustitución de los PH de la MO por los de SP. La Dra. Kessinger (Nebraska) fue la primera en utilizar los PH de SP con éxito; el procedimiento se generalizó y los resultados fueron confirmados por numerosos grupos.

Los PH obtenidos de la SP, en comparación con los obtenidos de MO, producen un prendimiento granulocítico y plaquetario más rápido y causan una mayor aloreactividad (ICT/ICH). Su uso se ha impuesto en trasplantes autólogos y alogénicos, excepto en aquellas enfermedades que no se benefician de aloreactividad, como la aplasia medular. Además, la fuente de SP facilita la manipulación “ex-vivo” del injerto para técnicas de ingeniería celular.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



La 2ª barrera que se superó en el alo-trasplante fue la intensidad del acondicionamiento y la edad límite del paciente. Se diseñaron protocolos con acondicionamientos de menor intensidad, lo que permitió aumentar la edad de los pacientes que podían beneficiarse del procedimiento o bien ofrecerlo a pacientes con comorbilidades.

Giralt y Slavin fueron los primeros en diseñar estos procedimientos de intensidad reducida en lugar de los mieloablativos. Estos procedimientos producen más inmunosupresión que mielosupresión, menos pancitopenia y toxicidad, se pueden ofrecer a pacientes de hasta 70 años y/o con comorbilidades, inducen tolerancia basada en quimerismo mixto (QM) y explotan el efecto inmunoterápico (ICT) y el uso de infusión de linfocitos del donante (ILDs). Comparativamente los trasplantes de intensidad reducida (TPH-RIC) vs los trasplantes mieloablativos (TPH-MAC) producen mayor tasa de recaídas, pero menor mortalidad por complicaciones y similar supervivencia (SG) en general.

El TPH-RIC se ha venido utilizando cada vez más en los últimos 20 años y ha crecido su empleo en pacientes de 60 a 69 años.

La 3ª barrera que se logró superar fue la identidad HLA y el tipo de donante. La probabilidad de tener un hermano histocompatible es solo del 25%, por lo que ante la necesidad de aumentar el número de donantes, se pasó a considerar al donante no emparentado histocompatible (DNE) y a la sangre del cordón umbilical (SCU). Ésta última permite criterios menos estrictos de igualdad HLA.

Surgió, por lo tanto, la necesidad de crear los registros de donantes; el primero en 1984 en Londres (Anthony Nolan), en 1986 el NMDP, en el 1988 el BMDW y el REDMO en España en 1991. Actualmente en España existen más de 300.000 DNE y 140.000 unidades de SCU. El tiempo medio que requiere la localización de un DNE desde el inicio de la búsqueda hasta la recepción de las células es de 146 días. Si hay urgencia por la situación de la enfermedad del paciente debe pensarse en otra fuente celular como la SCU o el donante familiar haplo-idéntico, del que luego hablaremos.

La SG y la mortalidad por complicaciones en el alo-TPH de hermano HLA-Id y de DNE HLA-Id es similar, pero si hay disparidad HLA la mortalidad por complicaciones aumenta y la SG disminuye.

El primer TSCU de hermano lo llevó a cabo E. Gluckman en 1989 en un niño con Anemia de Fanconi. Los trabajos de Gluckman se basaron en los estudios y publicaciones de H. Broxmeyer (1988), aunque anteriormente en la Tesis Doctoral de J Besalduch en 1985, éste hizo afirmaciones reveladoras como que en la SCU había suficientes PH para hacer un TPH, que se podrían usar donantes de SCU HLA no idénticos y que podrían existir en el futuro bancos de SCU. Consideró, en fin, a la SCU como una fuente celular para llevar a cabo un TPH.

Limitándonos al TSCU, en 1991 P. Rubinstein creó el primer Banco de SCU en Nueva York. En 1993 J Kurtzberg hizo el primer trasplante de SCU de DNE.

En la actualidad en el mundo se han realizado más de 40.000 trasplantes de SCU de DNE. En España hay 7 bancos públicos de SCU y 140.000 unidades almacenadas.

Las ventajas que tiene la SCU como fuente celular para un TPH son las siguientes: requiere criterios HLA menos estrictos y puede disponerse de ella con rapidez, puesto que las unidades están criopreservadas en un banco. Las desventajas son la recuperación mieloide y la reconstitución inmune tardías.

Para acelerar la recuperación mieloide, nuestro grupo (idea original del Dr. MN Fernández) en 1999 en el Hospital Puerta de Hierro (Madrid), se desarrolló una estrategia en adultos, consistente en la co-infusión de una unidad de SCU y de progenitores CD34+ en baja cantidad (~2,5 x 10⁶/kg), movilizados y purificados de células T, de un donante auxiliar haplo-idéntico, como herramienta para acortar el periodo de neutropenia.

La comunicación inicial del procedimiento se hizo en 2003 (1) y se siguió de publicaciones posteriores hasta 2014, en que se comunicó la experiencia de 3 hospitales españoles (132 pacientes) (HGUGM, HDR-ICO y HUPHM) en los que se realizó este tipo de trasplante que se denominó trasplante dual (TDual) (2).

A continuación en la lección se expondrán los resultados de una serie de estudios en los que se compara al T Dual con otros tipos de trasplante (3-6).

Se ha considerado que el mayor efecto antitumoral de la SCU se podría atribuir a la presencia de células maternas (microquimerismo materno) que podrían reaccionar contra Ag HLA específicos en el receptor y/o por células de la SCU que pudieran estar activadas contra ciertos Ag HLA maternos que podría compartir con el receptor. Además el TSCU produce menos EICH y el Dual requiere menos cantidad de CNT y su prendimiento es más rápido que en el single o double.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Dentro de la 3ª barrera que se logró superar (la identidad HLA y el tipo de donante), está el familiar haploidéntico. Casi todos los pacientes tienen un familiar haploidéntico que constituye una fuente de progenitores rápida de conseguir y con menor coste. En este tipo de trasplante el uso de ciclofosfamida en altas dosis post-infusión destruiría los linfocitos T alorreactivos y no dañaría a los PH ni a los linfocitos T memoria.

Se expondrán los resultados de algunos estudios de T haploidéntico con acondicionamiento de intensidad reducida y mieloablativos vs DNE (7-9).

En la actualidad en nuestro hospital, sentada la indicación Alo-TPH (en paciente de < 65 años y bajo HCT-CI Sorrow) y sin donante familiar HLA-id, se procede a hacer una búsqueda preliminar en la base de datos del WMDA.

a) Si vemos que nuestro paciente tiene donantes, abrimos la búsqueda en REDMO solicitando aquellos donantes que hemos seleccionado con criterios inmuno-clínicos.

b) Si no hay donantes en la base del WMDA, se abre la búsqueda en REDMO de SCU (y de DNE).

Si el paciente tiene DNE HLA-id "a tiempo" se procede a Alo-TPH de DNE; si no, se considera hacer un TSCU o un T haploidéntico. A veces consideramos hacer un TSCU directamente. El T haploidéntico se considera si hay urgencia o fracaso del injerto post Alo.

A continuación se comentarán brevemente otras utilidades de las unidades de SCU: Linfocitos resistentes a la infección por VIH tras la determinación de la mutación CCR5 Δ32 (presente en el 0,6% de las unidades) que puede conferir inmunidad natural a ésta; inmunoterapia adoptiva con células de la SCU para el tratamiento de leucemias agudas en adultos mayores; inmunoterapia y medicina regenerativa (células Treg, NK, mesenquimales, etc.) y hemocomponentes (plasma y plaquetas y hematíes).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, García-Marco JA, Forés R, Sanjuán I, Gayoso J, Gil S, Ruíz E, Little AM, McWhinnie A, Madrigal A. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *ExpHematol*. 2003 Jun; 31(6): 535-44.
2. Kwon M, Bautista G, Balsalobre P, Sánchez-Ortega I, Serrano D, Anguita J, Buño I, Fores R, Regidor C, García Marco JA, Vilches C, de Pablo R, Fernández MN, Gayoso J, Duarte R, Díez-Martín JL, Cabrera R. Haplo-cord transplantation using CD34+ cells from a third-party donor to speed engraftment in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):2015-22.
3. Sanz J, Kwon M, Bautista G, Sanz MA, Balsalobre P, Piñana JL, Solano C, Duarte R, Ferrá C, Lorenzo I, Martín C, Barba P, Pascual MJ, Martino R, Gayoso J, Buño I, Regidor C, de la Iglesia A, Montoro J, Díez-Martín JL, Sanz GF, Cabrera R. Single umbilical cord blood with or without CD34+ cells from a third-party donor in adults with leukemia. *Blood Adv*. 2017 Jun 20; 1(15): 1047-1055.
4. van Besien K, Hari P, Zhang MJ, Liu HT, et al. Reduced intensity haplo plus single cord transplant compared to double cord transplant: improved engraftment and graft-versus-host disease-free, relapse-free survival. *Haematologica*. 2016 May; 101(5): 634-43.
5. Sebrango A, Vicuña I, de Laiglesia A, Millán I, Bautista G, Martín-Donaire T, Regidor C, Cabrera R, Fernandez MN. Haematopoietic transplants combining a single unrelated cord blood unit and mobilized haematopoietic stem cells from an

adult HLA-mismatched third party donor. Comparable results to transplants from HLA-identical related donors in adults with acute leukaemia and myelodysplastic syndromes. *Best Pract Res ClinHaematol*. 2010 Jun; 23(2): 259-74.

6. G Bautista, C Canals, M Kwon, I Sanchez-Ortega, C Regidor, P Balsalobre, A Bermúdez, M Rovira, JL Díez-Martín, A de Laiglesia, JA Pérez-Simón, L Yañez, C Ferrá, J Sierra, JL Bello, I Herrera-Arroyo, C Solano, MJ Pascual, T Zudaire, L López-Corral, A Figuera, I Heras, A Sureda, R Cabrera, RF. Duarte. Single cord blood unit plus third party donor cells (Haplo-cord) transplantation compared to adult unrelated donors in patients with acute leukemia: a retrospective case-control study. 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) – Lisboa 18-21 Marzo 2018.

7. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Aug 20; 126(8): 1033-40.

8. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016 Feb 18; 127(7): 938-47.

9. Kwon M, Bautista G, Balsalobre P, Sánchez-Ortega I, Montesinos P, Bermúdez A, de Laiglesia A, Herrera P, Martín C, Humala K, Zabalza A, Torres M, Bento L, Corral LL, Heras I, Serrano D, Buño I, Anguita J, Regidor C, Duarte R, Cabrera R, Gayoso J, Díez-Martín JL. Haplo-Cord transplantation compared to haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide in patients with AML. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Aug;52(8):1138-1143.





MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



La medicina transfusional en el siglo XXI

PATIENT BLOOD MANAGEMENT (PBM) COMO OBJETIVO DE SEGURIDAD

Raquel Urbina Prieto

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid

A pesar de que diversos estudios y publicaciones demuestran que la terapéutica transfusional liberal se relaciona con el aumento de la estancia hospitalaria, riesgo de muerte e infección, de forma independiente al diagnóstico del paciente, aún existe una amplia variabilidad en cuanto a las prescripciones de componentes sanguíneos. Para muchos clínicos la cifra de hemoglobina sigue siendo el principal criterio para transfusión, y se calcula que el 25-50% de las transfusiones podrían ser evitables, ya que esta determinación no siempre es un reflejo directo de las necesidades de oxígeno en los tejidos.

En los últimos años, se ha propuesto e incentivado la creación de Programas llamados PBM, que no son sólo estrategias de “ahorro de sangre”; se cambia el paradigma centrado de “buen uso de los componentes sanguíneos” a un enfoque del paciente como primer beneficiario de estos programas.

Se abre el concepto de que el acto transfusional es multidisciplinar y multilateral a todos los ámbitos del sistema sanitario, tanto es así, que en el año 2010, la OMS recomienda la implantación de estos programas y, en el 2017 la Comisión Europea ha aprobado una Guía para hospitales de cómo llevar a cabo la Implantación de un Programa PBM como estándar de tratamiento.

Se centran en tres pilares fundamentales:

Optimización del volumen sanguíneo y la eritropoyesis

Preoperatorio: diagnóstico correcto de la anemia y tratamiento dirigido de la causa, por ejemplo, administración de hierro. En caso de cirugías programadas, valorar si la cirugía puede llevarse a cabo con tiempo de resolución de la anemia o, si ésta la contraindica.

Posoperatorio: estimular la eritropoyesis y vigilar las interacciones medicamentosas que podrían incrementar la anemia.

Minimizar las pérdidas sanguíneas y el sangrado

Preoperatorio: identificación de factores de riesgo hemorrágicos. Valorar la autodonación.

Intraoperatorio: uso de agentes hemostáticos, técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y/o técnicas de disminución del sangrado.

Posoperatorio: monitorización del sangrado posoperatorio, evitar las hemorragias secundarias, inducir estado de normotermia precoz en el paciente (excepto en los casos en los que esté indicada la hipotermia), control de la hipotensión, manejo adecuado de la anticoagulación y profilaxis antitrombótica, estrategias de profilaxis de hemorragia gastrointestinal, tratamiento precoz de las infecciones y atención en los efectos adversos de los medicamentos.

Optimización de la tolerancia fisiológica a la anemia

Preoperatorio: optimización de las reservas fisiológicas del paciente, valorar la pérdida sanguínea estimada y la probable tolerancia del paciente a esa pérdida, umbrales restrictivos de transfusión.

Intraoperatorio: optimizar la ventilación, oxigenación y respuesta cardíaca. Umbrales restrictivos de transfusión.

Posoperatorio: mejorar en lo posible la disponibilidad de oxígeno y disminuir las necesidades de consumo, tratamiento precoz de las infecciones, umbrales restrictivos de transfusión.



XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



La aplicación de estas estrategias ha demostrado en diversos países claros beneficios en la seguridad del paciente y en el gasto sanitario. Uno de los países pioneros ha sido Australia, que inició su implantación en el año 2008 con unos excelentes resultados, se redujo el consumo de concentrados de hematíes desde 70.143/año a 50.529/año en 5 años (representando una reducción del 41% en el consumo de componentes sanguíneos), además de una reducción del 28% en la mortalidad hospitalaria, 15% de la estancia hospitalaria, 21% disminución de infecciones intrahospitalarias y disminución de un 31% en la incidencia de infartos cardíacos e ictus.

Datos semejantes se han reportado en Canadá, Austria, EEUU.

Con estos datos de referencia parece un acto de responsabilidad con nuestros pacientes y con la sostenibilidad de nuestros sistemas sanitarios, la implantación de estas estrategias, adecuándolas a nuestras sistemáticas habituales de trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. World Health Organization - Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management - Concept paper, Available from: http://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf Marzo, 2011.
2. European Commission. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU. A Practical Implementation Guide for Hospitals. Marzo, 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_hospitals_en.pdf
3. Patient Safety Movement Foundation, 2018. <https://patientsafetymovement.org/>





LAS COMPLICACIONES PULMONARES DE LA TRANSFUSIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DE LA HEMOVIGILANCIA

Eduardo Muñiz-Díaz

Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Las complicaciones pulmonares de la transfusión representan, actualmente, la principal causa de morbimortalidad asociada a la transfusión. En este apartado se incluyen la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPA-RT) y el edema pulmonar cardiogénico (EPC) producido por sobrecarga circulatoria. Desde los primeros informes de hemovigilancia, hace ya 25 años, la LPA-AT, también denominada coloquialmente TRALI, de la abreviatura inglesa “*transfusion-related acute lung injury*”, se erigió como una de las complicaciones más graves de la transfusión y, en algunos países, como la primera causa de mortalidad asociada a transfusión (1). En estos últimos años, de forma sorprendente, el EPC por sobrecarga circulatoria ha emergido como la causa más frecuente de morbimortalidad asociada a la transfusión. Aunque los dos procesos presentan una etiología y un mecanismo patogénico diferente, ambos comparten algunos signos y síntomas clínicos que pueden complicar el diagnóstico.

En 2004, los servicios canadienses de transfusión organizaron una conferencia internacional sobre la LPA-AT con el objetivo de establecer una definición de consenso como premisa imprescindible para poder realizar estudios epidemiológicos, profundizar en su mecanismo patogénico, establecer criterios objetivos para el diagnóstico y diseñar medidas preventivas (2). En esta conferencia se definieron dos categorías: TRALI y posible TRALI. Esta última para incluir a pacientes con un síndrome clínico compatible con la LPA-RT, pero con una lesión pulmonar aguda previa secundaria a múltiples causas que obliga a valorar de forma muy rigurosa el papel exacto de la transfusión sanguínea en el desarrollo del cuadro clínico. En un estudio retrospectivo de casos de LPA-RT en los que se aplica la definición de consenso de Canadá se detecta una incidencia de 1 caso de LPA-RT por cada 1271 unidades transfundidas, y de 1 caso de posible LPA-RT por cada 534 unidades transfundidas (3). Esta elevada incidencia no observada en otros estudios similares se debe, según los autores, a que estos realizan un seguimiento sistemático de cada transfusión sin esperar a una notificación voluntaria pasiva. En cualquier caso, los sistemas de hemovigilancia y el consenso sobre su definición han demostrado que durante años la LPA-RT fue una reacción infradiagnosticada.

En 2012, un comité de expertos en complicaciones pulmonares actualizó la definición de TRALI (definición de Berlín), eliminando el término “lesión pulmonar aguda” y sustituyéndolo por el de síndrome de distress respiratorio agudo moderado (4). Actualmente, un panel internacional de expertos en medicina transfusional y hemovigilancia están elaborando un nuevo documento que incorpora la definición de Berlín, y propone la sustitución de las categorías clásicas de TRALI y posible TRALI por las de TRALI tipo I y tipo II, evitando así el término “posible TRALI” que si bien no pretende cuestionar el diagnóstico, ni la relación directa entre la LPA-RT y la transfusión sanguínea, resulta confuso y puede inducir a interpretaciones erróneas al asignar el grado de imputabilidad (5).

La LPA-RT se produce a través de dos posibles mecanismos, uno inmune y otro, tal vez, no inmune. En el primer caso son los anticuerpos antileucocitarios (HLA de clase I y II, y los específicos de neutrófilos o anticuerpos anti-HNA), habitualmente presentes en el componente transfundido (mayoritariamente plasma), los responsables del problema (6-8). Los programas de hemovigilancia indican que en un 75%-90% de los casos de LPA-RT notificados, los anticuerpos anti-HLA están presentes, mientras que los anti-HNA suelen estarlo en el 10%-25% de los mismos. Alternativamente, se sabe que durante el almacenamiento de los componentes sanguíneos, fundamentalmente de los componentes celulares, se produce una liberación progresiva de sustancias bioactivas (especialmente, lípidos) que también pueden desempeñar un papel en la patogenia de esta reacción transfusional. Aunque su intervención podría explicar los casos de LPA-RT en los que no se detectan anticuerpos antileucocitarios, no existe acuerdo unánime, ni evidencia suficiente, para avalar el rol de los lípidos bioactivos u otras sustancias en la patogenia de la LPA-RT.

El estado del paciente en el momento de la transfusión también parece desempeñar un papel coadyuvante como desencadenante de la complicación (9). Los pacientes más graves son especialmente vulnerables y pre-

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



sentan mayor riesgo; no obstante, muchos de los casos descritos acontecen en pacientes con buen estado general, por lo que la ausencia de gravedad no supone ausencia de riesgo, como prueban los casos diagnosticados en donantes voluntarios sanos que participaron en algunos experimentos clínicos.

En los casos más característicos, durante la transfusión, o hasta 6h después, el paciente presenta un distress respiratorio agudo acompañado de hipoxemia, crepitantes e infiltrados bilaterales pulmonares difusos en la radiografía de tórax. Si bien el diagnóstico es eminentemente clínico, la investigación de anticuerpos anti-HLA y anti-HNA en los donantes implicados permite identificar a los donantes portadores de estos anticuerpos, y en los casos que las especificidades identificadas en el donante se correlacionan con los antígenos presentes en el receptor, el donante puede ser excluido para futuras donaciones de sangre. No existe un tratamiento específico. Si la sintomatología aparece en el curso de la transfusión, ésta debe interrumpirse, a la par que administrar oxígeno y terapia de soporte. En muchos pacientes se requiere ventilación mecánica. Aunque los esteroides, suelen administrarse, no está probada su eficacia en este tipo de reacción.

Aunque la LPA-RT puede aparecer con la transfusión de cualquier componente sanguíneo (plasma, plaquetas, sangre total, crioprecipitados, concentrado de hematíes y hematíes en soluciones aditivas), los casos producidos tras la transfusión de plasma son los más comunes, seguido de los producidos por los concentrados de plaquetas. Esta observación llevó al servicio británico de transfusión, en 2003, a decidir no transfundir el plasma de donantes de sexo femenino y a evitar el uso de este plasma en la preparación de mezclas de plaquetas (10). Según el programa inglés de Hemovigilancia (SHOT), esta medida supuso una reducción en el riesgo de LPA-RT, o de posible LPA-RT, de 15.5 a 3.2×10^6 de plasma y de 14.0 a 5.8×10^6 de plaquetas distribuidas (11). El éxito de la medida impulsó su implementación progresiva en numerosos países, incluyendo España. En los últimos años se viene observando que mientras el número de casos inducidos por plasma es nulo o insignificante, siguen produciéndose casos en los que ahora el componente implicado es el concentrado de hematíes. Es posible que en pacientes graves, la transfusión de un concentrado de hematíes con una concentración elevada de anticuerpos, sea suficiente para producir la complicación, a pesar del escaso volumen de plasma que acompaña a este componente sanguíneo (12). Esta observación obliga a seguir diseñando nuevas medidas que nos permitan mitigar o eliminar los casos residuales que se siguen detectando.

El EPC por sobrecarga circulatoria, al que coloquialmente solemos denominar TACO (abreviatura en inglés de “*transfusion-associated circulatory overload*”) se produce preferentemente en pacientes de edad avanzada con ciertas enfermedades asociadas que los hacen más susceptibles a esta complicación (insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal). En los pacientes menores de 3 años también se estima que existe un riesgo más elevado (13). A menudo, los pacientes en situación de riesgo son transfundidos con un volumen superior al adecuado para su edad y características físicas, y con una velocidad de infusión excesivamente rápida. En algunos pacientes en estado crítico, unos pocos mililitros pueden ser suficientes para desencadenar el cuadro clínico. En los casos más típicos, el paciente presenta en el curso de la transfusión, o hasta 12 horas después, un distress respiratorio o un empeoramiento de su insuficiencia respiratoria o cardio-respiratoria con ortopnea, cianosis, taquicardia e hipertensión. Además pueden auscultarse crepitantes, y algunos pacientes presentan ingurgitación yugular, soplos y edema en extremidades inferiores. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia y un infiltrado intersticial, pero no todos los pacientes con una insuficiencia cardíaca presentan todas estas anomalías.

Los informes de hemovigilancia de países como el Reino Unido y Francia reportaron que en el periodo 2011-2016 un total de 37 y 27 pacientes, respectivamente, fallecieron como consecuencia de un EPC por sobrecarga circulatoria. En España, con una tasa de notificación inferior a la de los anteriores países, fueron reportados 4 fallecimientos por la misma causa. La incidencia de esta reacción transfusional también ha ido en aumento en los últimos años estimándose que hasta un 8% de las transfusiones pueden acabar produciendo una sobrecarga circulatoria, dependiendo de la población examinada y del sistema de detección y reporte de estas reacciones (14).

El tratamiento de la complicación supone la interrupción inmediata de la transfusión, oxigenoterapia y diuréticos. Una de las medidas preventivas que pueden resultar más útiles es la transfusión de fracciones de hematíes con una velocidad de infusión de hasta 4h; sin embargo, esta no es la única medida, especialmente en los pacientes más vulnerables, en los que hay que seguir manteniendo una velocidad lenta de administración



(máximo de 4 horas), mantener un balance de líquidos muy riguroso y considerar la posibilidad de administrar diuréticos como medida complementaria.

No existe un único hallazgo clínico o biológico que nos permita discriminar inequívocamente entre una LPA-RT y un EPC por sobrecarga circulatoria. Además, un caso verdadero de LPA-RT puede compartir ciertas características propias del EPC por sobrecarga circulatoria, y viceversa. No obstante, si analizamos las principales características clínicas y los datos de laboratorio habitualmente empleados para el diagnóstico, existen algunas diferencias entre ambas reacciones que convenientemente analizadas pueden ayudarnos a decidir el tipo exacto de reacción pulmonar sufrida por el paciente. En la relación de factores clínicos y de laboratorio a considerar deben incluirse los signos y síntomas clínicos, el balance de líquidos, la función cardiaca, el valor del péptido natriurético cerebral (BNP) o la porción terminal del mismo (NT-proBNP) (en general, aumentado de forma significativa en los casos de EPC) y, finalmente, la investigación de anticuerpos antileucocitarios (anti-HLA y anti-HNA).

BIBLIOGRAFÍA

- Holness L, Knippen MA, Simmons L et al. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev* 2004; 18: 184-188.
- Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44: 1774-1789.
- Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion* 2006; 46: 1478-1483.
- Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307 (23): 2526-2533.
- Vlaar APJ, Toy P, Fung M et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury (TRALI) using the Delphi method. Manuscrito en preparación.
- Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007; 136: 788-799.
- Sachs UJ. Recent insights into the mechanism of transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2011; 18: 436-442.
- Silliman CC, Fung YL, Bradley J et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current concepts and misconception. *Blood reviews* 2009; 23(6): 245-255.
- Roubinian NH, Looney MR, Keating S et al. Differentiating pulmonary transfusion reactions using recipient and transfusion factors. *Transfusion* 2017; 57: 1684-1690.
- Stainsby D, Jones H, Asher D et al. Serious hazards of transfusion: a decade of Hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 273-282.
- Serious Hazards of Transfusion Steering Committee. Serious hazards of transfusions. Annual report 2005. London: SHOT; 2005.
- Win N, Chapman CE, Bowles KM et al. How much residual plasma may cause TRALI?. *Transfus Med* 2008; 18: 276-280
- Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion-related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Cur Opin Hematol* 2007; 14: 682-687.
- Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: S109-S113.





MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Actualización en el manejo de las infecciones en el paciente hematológico

RIESGO DE INFECCIÓN ASOCIADO A NUEVOS TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

Mario Fernández Ruiz

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre,
Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12). Madrid

En los últimos meses el Grupo de Estudio de Infección en el Huésped Inmunodeprimido de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) y la *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL) han publicado una serie de documentos de consenso que abordan los riesgos de infección vinculados a los nuevos fármacos dirigidos, tanto anticuerpos monoclonales como inhibidores de tirosín-kinasa y otras moléculas pequeñas, empleados en pacientes con neoplasias hematológicas (1-4). Si bien la información disponible para alguno de estos agentes es aún limitada, la revisión de los ensayos clínicos (EC) pivotaes de las primeras series de práctica clínica real y de los casos publicados, permite establecer ciertos perfiles de riesgo.

Ya en los EC en fase temprana con inhibidores de la fosfatidilinositol-3-kinasa (idelalisib y duvelisib) se comunicó una incidencia aumentada de neumonía y neumonitis en el grupo experimental. En un análisis retrospectivo de 8 EC en leucemia linfática crónica (LLC) o linfoma no Hodgkinin dolente (con un total de 2.198 participantes) se estableció el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en el 2,5% de los pacientes tratados con idelalisib (ya fuera en monoterapia o asociado a agentes anti-CD20 y/o bendamustina), frente al 0,25% en el grupo comparador. El empleo de profilaxis anti-*Pneumocystis* redujo la incidencia al 1,3% (respecto al 3,4% observado en los pacientes sin profilaxis) (5). También se ha comunicado el desarrollo de infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes tratados con idelalisib, particularmente cuando se asocia a bendamustina (1). El riesgo de estas infecciones oportunistas parece ser mayor en presencia de un recuento de linfocitos T CD4<200 células/ μ L (6). En base a esta evidencia es recomendable la administración de profilaxis anti-*Pneumocystis* en el transcurso del tratamiento con idelalisib y hasta 2-6 meses después de su suspensión. También se debe monitorizar la viremia por CMV en pacientes seropositivos o ante la aparición de manifestaciones clínicas sugerentes de enfermedad (1,4).

El fenotipo observado en los pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (o de Bruton), que resulta de mutaciones en el gen *BTK*, permite predecir que el empleo de ibrutinib incrementa la susceptibilidad teórica a la infección, tal y como parece confirmar la evidencia clínica disponible (1). Uno de los trabajos más relevantes hasta la fecha incluyó 378 pacientes tratados con ibrutinibi, la mayor parte con diagnóstico de LLC refractaria o en recidiva (44%) o de linfoma de células del manto (16%). En menos de la tercera parte de los casos se había empleado como primera línea. La incidencia global de infección grave fue del 11,4% (con una mediana de 136 días desde el inicio del tratamiento hasta el diagnóstico). La tercera parte de los casos presentó una etiología fúngica, incluyendo 9 episodios de aspergilosis invasora (AI), tres episodios de NPJ y uno de criptococosis pulmonar. En dos de los casos de AI existió afectación del sistema nervioso central (SNC). En el análisis multivariante el empleo previo de tres o más líneas de tratamiento quimioterápico y la presencia de neutropenia actuaron como factores de riesgo para el desarrollo de infección (7). Es destacable la tendencia a las localizaciones en el SNC en los episodios de AI asociados a ibrutinib. En una serie multicéntrica recientemente publicada, hasta el 40% de los 27 casos de AI (que tuvieron lugar fundamentalmente en pacientes con LLC refractaria o en recidiva) presentó afectación cerebral (8). El impacto de la enfermedad hematológica de base y del efecto inmunosupresor de tratamientos previos quedó ejemplificado en una cohorte de 217 pacientes con diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström tratados con ibrutinib durante una media de 23,4 meses. A pesar de que sólo el 8% recibió profilaxis anti-*Pneumocystis* y ninguno frente a hongos filamentosos, no se observó ningún caso de NPJ y sólo uno de AI (incidencia acumulada del 0,6%) (9).

La evidencia disponible sugiere que el uso de venetoclax (inhibidor de la proteína anti-apoptótica BCL-2) no se asocia a un incremento sustancial en el riesgo de infección en relación al que de forma basal presentan los pacientes

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



con LLC tras una o varias líneas de tratamiento. No obstante, la incidencia de neutropenia de grado 3/4 en los EC pivotaes alcanzó el 40% (1,4).

Se han comunicado varios casos de enfermedad por CMV (ocasionalmente en forma de retinitis) en pacientes tratados con brentuximab vedotin (3). La tasa de reactivación viral se aproximó al 40% en el grupo de participantes seropositivos para CMV incluidos en un EC en linfoma de Hodgkin refractario tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (10). Por ese motivo es razonable realizar una monitorización periódica de la viremia de CMV en pacientes seropositivos que reciban brentuximab vedotin o que presenten manifestaciones sugerentes de enfermedad, con particular atención a los síntomas de afectación retiniana (3). La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es otra complicación infecciosa descrita en relación con este agente anti-CD30. Cabe señalar que el intervalo de tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con brentuximab vedotin hasta el diagnóstico fue sustancialmente menor (en torno a las 9-10 semanas) que el observado habitualmente en los casos de LMP asociados a agentes anti-CD20 o anti-integrinas $\alpha 4$ (natalizumab) (3).

Por último, la información procedente de los EC pivotaes sugiere que los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a CD38 (daratumumab) y SLAMF7 (elotuzumab) con indicación en mieloma múltiple podrían incrementar la incidencia de reactivación del virus de la varicela zóster (VVZ). Si bien resulta difícil discernir el riesgo de herpes zóster específicamente atribuible respecto al que conlleva el uso prolongado de esteroides o inhibidores del proteosoma, la administración de profilaxis anti-VVZ debería ser considerada en pacientes tratados con daratumumab o elotuzumab (3).

En conclusión, la introducción de nuevos agentes dirigidos frente a dianas moleculares o inmunológicas está revolucionando el abordaje de las neoplasias hematológicas, ya que permiten obtener tasas de respuesta terapéutica inimaginables hasta hace poco (sobre todo en casos de enfermedad refractaria o en recidiva) a expensas de una toxicidad sustancialmente menor respecto a la quimioterapia citotóxica convencional. No obstante, algunos de estos agentes conllevan riesgos específicos de infección, ya estén directamente vinculados a su mecanismo de acción o al efecto combinado de la inmunodeficiencia asociada a la enfermedad de base y a los tratamientos previos. La aplicación de estrategias individualizadas de prevención y monitorización permitiría minimizar la incidencia de este tipo de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S53-S70.
2. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S71-S82.
3. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S83-94.
4. Maschmeyer G, De Greef J, Mellinghoff SC, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, Bergeron A, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia* 2019 Jan 30 [epub ahead of print].
5. Sehn LH, Hallek M, Jurczak W, Brown JR, Barr PM, Catalano J, et al. A retrospective analysis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia infection in patients receiving idelalisib in clinical trials. *Blood* 2016;128:3705.
6. Sharman JP, Salles GA, Jurczak W, Jones J, Owen CJ, Munugalavada V, et al. Temporal profiles of lymphocyte subsets and the correlation with infectious events in idelalisib-treated patients. *Blood* 2016;128:5583.
7. Varughese T, Taur Y, Cohen N, Palomba ML, Seo SK, Hohl TM, Redelman-Sidi G. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid cancer. *Clin Infect Dis* 2018;67:687-92.
8. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux MP, Damaj G, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018;131:1955-9.
9. Cheng MP, Kuzstos AE, Gustine JN, Dryden-Peterson SL, Dubeau TE, Woolley AE, et al. Low risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and invasive aspergillosis in patients with Waldenström macroglobulinaemia on ibrutinib. *Br J Haematol* 2018 Nov 20 [epub ahead of print]. doi: 10.1111/bjh.15627.
10. Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:560-8.



GUÍA DE MANEJO DE LA ASPERGILOSIS EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Lucía Villalón Blanco

Servicio de Hematología

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La Aspergilosis sigue siendo en el momento actual, y a pesar de todos los avances que se han hecho en los últimos años en diagnóstico, profilaxis y tratamiento, una importante causa de morbilidad y mortalidad en el paciente inmunodeprimido. Factores de riesgo para la Aspergilosis como la neutropenia prolongada, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) -con especial significación de la Enfermedad del Injerto contra Huésped (EICH) en el trasplante alogénico-, el uso de esteroides, y en los últimos años, de fármacos con nuevos mecanismos de acción como el ibrutinib, son hechos muy frecuentes en los pacientes hematológicos.

Aunque existen varias formas de Aspergilosis, en esta revisión nos centraremos solo en la forma más grave, la Aspergilosis invasiva (AI), siguiendo las recomendaciones de las guías más relevantes publicadas en los últimos años con sus grados de evidencia y recomendación (1-5).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las distintas especies de *Aspergillus* y de otros hongos filamentosos son ubicuas en nuestro entorno, por lo que es importante disminuir en la medida de lo posible la exposición a esporas en los pacientes muy inmunodeprimidos. Por ello, en el TPH alogénico, y en paciente en inducción/reinducción de leucemia aguda, se recomienda tener un ambiente protegido con filtros HEPA, habitaciones con presión positiva y el mínimo posible de recambios de aire por hora. Si esto no es posible, se debe disponer de habitación individual (1).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la AI, disponemos de 1) cultivo y examen anatomopatológico, 2) cuantificación de galactomanano (GM) en sangre o lavado bronquioalveolar (BAL) y 3) técnicas de PCR para la amplificación del ADN fúngico (1,2).

La sensibilidad del cultivo es habitualmente baja, pero proporciona una información muy valiosa sobre la especie y la susceptibilidad a los antifúngicos. La cuantificación del GM en sangre se recomienda como despistaje en el reducido número de pacientes neutropénicos en los que no se hace profilaxis frente a hongos filamentosos; el GM en BAL sí se recomienda en los pacientes con dicha profilaxis cuando existe sospecha de AI (1,2). En cuanto a la PCR, en el momento actual sigue habiendo controversia sobre su papel: por un lado se reconoce su elevada sensibilidad, pero por otro existe una falta de estandarización de los distintos métodos empleados. Por lo tanto, la recomendación actual es un uso de forma individualizada y en coordinación con otras pruebas diagnósticas (1,2).

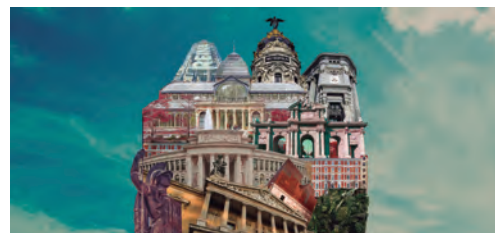
En cuanto al algoritmo diagnóstico en una sospecha de AI de localización pulmonar (la más frecuente) en un paciente neutropénico: 1) TAC torácico (habitualmente no es necesario contraste, a no ser que la lesión esté muy cerca de un vaso) aunque la placa de tórax sea normal, 2) realización de broncoscopia (sí clínicamente es posible) con cultivo y/o PCR del BAL y 3) detección de GM en BAL y en suero (sérico, solo si ausencia de profilaxis antifúngica), 4) biopsia de lesión pulmonar vista en TAC y no accesible por broncoscopia, si todas las pruebas microbiológicas son negativas (para descartar otra etiología, si la situación clínica lo permite) (1,2).

En los pacientes hematológicos de alto riesgo en los que por diversos motivos no reciben ningún tipo de profilaxis frente a hongos filamentosos (por interacciones farmacológicas con quimioterapia, toxicidades previas...) se puede hacer un abordaje de tratamiento antifúngico dirigido por pruebas diagnósticas, con determinación al menos 2 veces a la semana de GM en sangre o de PCR para detección de *Aspergillus* durante todo el periodo de riesgo (A-II) (2).

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

La necesidad de profilaxis y el tipo de la misma frente a hongos filamentosos depende de: 1) enfermedad de base, 2) tratamiento quimioterápico o específico administrado, 3) incidencia regional de AI, y se está viendo modificada en los últimos años con la aparición tanto de nuevos antifúngicos como de nuevos tratamientos en Hematología (1-4).

Las recomendaciones de las principales guías son:

Leucemia mieloide aguda o síndrome mielodiplásico con quimioterapia intensiva (QTI)

Los azoles se consideran de primera elección, siendo el posaconazol el más empleado (A-I); itraconazol (B-I), voriconazol (B-II) y fluconazol (B-I, solo en centros con baja tasa de AI y formando parte de una estrategia integrada con tratamiento dirigido que combine despistaje serológico con biomarcadores y pruebas de imagen). Se recomienda un periodo de lavado de 24h tras el uso de antraciclinas antes de iniciar un azol (3).

En el uso de equinocandinas y anfotericina B liposomal (ABL) (C-II (3), B-II (4)) los datos son insuficientes en cuanto a toxicidad y eficacia. La excepción es la combinación anfotericina B en aerosol y fluconazol (B-I) para la prevención de hongos levaduriformes (3).

Síndromes mielodisplásicos y Neoplasias mieloproliferativas crónicas

No se recomienda salvo que se traten con QTI o TPH alogénico (3). Vigilar interacciones si uso de azoles con inhibidores de lastirosinquinazas.

Leucemia linfoblástica aguda

No existe una recomendación estándar, dada la significativa y grave interacción que hay entre los azoles contra hongos filamentosos (posaconazol, voriconazol e itraconazol) y los alcaloides de la vinca, lo que contraindica su uso (1-4). Se podría valorar el uso de fluconazol (C-III (3)), equinocandinas ((4)) o ABL (B-II (4)).

Mieloma múltiple

No se recomienda (3).

Leucemia linfoide crónica

No se recomienda salvo en casos seleccionados (3), aunque la tasas de AI cerebral en algunos estudios con ibrutinib podría modificar esta actitud (6,7).

Linfoma

No se recomienda de forma general (3), aunque el uso de nuevos fármacos con ibrutinib en Linfoma cerebral primario podría cambiar esto (7).

TPH autólogo

Son pacientes de bajo riesgo. No recomendada sin mucositis, se podría usar fluconazol (B-III (3)) y I (4) si mucositis y neutropenia, para prevenir la infección por Cándida, o micafungina (I (4)).

TPH alogénico. Fase preinjerto (neutropénico)

Entre los azoles, el fluconazol (400mg/d) se sigue recomendando en centros con baja incidencia de AI pero solo si se combina con un abordaje dirigido al diagnóstico de hongo filamentosos (biomarcadores y /o TAC) o con uso de tratamiento antifúngico empírico (A-I (3)), mientras que el resto de los centros deben tener otra alternativa (A-III (3)). Otras pautas con voriconazol, posaconazol e itraconazol tiene una recomendación entre B-I y B-II (3,4). Aún no existen datos suficientes de isavuconazol en profilaxis de AI, pero es un fármaco muy atractivo por tener muchas menos interacciones que otros azoles. En cuanto a otros antifúngicos, en las equinocandinas, los datos se limitan a micafungina (3), con un grado de recomendación B-I (centros baja incidencia AI) frente a C-I (alta incidencia) (3), y la AFL con un C-II (3).

TPH alogénico. Fase postinjerto (especialmente con EICH significativo)

Entre los azoles, existe un claro consenso en la eficacia de posaconazol (A-I (1-4)), mientras que voriconazol e itraconazol tienen un grado entre B-I (3) y B-II (4). En equinocandinas, solo hay datos de micafungina (C-II), y la ABL tiene un grado de recomendación C-II. La profilaxis se debe continuar mientras lo dure la inmunodepresión.



TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de la AI en pacientes hematológicos es el voriconazol (A-I), aunque el isavuconazol, igual de efectivo pero con mejor perfil de seguridad, se considera equivalente (A-I) (1-4). La ABL es una alternativa (1) en primera línea o rescate en pacientes que son intolerantes a azoles, tienen afectación hepática o son refractarios a voriconazol o isavuconazol, no pueden usar azoles por interacciones farmacológicas o existe resistencia a los mismos (A-II (2), B-I (5)). Las equinocandinas y el posaconazol no se indican en primera línea (A-II (2)) pero sí como rescate cuando se pueden usar otros azoles ni ABL (B-II) (2).

El tratamiento antifúngico combinado no se recomienda de forma general en el tratamiento de primera línea de la AI (B-I (2)). En los casos seleccionados en los que se decide tratamiento combinado, el uso de una triazol y una equinocandina es el más empleado, específicamente la combinación de voriconazol y anidulafungina (B-I(2), C-I (5)).

El tratamiento empírico de la AI en el paciente con fiebre persistente a pesar del tratamiento antibiótico de amplio espectro no se debe usar en el alto riesgo que recibe profilaxis frente a hongos filamentosos, ni en casos de bajo riesgo (A-II (2)); si usa, se debería hacer con un fármaco diferente al de profilaxis (B-II) (2).

En el caso de una AI de brecha se recomienda tratamiento empírico con otra clase de antifúngico con actividad frente a *Aspergillus* (B-III (2)), aunque no se puede hacer ninguna recomendación específica sobre cómo actuar tras fallo de la profilaxis con posaconazol o voriconazol (5).

En el caso de AI refractaria o progresiva, se debe individualizar el tratamiento, teniendo en cuenta el cambio de clase de antifúngico, la disminución de la inmunosupresión (si es posible) y la valoración de tratamiento adyuvante (como cirugía de resección de la zona afecta, transfusión de granulocitos..) (1,2).

La respuesta al tratamiento se debe valorar desde el punto de vista clínico, radiológico y mediante medición periódica de GM (2). El tratamiento se debe mantener al menos entre 6-12 semanas, aunque esto depende mucho de la evolución del cuadro, grado de inmunosupresión...

CONCLUSIONES

La AI sigue siendo un problema importante en el paciente hematológico en 2019. Es fundamental mejorar el diagnóstico y seguimiento de la misma, desarrollar nuevos fármacos antifúngicos con menor toxicidad e interacciones, y establecer de forma más precisa, y teniendo en cuenta el uso reciente de nuevos fármacos con otros mecanismos de acción, los distintos grupos riesgo para profilaxis y el tipo de tratamiento más adecuado en cada caso (combinado, en AI refractaria, AI de brecha, localizaciones extrapulmonares...)

BIBLIOGRAFÍA

- Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW et al. *ClinInfectDis*. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
- Clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. García-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M et al. Documento de consenso del GEMICOMED perteneciente a la Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre tratamiento de las infecciones invasoras producidas por *Aspergillus*.
- European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukemia. Maetens JA, Giarmenia C, Brüggemann J et al. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Dec 1;73(12):3221-3230.
- Prevention and treatment of cancer-related infections. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines®). Version 1.2019. October 25, 2018.
- ECIL-6 guidelines for treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. *Hematologica* 2017; 102(3): 433-444.
- Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. Ghez D, Calleja A, Protin et al. *Blood*. 2018 ;131(17):1955-1959.
- Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated With Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways. GChamilos, M sLionakis, DP Kontoyiannis et al. *ClinInfect Dis*. 2018; 66 (1): 140-148.





NUEVOS HORIZONTES EN VACUNACIÓN ANTIINFECCIOSA EN HEMATOLOGÍA

Julio García Suárez

Servicio Hematología

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con neoplasias hematológicas (NH) tienen un riesgo elevado de sufrir una serie de infecciones prevenibles mediante vacunas, especialmente infección neumocócica invasiva, gripe, enfermedad meningocócica y varicela zoster (1,2) (Figura 1).

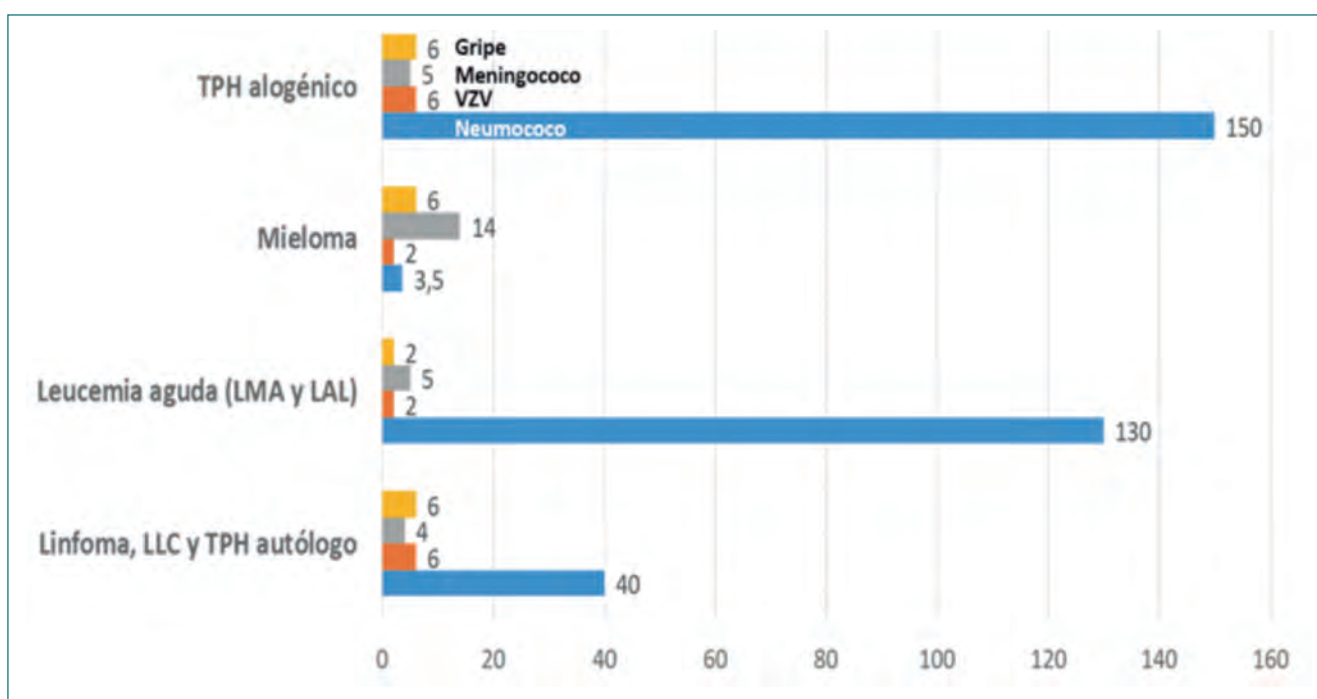


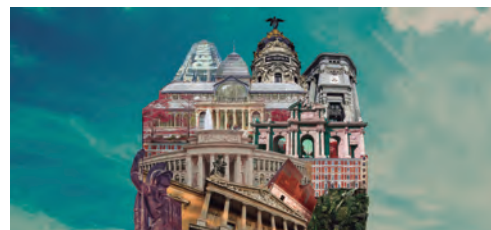
Figura 1. Riesgo Relativo de infecciones prevenibles por vacunación en pacientes con NH vs población general

Los modernos tratamientos antineoplásicos conducen a una pérdida de la inmunidad protectora frente a enfermedades prevenibles por vacunación. Los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), autólogo o alogénico, se deben considerar a efectos prácticos como NUNCA VACUNADOS. Esta afirmación se podría extrapolar a un elevado número de pacientes no trasplantados que reciben tratamientos muy inmunosupresores (1-3).

Por lo tanto, la implementación de programas de vacunación en adultos o niños con NH constituye una estrategia prioritaria para reducir la morbilidad y mortalidad infecciosa.

Resulta complejo establecer un programa de vacunación estándar en hematología por varias razones: a) la respuesta serológica está disminuida (sobre todo tras la administración de anticuerpos anti-células B o la presencia de EICH); b) el estado de inmunosupresión es muy variable entre las diferentes categorías de pacientes y tratamientos; c) el pequeño tamaño de las cohortes hace difícil demostrar los beneficios clínicos de la vacunación (sobre todo a largo plazo); y d) el riesgo de enfermedad inducida por vacunas atenuadas vivas como la vacuna contra el virus varicela zoster (VZV) (4).

Abordaremos la vacunación en adultos con NH y TPH ya que representan el 90% de la patología hematológica maligna.



VACUNAS: CLASIFICACIÓN Y BASES INMUNOLÓGICAS DE LA RESPUESTA

Según su origen, las vacunas pueden ser víricas o bacterianas. Según la forma de obtención, las vacunas se pueden clasificar en: atenuadas (microorganismos que han perdido su virulencia como resultado de inoculaciones o siembras repetidas en medios de cultivo), inactivadas y recombinantes (Figura 2).

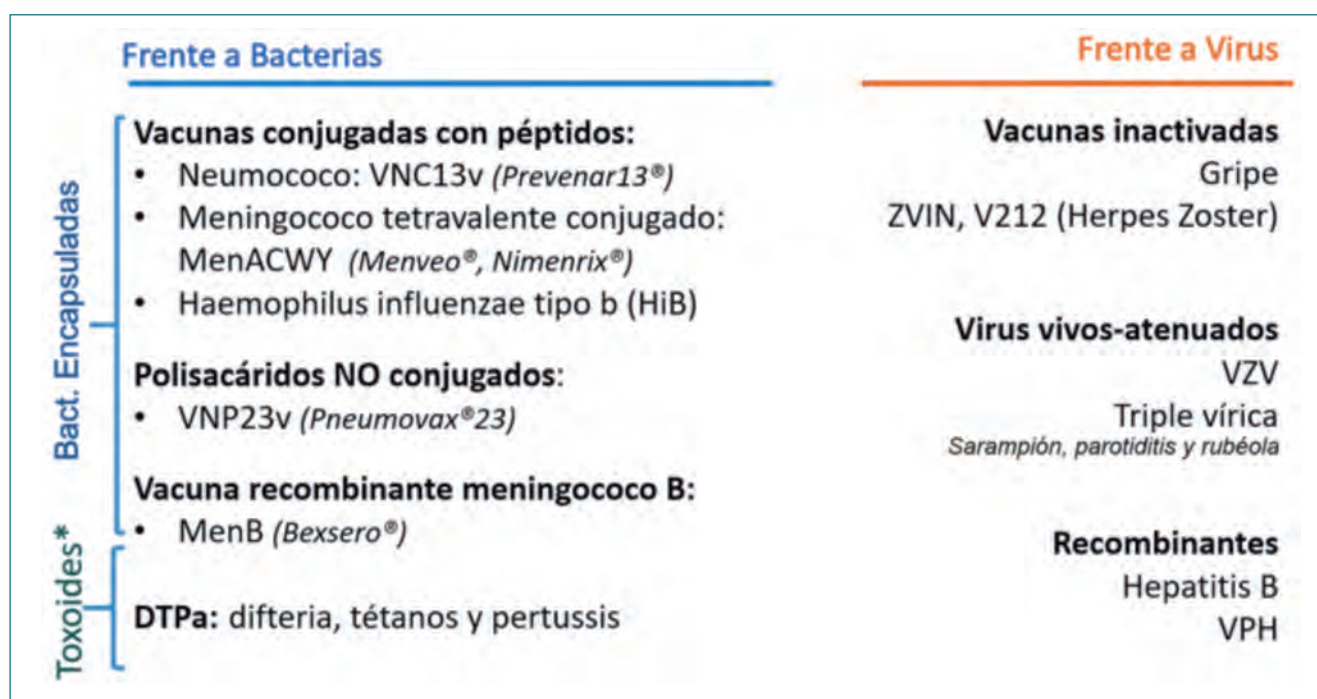


Figura 2. Tipos de vacunas

La vacunación persigue obtener respuestas específicas contra los antígenos utilizados. Las vacunas polisacáridas (VNP23v) producen una respuesta inmune T-independiente por lo que no generan inmunidad de memoria. A diferencia de estas, las conjugadas (combinación de polisacáridos con proteínas como transportadores) permiten generar una respuesta T y B más efectiva, por lo que presentan memoria inmunológica (Figura 3).

Las vacunas con virus atenuados estimulan la producción de interferones que pueden inhibir la efectividad antigénica de otra inmunización de iguales características. Esta dificultad se resuelve con la administración simultánea de las mismas, o espaciándolas por lo menos cuatro semanas.

¿POR QUÉ SE DEBE VACUNAR A LOS PACIENTES CON NH Y RECEPTORES DE TPH?

Por la alta morbi-mortalidad infecciosa (enfermedad neumocócica invasiva: 15% de mortalidad en TPH alogénico, gripe: hasta 10% de mortalidad en NH) y por su eficacia, tanto en NH como en TPH. Esta eficacia se mide como seroconversión y/o seroprotección (aumento del título de anticuerpos específicos hasta un nivel de protección conocido) ya que no se dispone de datos sobre eficacia clínica.

Eficacia serológica de las vacunas en NH (Tabla 1)

En pacientes con mieloma múltiple que reciben Lenalidomida como terapia de mantenimiento la vacunación es eficaz.

Los pacientes con neoplasias de células B (LNH y LLC) que han recibido tratamiento con inmuno-quimioterapia basada en anti-CD20 y/o inhibidores de BCR (Ibrutinib) SOLO deben ser vacunados transcurridos 24 meses desde la última dosis de estos agentes.

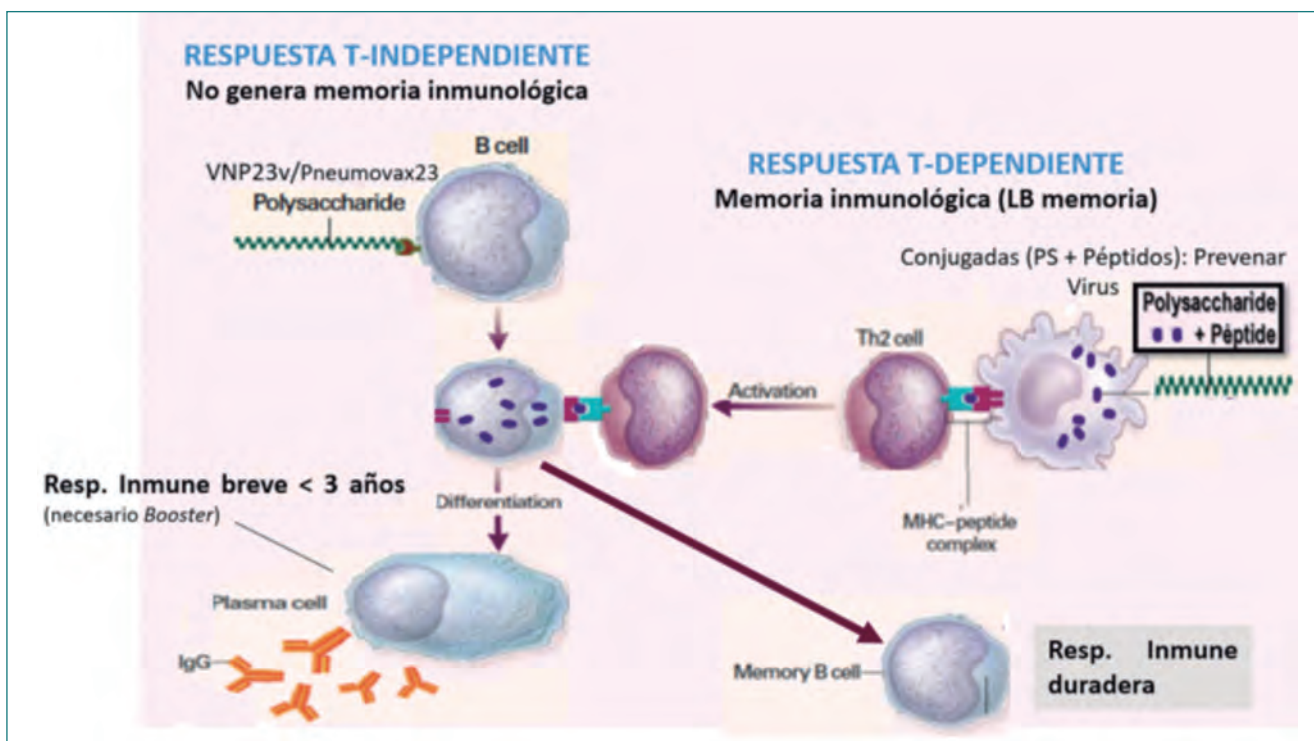
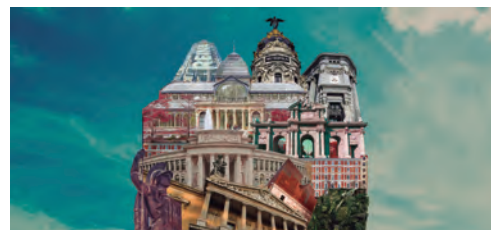


Figura 3. Dos tipos de respuesta frente a las vacunas: respuesta T-independiente y T-dependiente

La vacunación en los pacientes con LAL es más eficaz si se realiza durante la fase de mantenimiento. Los datos proceden de población pediátrica aunque podrían ser extrapolables a adultos.

NH y tratamiento (% respuestas)		Bacterias			Virus			
		PCV 13	HiB	TDP	Gripe	Polio	VHB	VZV inactivada
MM	Sin tratamiento	70%	95%	90%	25%	30%	65%	
	Durante Lenalidomida	52%	80%	85%	-	25%	50%	
LNH	Sin Rtx últimos 24m	70%	-		30%	-	-	
	Durante Rtx	2%	-	-	2%	-	-	
LLC	Sin I-Qt últimos 24m	80%	52%	-	80%	-	-	
	Durante I-Qt o iBCR	2%	20%	-	15%	-	-	
LAL	Durante mantenimiento	90%	95%	95%	85%	-	-	95%
	Durante Qt intensiva	60%	95%	25%	35%	-	-	-

iBCR: inhibidores de BCR (Ibrutinib); I-Qt: inmuno-quimioterapia; LAL: Leucemia linfoblástica pediátrica; LLC: leucemia linfocítica crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; MM: mieloma múltiple; Rtx: rituximab.



Eficacia serológica de las vacunas en TPH

La eficacia serológica de la vacunación frente a bacterias en TPH es alta, con resultados similares en TPH autólogo y alogénico (Figura 4) (5-7). Estos datos deben confirmarse en series más amplias.

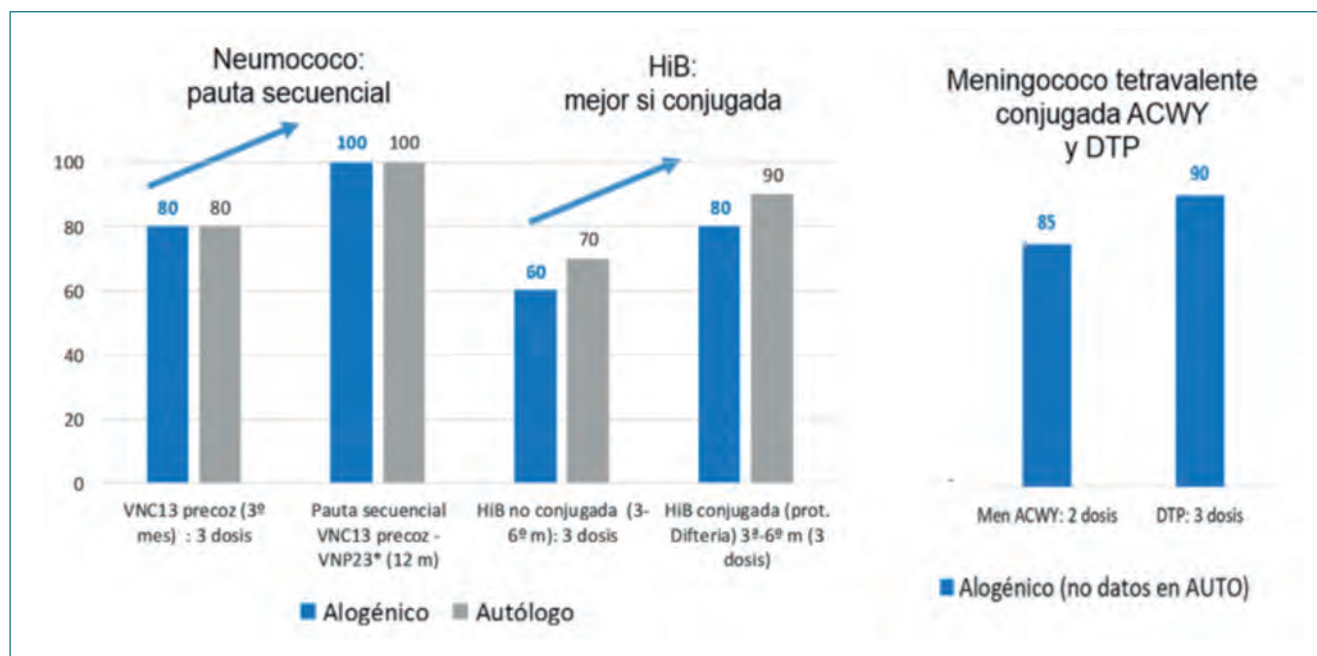


Figura 4. Eficacia de la vacunación frente a bacterias en TPH

La eficacia serológica de la vacunación frente a virus también es alta, con mejores resultados en TPH autólogo que en alogénico. Sin embargo, todavía hay margen de mejora en la eficacia de la vacunación frente a la Gripe (Tabla 2).

¿CÓMO MEJORAR LA RESPUESTA TRAS LA VACUNACIÓN?

Cinco medidas

Selección del momento óptimo. Tanto el tratamiento antineoplásico como el régimen de acondicionamiento en los receptores de TPH disminuyen la respuesta inmune y conducen a una disminución del título de anticuerpos específicos, con pérdida de la seroprotección. Para afrontar este problema se debe plantear la vacunación en las 3 fases siguientes: pre-Qt o pre-TPH; durante el tratamiento antineoplásico/acondicionamiento; y pos-Qt o pos-TPH (Figura 5).

En receptores de TPH resulta clave conocer el momento en que se produce la reconstitución inmune para implementar el programa de vacunación (Figura 6). Esta reconstitución se produce entre los 3-6 meses pos-TPH. El uso de anti-CD20 previo, la edad avanzada y la presencia de EICH crónico retrasan la reconstitución inmune post-TPH.

En conclusión, el momento óptimo para la vacunación está basado en tiempos preestablecidos: 6 meses post-QT (24 meses en caso de anti-CD20) o 3-6 meses pos-TPH (en 2011 el *International Consensus Conference on cGVHD* recomendó que ante cualquier grado de EICH crónico se debe retrasar la vacunación 3 meses, excepto para las vacunas conjugadas, Polio y DTP).

Sincronización con la recuperación inmune. Mejora la respuesta a las vacunas si estas se administran cuando el valor de CD4 > 200/μL y cuando el nivel sérico de IgG > 500 mg/dL.

Empleo de vacunas que generan una respuesta T-dependiente. El uso de vacunas conjugadas mejora la eficacia y la duración de la respuesta.



Tabla 2. Eficacia serológica frente a vacunas víricas en receptores de TPH

	ALOGÉNICO	AUTÓLOGO
Gripe, 1-2 dosis > 6º mes * (8,9)	10-30%	30-40%
Herpes Zoster inactivada (ZVIN, V212). 4 dosis: -1 mes, +1 m, +2m y +3m (10)	Pobres resultados	70%
Virus del papiloma humano (11)	90%	100%
Polio inactivada	80-100%. No datos en AIR	90-100% Datos limitados
Triple vírica viva-atenuada (MMR): Sarampión, parotiditis y rubéola; 2 dosis > 24º mes**	65-100% en Tx SCU	No datos
VHB en sero(-), 3 dosis > 6º mes	40-70% ***	> 70%

* Tetravalente Inactivada. Vacunación < 6º mes: respuesta serológica subóptima pero eficacia clínica (disminuye el riesgo de Gripe un 80%).

** Además, > 1 año sin inmunosupresores y > 8 meses desde última dosis de IgIV.

*** La vacunación (3 dosis) desde el cese del tratamiento inmunosupresor reduce un 50% la tasa de reactivación de VHB en receptores de TPH alogénico con HB pasada y curada (12).

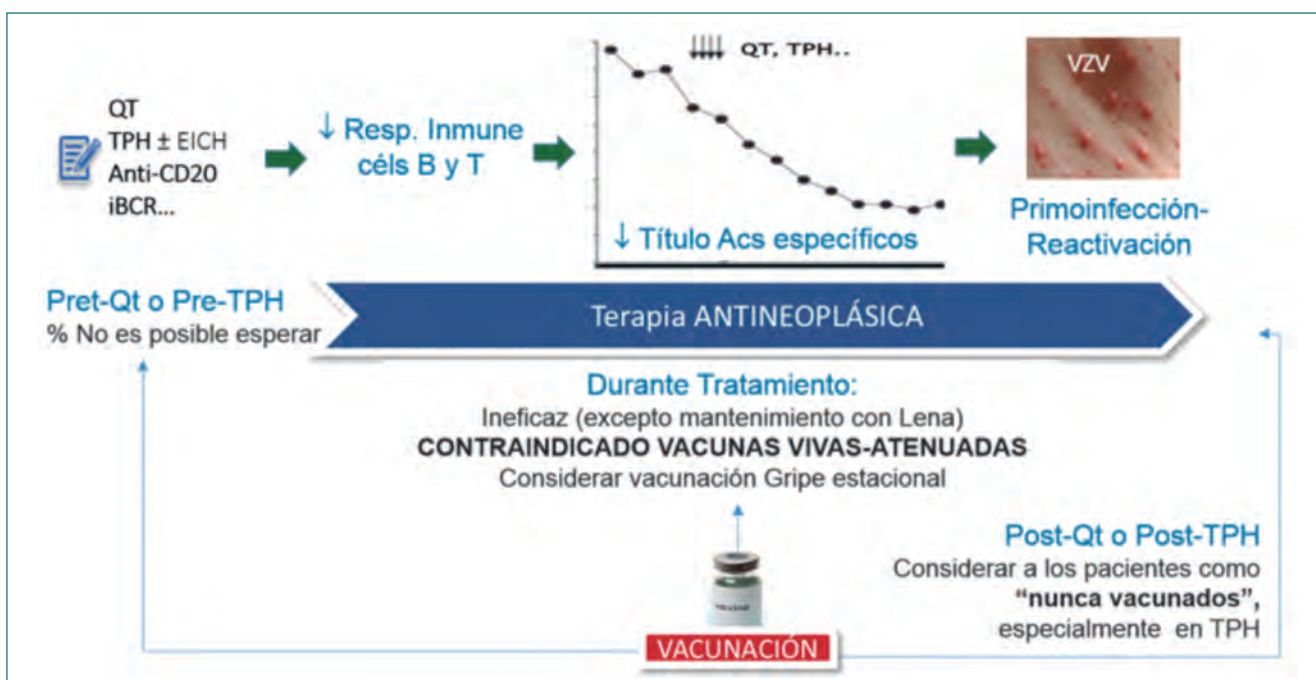


Figura 5. Fases en las que se debe plantear la vacunación en NH y receptores de TPH

XIV CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

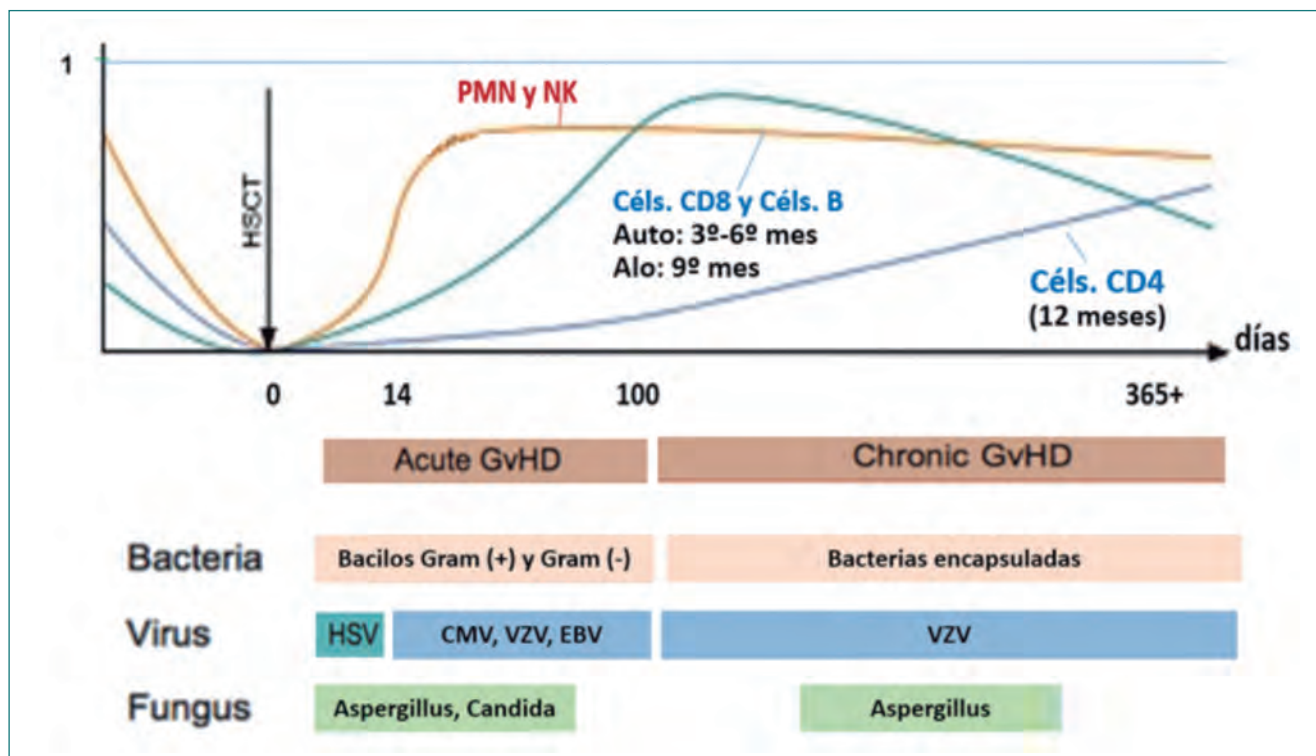
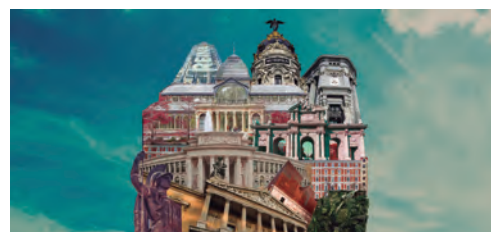


Figura 6. Reconstitución inmune pos-TPH

Monitorización pos-vacunación. Permite revacunar si hay títulos bajos de anticuerpos. Está indicada en el caso de neumococo y VHB (B III). Se recomienda en sarampión, DT y polio.

Vacunación de contactos (profesionales y entorno familiar). Constituye una de las medidas claves para el éxito. En la siguiente tabla se muestran las recomendaciones más importantes (Tabla 3).

Tabla 3. Vacunación de contactos (staff hospital y hogar). ECIL 7 (2,3)

	STAFF	CONTACTOS/FAMILIA	Comentarios
Gripe inactivada	Sí (All)	Sí (All)	Vacunar mientras dure la inmunosupresión
Triple vírica y VZV	No	Edad pediátrica: seguir calendario Adultos sero(-): vacunar	Tras vacunación evitar contacto con el paciente durante 4 semanas
Rotavirus y Polio	No	Seguir calendario vacunal	Idem
Fiebre amarilla y Tifoidea *		No hay riesgos para el paciente	

* Vacunas en el viajero



PROGRAMA DE VACUNACIÓN RECOMENDADO EN NH Y TPH. ECIL 7

La vacunación debe considerarse una práctica de rutina para todos los pacientes con NH y especialmente para los receptores de TPH, autólogo o alogénico, adultos o niños.

No hay un programa de vacunación único para todos los pacientes. Cada centro debe adaptar su programa de vacunación específico teniendo en cuenta las recomendaciones de nuestro país. Para lograr este objetivo, es necesario la educación de los pacientes y cuidadores sobre los beneficios de la vacunación y la colaboración de los servicios de Medicina Preventiva.

Los pacientes con neoplasias mieloides generalmente tienen buena respuesta a la vacuna antigripal y neumocócica. Las enfermedades linfoproliferativas tienen una respuesta más variable a la mayoría de vacunas, pero debido al alto riesgo de infección, pueden beneficiarse de la protección que confieren estas. En la mayoría de los casos el principal problema es determinar el momento óptimo de vacunación especialmente antes o después de anti-CD20.

Además, debemos evaluar la respuesta a las vacunas con las nuevas terapias (por ej., blinatumomab, CAR-T cells, midostaurina, venetoclax, etc.).

Las vacunas modernas son más inmunogénicas induciendo respuesta en una proporción sustancial de pacientes a los 3 meses del trasplante. Por lo que las nuevas recomendaciones apuestan por iniciar el programa de vacunación con vacunas inactivadas a partir del tercer mes después del TPH, independientemente de si el paciente ha desarrollado o no EICH o si ha recibido inmunosupresores.

El uso de vacunas vivas atenuadas debe limitarse a situaciones específicas debido al riesgo de enfermedad inducida por la vacuna.

A continuación se exponen los programas de vacunación tanto en NH como en TPH basados en las guías ECIL con mínimas adaptaciones de este autor (Tabla 4 y 5).

Tabla 4. Programa de vacunación recomendado en NH

Fase (momento óptimo) ↓	Gripe anual	Neumococo (Intervalo: 1m -2m-5a)			VHB en sero(-)	Vacunas vivas (VZV y TV)
Pre-tratamiento (2-4 sem antes)	TVI	VNC13 →	VNP23 →	VNP23	VHB	Contraindicadas
Durante tto Qt Intensiva * (2-4 sem antes del siguiente ciclo)	TVI					
Mantenimiento ‡ Lenalidomida, Ruxo, iBTK (durante el tratamiento)	TVI	VNC13 →	VNP23 →	VNP23		
Postratamiento (> 3-6 m) > 12-24 m si anti-CD20	TVI	VNC13 →	VNP23 →	VNP23	VHB	VZV y TV

* Leucemias agudas, Linfomas agresivos

‡ Escasa eficacia durante tratamiento con iBTK (vacunar 2-4 semanas antes de comenzar)

Grado de recomendación





Tabla 5. Programa de vacunación recomendado en TPH (alogénico y autólogo)

Vacuna*	3 m	4 m	5 m	6 m	7 m	9 m	12 m	18 m	>24 m	Grado
Neumococo conjugada	VNC13	VNC13	VNC13				VNP23**			AI
Meningococo conjugada				ACWY MenB			ACWY MenB			BII
HiB conjugada	HiB	HiB	HiB					HiB		BII
DTPa				DTPa		DTPa	DTPa	DTPa		BII
Gripe Trivalente inactivada***				TVI						AII
Polio inactivada				VPI		VPI	VPI			-
Hepatitis B ****				VHB	VHB		VHB			BII
Virus Papiloma Humano, 9-26 años				VPH	VPH		VPH			BII
Triple Vírica y VZV atenuada si sero (-)*****	Contraindicadas vacunas virus vivos atenuados								TV VZV	BII

BII Triple vírica (TV): Sarampión, parotiditis y rubéola.

* **Cuestiones específicas:** 1. EICH controlado no debe ser un motivo de retraso de la vacunación; 2. Pacientes que han recibido anti-CD20 previo, retrasar inicio de vacunación > 6-8 meses desde la última dosis. 3. Se recomienda monitorizar título de anticuerpos en pacientes con riesgo de respuesta subóptima (anti-CD20 previo, EICH severo).

**VNC13 si EICH.

*** Gripe trivalente inactivada (TVI) al comienzo de temporada de gripe, y después anual mientras dure la inmunosupresión.

**** **Antes del TPH:** si donante anti-HBc+ y receptor VHB(-), se debe vacunar al paciente si es posible. Después del TPH: si el paciente tiene anti-HBc+ debe ser vacunado porque se reduce la reactivación del VHB un 50%. Tras las 3 dosis de vacunación si el título de anti-HBs es < 10 mIU/mL, considerar una segunda serie de 3 dosis (beneficio incierto).

***** Por el riesgo de infección diseminada fatal, las vacunas vivas atenuadas (MMR y VZV) solo se recomiendan en pacientes seronegativos siempre y cuando no exista EICH, ni tratamiento inmunosupresor o iGV (últimos 8 meses) ni recaída.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



BIBLIOGRAFÍA

1. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. European Conference on Infections in Leukaemiagroup. *Lancet Infect Dis.* 2019 Feb 7. pii: S1473-3099(18)30600-5.
2. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Feb 7. pii: S1473-3099(18)30600-5.
3. de la Cámara R. Vaccinations. En: Enric Carreras et al. (eds.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* Springer Nature Switzerland; 2019. p. 207-219. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_29
4. Bhalla P, Forrest GN, Gershon M, Zhou Y, Chen J, La Russa P, et al. Disseminated, persistent and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2015;60:1068–74.
5. Fernando González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. *Actualización 2017. RevEspQuimioter* 2017; 30(2):142-168
6. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis SocAm* 2015;61:313–323
7. Muhsen IN, Aljurf M, Wingard JR et al. Vaccinating donors for hematopoietic cell transplantation: A systematic review and future perspectives. *Vaccine.* 2018 Oct 1;36(41):6043-6052.
8. Ljungman P & Avetisyan, G. Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Nov;42(10):637-41.
9. Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, et al. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:897–900.
10. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 May 26;391(10135):2116-2127.
11. MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE et al. Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine* 34 (2016) 4343–4350.
12. Takahata M, Hashino S, Onozawa M et al. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transpl Infect Dis.* 2014 Oct;16(5):797-801.





MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Actualización en Leucemia Aguda Linfoblástica

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN ADAPTADO AL RIESGO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Silvia Monsalvo Saornil
Servicio de Hematología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La leucemia Linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica, heterogénea poco frecuente, con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad. En la última década se han producido avances en el tratamiento de la LLA entre ellos se destacan: la aplicación de protocolos inspiración pediátrica en adultos jóvenes, incorporación del estudio de la enfermedad residual (EMR) al diseño de los protocolos de tratamiento, empleo de nuevos fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas y aplicación de la inmunoterapia al tratamiento de LLA. Estos avances se han traducido en un aumento en la supervivencia. Sin embargo la mayoría de los avances se han producido en la edad pediátrica, siendo todavía pobre el pronóstico en la edad adulta, con tasas de supervivencia global (SG) a los 5 años de: 24,1% para adultos entre 40-59 años, y 17,7% para adultos entre 60 y 69 años (1, 2).

FACTORES PRONÓSTICOS

Específicos del paciente

En general la edad del paciente tiene una relación inversa con el pronóstico, disminuyendo de forma significativa a partir de los 60 años. Las comorbilidades, menor tolerancia al tratamiento y citogenética adversa son más comunes en el paciente anciano (3).

Específicos de la enfermedad

- *Número de leucocitos*: mayor a 30.000/mm³ en LLA-B y mayor de 100.000/mm³ en LLA-T es un factor pronóstico negativo, generalmente asociado a otras alteraciones genéticas de mal pronóstico.
- *Afectación del sistema nervioso central*
- *Inmunofenotipo*
- *Las alteraciones citogenéticas y moleculares*: Los pacientes con LLA Ph-positivo, el subgrupo Philadelphia-Like, hipodiploidía o baja hipodiploidía asociadas al TP53, reordenamiento KMT2A (MLL) están asociados con peor pronóstico en LLA-B. En LLA-T se considera de mal pronóstico no mutación de NOTCH1/FBXW7 y/o mutación de N/K-RAS y/o alteración del gen PTEN (4).

Específicos de la respuesta al tratamiento

- *Sensibilidad a esteroides*
- *Aclaramiento temprano de blastos en médula ósea*
- *Tiempo hasta la remisión completa*
- *Enfermedad mínima residual*: EMR se puede definir como la presencia de enfermedad detectada por métodos citométricos, moleculares y más recientemente por secuenciación masiva, considerados en respuesta completa por morfología convencional. Es una medida de “enfermedad oculta”, y está considerada como un “indicador” que implica un beneficio terapéutico. En un metaanálisis reciente que incluye datos de 39 publicaciones y más de 14.000 pacientes se evaluó el papel de la EMR en el tratamiento de pacientes



diagnosticados de LLA, se demostró que la presencia de EMR negativa es un predictor de supervivencia en ambos pacientes pediátricos y adultos independientemente del subtipo de enfermedad o el tratamiento utilizado (5).

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA - B

Uno de los avances en el tratamiento de la LLA más importantes lo constituye la aplicación de la inmunoterapia. Los anticuerpos monoclonales empleados hasta el momento en el tratamiento de la LAL son de 3 tipos: los no conjugados, los inmunoconjugados y los bioespecíficos (6) (Tabla 1).

Tabla 1. Dianas terapéuticas en LLA-B	
Antígeno de superficie	Expresión en precursores LLA-B
CD19	95-100%
CD20	22-41%
CD22	60-96%
CD33	17-23%
CD123	95%

Rituximab

Actualmente el rituximab forma parte de todos los protocolos de quimioterapia para el tratamiento de la LAL-B madura o Burkitt, donde ha demostrado mejoría en la SLE (6). Recientemente se ha demostrado una mejoría en la SLE en pacientes con LAL de precursores B que expresan CD20 en más del 20% de los blastos. En el ensayo fase III GRALL-2005/R randomizado donde se incorporó rituximab a la quimioterapia convencional en LLA-B Ph negativa, se incluyeron 209 pacientes con una mediana de edad de 40,2 años. Los pacientes que recibieron rituximab con quimioterapia alcanzaron una SLE superior estadísticamente significativa (endpoint primario) en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola: 65% vs 52% a los dos años respectivamente, y 55% vs 43% a los 4 años ($p=0.04$), la mejoría en la supervivencia global no resultó estadísticamente significativa: 71% vs 64% a los dos años; 61% y 50% a los 4 años ($p=0.1$) (7).

Blinatumomab

Blinatumomab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que une el antígeno CD3 expresado en las células T y el antígeno CD19 expresado en casi todos los precursores y linfoblastos LLA-B maduros. El mecanismo de acción consiste en fijarse por un lado a los linfocitos T CD3 positivos y por otro a los blastos CD19 positivos provocando la lisis de los linfoblastos por citotoxicidad directa, al tiempo que los linfocitos T CD3 se activan y proliferan. Actualmente está en desarrollo para tratamiento en primera línea de LLA-B madura. En 2018 se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de LLA-B en RC1 o RC2 con EMR>0.1%, esta aprobación se basó en los resultados del ensayo clínico fase II BLAST, que mostró la eficacia de este fármaco en pacientes con EMR positiva tras completar tratamiento de quimioterapia, un 78% (88/133) negativizó la EMR tras un ciclo de binatumomab (8).

Inotuzumab

Inotuzumab ozogamicina es un anticuerpo humanizado anti-CD22 conjugado con calicheamicina, un compuesto citotóxico. El 95% de las células precursoras LLA-B y aproximadamente el 100% de las células B



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



maduras LLA expresan el antígeno CD22. Tras la internalización en las células B, el anticuerpo se degrada y se libera la calicheamicina, resultando en la lisis celular.

Recientemente se han publicado los datos del estudio fase II de inotuzumab ozogamicina combinado con quimioterapia de intensidad reducida como régimen de primera línea en pacientes mayores no tratados LLA Ph-negativa. 52 pacientes (mediana edad 68) se trataron con un total de 8 ciclos de inotuzumab ozogamicina más mini-hyperCVD como tratamiento de inducción, seguido de tratamiento de mantenimiento durante 3 años. Tras una mediana de seguimiento de 29 meses, el “endpoint” primario SLE a los 2 años se alcanzó en el 59% de los pacientes con una mediana SLE 35 meses. El 96% de los pacientes que respondieron al tratamiento alcanzaron EMR negativa en los 3 primeros ciclos (9).

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA- T

Se encuentra aproximadamente en un 25% de los casos de leucemia aguda linfoblástica. Existe un subtipo de LAL de precursores T muy inmaduros, LAL early pre-T (EPT) que confiere un peor pronóstico cuando se tratan con quimioterapia convencional sola, debido a una alta tasa de resistencia al tratamiento. En un estudio de pacientes con LLA-T de nuevo diagnóstico tratados entre el año 2000 y 2014, la tasa de CR o CRi fue significativamente inferior entre los pacientes con el subtipo EPT frente al no- EPT: 73% vs 91% (p=0.03) (10). Por ello es recomendable asignar a este subgrupo de pacientes la consolidación con trasplante alogénico desde el momento del diagnóstico.

CANDIDATOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO

La decisión del trasplante alogénico se debe realizar considerando principalmente los factores pronósticos de alto riesgo en primera respuesta completa. Se deben tener en consideración:

- LLA Philadelphia positiva
- Baja hipodiploidía en >35 años
- Traslocaciones de KMT2A (MLL)
- Deleciones /mutaciones de TP53 en homocigosis
- Deleciones de IKZF1 y CKN2A/B
- EMR positiva
- Subtipo LAL Early pre-T
- LLA-T: no mutado NOTCH1/FBXW7 y/o mutación de N/K-RAS y/o alteración del gen PTEN

CONCLUSIONES

En los últimos años se han mostrado resultados prometedores con la inmunoterapia aislada o en combinación, no solo en pacientes R/R sino en primera línea o como puente al trasplante alogénico. Sin embargo todavía se necesitan confirmar los datos con un seguimiento a largo plazo, y continuar los estudios con nuevas dianas terapéuticas que mejoren el pronóstico a largo plazo de la LLA.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Acute Lymphoblastic Leukemia, V.1.2018. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2010. All rights reserved. Accessed 15/2/19. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
2. Geyer MB, Hsu M, Devlin SM, Tallman MS, Douer D, Park JH. Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. *Blood*. 2017;129:1878-1881.
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016.
4. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017.
5. Portell CA, Advani AS. Novel targeted therapies in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



6. Ibrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2402-11.

7. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:1044-1053.

8. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131:1522-1531.

9. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:240-248.

10. Jain N, Lamb AV, O'Brien S, Ravandi F, Konopleva M, Jabbour E, et al. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) in adolescents and adults: a high-risk subtype. *Blood*. 14 de abril de 2016;127(15):1863-9.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



TRATAMIENTO DE RESCATE DE LA LLA B

María Calbacho Robles
Servicio de Hematología
Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los pacientes adultos con leucemia aguda linfocítica (LAL) refractaria o en recaída (R/R) tienen muy mal pronóstico con una supervivencia a 3 años entre el 5 y el 24%. Fundamentalmente esto se debe a la baja tasa de remisiones completas (RC) tras la quimioterapia de rescate, limitada duración de las respuestas y a los pobres resultados a medio plazo incluso con trasplante alogénico.

Cuando la recaída se trata sólo con quimioterapia la supervivencia global a 3 años es inferior al 15%. El trasplante alogénico puede mejorar estos resultados aunque ligeramente consiguiendo una OS a 3 años del 28% (1).

Las opciones del paciente con LLA B en recaída se han incrementado en los últimos años gracias al desarrollo de anticuerpos monoclonales contra antígenos expresados por el blasto leucémico y a la terapia CAR-T. Estas nuevas estrategias aumentan la tasa de remisión en los pacientes en recaída y mejoran el pronóstico frente a los tratamientos convencionales.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Clásicamente la recaída se ha tratado con esquemas de quimioterapia con múltiples drogas seguidos de consolidación con trasplante alogénico en los pacientes candidatos. Sin embargo esta estrategia no es aplicable a todos los pacientes. La selección del tratamiento de rescate va a depender sobre todo de la edad de paciente, del fenotipo de la enfermedad, la localización de la recaída, los tratamientos previamente recibidos, la presencia de enfermedad injerto contra receptor y la disponibilidad de un donante.

Las novedades terapéuticas actualmente más desarrolladas son:

Anticuerpos monoclonales

Inotuzumabozogamicin (IO)

Anticuerpo anti-CD22 conjugado con el antibiótico calicheamicina (tóxico para el ADN celular). Se administra en pauta intravenosa semanal los días 1, 8 y 15 en ciclos de 21 días.

- **Monoterapia:** Obtiene tasas de RC elevadas (80%) con enfermedad mínima residual (EMR) en el 78%. Esto facilita la consolidación del tratamiento con un trasplante alogénico o con terapia CAR-T en situación de EMR negativa. Sin embargo, la duración de la respuesta en monoterapia es corta (4.6 meses) y la supervivencia global (OS) de 7.7 meses (2) sugiriendo la necesidad de combinaciones o consolidación posterior.
- **Combinaciones:** el esquema IO + mini-hyper-CVAD alcanza unas tasas de respuestas globales del 78% en LLA R/R con OS a un año del 57% en el subgrupo de pacientes en primera recaída (3).
- **Toxicidad:** El mayor inconveniente es la hepatotoxicidad y el desarrollo de síndrome de obstrucción sinusoidal (incidencia del 8-16%) que afecta fundamentalmente a los pacientes tratados con alotrasplante después de IO. Esta hepatotoxicidad se relaciona con los tratamientos previos y el acondicionamiento basado en 2 agentes alquilantes. Por eso para disminuir este riesgo se recomienda minimizar el número de ciclos, evitar acondicionamientos de trasplante que incluyan dos alquilantes y monitorizar frecuentemente la bilirrubina durante el tratamiento.

Blinatumomab

Construcito biespecífico que actúa simultáneamente en las células linfocíticas T CD3+ del paciente y en las células leucémicas que expresan CD19. Se administra de manera intravenosa en perfusión continua durante 4 semanas consecutivas dejando dos semanas de descanso entre ciclos.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



- Monoterapia: En LLA R/R blinatumomab consigue respuestas completas del 43% de las que el 80% son a nivel de EMR (4).
- Combinaciones: Se ha combinado Blinatumomab con mini-hyper-CVAD + IO en pacientes con LAL en R/R mejorando los resultados que por separado obtienen ambos monoclonales (supervivencia libre de progresión a 2 años del 42% y OS del 54%) (5). Otras combinaciones con inhibidores de PD-1 y CTLA-4 están en desarrollo con resultados prometedores.
- Toxicidad: sus toxicidades más relevantes son el síndrome de liberación de citocinas (4.9%) y la toxicidad neurológica (9.4%). Además produce toxicidad hematológica e infecciones.

Terapia CAR-T

La terapia CAR-T (del inglés CAR: chimeric antigen receptor) contra el antígeno CD19 es un tratamiento prometedor en las LAL del niño y del adulto que expresan CD19.

Un CAR consiste en integrar la región de unión al antígeno de un anticuerpo monoclonal a un linfocito T. Así, las células CAR-T reconocen la célula tumoral sin la restricción que supone el HLA. Además, una vez infundidos, los CAR-T facilitan la expansión de las células T e inducen respuestas antitumorales.

Tisagenlecleucel

Es el CAR-T anti CD19 más desarrollado en la actualidad. Utiliza el dominio coestimulador: 4-1BB (CD137).

- Mecanismo de acción: Tras su administración intravenosa se une al blasto CD19+ y ocasiona la lisis de la célula tumoral y la activación de las células T originando la producción y liberación de citocinas. El CAR-T puede permanecer detectable en la circulación durante meses o incluso años y además alcanza el líquido cefalorraquídeo.
- Eficacia: El estudio fase II que le concedió la autorización por la FDA incluyó pacientes con enfermedad medular activa y que en el 61% habían recibido un trasplante alogénico previo (6). La infusión de Tisagenlecleucel fue precedida habitualmente de una linfodepleción con quimioterapia. En el total de 75 pacientes infundidos la tasa de respuesta global fue del 81% a 3 meses. La OS fue del 90% a los 6 meses y del 76% a los 12 meses. La supervivencia libre de recaída fue del 80% a los 6 meses y del 59% a los 12 meses. Las recaídas fueron fundamentalmente CD19 negativas.
- Toxicidad: Existe riesgo elevado de toxicidad grave (aunque reversible en su mayoría) sobre todo por el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y la toxicidad neurológica. La toxicidad se observó fundamentalmente en las 8 semanas siguientes a la infusión (88% tuvieron toxicidad grado 3 y 4 con aparición de SLC sobre todo en los primeros 3 días). Además, 35 de 75 pacientes (47%) necesitaron ingreso en UCI por SLC con una estancia media en UCI de 7 días (1-34), lo que refleja el necesario abordaje multidisciplinar de estos pacientes.

Cuestiones pendientes y otros CAR-T

La disminución de la tasa de recaídas y un mejor manejo de la toxicidad son dos de los objetivos a solventar en esta modalidad terapéutica. Otras cuestiones también abiertas son la predicción de la respuesta al CAR-T, la minimización del riesgo del uso de los vectores, la falta de estandarización de la dosis así como del tratamiento linfodeplectivo previo.

KTE-C19 es otro de los CAR-T frente a CD19 utilizado en adultos con LAL R/R con altas tasas de RC con EMR negativa. Dentro de las estrategias en desarrollo se encuentran los CAR-T duales frente a dos antígenos (por ejemplo CD19/CD22 ó CD19/CD20) diseñados con el fin de evitar las recaídas CD19 negativas. El uso de CAR-T alogénicos o incluso la administración de CAR-T frente a diferentes antígenos en pauta secuencial son estrategias en desarrollo muy interesantes.

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico en segunda RC consigue resultados de supervivencia del 29-34% en el subgrupo de pacientes candidatos al procedimiento y con donante disponible.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



La obtención de buenos resultados con el trasplante alogénico en la LAL R/R depende sobre todo del estado de la enfermedad en el momento del trasplante. Los pacientes que reciben un alotrasplante en situación de EMR positiva tienen una mayor incidencia de recaída y una supervivencia libre de recaída muy corta (7). En este sentido, los anticuerpos monoclonales actuales pueden facilitar el acceso al alotrasplante en condiciones de EMR negativa.

Puesto que la terapia CAR-T no está exenta de recaídas, el trasplante alogénico también se ha explorado como tratamiento posterior al CAR-T (8). Sin embargo los tiempos entre ambas terapias y la selección de los pacientes así como del momento idóneo para proceder al trasplante aún no están consensuados ni definidos.

Pacientes mayores

Casi un 30% de las leucemias linfoblásticas aparece en mayores de 55 años. En este grupo se asocian factores de mal pronóstico tanto del propio paciente (mayor edad y comorbilidades) como de la enfermedad (mayor refractariedad y peor citogenética).

Además, el acceso de los pacientes mayores a las nuevas terapias es inferior comparado con los pacientes más jóvenes.

En el caso del trasplante alogénico no hay demasiados estudios centrados en pacientes de este subgrupo de edad y en situación de recaída. Los datos que disponemos indican que el beneficio obtenido por el menor índice de recaídas suele compensarse por la mayor mortalidad relacionada con el procedimiento, lo que finalmente no refleja una mayor supervivencia en los pacientes tratados con alotrasplante.

Sin embargo sí hay datos ya del beneficio de los nuevos anticuerpos monoclonales en la población de más edad con resultados similares a los de los pacientes jóvenes.

Por ejemplo, Blinatumomab obtiene respuestas MRD negativas en el 70% de los jóvenes y en el 60% de los mayores (2) y con IO la tasa de RC fue la misma entre los mayores de 55 y los menores de esa edad, aunque la OS fue favorable a los jóvenes (5). Estos resultados han animado a utilizar ambos fármacos en etapas más precoces del tratamiento de la LAL del paciente mayor con buenos resultados (8).

En cuanto a las CAR-T, la experiencia en mayores de 55 con LLA es todavía escasa debido sobre todo a la mayor toxicidad en adultos con respecto a los jóvenes (9).

CONCLUSIONES

La inmunoterapia ha cambiado el horizonte de tratamiento de las LLA en general y de las R/R en particular en un corto periodo de tiempo. Sin embargo quedan muchas cuestiones pendientes en cuanto a la secuencia de los tratamientos, la prevención de las recaídas, el manejo de la toxicidad y los resultados a largo plazo.

Por todo ello, los pacientes con LLA en recaída/refractaria tanto jóvenes como mayores, deberían ser tratados dentro de ensayos clínicos en la medida de lo posible.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



BIBLIOGRAFÍA

1. Gokbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101:1524–33.
2. Kantarjian HM, Vandendries E, Advani AS. Inotuzumab ozogamicin for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:2100–1.
3. Jabbour E. Salvage chemoinmunotherapy with Inotuzumabozogamicin combined with mini-hyper-CVAD for patients with relapsed or refractory Ph negative acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (2):230-234.
4. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):57-66.
5. Jabbour E. Chemoimmunotherapy with Inotuzumab Ozogamicin combined with mini-hyper-CVAD with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Ph- acute lymphoblastic leukemia in first salvage. *Cancer*, 2018; 124: 4044-4055.
6. Maude S.L. Tisagenlecleucel in children and Young adults with B-cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378: 439-48.
7. Shen Z. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* (2018) 18:755.
8. Kantarjian H. Inotuzumabozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):240-248.
9. Park JH. Implications of minimal residual disease negative complete remission and allogeneic stem cell transplant on safety and clinical outcome of CD19-targeted 19-28z CAR modified T cells in adult patients with relapsed, refractory B-cell ALL. *Blood* 2015; 126:682.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Novedades en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Ph negativas

ALTERACIONES MOLECULARES EN NMPC PH- Y SU IMPACTO EN EL MANEJO CLÍNICO

Juan Manuel Alonso Domínguez

Servicio de Hematología

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, IIS-FJD. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) son un grupo de neoplasias mieloides originadas por diferentes mutaciones en la célula madre hematopoyética. Esta revisión se centrará en los aspectos moleculares de los SMPC Philadelphia negativos (SMPC Ph-), con mayor atención en la PV, TE y MF. En los sucesivos apartados se abordarán los aspectos genético-moleculares concernientes al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estas neoplasias.

DIAGNÓSTICO

Todos los SMPC Ph- se definen por la ausencia del cromosoma Philadelphia (Ph), que, como es bien sabido, se puede detectar por técnicas citogenéticas o moleculares. Es interesante remarcar que la PV es el único SMPC Ph- entre cuyos criterios diagnósticos no se especifica la necesidad de confirmar la ausencia de cromosoma Ph. Esto es debido a que, si bien la LMC puede cursar con neutrofilia y/o trombocitosis, nunca muestra poliglobulia, que es el rasgo característico de la PV, por lo que es complicado confundir ambas entidades.

Enlazando con esto, creo que es interesante hacer un breve repaso de las mutaciones en genes “*driver*” (genes cuya mutación se cree que se relaciona con la fisiopatología de la neoplasia) a estudiar según la sospecha diagnóstica. La PV presenta mutaciones en el gen *JAK2*, y no en *CALR* ni en *MPL*. Por lo tanto en PV se detecta bien la mutación *JAK2* V617F, situada en el exón 14 que se observa en un 95% de los pacientes, u otras mutaciones a lo largo del exón 12, en un 4% de los casos. La TE y MF tienen, por orden de frecuencia, mutaciones en *JAK2* V617F (60-65% de los casos), *CALR* (20-25% de los casos) y *MPL* (en torno al 3% en TE y al 7% en MF). Derivado de ello, no debemos solicitar mutaciones del exón 12 del gen *JAK2* si la sospecha diagnóstica es de MF o TE. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que todas estas mutaciones “*driver*” son mutuamente excluyentes, es decir, una vez detectada una no es necesario continuar con el estudio de las otras mutaciones menos prevalentes.

En torno al 15% y 10% de los pacientes diagnosticados de TE y MF no presentan mutaciones en ninguno de los genes “*driver*” (pacientes triple-negativos). En estas ocasiones, de cara a establecer el diagnóstico de manera más certera, la WHO recomienda la detección de otros marcadores de clonalidad, citogenéticos o moleculares. En este contexto de pacientes triple-negativos puede resultar interesante la aplicación de técnicas de secuenciación masiva (NGS) especialmente para diferenciar trombocitosis reactivas de verdaderos procesos clonales. Con el empleo de esta técnica podemos detectar clonalidad en un tercio de los pacientes con TE triple-negativa.

Por último, es interesante recordar que la detección de la mutación T618I, u otra mutación activadora, en el gen *CSF3R* nos debería orientar al diagnóstico de una leucemia neutrofílica crónica (LNC).

PRONÓSTICO

Una vez tenemos la mutación “*driver*” y, en caso de haber realizado técnicas de NGS, alguna otra mutación “*non-driver*” detectada, cabe plantearse si alguna de estas alteraciones moleculares acarrear un diferente pro-



nóstico. En este apartado y el correspondiente al tratamiento se abordarán cada una de las patologías por separado.

Policitemia Vera

Los pacientes con PV en los que se detectan mutaciones en el exón 12 de *JAK2* suelen ser más jóvenes y presentan un fenotipo más eritrocitario que aquellos pacientes que presentan la mutación V617F. Sin embargo, estas diferencias fenotípicas no se traducen en diferencias en el riesgo de trombosis ni de muerte, ni en la evolución a mielofibrosis o a leucemia.

La mayor morbilidad de la PV viene dada por las complicaciones trombóticas. Derivado de esto, es lógico que el índice pronóstico más utilizado en PV sea el que predice riesgo trombótico. Como es bien conocido, el score habitualmente utilizado tiene dos variables: historia de trombosis y/o edad mayor de 60 años. La presencia de algunos de estos factores clasifica al paciente en el grupo de alto riesgo para presentar una trombosis. Una alta carga alélica de *JAK2* V617F parece que también aumenta el riesgo de trombosis.

La PV reduce de manera discreta la supervivencia de los pacientes por lo que también se han desarrollado diferentes scores pronósticos de supervivencia. En un estudio retrospectivo que analizaba 2 grandes cohortes se demostró que la presencia de mutaciones en los genes *ASXL1*, *SRSF2* e *IDH2*, lo que ocurre en un 15% de los pacientes, influye negativamente en la supervivencia (supervivencia mediana de 7,7 vs. 16,9 años). La presencia de estas mutaciones permanecía significativa en el análisis multivariante junto a la edad, índice pronósticos clínicos habituales y el cariotipo anormal, que mostraba igualmente un efecto deletéreo. Las mutaciones en estos genes podrían también predecir progresión a leucemia y a mielofibrosis. Una alta carga alélica de *JAK2* V617F parece que también aumenta el riesgo de progresión a mielofibrosis.

Trombocitemia esencial

En esta patología las principales complicaciones derivan de los eventos trombóticos. Por ello, el índice pronóstico más ampliamente utilizado, al igual que en la PV, está compuesto por la edad mayor de 60 años y los antecedentes trombóticos. La presencia de una de estas 2 variables clasifica al paciente en el grupo de alto riesgo trombótico. El uso del índice pronóstico IPSET-trombosis también está bastante extendido. En este índice se incluyen, junto a los factores de riesgo tradicionales, los factores de riesgo cardiovascular y la mutación *JAK2* V617F. Y es que la presencia de la mutación *JAK2* V617F se asocia a un mayor riesgo trombótico. Igualmente se ha demostrado que los pacientes con mutaciones de *CALR* tienen el riesgo trombótico más bajo de los 3 tipos de mutaciones “*driver*”. Pese a la obtención de resultados contradictorios, parece que los 3 tipos de mutaciones “*driver*” no confieren diferencias pronósticas más allá del diferente riesgo trombótico.

La supervivencia de estos pacientes no muestra diferencias con respecto a la población general. No obstante, en un 15% de los pacientes pueden detectarse mutaciones en los genes *SH2B3*, *SF3B1*, *U2AF1*, *TP53*, *IDH2* y *EZH2* las cuales predicen una menor supervivencia (mediana de 9 vs. 22 años). Esta diferencia permanecía significativa en el multivariante junto a la edad, índice pronósticos clínicos habituales y el cariotipo anormal. Estas mutaciones también predicen progresión a leucemia y mielofibrosis.

Mielofibrosis

La MF, a diferencia de la TE y la PV, acorta de manera significativa la supervivencia de los pacientes. Además existe una gran heterogeneidad en su evolución clínica. Por ello, en esta enfermedad se aplican de manera rutinaria índices pronósticos de supervivencia. Al diagnóstico se usa el IPSS y durante el seguimiento el DIPSS. Ambos incluyen las mismas variables pronósticas (edad > 65 años, presencia de síntomas constitucionales, hemoglobina < 10g/dl, leucocitos > 25 x 10⁹/L y blastos en sangre > 1%) la única diferencia es que el DIPSS concede más peso a la anemia. Posteriormente se desarrolló el DIPSS Plus que incluye otras 3 variables: cariotipo desfavorable, plaquetas < 100 x 10⁹/L y requerimientos de transfusiones de hematíes. En lo que respecta a las mutaciones “*driver*”, se ha demostrado que los pacientes con mutación de *CALR* tipo 1 o tipo 1-like tienen una mayor supervivencia. También se ha reportado que la ausencia de mutaciones “*driver*” (triple-negatividad) confería una peor supervivencia, pero existe controversia al respecto y las últimas publicaciones parece que contradicen esta afirmación. Numerosos estudios retrospectivos han estudiado la importancia de mutaciones “*non-driver*”. Las





mutaciones con un pronóstico adverso más establecido, ya que están descritas como adversas en la práctica totalidad de los estudios, son la mutación de *ASXL1* y *SRSF2*. En un reciente estudio de la clínica Mayo vieron que la importancia pronóstica de la mutación de *CALR* tipo I, o tipo1-like, era independiente del DIPSS-plus y de las mutaciones de *ASXL1* y *SRSF2*. Es decir, que tanto el tipo de mutación “*driver*” como algunas mutaciones “*non-driver*” añadían importancia pronóstico al habitualmente usado DIPSS-plus.

TRATAMIENTO

Policitemia Vera

El índice pronóstico más importante y que guía la terapia es el compuesto por la edad mayor de 65 años y los antecedentes trombóticos. Es decir, la terapia en la PV está enfocada a reducir los eventos trombóticos. Las alteraciones moleculares no confieren diferente riesgo trombótico. Por todo ello, las alteraciones moleculares no condicionan el tratamiento en esta patología.

Trombocitemia esencial

Los pacientes con mutaciones de *CALR* presentan un menor riesgo trombótico.

Antes de la identificación de la mutación de *CALR* en 2013, el grupo español de NMPC ph- (GEMFIN) publicó un estudio en el que se observaba que los pacientes de bajo riesgo trombótico, *JAK2* V617F negativos y sin antecedentes de riesgo cardiovascular no se beneficiaban de la administración de antiagregantes. Es decir, el tratamiento con antiagregantes en estos pacientes no producía una reducción del riesgo de trombosis. Recientemente, un estudio liderado por el grupo español ha demostrado que la adición de antiagregantes en los pacientes con mutación de *CALR* no disminuye el riesgo de trombosis y parece aumentar el riesgo de sangrado. Por todo ello, pese a que ambos estudios son retrospectivos, existe evidencia para no recomendar la antiagregación en pacientes con edad menor de 60 años, sin antecedentes de trombosis ni factores de riesgo cardiovascular y sin mutación de *JAK2*.

Mielofibrosis

El único tratamiento curativo de la mielofibrosis es el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) que se suele realizar en pacientes de edad inferior a 65-70 años. Por este motivo, recientemente se han realizado diferentes estudios retrospectivos que incluían únicamente a pacientes menores de 70 años y cuyo objetivo era poder predecir la necesidad de someterse a un alo-TPH por presentar una reducida supervivencia. Fruto de estos estudios se desarrollaron los índices MIPSS70 con sus posteriores versiones revisadas MIPSS 70+ y MIPSS 70+ versión 2.0. Las dos últimas versiones incluían, no sólo variables clínicas y moleculares sino información sobre el cariotipo. De este modo, se recomienda usar el MIPSS 70 versión 2.0 en caso de disponer de información citogenética y el MIPSS70 en caso contrario. El índice MIPSS70 incluye como variables clínicas: hemoglobina <10g/dl, leucocitos >25 x 10⁹/L, plaquetas <100 x10⁹/L, blastos en sangre >2%, fibrosis >2 y la presencia de síntomas constitucionales. Como variables genéticas con pronóstico deletéreo incluye ausencia de mutación tipo 1/tipo 1-like de *CALR*, mutaciones de *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1* o *IDH2* y la presencia de 2 o más mutaciones. Define 3 grupos pronósticos con medianas de supervivencia que oscilan desde no alcanzada hasta los 3 años. En el MIPSS70 versión 2.0 se incluye también como mutación de mal pronóstico la *U2AF1* Q157, se modifican los dinteles de la anemia y, como ya hemos comentado, se incluía información citogenética. Definían 5 grupos de riesgo con supervivencias medianas que variaban de no alcanzada a 16, 8, 4 y 2 años. Los autores proponen trasplantar a los pacientes de muy alto y alto riesgo, en el caso de aplicar el MIPSS 70 versión 2.0, o de alto riesgo, si utilizamos el MIPSS70.

CONCLUSIONES

El descubrimiento de las alteraciones moleculares “*driver*” en los SMPC Ph- ha ayudado de manera importante en el correcto diagnóstico de estas neoplasias además de haber aportado gran conocimiento sobre la fisiopatología de este grupo de enfermedades. Poco a poco estamos aprendiendo la diferente importancia pronóstica

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



no sólo de las diferentes mutaciones *driver* sino también de las distintas mutaciones que ocurren en un mismo gen (por ejemplo: mutaciones *CALR* tipo 1/tipo1-like vs tipo 2/tipo 2-like).

La llegada de la NGS nos ha permitido secuenciar una mayor cantidad de genes y descubrir la existencia de estas mutaciones *non-driver* que también nos aportan información relevante de cara al diagnóstico, pronóstico y que probablemente, en un corto periodo de tiempo, formen parte de algoritmos terapéuticos con amplia difusión clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S Jaffe, S.A. Pileri, H Stein JT, editor. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Editio. International Agency for Research in Cancer; 2017.
2. Carles Besses FC, editor. Manuel de Recomendaciones en Neoplasia Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. Segunda Ed. 2016.
3. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marín F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a *CALR* mutation. *Haematologica*. 2016 Aug 1;101(8):926–31.
4. Tefferi A, Guglielmelli P, Pardanani A, Vannucchi AM. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018 Aug 31;8(8):72.
5. Tefferi A, Vannucchi AM. Genetic Risk Assessment in Myeloproliferative Neoplasms. *Mayo Clin Proc*. 2017 Aug;92(8):1283–90.
6. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, Finke CM, Rotunno G, Elala Y, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016 Nov 29;1(1):21–30.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



MANEJO PRÁCTICO DE LA MIELOFIBROSIS

Juan Carlos Hernández Boluda
Servicio de Hematología
Hospital Clínico Universitario. Valencia

INTRODUCCIÓN

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la mielofibrosis (MF) y la ausencia de un tratamiento eficaz para todas ellas, no existe un tratamiento estándar para la enfermedad (1).

La primera decisión en relación al manejo de un paciente con MF consiste en valorar si precisa o no tratamiento. Si el paciente está asintomático y no presenta datos analíticos que supongan un riesgo potencial es factible mantener una conducta expectante y realizar controles periódicos de cara a instaurar tratamiento cuando sea preciso. En caso contrario, debe determinarse si el paciente es candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, en base a su edad, estado general y previsible supervivencia según los índices pronósticos de la MF (2-5).

En general, se suele reservar el trasplante para los pacientes de edad inferior a 70 años con MF de riesgo intermedio-2 o alto que tienen un adecuado estado funcional (6). Con respecto a los pacientes de riesgo intermedio-1, la mayoría de autores considera excesiva la mortalidad del procedimiento como para recomendarlo, debiendo valorarse en estos casos la posible existencia de otros factores desfavorables como la anemia con dependencia transfusional, un porcentaje elevado de blastos circulantes (>2%) o alteraciones citogenéticas o moleculares (triple negatividad, mutación de *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* o *IDH1/2*), asociadas a un pronóstico adverso. Teniendo en cuenta que el procedimiento conlleva una importante mortalidad y morbilidad, deben considerarse, además, el estado general del paciente y sus posibles comorbilidades, lo cual reviste especial importancia en los sujetos de edad límite para el trasplante (entre 60 y 70 años).

En la práctica clínica la mayoría de enfermos con MF (~ 90%) no serán candidatos a trasplante y su tratamiento irá dirigido al control de los síntomas. Para ellos se dispone de diferentes estrategias terapéuticas, que se pueden agrupar en: tratamiento dirigido a mejorar la anemia; y tratamiento de las manifestaciones hiperproliferativas de la MF (esplenomegalia, síntomas constitucionales, leucocitosis, trombocitosis).

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

Agentes estimuladores de la eritropoyesis

Constituye el tratamiento de elección en caso de anemia con niveles inadecuados de eritropoyetina sérica (en la práctica, <125 U/L). Con ello, se obtienen alrededor de un 50% de respuestas, muchas de ellas duraderas. Las respuestas se observan en los tres primeros meses, por lo que una falta de respuesta tras ese período es criterio de suspensión del tratamiento. La presencia de alteraciones citogenéticas desfavorables, los niveles elevados de ferritina sérica y la dependencia transfusional de hematíes se asocian a una menor probabilidad de respuesta.

Danazol

Permite obtener un 30% de respuestas favorables de la anemia, que con frecuencia se acompañan de un incremento en la cifra de plaquetas. La dosis inicial es de 600 mg/día, con disminución progresiva de la dosis una vez obtenida la respuesta hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 200 mg/día. Las respuestas suelen aparecer entre los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento y una vez obtenidas su duración mediana es de 14 meses. La probabilidad de respuesta es significativamente menor en los pacientes con dependencia transfusional de hematíes. En cuanto a los efectos adversos, destacan el hirsutismo, las alteraciones en la función hepática y, sobre todo, la posibilidad de inducir o estimular el crecimiento de tumores de próstata e hígado, motivo por el que se recomienda realizar un cribaje de cáncer de próstata (PSA) antes de iniciar el tratamiento y controles ecográficos periódicos.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



Agentes inmunomoduladores (IMiDs)

Se emplean la talidomida (50 mg/día) o la lenalidomida (5-10 mg/día) en combinación con corticoides a dosis bajas (30 mg/día el primer mes, con retirada progresiva en los siguientes dos meses). Estos fármacos mejoran la anemia en una cuarta parte de los casos y pueden elevar la cifra de plaquetas, pero son poco eficaces para el control de la esplenomegalia. Provocan frecuentes efectos adversos, como la neuropatía, el estreñimiento y la aceleración mieloproliferativa en el caso de la talidomida o la mielosupresión y las erupciones cutáneas con la lenalidomida. Se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención de los fenómenos trombóticos.

Corticoides

Tratamiento de elección de la anemia hemolítica autoinmune asociada a la MF, pero también pueden ser eficaces en casos seleccionados de anemia de origen no inmune. En general se recomienda el uso de prednisona, a una dosis inicial de 30 mg/día, con reducción tras unas semanas en caso de respuesta a una dosis de mantenimiento de 15-20 mg al día. Las respuestas no suelen mantenerse si se suspende el tratamiento corticoideo. Las respuestas son rápidas, por lo que una falta de respuesta tras uno o dos meses es criterio de suspensión del tratamiento.

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES HIPERPROLIFERATIVAS

Agentes citorreductores clásicos

En los enfermos con síntomas constitucionales, leucocitosis y/o trombocitosis o molestias derivadas de un aumento moderado del tamaño del bazo, el tratamiento citorreductor oral constituye una opción terapéutica razonable. El fármaco más utilizado es la hidroxiurea, a una dosis inicial de 500 mg/día, que posteriormente se ajusta en función de la tolerancia hematológica.

Inhibición de JAK

El ruxolitinib es el único inhibidor de JAK que ha sido aprobado por las autoridades sanitarias europeas para los pacientes adultos con MF primaria o secundaria a una trombocitemia o policitemia vera que presentan esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales. Es muy eficaz para el control de las manifestaciones hiperproliferativas de la enfermedad y del prurito. Con todo, no parece tener capacidad de erradicar la clona neoplásica de la MF, dado que ni la carga alélica de la forma mutada de *JAK2* ni la fibrosis medular se reducen de forma sustancial en la mayoría de pacientes. La principal toxicidad limitante de dosis es la plaquetopenia, por lo que la dosis de inicio debe adaptarse al recuento de plaquetas del paciente.

Esplenectomía y radioterapia esplénica

Desde la introducción del ruxolitinib estas opciones son poco utilizadas debido a sus importantes efectos adversos. La esplenectomía sigue teniendo un papel en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune refractaria a los corticoides y en el manejo de pacientes con requerimiento transfusional de hematíes que no mejora con tratamiento farmacológico. En esta última situación, la esplenectomía permite respuestas duraderas de la anemia en un 25% de casos. La esplenectomía en la MF tiene una elevada morbilidad y una mortalidad perioperatoria entre el 5 y el 10%, debido principalmente a complicaciones hemorrágicas (hemoperitoneo), infecciones y, con menor frecuencia, a trombosis.

La radioterapia esplénica es eficaz en el control transitorio del dolor (durante unos 6 meses), pero en un tercio de los casos provoca pancitopenia severa y prolongada, asociada a cierta mortalidad. Esta complicación se ha atribuido al efecto citolítico de la radioterapia sobre los progenitores existentes en el bazo o circulantes por el mismo. No debe emplearse como forma de reducir el tamaño del bazo de cara a una esplenectomía, dado que se asocia a una mayor morbilidad de este procedimiento, probablemente por la inducción de adherencias locales.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635-2642.
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-2901.
3. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(15):2857-2858.
4. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-397.
5. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):310-318.
6. Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29(11):2126-2133.





MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Hematogeriatría

LA VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD EN LA TOMA DE DECISIONES EN EL TRATAMIENTO DEL ADULTO MAYOR CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Rafael Bielza Galindo

Servicio Medicina Interna. Geriatría

Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

INTRODUCCIÓN

Según las Naciones Unidas se estima que en 2020 se diagnosticarán 246.713 casos nuevos de cáncer en España, de los que casi la mitad se manifestarán en pacientes mayores de 70 años (1). El manejo de estas enfermedades es particularmente complejo en mayores. Por un lado la expectativa vital independiente al tumor es variable e intervienen multitud de factores entre los que se encuentra la fragilidad; por otro extrapolamos datos de la población joven en la toma de decisiones sin tener en cuenta sus particularidades. De este modo la aplicación de herramientas geriátricas, como la fragilidad, pueden ayudar a adaptar el tratamiento a las verdaderas necesidades de los mayores con neoplasias hematológicas (2).

CONCEPTO DE FRAGILIDAD Y SUS CARACTERÍSTICAS

Según Campbell y Buchner, la fragilidad es un síndrome biológico de disminución de la reserva funcional y de la resistencia a los estresores, debido al declive acumulado de múltiples sistemas fisiológicos que originan pérdida de la capacidad homeostática y vulnerabilidad a eventos adversos. Su prevalencia aumenta con la edad, alcanzando a los 65 años al 10,7% de forma global (9,9% en hombres y 13,6% en mujeres). Los siguientes aspectos la caracterizan:

Es un síndrome biológico: con una compleja fisiopatología que incluye múltiples interacciones entre cambios neuromusculares (sarcopenia), factores hormonales (descenso de vitamina D, testosterona y hormona de crecimiento-GH o aumento de estradiol), procesos inflamatorios (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α o IFN- γ) o las propias enfermedades (multimorbilidad).

Es dinámica y puede modificarse con el tiempo: mediante acciones individualizadas, mantenidas en el tiempo y multidimensionales es potencialmente reversible. Dentro de ellas los programas de ejercicio físico multicomponentes y la nutrición son los que más evidencia han demostrado.

Es predictiva de eventos adversos en ancianos como discapacidad, institucionalización, hospitalización y morbi-mortalidad (3).

CÓMO MEDIMOS LA FRAGILIDAD

La compleja fisiopatología de la fragilidad ha derivado fundamentalmente en dos corrientes teóricas para medir este síndrome biológico en la práctica clínica diaria.

Fragilidad física

Linda Fried la define como una situación previa a la discapacidad distinta a la comorbilidad. Valora la fuerza prensora, la velocidad de la marcha, la actividad física, la falta de energía y la pérdida de peso. Una persona será frágil si presenta déficits en tres o más dominios, prefrágil en uno o dos y robusto en ninguno.

Fragilidad por acúmulo de déficits

Kenneth Rockwood, considera que un paciente es frágil cuando la suma de varios componentes (incluye hasta 70 ítems) entre los que están la comorbilidad y la discapacidad alcanza una determinada puntuación. Posterior-



XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



mente, esos déficits fueron agrupados hasta construir una escala jerárquica con siete niveles, que abarcaban desde la fragilidad hasta un estado de robustez.

Dentro de cada corriente, se han establecido distintas escalas y criterios para medir la fragilidad, lo que aumenta la heterogeneidad en la evaluación que emplean los distintos estudios, que son en su mayoría epidemiológicos (4).

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON FRAGILIDAD EN PACIENTES MAYORES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Se ha estudiado la relación entre la fragilidad, en sus distintos modelos teóricos (acúmulo de déficits vs. fragilidad física) y eventos adversos en pacientes mayores con distintas neoplasias hematológicas. A continuación se muestran algunos estudios.

Leucemia aguda mieloide (LAM)

La fragilidad en sus dos modelos teóricos, aumenta el riesgo de mortalidad. Sherman et al, en un estudio retrospectivo, demostró relación entre el hecho de no poder realizar una actividad física intensa y mortalidad (OR 2,2). Por otra parte Keplin et al, explicó un 20% de la mortalidad de los pacientes con LAM mediante la situación basal derivada de una valoración geriátrica integral, mientras que por la comorbilidad sólo en un 1%.

Síndrome mielodisplásico

Ambos modelos de fragilidad han mostrado nuevamente predecir mortalidad. En un estudio retrospectivo, los niveles bajos de albúmina y el deterioro funcional añadieron información pronóstica al International Prognostic Scoring System (IPSS). Mientras que en otro prospectivo, la fragilidad mediante el Clinical Frailty Scale de Rockwood (OR 2,8) fue mejor predictor de mortalidad que la comorbilidad (1,8) y complementó al IPSS.

Linfoma y leucemia linfática crónica (LLC)

Además de predecir supervivencia, en el caso de este grupo, hay estudios en los que la fragilidad se ha empleado como marcador de suspensión precoz de tratamiento. Así en pacientes con Linfoma no Hodgking, el Groningen Frailty Indicator (valoraba 15 ítems entre los que se encontraban función, cognición o situación social), se asoció con una finalización previa del tratamiento (OR 9,8) y mortalidad (OR 2,6); además en pacientes con linfoma no Hodgkin la fragilidad ha servido para adaptar los regímenes quimioterápicos empleados. Por ejemplo R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona) es activo en pacientes frágiles mayores de 80 años con linfoma difuso de células B grandes (aunque con toxicidad). Finalmente en pacientes con LLC se ha empleado como predictor de supervivencia el test Timed Up and Go (TUG) y el Dementia Detection Test (DemTect) entre otros.

Mieloma

El grupo de trabajo internacional de mieloma, ha desarrollado, validado y aplicado una escala de fragilidad (IMWG-frailty score) sobre 869 pacientes que proceden de tres ensayos clínicos multicéntricos (se excluyen los candidatos a trasplante de médula ósea). El índice presenta una valoración geriátrica integral y escalas de comorbilidad. Permite clasificar los pacientes en "fit", "intermediate fit" y "frail". IMWG-frailty score predice supervivencia, toxicidad y eventos adversos no hematológicos (5).

Además de la toxicidad y la supervivencia, clásicamente la detección de fragilidad permite identificar áreas vulnerables ocultas en una historia rutinaria (el deterioro funcional, la depresión, la desnutrición, el deterioro cognitivo o el riesgo de caídas); complementar la toma de decisiones (según estudios puede cambiar entre el 20-50% de los casos); describir con más precisión la población incluida en los ensayos clínicos (6).

FRAGILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

Por tanto se dispone actualmente de evidencia suficiente en el campo de la geriatría en general y de la hematología en particular para implementar medidas de fragilidad, que aporten información adicional a la comorbilidad





clásica. Concretamente la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) y las guías de la National Comprehensive Cancer Network recomiendan realizar una valoración geriátrica integral (VGI) en todos los pacientes mayores con cáncer (modelo de fragilidad por acúmulo de déficits). Según la SIOG, la VGI debe incluir la situación funcional, nutricional y social, la comorbilidad, el estado cognitivo y afectivo junto con los síndromes geriátricos (7).

Tanto si se implementa un modelo de fragilidad física como si es uno de acúmulo de déficits, el objetivo final es clasificar a los pacientes mayores hematológicos de una forma operativa que permita adecuar el tratamiento de los pacientes. En general consideramos los siguientes pacientes:

Robusto: sin datos de fragilidad con pronóstico vital aceptable, que podría beneficiarse de un tratamiento completo.

Frágil: con datos de fragilidad, pero con reserva funcional, biológica y pronóstico vital estimado como para beneficiarse de un tratamiento activo, aunque adaptado a sus circunstancias y que produzca menos efectos secundarios que el completo.

Dependiente: con dependencia significativa que limitan su expectativa de vida, por lo que se recomienda un tratamiento conservador, priorizando medidas paliativas si el paciente presenta mal control de síntomas (1).

Aunque según estudios previos se ha demostrado que es factible realizar una VGI en la práctica diaria y en el ámbito de la investigación, la presión asistencial junto con la falta de especialización en este campo del hematólogo, limita su aplicabilidad (8). Es necesario por tanto establecer modelos de colaboración, como se recomienda en un reciente documento de consenso de la SIOG, que incluye:

Modelo integrado: el médico especialista en geriatría se encuentra dentro del equipo, realiza la VGI sobre todos los pacientes ancianos y establece sus recomendaciones a su hematólogo/oncólogo referente.

Modelo interconsultor: el oncólogo/hematólogo dispone de un médico geriatra de referencia para consultar los casos en los que precise valoración tras la realización de una prueba rápida de screening. No existe una escala validada y se han empleado entre otras: Vulnerable Elders Survey (VES-13), Geriatric 8 (G8), Clinical Frailty Scale (CFS), Timed Up and Go (TUG) y recientemente la Geriatric Assessment in Hematology (GAH) Scale.

Modelo en el que no se dispone de un geriatra próximo que permita establecer una VGI especializada: Se recomienda en este punto una formación específica del equipo, especialmente si se atiende patología oncohematológica con incidencia elevada en ancianos. La fiabilidad e interpretación de los resultados puede ser un problema; los pacientes que necesitan derivación a un centro con geriatra pueden encontrar listas de espera (7,8).

LÍNEAS DE FUTURO

Los estudios en ancianos con patología maligna hematológica deben orientarse a diferenciar la fragilidad previa y la atribuida al cáncer. Es necesario valorar el impacto de los tratamientos sobre la situación funcional, cognitiva o afectiva de los pacientes. Es recomendable monitorizar la fragilidad a lo largo del tratamiento de los pacientes. Hay que evaluar el impacto del ejercicio o la nutrición en ancianos con estas patologías.

CONCLUSIONES

La fragilidad es un síndrome biológico con una compleja fisiopatología, que puede modificarse con el tiempo y predice eventos adversos en ancianos; en patología maligna hematológica ha demostrado relacionarse bien con la supervivencia, la toxicidad, identifica áreas vulnerables ocultas en una historia rutinaria, complementa la toma de decisiones y permite describir con más precisión la población incluida en los ensayos clínicos; existe bastante heterogeneidad sobre los métodos empleados para medir fragilidad en pacientes con patología hematológica maligna; es recomendable introducir herramientas para medir fragilidad en pacientes ancianos con patología maligna hematológica según las guías vigentes; la accesibilidad a recursos geriátricos especializados limita en ocasiones la aplicación de estas herramientas.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Peromingo FJ, Oñoro Algar C, Baeza Monedero ME, González de Villaumbrosia C, Real de Asua Cruzat D, Barba Martín R. [Proposed development of a geriatric oncology unit. Times of change: Our reality]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018 May;53(3):149–54.
2. Peyrade F, Gastaud L, Ré D, Pacquelet-Cheli S, Thyss A. Treatment decisions for elderly patients with haematological malignancies: a dilemma. *Lancet Oncol.* 2012 Aug;13(8):e344-52.
3. Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. *Clin Geriatr Med.* 2018;34(1):25–38.
4. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue Q-L, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev.* 2016 Mar;26:53–61.
5. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood.* 2018;131(5):515–24.
6. Verweij NM, Souwer ETD, Schiphorst AHW, Maas HA, Portielje JEA, Pronk A, et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(11):1625–9.
7. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 20;32(24):2595–603.
8. Li D, de Glas NA, Hurria A. Cancer and Aging: General Principles, Biology, and Geriatric Assessment. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(1):1–15.



RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE HEMATOGERIATRÍA EN UN SERVICIO DE HEMATOLOGÍA EN FUNCIÓN DE LOS RECURSOS

Adriana Pascual Martínez

Servicio de Hematología

Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro. Madrid

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El progresivo envejecimiento de la población española, en el que actualmente el 18% de la misma tiene más de 65 años y se estima que en el año 2050 serán el 34%, así como el aumento en la incidencia de cáncer en edades avanzadas, hace que cada vez sea mayor el grupo de pacientes ancianos susceptibles de recibir un tratamiento específico para el cáncer. Del global de tumores diagnosticados en España, los tumores hematológicos suponen los quintos tumores más frecuentes. Además, con la edad aparecen otras enfermedades crónicas que pueden influir en el curso del proceso oncológico de base, limitando las opciones de tratamiento, o favoreciendo los efectos secundarios derivados de los tratamientos por interacciones de los medicamentos que toman. Por todo ello, la atención al paciente de edad avanzada con cáncer se ha convertido en un problema clínico de primer orden.

La Hematogeriatría no es una disciplina nueva en sí misma, sino el punto donde convergen 3 aspectos clave de nuestra situación demográfica y sanitaria: el envejecimiento poblacional, la mayor incidencia de cáncer en el paciente de edad avanzada y la complejidad del manejo del paciente anciano. El objetivo de la Hematogeriatría ha de ser optimizar la atención global que el paciente anciano con cáncer requiere. Aunque en los últimos años ha aumentado considerablemente el número de ensayos clínicos diseñados específicamente para personas mayores, aún es escasa la representación de este grupo poblacional en la literatura científica, lo que dificulta disponer de la evidencia necesaria a la hora de plantear protocolos terapéuticos. Lo que sí ha sido probado y reconocido por los profesionales sanitarios es que la edad cronológica no representa, en absoluto, la situación biológica del paciente. El envejecimiento se caracteriza por una gran heterogeneidad en el estado de salud y, por lo tanto, la edad por sí sola no puede emplearse como variable discriminadora a la hora de decidir una opción terapéutica. La decisión sobre el tratamiento antineoplásico que ha de recibir un paciente debe basarse, no sólo en la información sobre el tumor, sino también en la capacidad física y mental, y situación social del paciente para afrontar y tolerar el tratamiento. Ni la edad es suficiente para contraindicar un tratamiento, ni el diagnóstico de cáncer ha de suponer automáticamente la indicación del mismo. Es preciso realizar una valoración en profundidad que incluya, además de los aspectos médicos, otros que son igualmente importantes como la situación física, mental (cognitiva y emocional) y la cobertura socio-familiar. Concretamente en Hematología existen numerosos tratamientos que están contraindicados en pacientes >65 años o que tengan alguna comorbilidad, no por ser menos efectivos, sino por la elevada toxicidad que presentan en este colectivo.

Existe base científica que apoya la necesidad de que el paciente anciano con cáncer que vaya a recibir un tratamiento antineoplásico debe ser evaluado de forma específica mediante una valoración geriátrica integral (VGI). La VGI es una herramienta de valoración que evalúa de manera integral todos aquellos aspectos de la vida del paciente que pueden tener un impacto en el desarrollo de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. La VGI es útil para detectar la posible presencia de fragilidad. Aunque la definición de fragilidad no está consensuada, se considera a aquel síndrome clínico, fruto de una disminución de las reservas fisiológicas, que condiciona una menor capacidad de respuesta al estrés y que se asocia a mayor riesgo de incapacidad y mayor morbimortalidad. Se ha demostrado que la fragilidad se relaciona con malos resultados terapéuticos. La realización de la VGI nos ayuda a crear un sistema de estratificación de los pacientes con cáncer en función del grado de fragilidad, de acuerdo a la Clasificación de Balducci.

Concienciados con el problema, los Servicios de Hematología, Geriatría, Cuidados Paliativos, Farmacia y Enfermería implantamos en 2016 el "Proyecto Asistencial para la Mejora de la Seguridad del Paciente de Edad

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



Avanzada con Tumores Hematológicos” en los hospitales FJD, HGV, HURJC y se integró en la Historia Clínica Electrónica (HCE).

Este protocolo asistencial define un procedimiento para el cribado del anciano frágil al que se le diagnostica de un tumor hematológico para ayudar a tomar decisiones sobre su tratamiento, realizar seguimiento individualizado y prevenir complicaciones derivadas del mismo.

PROCEDIMIENTO DE HEMATOGERIATRÍA

Identificación del anciano frágil con cáncer

El objetivo de la realización del screening básico es detectar aquellos pacientes vulnerables candidatos a ser evaluados mediante una Valoración Geriátrica Integral. Se realiza a todos los pacientes diagnosticados de cualquier tumor hematológico y que sean mayores de 70 años.

En esta valoración inicial de cribado del anciano frágil con cáncer hematológico, se evaluará:

Screening de fragilidad: Escala G8. La escala G8 es un test usado para la identificación de pacientes mayores con cáncer con un perfil de paciente geriátrico donde debe realizarse una valoración geriátrica integral. El punto de corte es 14 puntos. Se tarda unos 2-3 minutos en pasarlo. Está basado en el MNA añadiendo unos ítems asociados a la edad. La escala G8 nos permite predecir la supervivencia del paciente en función del tratamiento que se le aplique (Figura 1).

Estudio de comorbilidades: Escala CIRS.

Valoración Geriátrica Hematológica: Escala GAH, escala diseñada específicamente para pacientes ancianos con tumores hematológicos por el Grupo Español de Hematogeriatría.

Los paciente con G8 normal (no frágiles), independientemente de la edad, si reciben tratamiento estándar, tendrán mayor supervivencia. En cambio, si solo por la edad no reciben tratamiento o se les reduce, su supervivencia se verá reducida, al igual que la del grupo de pacientes con G8 anormal que se les da el tratamiento estándar.

1. ¿Está comiendo menos en los últimos 3 meses? Puede ser por tener menos apetito, por problemas digestivos, problemas de dentición, de deglución...	0 = Reducción severa de la ingesta 1= Reducción moderada de la ingesta 2= Ingesta normal
2. ¿Ha perdido peso en los últimos 3 meses?	0= Pérdida de peso superior a 3 kg 1= No sabe contestar 2= Pérdida entre 1-3 kg 3= No ha perdido peso
3. Movilidad	0= Confinado a la cama o a la silla de ruedas 1= Camina en el domicilio pero no sale a la calle 2= Sale a la calle caminando
4. Problemas neuropsiquiátricos	0= Demencia o depresión severas 1= Demencia o depresión leves 2= Sin demencia ni depresión
5. Índice de masa corporal	0= IMC < 19 1= IMC entre 19 y 21 2= IMC entre 21 y 23 3= IMC > 23
6. ¿Toma más de 3 fármacos al día?	0= Sí 1= No
7. ¿Considera que su estado de salud es mejor o peor que el de la gente de su misma edad?	0= No es tan bueno 0.5= No sabe contestar 1= Igual de bueno 2= Es mejor
8. Edad	0= Mayor de 85 años

Figura 1. Escala G8 de cribado de fragilidad



En función del centro, esta valoración de cribado (escala G8) se podrá realizar en consulta de Hematología y en los centros que dispongan de Enfermería Hematológica, como es el caso de Fundación Jiménez Díaz, también podrá realizarse por parte de la enfermera.

Valoración Geriátrica Integral

Los pacientes en los que se haya detectado criterios de fragilidad ($G8 < 14$ puntos) se derivan a una consulta monográfica de Valoración Geriátrica Integral.

Para una correcta valoración de los pacientes es necesario incluir en la derivación el tratamiento propuesto por el especialista con la finalidad de poder determinar correctamente los problemas inherentes al tratamiento propuesto.

El objetivo es estratificar el riesgo de fragilidad para planificar la intención del tratamiento, de acuerdo con la Clasificación de Balducci.

En la consulta se le realiza test para realizar una evaluación sistemática:

Estado funcional:

- AVD (actividades básicas de la vida diaria): Índice de Barthel.
- AIVD (actividades instrumentales de la vida diaria): Índice Lawton.
- Movilidad: Escala de FAC (Functional Ambulation Classification).
- Short Physical Performance Battery (SPPB).

Estado cognitivo: Short Portable Mental Status de Pfeiffer (SPMSQ).

Nutrición: Mini Nutritional Assessment (MNA) (Cribaje).

Comorbilidad: Charlson comorbidity index (CCI). Polifarmacia (+/-5 Fármacos)

Estado Social

Evaluación de expectativa de vida: Se realizará una evaluación sobre la expectativa de vida en relación con los antecedentes y la situación basal del paciente. Se pasará la escala de calidad de vida EuroQoL-5D.

Tras finalizar la VGI, se emitirá un informe en el que se clasifique al paciente en “robusto”, “frágil” o “paliativo”, y hará recomendaciones específicas para su seguimiento.

El informe debe tener en cuenta el seguimiento del paciente:

Hay que establecer circuitos de derivación organizados en función de los recursos disponibles en cada área.

Si tras la valoración hematogeriátrica se determina que el paciente es candidato a recibir un tratamiento exclusivamente sintomático, se establecerá en función del grado de complejidad, que profesional debe asumir el seguimiento del paciente.

Plan de cuidados individualizados

Una vez realizada la VGI y decidido el plan de tratamiento de un paciente anciano con cáncer hematológico, se pone en marcha su plan individualizado de cuidados con ayuda, en los hospitales que lo tienen de *Consulta de Enfermería de Hematología y Consulta de Atención Farmacéutica Oncohematológica*.

Para la implantación inicial se requiere únicamente entrenamiento especializado, designar a las personas responsables y asignar tiempo específico para realizar estas funciones. De cara a recursos humanos sería recomendable contar con una enfermera gestora de hematología, una geriatra y un farmacéutico oncológico con dedicación parcial.

Cada servicio podrá implantar el procedimiento según los recursos de los que disponga:

Si cuentan con enfermera de hematología y consulta de geriatría el circuito se puede implantar al completo.

Si no tienen enfermera, el screening lo asumirá el hematólogo con las escalas mencionadas (G8, GAH, CIRS) en la consulta.

Si no cuentan con geriatría, el screening de fragilidad es importante para poder clasificar a los pacientes y poder adaptar el tratamiento de forma adaptada, pero lo ideal es conseguir apoyo de geriatría para una VGI y un plan de cuidados.



CONCLUSIÓN

Incorporar estos protocolos asistenciales en los hospitales pretende reducir las complicaciones relacionadas con el tratamiento oncohematológico, la morbimortalidad y dependencia derivadas, mejorar la seguridad, la salud y la calidad de vida de estos pacientes, así como optimizar los recursos atribuibles al proceso. Se trata en definitiva de ofrecer una atención multidisciplinar de forma coordinada y protocolizada, lo que a su vez favorece la relación entre servicios que consecuentemente repercutirá en una mejora en la calidad de la atención asistencial ofrecida y en la seguridad del paciente ante los tratamientos a los que se va a tener que enfrentar (Figura 2).

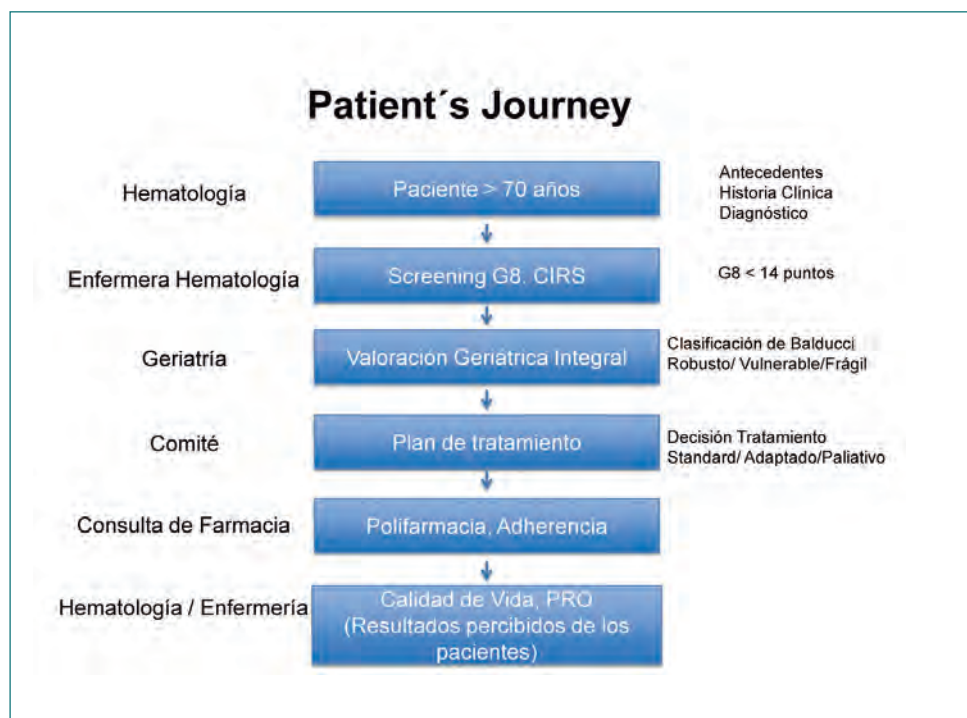


Figura 2. Patient's Journey

BIBLIOGRAFÍA

- Jolly TA, Deal AM, Nyrop KA, Williams GR, Pergolotti M, Wood WA, Alston SM, Gordon BB, Dixon SA, Moore SG, Taylor WC, Messino M, Muss HB. Geriatric Assessment-Identified Deficits in Older Cancer Patients With Normal Performance Status. *Oncologist*. 2015 Mar 12. pii: theoncologist.2014-0247. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25765876.
- Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a Pharmacist-Led Medication Assessment Used to Identify Prevalence of and Associations With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use Among Ambulatory Senior Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 23. pii: JCO.2014.58.7550. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25800766.
- O'Donovan A, Mohile SG, Leech M. Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015 Mar 11. doi: 10.1111/ecc.12302. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25757457.
- Lycke M, Pottel L, Boterberg T, Ketelaars L, Wildiers H, Schofield P, Weller D, Debruyne PR. Integration of geriatric oncology in daily multidisciplinary cancer care: the time is now. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015 Mar;24(2):143-6. doi: 10.1111/ecc.12301. PubMed PMID: 25711541.
- McKibben MJ, Smith AB. Evaluation and Management of the Geriatric Urologic Oncology Patient. *Curr Geriatr Rep*. 2015 Mar;4(1):7-15. PubMed PMID: 25678987; PubMed Central PMCID: PMC4321682.
- Owusu C, Berger NA. Comprehensive geriatric assessment in the older cancer patient: coming of age in clinical cancer care. *Clin Pract (Lond)*. 2014;11(6):749-762. PubMed PMID: 25642321; PubMed Central PMCID: PMC4308946.
- Magnuson A, Dale W, Mohile S. Models of Care in Geriatric Oncology. *Curr Geriatr Rep*. 2014 Sep;3(3):182-189. PubMed PMID: 25587518; PubMed Central PMCID: PMC4289627.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Contribución de la Hematología al manejo multidisciplinar de la ETV

ESTUDIO DE HIPERCOAGULABILIDAD: ¿ES NECESARIO? ¿QUÉ PARÁMETROS? ¿CUÁNDO?

Cristina Pascual Izquierdo

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La enfermedad tromboembólica (ET) es la mayor causa de morbimortalidad en los países desarrollados. Característicamente tiende a la recurrencia y se puede prevenir en algunos de los casos. Los factores de riesgo para la ET pueden dividirse en adquiridos y hereditarios y pueden identificarse en gran parte de los pacientes (Tabla 1 y 2). Para decidir la mejor estrategia de tratamiento será fundamental poder identificar aquellos que tendrán el mayor riesgo de recurrencia.

Tabla 1. Causas adquiridas de Trombofilia

Síndrome antifosfolípido (SAF)
Hiperhomocisteinemia
Obesidad
Cáncer
Enfermedades inflamatorias crónicas
Traumatismos
Cirugía, postoperatorio
Inmovilización
Embarazo, puerperio
Anticonceptivos orales

Tabla 2. Causas hereditarias de Trombofilia

Frequent or well established
Antithrombin deficiency
Antithrombin resistance
Protein C deficiency
Protein S deficiency
Factor V Leiden heterozygous/homozygous
Factor II G20210A heterozygous/homozygous
Elevated factor VIII level
Dysfibrinogenemia
Non-O blood group
Hyperhomocysteinemia
Other susceptibility loci for VTE: *TSPAN15, SLC44A2*

Fuente: Adaptado de Colucci G et al. ClinApplThrombHemost. 2017 Nov;23(8):893-899

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



Trombofilia se define como la alteración de la hemostasia adquirida y hereditaria que predispone a la ET. Anti-trombina, Proteína C, Proteína S, APCR, plaminógeno, F V Leyden y factor II 20210A son las trombofilias hereditarias más frecuentes detectadas, aunque su prevalencia es muy baja, incluso en pacientes con trombosis. La trombofilia se puede identificar en aproximadamente la mitad de todos los pacientes que presentan ET. La prevalencia de cada una de ellas se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3. Prevalencia de trombofilia hereditaria y riesgo estimado de ET					
	Deficiencia de AT %	Deficiencia de Proteína C %	Deficiencia de Proteína S %	F V Leiden %	20210A %
Prevalencia en la población general	0.02	0.2	0.03-0.13	3-7	0.7-4
Prevalencia en pacientes con ET	1	3	2	20	5
Riesgo relativo para primer episodio de ET	5-10	4-6.5	1-10	3-5	2-3
Riesgo relativo para episodio de ET recurrente	1.9-2.6	1.4-1.8	1.0-1.4	1.4	1.4
Riesgo relativo para trombosis arterial	No asociación	No asociación	No asociación	1.3	0.9
Riesgo relativo para complicaciones obstétricas	1.3-3.6	1.3-3.6	1.3-3.6	1.0-2.6	0.9-1.3
Fuente: Adaptado de Middeldorp S et al. Br J Haematol. 2008;143(3):321-335					

Los test de trombofilia han aumentado enormemente en los últimos años para varias indicaciones, pero no se ha resuelto si los resultados de dichas pruebas ayudan en el manejo clínico de los pacientes. En esta ponencia se revisarán las anomalías trombofílicas probadas con mayor frecuencia, es decir, deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina, F5 R506Q (factor V Leiden) y F2 G20210A (protrombina 20210A), y niveles elevados de factor de coagulación VIII y su asociación con la trombosis venosa, trombosis arterial y complicaciones obstétricas.

Durante las últimas décadas, la práctica de las pruebas ha evolucionado desde la evaluación de poblaciones seleccionadas, lo que ha generado altos riesgos percibidos, hasta la realización de pruebas generales para diversas afecciones que incluían TEV, trombosis arterial y complicaciones del embarazo. Debido a que los resultados de dichas pruebas por lo general no guían las decisiones de tratamiento, “no realizar” el estudio de trombofilia se encuentra en la lista de “Elección inteligente” respaldada por múltiples sociedades especializadas, incluida



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



la Sociedad Americana de Hematología (ASH). La trombofilia hereditaria puede considerarse una espada de doble filo, ya que a pesar de la razón para no realizar pruebas, todavía se realiza con frecuencia.

Uno de los aspectos más discutidos en este campo es qué grupo de pacientes puede beneficiarse de la realización del estudio de trombofilia. Este estudio tiene un coste importante y será costo-eficaz si nos ayuda a determinar que pacientes y familiares están en riesgo de recurrencia. En esta ponencia se discutirá este tema tan controvertido.

Recientemente se han incorporado a la práctica clínica la realización de scores de riesgo clínico-genéticos, mediante el análisis de Polimorfismos para trombofilia, (SnPs) Thromboincode. Se trata de un kit que incluye diversos polimorfismos que se determinan por PCR simultáneamente y que junto al diagnóstico clínico se estima un score de riesgo para ET en determinados grupos de pacientes. En el campo de la oncología el estudio de estos polimorfismos ha demostrado (score clínico-genético) que se pueden identificar aquellos pacientes que tendrán más riesgo durante el tratamiento con quimioterapia. Se discutirán los beneficios de su utilización.

Actualmente se recomienda realizar el estudio de trombofilia en las indicaciones reflejadas en la Tabla 4.

Tabla 4. Pacientes candidatos para el Estudio de Trombofilia

- 1º episodio de enfermedad tromboembólica en pacientes < 60 años.
- Localizaciones poco habituales del episodio trombótico (vasos cerebrales, mesentéricos, suprahepáticas, etc.).
- Enfermedad tromboembólica de repetición.
- Complicaciones obstétricas no filiadas: abortos de repetición (> 2 abortos), muerte fetal intraútero, crecimiento intraútero retardado, preeclampsia.
- Familiares de pacientes con trombofilia primaria y/o antecedentes trombóticos relevantes.
- Trombosis o púrpura fulminante neonatal.

Con todas las limitaciones que tiene realizar el estudio de trombofilia en la actualidad, la pregunta clave es de por qué se siguen realizando tantos test de trombofilia, muchas de ellos sin indicación. Son fundamentales la creación de “Comisiones de Trombosis” dentro de los Centros hospitalarios con carácter multidisciplinar para consensuar este tipo de decisiones entre otras y producir decisiones con un máximo de costo-eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: A double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ program* 2016 Dec 3; 2016 (1):1-9.
2. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*. 2008;143(3):321-335. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):360-370.
3. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:150-155.
4. Middeldorp S, Coppens M. Evolution of thrombophilia testing. *Hematol Educ*. 2013;7(1):375-382.
5. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study*. *Health Technol Assess*. 2006;10(11):1-110.
6. Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin A, Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2009; 13(2):iii, ix-x, 1-91.
7. Bank I, Scavenius MPR, Büller HR, Middeldorp S. Social aspects of genetic testing for factor V Leiden mutation in healthy individuals and their importance for daily practice. *Thromb Res*. 2004;113(1):7-12.
8. Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CAJM, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *J Tromb Haemost*. 2008;6(7):1099-1104.
9. Cunha MLR, Meijers JCM, Middeldorp S. Introduction to the analysis of next generation sequencing data and its application to venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2015;114(5):920-932.
10. Hinds DA, Buil A, Ziemek D, et al. Genome-wide association analysis of self-reported events in 6135 individuals and

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE
HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



252 827 controls identifies 8 loci associated with thrombosis. *Hum Mol Genet.* 2016;25(9):1867-1874.

11. de Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJM, et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood.* 2012;120(3):656-663.

12. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-352.

13. Shannon Bates, Anita Rajasekhar, Saskia Middeldorp, Claire McLintock, Marc A. Rodger, Andra H. James, Sara R.

Vazquez, Ian A. Greer, John J. Riva, Meha Bhatt, Nicole Schwab, Danielle Barrett, Andrea LaHaye and Bram Rochwerg. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Advances* 2018, 2 3317-3359.

14. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018 Apr;118(8):1056-61.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



CONTROL DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

Begoña Fernández Jiménez
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, además de los fármacos anti-vit k (acenocumarol, warfarina) disponemos de los anticoagulantes directos (ACODs) de la trombina (dabigatran) y del FXa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban) para la profilaxis y el tratamiento anticoagulante oral de eventos tromboembólicos. El adecuado control de estos tratamientos va a depender de factores relacionados con el fármaco, con el paciente y con el personal sanitario.

MEDIDAS PARA EL BUEN CONTROL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

- Adecuada elección del fármaco: tipo de anticoagulante, indicaciones, farmacocinética, farmacodinámica, interacciones, medida en el laboratorio, financiación.
- Adecuado conocimiento, formación y cumplimiento del paciente: riesgo trombotico, riesgo hemorrágico, adherencia, factores genéticos, comorbilidades, fármacos concomitantes, dieta.
- Adecuado personal sanitario (hematólogo, enfermero, médico de atención primaria...) encargado del control: formado y/o especializado, actualizado, con disponibilidad de tiempo para consultas, elaboración de protocolos y comunicación entre atención especializada y primaria y con participación en la gestión.

CONOCIMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

En España, la utilización de los ACODs es inferior a la esperada debido a cierta resistencia al cambio de algunos pacientes y profesionales y a la no financiación en algunas indicaciones. Se estima que a finales del 2018 el porcentaje medio de pacientes anticoagulados con ACODs era de 36,8 %, mientras que en USA ha sido del 66%.

Llama la atención, que el informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de los ACODs se realizase (21 noviembre 2016) cuando existían dudas iniciales sobre su eficacia y seguridad que actualmente se han disipado, estableciendo las sociedades científicas a día de hoy, unas recomendaciones, que no deberían ser ignoradas.

En España, la administración central decide la inclusión de un medicamento en la Cartera de Servicios del SNS, fija su precio y sus condiciones de acceso, pero son las Comunidades Autónomas las que gestionan este acceso y lo financian. Este hecho está generando marcadas diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas

CUESTIONES A PLANTEARSE

¿Por qué no se revisa el IPT con las evidencias actuales y según las recomendaciones de las sociedades científicas? Punto no controlado.

¿Por qué la Comunidad de Madrid es de las más restrictiva de España? Punto no controlado.

¿QUÉ PODEMOS CONTROLAR LOS HEMATÓLOGOS DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL?

La aplicación del conocimiento científico a nuestra práctica habitual, especialmente en los siguientes puntos:

1. Manejo de pacientes con ACODs e insuficiencia renal
2. Interacciones farmacológicas de los ACODs
3. Monitorización de los ACOD (Figura 1).



Drug Class	DOAC	Conventional Coagulation Testing			Specialized Coagulation Testing		
		PT	APTT	TT	dTT	ECT/EC A	Anti-Xa Activity
Direct Thrombin Inhibitor	Dabigatran	↑/↔	↑	↑	↑	↑	N/A
Factor Xa Inhibitor	Rivaroxaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑
	Apixaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑
	Edoxaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑

Figura 1. Pruebas de coagulación y ACODs

4. Manejo pericirugía/perintervención de la anticoagulación

No se recomienda la retirada del tratamiento con anti-vit k previamente a la implantación de marcapasos. El ensayo BRUISE CONTROL demostró menor riesgo de sangrado en los pacientes que continuaban con los anti vit k.

(Ver más adelante: **Manejo perioperatorio del tratamiento anticoagulante oral**).

5. Terapia puente

En pacientes tratados con anti vit K:

Únicamente recomendada la terapia puente con heparina en pacientes de alto riesgo tromboembólico según la estratificación de la Guía ACCP 2009. Práctica basada en una cohorte retrospectiva de más de 1000 pacientes, en el caso de la ETEV (1) y en el ensayo BRIDGE y en revisiones sistemáticas y metanálisis, en el caso de la fibrilación auricular (FA).

Recientemente, el ensayo PERIOP-2 ha concluido que en pacientes con FA y/o válvulas mecánicas, no hay beneficio de la terapia puente con hbpm postprocedimiento (2).

En pacientes tratados con ACODs:

El rápido inicio y cese de su actividad, junto con las indicaciones establecidas, no hacen necesario el uso de terapia puente con heparina.

No hay datos sobre el uso de los ACODs “como” terapia puente.

6. Reversión de la anticoagulación oral:

Anti-vit k: preparados de complejo protrombínico

Dabigatrán: idarucizumab. Desde hace unos meses almacenado en el SUMMA y no en los hospitales, salvo solicitud especial.

Inhibidores directos FXa: andexanet alfa. Aprobado en mayo 2018 por la FDA. Pendiente de valoración de la EMA.

NOVEDADES EN RELACIÓN A LA ANTICOAGULACIÓN ORAL

Monitorización del efecto de los anticoagulantes directos con un sensor Point of Care (ClotChip®) (3).

ClotChip® (espectroscopía dieléctrica) ofrece una plataforma de POC portátil para una evaluación rápida y completa de la hemostasia usando <10 ml, con un coste de < 1 dólar. Excelente sensibilidad para detectar los efectos anticoagulantes de los ACODs. En curso el ensayo clínico para validación de resultados (Figura 2).

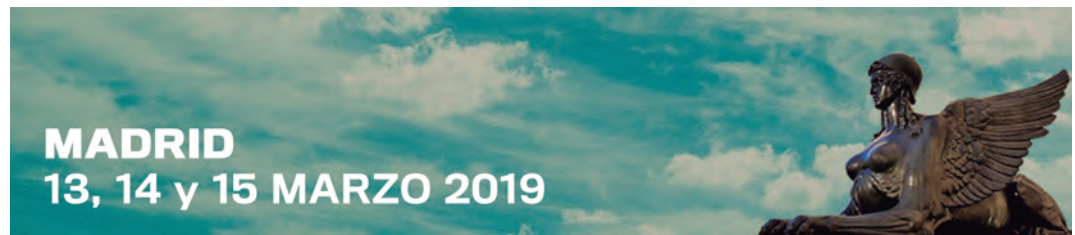


Figura 2. ClotChip®

ACODs en obesos

Los análisis de bases de datos comunicados al ASH 2018 (Spyropoulos (4) y Kushnir M (5)) muestran que no hay diferencias en recurrencia trombótica, ictus o hemorragia mayor para pacientes con obesidad mórbida (IMC < 40) y tratamiento con warfarina, rivaroxaban y apixaban.

ACODs en mayores de 80 años

El estudio del registro prospectivo de Dresden (6), con 3984 pacientes con FA o ETV (935 > 80 años) y con un seguimiento de 2,5 años, ha recogido que estos pacientes tienen tasas comparativamente bajas de complicaciones cardiovasculares o hemorrágicas, por lo que concluye que la anticoagulación a largo plazo con ACODs parece que da lugar a una buena relación riesgo beneficio en mayores 80 años (11 hemorragias fatales, 7 durante la anticoagulación, en los 935 paciente >80 años).

Manejo perioperatorio del tratamiento anticoagulante oral

Douketis/PAUSE Study (FA + ACODs) (7):

Objetivo: evaluar la seguridad de una estrategia de gestión perioperatoria y estandarizada de ACODs (Figura 3).

DOAC type	Surgery/procedure bleed risk	Pre-procedure interruption timing of DOAC					Day 0	Post-procedure resumption timing of DOAC				
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4	Day +5
Dabigatran (CrCl ≥50 mL/min)	High	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]					No DOAC taken on the day of surgery/procedure	[Bar chart showing resumption from Day +2 to Day +5]				
	Low	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -1]						[Bar chart showing resumption from Day +1 to Day +5]				
Dabigatran (CrCl <50 mL/min)	High	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -3]						[Bar chart showing resumption from Day +2 to Day +5]				
	Low	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +1 to Day +5]				
Rivaroxaban	High	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +2 to Day +5]				
	Low	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -1]						[Bar chart showing resumption from Day +1 to Day +5]				
Apixaban	High	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -2]						[Bar chart showing resumption from Day +2 to Day +5]				
	Low	[Bar chart showing interruption from Day -5 to Day -1]						[Bar chart showing resumption from Day +1 to Day +5]				

Figura 3. Protocolo PAUSE de suspensión y reinicio de ACODs pericirugía

Hipótesis: (1) interrupción específica, (2) intervalo de reanudación, (3) sin terapia puente con heparina y (4) sin test de coagulacion preoperatoria (Figura 4).

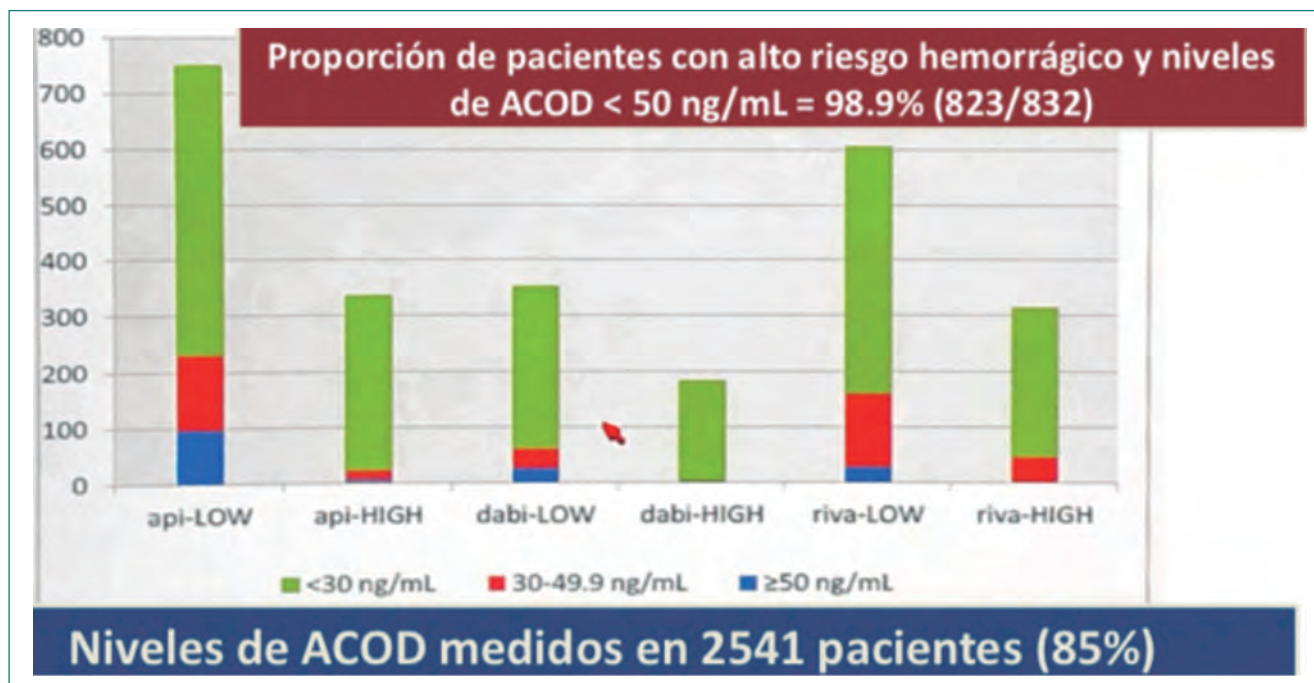


Figura 4. Niveles residuales de ACODs precirugía tras protocolo PAUSE

Vivas/Documento Multiconsenso (8):

Objetivo primario: propuesta de recomendaciones sencillas para homogeneizar la práctica clínica diaria en el periodo periprocedimiento, basadas en los ensayos Bridge y Pause (Figura 5).

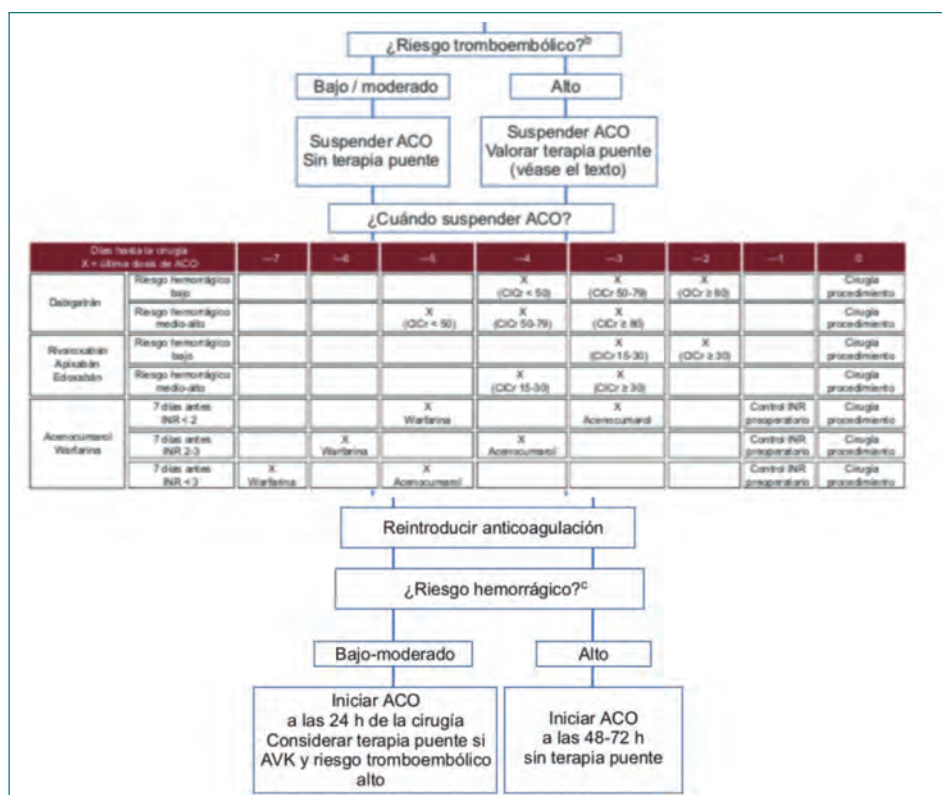


Figura 5. Recomendaciones de retirada y reinicio del tratamiento anticoagulante



Objetivo secundario: homogeneizar la práctica clínica.

Documento de la Gerencia Asistencial de Atención Primaria del Servicio Madrileño de Salud. 2018. Mejora de la seguridad en el control y seguimiento de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en los centros de salud del Servicio Madrileño de Salud.

Programa de Autocontrol del tratamiento con acenocumarol

Indicado especialmente en pacientes jóvenes con anticoagulación indefinida por prótesis mecánicas o síndrome antifosfolípido y niños (pacientes no candidatos a ACODs) y con problemas de acceso al control de INR convencional.

Existen aplicaciones que facilita CoaguChek® que permiten la comunicación entre el paciente y el hematólogo y el enfermero de anticoagulación.

Dilatada experiencia en el Hospital de San Pau y, dentro de la Comunidad de Madrid, en el Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares).

Estrategia más eficaz y segura, con menos eventos tromboticos y hemorrágicos que con el control convencional (3% vs 9%), ya que se consigue aumentar el tiempo en rango terapéutico (TRT). (Recomendación de la Sociedad Española de cardiología TRT \geq 70%).

No aporta diferencias en la mortalidad, salvo en las válvulas mecánicas.

Módulo único de prescripción (MUP)

Ha facilitado y acortado los tiempos de la tramitación del visado de los ACODs por el inspector, sin implicación del paciente, lo que va a permitir el acceso a esta medicación a un mayor nº de pacientes con indicación.

American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy (9).

Objetivo: guías basadas en la evidencia que intentan ayudar en el uso de los anticoagulantes empleados en el manejo de la enfermedad tromboembólica.

Recomendación fuerte al respecto de la anticoagulación oral: autocontrol del paciente en tratamiento con anti-vit k con monitorización del INR con point-of-care.

Recomendaciones débiles al respecto de la anticoagulación oral: (1) manejo de la anticoagulación en Servicios especializados y (2) reiniciar la anticoagulación tras episodios de sangrados mayores.

HACIA DÓNDE DIRIGIR NUESTROS ESFUERZOS PARA MEJORAR EL CONTROL DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

- Creación de Unidades de Trombosis
- Creación de Comisiones de Trombosis
- Elaboración de protocolos de trabajo desde el grupo coagulación de Madrid
- Educación del paciente
- Formación del personal sanitario
- Cambio de fármacos anticoagulantes
- Automedida/autocontrol
- Autoridades sanitarias

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark NP et al. Bleeding, recurrent venous thromboembolism and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures. JAMA Intern Med 2015; 175: 1163–8.

2. Michael J Kovacs et al. Oral abstract. 424 Double blind randomized control trial of postoperative low molecular weight heparine bridging therapy for patients who are at high

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



risk for arterial thromboembolism (PERIOP 2). ASH Annual Meeting. San Diego. 2018

3. Opneja A. et al. Monitoring the effects of Direct Oral Anticoagulants with a Novel Point-of-Care Sensor: Results of a pilot clinical study. *Blood* 2018 132:988

4. Spyropoulos et al. *Blood* 2018 132:2537

5. Kushnir M. Et al. *Blood* 2108 132:423 New data on DOACs patients

6. Beyer-Westendorf J., et al. NOAC therapy is also effective and safe in patients older than 80 years. Results of the prospective Dresden NOAC registry. *Blood* 2018 132:422

7. Douketis JD, et al. Perioperative anticoagulant use for surgery evaluation (PAUSE) Study: A perioperative management plan for patients with atrial fibrillation who are receiving a direct oral anticoagulant. *Blood* 2018 132:LBA-5.

8. Vivas D, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso *RevEspCardiol*.

2018. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.01.001>

9. Daniel M. Witt et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Clinical Guidelines*. *Blood Advances*. 2018;024893. DOI 10.1182



UNIDADES DE TROMBOSIS: ESTRUCTURA, EXPERIENCIAS, RESULTADOS

Ramón Rodríguez González

Servicio de Hematología

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid

La Enfermedad Trombo-Embólica Venosa (EDEV), enfermedad que comprende dos manifestaciones clínicas como son la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y la Trombo Embolia Pulmonar (TEP) es eminentemente multidisciplinar. Ningún síntoma o signo es lo bastante específico para lograr su diagnóstico, por lo que se hace necesario siempre una prueba de imagen para confirmar o descartar la presencia de TVP (mediante Ecografía Doppler de compresión) o TEP (mediante angio-TAC generalmente). Además, con la intención de mejorar el rendimiento diagnóstico y la eficiencia de estas pruebas de imagen se han desarrollado una serie de algoritmos clínicos que combinan la probabilidad pre-test que un paciente determinado tiene de padecer la TVP o el TEP en el momento de la evaluación, con la determinación del Dímero D en una analítica de sangre, permitiendo en algunos casos descartar EDEV sin realizar la prueba de imagen. Por lo tanto, ya desde el primer momento en que un paciente contacta con el sistema sanitario por sospecha de EDEV se implica a varios especialistas (clínico, radiólogo, vascular, hematólogo, ...). Si el diagnóstico se confirma es obligado iniciar de inmediato tratamiento anticoagulante, cuya monitorización y manejo de complicaciones y casos difíciles corren a cargo, en nuestro medio, generalmente de los servicios de Hematología; y ello a pesar de no tener responsabilidad directa sobre el paciente al ingresar habitualmente en otros servicios. En casos muy graves o complicados se puede requerir la intervención de otros especialistas para embolectomía, fibrinólisis, inserción de filtros de cava o cuidados intensivos, y en todos estos casos la decisión no suele ser fácil y precisa de cierta coordinación entre diferentes especialidades. También en el tratamiento a largo plazo de la EDEV, y en el seguimiento, va ser necesaria la intervención de diferentes especialidades según el caso: investigación de una neoplasia oculta por parte de Medicina Interna, estudio de hipercoagulabilidad e interpretación del mismo por parte de Hematología, tratamiento del síndrome post-trombótico por parte de Cirugía Vascular, etc. Y por supuesto está la prevención; la EDEV es en gran medida prevenible en la actualidad. Por lo que una gran cantidad de especialidades médicas y quirúrgicas (la mayoría) deben estar comprometidas con una política de prevención de la trombosis en su ámbito asistencial.

En definitiva, para el manejo integral de la EDEV se precisa de la intervención de múltiples especialistas y de cierta coordinación. Puesto que hablamos de una enfermedad especialmente frecuente y gravosa en términos de morbi-mortalidad y económicos, parece evidente que dicha coordinación entre especialidades debe convertirse en un estándar con un mínimo de calidad asistencial, que podría tomar forma con la implantación de protocolos, vías o guías clínicas en el centro sanitario. Con estos documentos se debe lograr la disminución de la variabilidad de la práctica clínica y el aumento de la calidad asistencial. Para su elaboración, y por supuesto para su adecuada implantación y seguimiento, será necesaria la intervención de los servicios implicados.

Por otra parte, la medicina moderna además de evidencia científica exige personalización. Por lo que la existencia de un documento consensado entre especialidades, y actualizado, sobre el manejo integral de la EDEV puede servir de base o de punto de partida aportando la evidencia científica disponible y adaptándola al centro sanitario; pero ineludiblemente nos encontraremos con numerosos casos en nuestra práctica clínica habitual en los que se hará imprescindible la discusión sobre su manejo más allá de lo expresado en el documento. De hecho, existe una complicación progresivamente mayor en el manejo de estos pacientes (comorbilidades cada vez más complejas, tratamientos nuevos, métodos diagnósticos más sensibles, etc.) así como avances y cambios importantes (como la aparición de nuevos anticoagulantes o de nuevas evidencias científicas) que hacen de la EDEV una enfermedad especialmente dinámica que requiere de continua revisión.

Los comités de trombosis, entendidos como grupos multidisciplinarios de profesionales relacionados con la EDEV, pueden ofrecer la opinión experta cuando la evidencia disponible no sea del todo aplicable a un caso particular; también pueden ser el foro adecuado para la discusión de los casos; para la política del centro respecto a la trombosis (por ejemplo en cuanto a la prevención de la EDEV); para la revisión de los protocolos o vías clíni-

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



cas, así como para asegurar su implantación, difusión y resultados; para dirigir u orientar la producción científica relacionada; y para la docencia.

A pesar del beneficio que el manejo multidisciplinar de la ETEV supone para el sistema sanitario y los pacientes no existe legislación en España que la avale. Ni siquiera recomendación oficial. El Real Decreto 521/1987, por el que se aprueba el Reglamento sobre Estructura, Organización y Funcionamiento de los Hospitales gestionados por el Instituto Nacional de la Salud, en su artículo 22 establece la necesidad de creación en los hospitales de una Comisión Central de Garantía de Calidad, de la que dependerá la constitución de las Comisiones Clínicas. No se menciona específicamente la comisión de trombosis entre las de obligatoria creación (como la de infecciones, mortandad o farmacia entre otras). Tampoco en Madrid, con la LEY 11/2017 de Buen Gobierno y Profesionalización de la Gestión de los Centros y Organizaciones Sanitarias del Servicio Madrileño de Salud, se incluye dentro de las Comisiones Técnico Consultivas de obligatoria formación en los hospitales la de trombosis. Sin embargo, en otros países de nuestro entorno sí existen recomendaciones oficiales. Por ejemplo, la House of Commons británica, mediante su Health Committee, recomienda desde 2005 la creación en los hospitales de comités multidisciplinarios especializados en la prevención y tratamiento de la ETEV. De lo que no hay duda es de que las instituciones sanitarias de mayor prestigio internacional disponen en sus centros de comités o unidades específicas dedicadas al manejo integral de la trombosis.

Existe también experiencia de unidades monográficas dedicadas a la ETEV con vocación de manejo integral, multidisciplinar y rápido; a la manera de las unidades de ictus o de “código IAM”. Sobre todo en relación al TEP grave, que es la manifestación de la ETEV que requiere un manejo más urgente y plena disposición de personal y recursos implicados. Son las denominadas unidades PERT (acrónimo de Pulmonary Embolism Rapid Teams). Equipos multidisciplinarios que están teniendo un gran auge desde hace unos 5 años principalmente en el ámbito anglosajón, con buenos resultados clínicos y progresivo desarrollo en otros países incluido España.

En realidad, no existe evidencia científica consistente publicada que haya demostrado obtener mejores resultados clínicos en el manejo de la ETEV en una institución sanitaria tras haberse implantado una unidad multidisciplinar monográfica.

Sin embargo, las experiencias percibidas son positivas en tres ámbitos: desde el punto de vista profesional es enriquecedora la visión diferente que pueden dar otros especialistas sobre una misma enfermedad, con aprendizaje continuo y análisis obligado, un desafío constante en definitiva para el profesional pero a la vez con la seguridad y la satisfacción que proporcionan las decisiones colegiadas; por otro lado para la administración puede suponer un aumento del prestigio de la institución, así como probablemente una gestión más eficaz y eficiente, con ahorro en tiempo y mejor utilización de los recursos al menos a medio plazo; por último hay que considerar el punto de vista del paciente / usuario, que probablemente se sentirá más satisfecho si sabe que las decisiones acerca de un problema de salud que puede ser grave se toman de manera consensuada por un grupo de expertos en el tema.

En definitiva, nos podríamos preguntar si es útil o necesario la existencia de un grupo multidisciplinar dedicado al manejo íntegro de la ETEV. Grupo que puede tomar diferentes formas: un equipo dedicado monográficamente a la trombosis; o una comisión técnica consultiva con el respaldo de la Dirección del Centro; o simplemente como un comité que oriente la política de la institución respecto a la trombosis, elabore protocolos o vías clínicas de actuación y decida sobre los casos más complejos.

Creo que como se ha expuesto, existen argumentos para la existencia de tales grupos, buenas experiencias (descritas y personales) e incluso algunos resultados.

Además, siempre será necesaria una mínima coordinación entre especialidades para el correcto manejo de esta enfermedad, por lo que el motivo inicial para crear el grupo e implementarlo lo tenemos todos en los centros sanitarios de forma natural.

La estructura que deba darse a estos grupos dependerá en gran medida de la necesidad y la idiosincrasia de cada hospital. Aunque pueden recomendarse unas cuantas pautas generales:

- deben contar con el apoyo de la Dirección del Centro.
- se debe buscar dar la mayor solidez a su estructura: reuniones periódicas, local adecuado, soporte logístico y tecnológico.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



– se debe contar con las especialidades implicadas. Si no todas pueden estar representadas, todas al menos deben estar informadas y comprometidas en cierto grado para que el grupo pueda funcionar y se puedan implantar las acciones que se promuevan.

– Hematología debería liderar el equipo o al menos ser parte activa e importante del mismo. Por nuestro profundo conocimiento de la Hemostasia, nuestra doble formación clínica y de laboratorio, y por estar implicados en numerosos procesos clave en el manejo de la ETEV.

– se debe motivar a los miembros del grupo: desafíos adecuados (ni muy fáciles ni muy difíciles), orden y formalidad en la reuniones y decisiones, puntualidad, constancia y compromiso con las acciones promovidas.

La implantación de grupos multidisciplinarios dedicados a la prevención y tratamiento integral en los centros sanitarios pueden, y de hecho creemos que deben, coordinar, potenciar y conjuntar los objetivos comunes de lograr prevenir y tratar mejor una enfermedad tan frecuente y dañina. Esto supondría una evidente mejoría para pacientes o usuarios, para el sistema sanitario y para los propios profesionales implicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Venous thromboembolism: Past, present and future. Sam Schulman *ThrombHaemost* 2017; 117: 1219–1229.
2. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. Wendy Lim. *BloodAdvances* 2018 2:3226-3256.
3. Manual de Calidad Asistencial; vv.aa. SESCAM Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Área de Investigación, Docencia y Formación; Depósito legal: M. 19319-2009.
4. Achieving Multidisciplinary Collaboration for the Creation of a Pulmonary Embolism Response Team: Creating a “Team of Rivals”. Christopher Kabrhel, *Semin InterventRadiol* 2017;34:16–24.
5. Antithrombotics toward ship: a multidisciplinary team approach towards improving antithrombotic therapy outcomes during and after hospitalisation: a study protocol. Dreijer AR, et al. *BMJ Open* 2016;6:e011537.
6. Implementation of an Acute Venous Thromboembolism Clinical Pathway reduces Health care Utilization and Mitigates Health Disparities. Gregory J. Misky *Journal of Hospital Medicine* 2014: 9 (7)
7. Setting up and Running Thrombosis&Prophylaxis Committees. A Practical Guide for NHS Trusts. Dr Tim Nokes





MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Linfomas de alto grado, los nuevos y los de siempre. ¿Quién requiere un nuevo manejo?

LINFOMAS DIFUSOS DE CÉLULA B GRANDE DE MUY ALTO GRADO. HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA (WHO CLASSIFICATION 2016)

Belén Navarro Matilla

Servicio de Hematología Clínica

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

El linfoma difuso de célula B grande (LDCGB) es el más frecuente en nuestro medio. Se trata de una enfermedad con una gran heterogeneidad tanto clínica como biológica y ello implica también grandes diferencias en su pronóstico.

El tema que nos ocupa son los LDCGB considerados en la última clasificación de la WHO de 2016 como de muy alto grado, concretamente los subtipos:

- Linfomas B de alto grado con reordenamiento MYC, BCL y/o BCL6. Llamados linfomas doble o triple hit. (DHL)
- Linfomas B de alto grado, NOS. Esta entidad incluye los linfomas de la zona gris con características intermedias entre Linfoma B difuso y Linfoma de Burkitt según la anterior clasificación de la WHO.
- Linfomas B de alto grado con doble expresión de MYC y BCL2 (DEL del inglés *double-expressor lymphoma*). La nueva WHO no los incluye como tal en ninguna categoría, pero también tienen mal pronóstico.

Los linfomas dobles expresores (DEL) se definen como aquellos en los que por inmunohistoquímica se detectan las proteínas MYC (al menos en el 40% de las células) y BCL2 (en el 50%) o BCL6. Esta característica ocurre en casi 1/3 de los LDCGB que se diagnostican, siendo en su gran mayoría de célula activada. La coexpresión de ambas proteínas, según algunos autores (*Johnson NA et al.*), es la responsable de su mal pronóstico.

En el último congreso americano se presentó un estudio retrospectivo que pone de manifiesto este mal pronóstico. Se incluyeron 200 pacientes LDCGB, de los cuales el 16% eran DEL y el 6% DHL. Todos ellos habían sido tratados con R-CHOP o tratamientos intensivos (DA-EPOCH-R o R-Hyper CVAD) y los resultados fueron similares en tasas de RC, PFS y OS para ambos grupos (DEL y DHL). Además, aunque no fue estadísticamente significativo por la baja N, en ambos grupos parecen superiores las respuestas con los tratamientos intensivos (*D'Angelo et al.*).

Los linfomas doble hit (DHL) se definen como aquellos en los que por FISH se detecta traslocación de MYC y BCL2 y/o BCL6. Son poco frecuentes, entre el 5 y 10% de todos los LDCGB, y en su mayoría la célula de origen es del centro germinal. Su comportamiento clínico es agresivo, suelen presentarse en estadios avanzados, con IPI alto y afectación extraganglionar. Además, es imprescindible valorar la posible afectación de SNC mediante pl y administrar profilaxis con MTX por la altaprobabilidad de progresión a este nivel.

En múltiples estudios realizados, la mayoría retrospectivos, se ha comprobado que los resultados con la terapia estándar, R-CHOP, son malos y se especula entre los distintos regímenes intensivos disponibles cuál puede ser el más adecuado.

Petrich et al. publicaron un estudio retrospectivo con 311 pacientes DHL tratados con R-CHOP vs tratamientos intensivos ((DA-EPOCH-R, R-Hyper CVAD o R-CODOX MIVAC). La supervivencia libre de progresión mejoró con los tratamientos intensivos, pero no la supervivencia global. Los mejores resultados se obtuvieron con DA-EPOCH (RC de 65% frente a 48% con R-CHOP). La PFS y OS a 2 años fueron 40% y 49% respectivamente y la intensificación con trasplante en 1ª RC no mejoró la supervivencia.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



Lansburg et al., en un estudio similar con 159 pacientes DHL, tratados con los mismos esquemas que en el trabajo anterior y que eran sometidos a trasplante de consolidación si alcanzaban RC, obtuvieron resultados similares. Estos resultados fueron: mejores respuestas con tratamientos intensivos, el trasplante en 1ª RC no mejoraba los resultados y el pronóstico de los R/R era muy malo (hubieran recibido tratamiento estándar, intensivo, trasplante o no) con una SG media de tan solo 8.6 meses.

Recientemente, *Dunleavy et al.* han publicado un trabajo prospectivo con 53 linfomas con traslocación de MYC (24 DHL y el resto únicamente MYC) tratados con DA-EPOCH-R que mejora las respuestas de trabajos previos. Con un seguimiento medio de 55,6 meses, la PFS y OS a 4 años fueron 71% y 76,6% respectivamente. Además, el PET realizado tras 2 ciclos no identificó los pacientes de alto riesgo, ya que el 60% de los que resultaron positivos alcanzaron respuestas duraderas.

Varios son los trabajos que valoran el beneficio del trasplante en primera RC con resultados insatisfactorios y similares en todos ellos. Uno de los más recientes, de *Chen et al.*, explora de forma prospectiva en 36 pacientes fit de un mismo centro el esquema DA-EPOCH x 6 + profilaxis SNC (MTX it) + SCT (BEAM) de consolidación. Sólo se consideraron para trasplante aquellos pacientes no refractarios de inicio (28 de los 36 iniciales), trasplantándose finalmente 17 de los 28 y logrando una PFS y OS a 2 años similar, hubieran recibido trasplante o no.

Intentando superar este mal pronóstico, actualmente se están valorando terapias dirigidas a los dos genes afectados: MYC, implicado en la elevada proliferación de estos tumores, y BCL2, que condiciona una disminución de la apoptosis. Así, el estudio CAVALLI, asociando Venetoclax (anti BCL2) al tratamiento con R-CHOP, ha demostrado tasas de respuestas muy superiores a las obtenidas en la rama de R-CHOP del estudio GOYA, que fue utilizado como brazo comparador (RC por PET en DHL del 71,4% frente al 25,0% en rama R-CHOP de GOYA). De la misma forma, actualmente está en marcha un estudio prospectivo con Venetoclax-DA-EPOCH-R del que se esperan buenos resultados.

Existen también trabajos in vitro con inhibidores de BET obromodominio (familias de moléculas implicadas en procesos epigenéticos). La inhibición de BET por JQ1 regula a la baja la transcripción de MYC, lo que supone a su vez una inhibición de la proliferación de estos tumores.

El pronóstico actual de los pacientes recaídos o refractarios (R/R) con los tratamientos de rescate estándar es infausto, con supervivencias menores del 20% al año. En este sentido, la terapia con CARS está dando buenos resultados en este grupo de pacientes. Los estudios Zuma-1 y Juliet han obtenido en torno al 50% de RC mantenidas al año de tratamiento en DHL y DEL R/R. Respuestas que son comparables a las obtenidas en el resto de linfomas B.

BIBLIOGRAFIA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–90.
2. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-Cell lymphoma treated with Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3452–9.
3. D'Angelo C, Yanyao Yi, Yang D, Kenkre P et al. Impact of Initial Treatment Regimen on Outcomes for Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Dual MYC and BCL-2 or BCL-6 Expression. *Blood* 2018;132:2990.
4. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124(15):2354–61.
5. Lansburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. *J Clin Oncol Offic J Am Soc Clin Oncol* 2017;35(20):2260–7.
6. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, Fabrizio P, Caimi, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018 Dec;5(12):e609–e617.
7. Chen AI, Leonard JT, Okada CY, et al. Outcomes of DA-EPOCH-R induction plus autologous transplant consolidation for double hit lymphoma. *LeukLymphoma* 2018; 59: 1884–89.
8. Venetoclax Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisolone (R-CHOP) Improves Outcomes in BCL2-Positive First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): First Safety, Efficacy and Biomarker Analyses from the Phase II CAVALLI Study *Blood* 2018 132:782.
9. Merrona BN, Davies A, et al. Double hit lymphoma: How do we define it and how do we treat it? *Best Practice&Research Clinical Haematology* 31 (2018) 233–240



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES “NOS”

Ana García-Noblejas
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

INTRODUCCIÓN

El Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB) es una entidad fenotípica y genéticamente heterogénea. En la última clasificación de la OMS del 2016 se reconocen más de 15 subtipos siendo el LDCGB NOS el más frecuente. En el registro de linfomas que se está realizando actualmente en nuestro país (RELINF) los LDCGB representan el 33% de todos los LNH de célula B madura y los NOS el 89% de este grupo (1), siendo, por tanto, el grupo mayoritario de linfomas a tratar.

PRONÓSTICO

El objetivo inicial cuando tratamos este tipo de linfomas es la curación, que debemos intentar conseguir con la mínima toxicidad posible. De ahí, que desde hace más de 20 años se hayan buscado factores pronósticos que nos permitan identificar a aquellos pacientes que requerirán un tratamiento más intensivo frente a los que no. En 1994, se diseña el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que establece 4 grupos de riesgo en función de 5 variables (estadio Ann Arbor, edad, LDH, número de sitios extraganglionares afectos y ECOG). Este índice pronóstico ha sido validado posteriormente en la era post-rituximab (2). Sin embargo, en este índice no se contempla la respuesta al tratamiento que es un factor pronóstico fundamental. Actualmente sabemos que un PET-TC intermedio negativo se correlaciona con una supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años del 73-85% (3) que cae por debajo del 50% cuando es positivo, sin haber conseguido encontrar beneficio al intensificar el tratamiento de estos pacientes. De ahí, que toda intensificación que se haga en este subgrupo de pacientes deba realizarse dentro del campo de lo experimental.

También queda por el momento en el campo de lo experimental el uso del “volumen metabólico total (VMT)” al diagnóstico como factor pronóstico aunque es muy posible que en el futuro pueda reemplazar al estadio Ann Arbor si consigue integrarse en la práctica clínica habitual (4). Desde la década pasada también conocemos que desde el punto de vista biológico el LDCGB NOS es heterogéneo, pudiendo clasificarse en subgrupos en función de la célula de origen que se asocian con distintos hallazgos moleculares y pronóstico. Así, los pacientes con LDCGB tipo centro germinal (caracterizados por alteraciones epigenéticas como la de EZH2, traslocación de Bcl2 o activación de la vía PIK3/AKT/mTOR) presentan mejor pronóstico que los de fenotipo activado o tipo 3 (caracterizados por alteraciones en la vía de señalización del receptor de la célula B) (5). Y más recientemente, gracias a los análisis de los perfiles de expresión génica se han identificado otros 4 subgrupos moleculares que reclasifican los conocidos previamente (Figura 1).

La expresión de c-myc, presente en un 10-20% de los LDCGB también confiere un especial mal pronóstico, especialmente si se asocia con la sobreexpresión de bcl-2 y/o bcl-6.

TRATAMIENTO

Tratamiento de primera línea

Si revisamos las guías actuales del tratamiento de los LDCGB vemos que el R-CHOP sigue siendo el tratamiento estándar (6). Con él se curan entre un 60-70% de los pacientes, siendo el pronóstico de los que recaen o son refractarios adverso. De ahí que hayan sido múltiples las estrategias de optimización del tratamiento de primera línea en los últimos años:

Intensidad de dosis

Ni la administración de R-CHOP cada 14 días, ni el auto-TPH ni la intensificación del tratamiento según PET intermedio han demostrado, hasta la fecha, ventajas en la supervivencia. Solo la intensificación del R-CHOP con

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

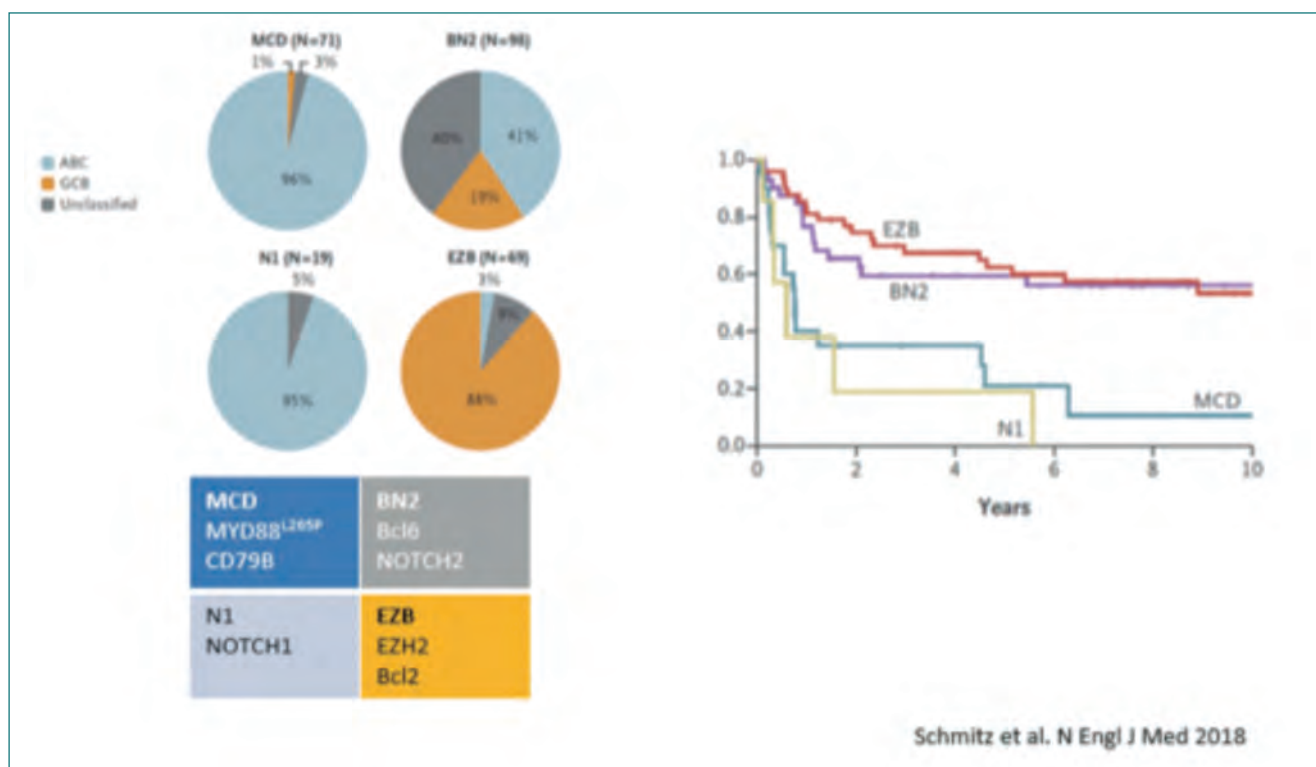
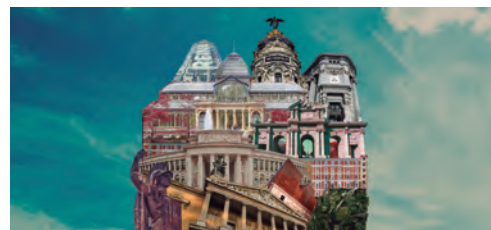


Figura 1. Nuevos subgrupos moleculares del LDCGB (modificado de Schmitz et al. N Engl J Med. 2018)

el esquema R-ACVBP en pacientes jóvenes demostró una mejoría en la SG, aunque, no ha sido muy aceptado por el incremento de toxicidad que genera (Tabla1).

Tabla 1. Resultados de los principales ensayos realizados intensificando el R-CHOP				
	Estrategia	Edad	SG	Bibliografía
R-CHOP 14	R-CHOP14 vs R-CHOP21	≥18 60-80	83 vs 81% a 2 años (p=ns) 69 vs 72% a 3 años (p=ns)	Cunningham. Lancet 2013 Delarue. LancetOncol 2013
R-ACVBP	R-ACVBP vs R-CHOP	18-59	92 vs 84% a 3 años (p=0.007)	Molina. J ClinOncol 2014
Auto-TPH	Auto-TPH vs no	18-66	Metaanálisis de 14 estudios: 74 vs 71% a 2 años (p=ns)	Greb. Cochrane DatabaseSyst Rev. 2008
Guiada por PET precoz	R-CHOPx2 y PET: -: R-CHOPx4 vs R-CHOPx4+2R +: R-CHOPx6 vs Burkittx6	18-80	88 vs 86% a 2 años (p=ns) 65 vs 47% a 2 años (p=ns)	Duhrsen. J ClinOncol 2018

Nuevos anti-CD20

La incorporación del Obinituzumab al esquema CHOP frente al R-CHOP no ha demostrado ventajas ni en la tasa de respuestas (RC 57 vs 59%) ni en la supervivencia (SLP a 3 años 72 vs 71%, SG a 3 años 81% vs 81%) (Vitolo et al. J ClinOncol 2017).



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Añadiendo fármacos diana al R-CHOP

El mayor conocimiento biológico de los linfomas ha permitido el desarrollo de fármacos dirigidos contra puntos concretos de las distintas vías de señalización implicadas. Estos fármacos, en general pequeñas moléculas con aceptable perfil de toxicidad, se han/están testando en combinación con el esquema R-CHOP sin tener ninguno, hasta la fecha, indicación. El bortezomib, fármaco prometedor para el tratamiento de los LDCGB de fenotipo activado, ha sido probado en varios ensayos clínicos randomizados en combinación con R-CHOP sin haber demostrado ventajas en respuesta ni supervivencia ni en el global de LDCGB ni en el subgrupo de fenotipo activado (Linn et al. Ann Hematol 2018). El ibrutinib, inhibidor de BTK, ha demostrado su eficacia en el LDCGB de fenotipo activado donde típicamente existen mutaciones en la vía bcr. En los datos disponibles en la actualidad su incorporación al esquema R-CHOP consigue mejorar los resultados tanto de eficacia como de supervivencia en los pacientes <65 años (hazard ratio para SG=0.573) independientemente del tipo de célula de origen, no así en los ≥65 años (Younes et al. Blood ASH2018). La lenalidomida, inmunomodulador capaz de inhibir la vía del BCR gracias a la inhibición de IRF4, también ha sido testada en combinación con RCHOP en un estudio fase 2. En este estudio, la SLP de los pacientes con LDCGB de fenotipo centro germinal fue similar a los de no centro germinal (59% vs 60% a 2 años), con lo que se concluye que la lenalidomida parece capaz de vencer el pronóstico adverso de los LDCGB de fenotipo no centro germinal (Nowakowski et al. J ClinOncol 2015). Quedan todavía pendientes de comunicarse los resultados del estudio fase 3.

Mantenimiento

Ha sido testado con distintos fármacos en aquellos pacientes de alto riesgo de recidiva que habían conseguido una RC/RCi tras el R-CHOP. Ni el enzastaurin (inhibidor PKC β), ni el everolimus (inhibidor mTOR), ni el rituximab demostraron ventajas en supervivencia. Únicamente la lenalidomida consiguió ventajas en SLP sin reflejarse en SG (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de los principales ensayos realizados testando el mantenimiento tras R-CHOP en el LDCGB

	Fármaco	SLE	SG	Bibliografía
Enzastaurín vs placebo	Inhibe PKC β	70 vs 71% a 4 años (p=ns)	81 vs 82% (p=ns)	Crump et al. J ClinOncol 2016
Everolimus vs placebo	Inhibe mTOR	78 vs 77% a 2 años (p=ns)	HR: 075 (0.51-1.1)	Witzig et al. J ClinOncol (abs) 2016
Rituximab vs placebo	AntiCD20	80 vs 76% a 3 años (p=ns)	92 vs 90% a 3 años (p=ns)	Jaeger et al. Haematologica 2015
Lenalidomida vs placebo	Inhibe IRF4	80 vs 75% (p=0.01)	87% vs 89% (p=ns)	Thieblemont et al. J ClinOncol 2017

Tratamientos de rescate

En conjunto, entre el 30-40% de los pacientes con LBDCG presentan enfermedad refractaria o recaen tras la primera línea de tratamiento. El tratamiento de elección en los pacientes candidatos a trasplante sería la quimioterapia de rescate seguida de auto-TPH en los respondedores, no habiendo tratamiento estándar en los no respondedores o en los no candidatos a trasplante (6). Según el estudio PARMA la SLE a 5 años de estos pacientes es del 46% si se consigue realizar el auto-TPH y del 12% en los que no se trasplantan (7). El trasplante alogénico no ha demostrado ventajas en supervivencia frente al auto-TPH (8) y su utilización queda en el marco de lo experimental restringida a un pequeño número de paciente seleccionados, generalmente tras haber fracasado a un auto-TPH. En los pacientes con enfermedad refractaria la mediana de SG es de 6 meses y solo el 20%

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



de los pacientes están vivos a los 2 años (9). Estos datos indican la necesidad de nuevas terapias en este grupo de pacientes, siendo en la actualidad múltiples los fármacos en estudio (Figura 2).

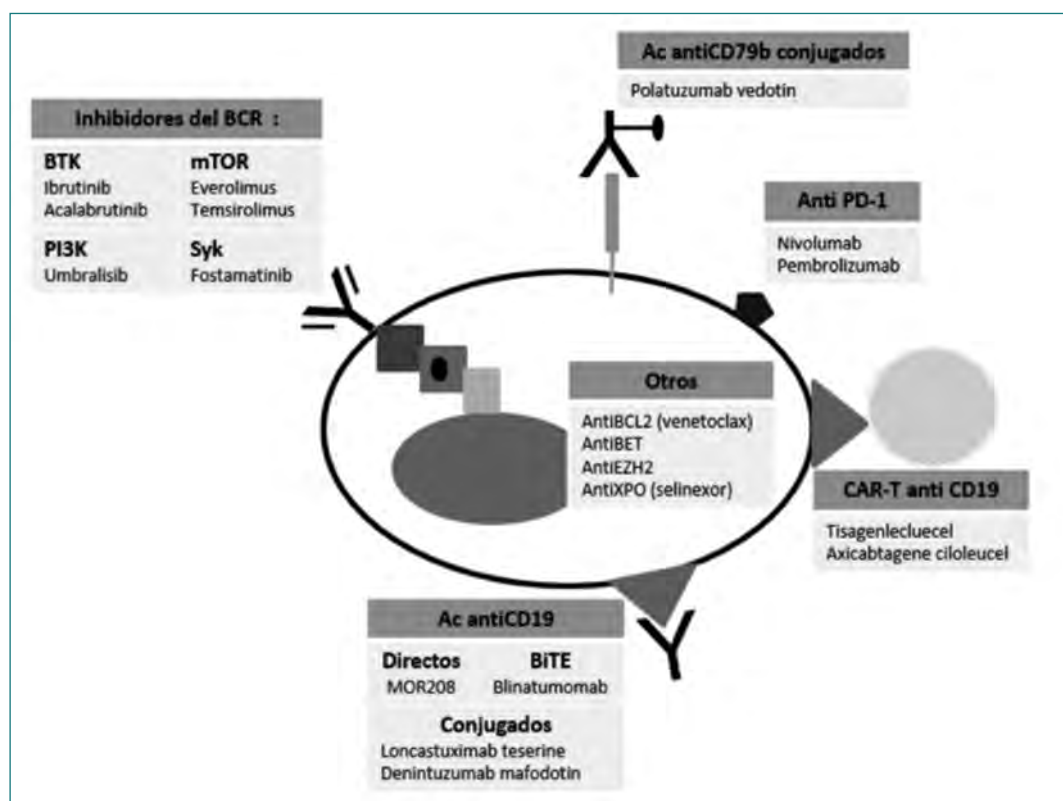


Figura 2. Nuevos fármacos en el tratamiento del LDCGB en R/R

Inhibidores de la vía de señalización del receptor de la célula B

Inhibidores de BTK. **Ibrutinib** ha sido evaluado en un estudio fase 1b/2 consiguiendo un 25% de RG en paciente con LDCGB en recaída o refractariedad, estas respuestas aumentan hasta un 37% (16% RC) en los pacientes con LDCGB subtipo ABC (Wilson et al. NatMed 2015).

Inhibidores de Pi3K. En general, poco explorados en los LDCGB. El umbralisib, un inhibidor selectivo de la isoforma Pi3K delta, que promete tener similar eficacia a idelalisib con un mejor perfil de toxicidad, consigue un 31% de respuestas en estos pacientes, ninguna completa (Burriss et al. LancetOncol 2018).

Inhibidores mTOR. Tanto el temsirolimus como el everolimus han demostrado una tasa de respuestas en torno al 30% en estudios fase 2 aunque de muy corta duración (3 meses) (Smith et al. J ClinOncol 2010) (Witzig et al. Leukemia 2011).

Inhibidores de SYK. Pese a parecer una vía atractiva de inhibición, los resultados hasta la fecha son muy pobres con un 3% de RG, ninguna en pacientes con subtipo ABC (Flinn et al. Eur J Cancer 2016).

Otros inhibidores diana en estudio

Venetoclax. Inhibidor de Bcl-2, proteína antiapoptótica sobreexpresada en aproximadamente un 30% de los LDCGB. En un estudio fase 1 se han comunicado un 18% de RG, 12% completas (Davids et al. J ClinOncol 2017). Aunque estos resultados parecen poco alentadores quedaría por ver los resultados seleccionando los LDCGB de tipo CGB o con una mayor presencia de sobreexpresión de bcl-2, y los resultados que pudieran obtenerse en combinación.

Inhibidores BET. Las BET (bromodomain and extra-terminal) son proteínas modificadoras de la cromatina que se unen a los residuos de lisina acetilados de las histonas. Se ha visto que favorecen la expresión de myc, bcl2 y un subgrupo de genes dependientes de NF- κ B de ahí el potencial terapéutico de su inhibición. En un estudio fase 1 se han comunicado un 18% de RG (Dickinson et al. ASH 2018, abs).



Inhibidores EZH-2. EZH2 es una proteína responsable de añadir grupos metilo a la histona H3. Mutaciones en EZH2 han sido identificadas en pacientes con LDCGB CGB produciendo un silencio transcripcional de genes antiproliferativos y supresores. En el estudio fase I realizado se encontraron un 17% de RG (Ribrag et al. ASH 2018, abs).

Inhibidores XPO1. Selinexor es un inhibidor de XPO1, una proteína encargada de exportar del núcleo al citoplasma proteínas supresoras tumorales, cuya expresión se haya incrementada en múltiples tumores confiriendo agresividad y mal pronóstico. Los resultados en LDCGB también son muy preliminares aunque prometedores, comunicando un 31% de RG (Kuruville et al. Blood 2017).

Nuevos anticuerpos monoclonales

Anti-PD1. El bloqueo inmune de PD-1/PD-L1 es capaz de restaurar la actividad citotóxica de las células T y producir respuestas en ciertos tumores. Su eficacia en el LDGCB está todavía en estudio pero en un ensayo fase I con nivolumab se comunicaron un 36% de RG, la mitad de ellas completas (Lesokhin et al. J ClinOncol 2016).

Anti CD79. El CD79 es una proteína transmembrana que forma parte del receptor de la célula B. Polatuzumabvedotin es un anti-CD79 asociado al inhibidor de microtúbulos monometil auristatina E. Su incorporación al esquema de rescate R-Bendamustina en pacientes con una mediana de 2 líneas de tratamiento previas (rango 1-7) consigue una tasa de RG del 45% (40% RC), frente al 18% (15% RC) en el grupo de R-Bendamustina (p=0.002) (Sehn et al. Blood 2018, abs).

Anti CD19. El CD19 es una molécula de membrana expresada por todos los linfocitos B, tanto precursores como maduros, implicada en la regulación de la activación y proliferación de la célula B. En la actualidad existen varios inhibidores en desarrollo. MOR208 es un inhibidor directo antiCD19 humanizado con citotoxicidad Ag dependiente. También se han diseñado 2 inhibidores conjugados, el denintuzumabmafodotin (asociado a monometilauristatina F) y el loncastuximabtesirine (asociado a una pirrolobenzodiazepina). La tasa de RG comunicadas con estos fármacos en estudios fase I-IIa ha sido del 26% para el MOR208 (Jurczak et al. Ann Oncol 2018), 33% para el denintuzumab (Moskowitz et al, Blood 2015, abs) y 57% para el loncastuximab (Kahl et al, Blood 2017, abs).

BiTE. Blinatumomab, un anticuerpo con especificidad para CD19 y CD3 aprobado en el tratamiento de la LAL-B, ha sido testado en el LDCGB R/R consiguiendo en una población de 25 pacientes, 16 de ellos refractarios, un 36% de RG con una mediana de duración de 11.6 meses (Viardot et al. Blood 2016).

CAR-T

Se trata de una novedosa terapia celular en la cual se extraen células T del paciente, y en el laboratorio, se les añade un gen para que puedan reconocer una proteína de la célula cancerosa del paciente. Estas células T generadas en el laboratorio se expanden y se reinfunden en el paciente. En la actualidad se están diseñando y estudiando diversas CAR-T (células T con receptor antigénico quimérico) para diferentes tumores. En el LDGCB son las diseñadas contra el CD19 las que comienzan su incorporación al tratamiento en recaída o refractariedad. Axicabtagene ciloleucel consigue una tasa de RG del 83% en una serie de 101 pacientes siendo el 58% completas. La mediana de duración de la respuesta fue de 11.1 meses (Locke et al. LancetOncol 2019). Con Tisagenlecleucel la tasa de RG fue del 52%, 40% completas con una SLP estimada a 12 meses del 83% en los que alcanzaron respuesta (Shuster et al. N Engl J Med 2019).

CONCLUSIONES

El LDCGB es una entidad heterogénea con distintas firmas moleculares que será de importancia conocer en el futuro para una mejor predicción pronóstica y optimización terapéutica.

El tratamiento de primera línea del LDCGB sigue basándose en la terapia con R-CHOP, pero el mayor conocimiento biológico de la enfermedad y el desarrollo de nuevos fármacos parecen indicar que en el futuro se administrará en combinación con otros agentes (nuevos ac monoclonales, terapias diana, etc.) capaces de mejorar la supervivencia actualmente obtenida.

En la primera recaída la inmunoquimioterapia seguida de auto-TPH sigue siendo el tratamiento estándar pero, más allá de esta o en situaciones de refractariedad no existe consenso de tratamiento y el pronóstico es adverso. Múltiples fármacos parecen perfilarse como opciones de tratamiento en este contexto sin que exista en la actua-

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



lidad secuencia clara de su uso y sus posibles combinaciones, que posiblemente tengamos que individualizar en el contexto de cada paciente y la firma molecular del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bastos Oriro M., Muntañola Prat A., Panizo C. et al. RELINF project: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain, on behalf of GELTAMO group. EHA 2018. PS1441.
2. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1857-61.
3. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048-58.
4. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014.
5. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002.
6. González-Barca E, Coronado M, Martín A t al. Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guide lines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*, 2018: 32383-32399.
7. Philip T, Chauvin F, Armitage J et al. Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1991 Apr 1;77(7):1587-92.
8. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Mar;51(3):365-71.
9. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130 (16): 1800-1808.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Trasplante hemopotoyético y terapia celular

BASES DE LA INMUNOTERAPIA ADOPTIVA

Antonio Pérez Martínez

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético
Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyético (TPH) es un procedimiento curativo complejo para muchos pacientes con hemopatías malignas, algunos tumores sólidos y otras enfermedades no malignas como inmunodeficiencias, y metabolopatías. Sin embargo constituye un procedimiento con una elevada morbimortalidad. Las infecciones, la enfermedad injerto contra receptor (EICR) y la recaída constituyen las causas más frecuentes de fracaso y de mortalidad en el TPH. Lo que subyace fundamentalmente a estas complicaciones es un retraso o una ineficaz reconstitución inmunológica. Convencionalmente el manejo de estas complicaciones ha sido farmacológico. Sin embargo el tratamiento farmacológico antiviral o para la EICR tiene muchas limitaciones derivadas de su escasa efectividad y de sus efectos secundarios tanto en el paciente como sobre el injerto. Por otro lado el efecto antileucemia de las poblaciones celulares que componen el injerto, “graft versus leukemiaeffect”, junto con el desarrollo de diferentes procedimientos biotecnológicos que permiten identificar y seleccionar a pequeñas poblaciones celulares con propiedades antiinfecciosas, o inmunoregulatoras, están permitiendo desarrollar nuevos medicamentos celulares. El auge de la inmunoterapia liderada por los receptores antigénicos quiméricos (CAR) en poblaciones linfocitarias efectoras, como linfocitos T (CAR-T) o células Natural Killer (CAR-NK) en la recaída postrasplante alogénico han puesto de relevancia además que es posible tratar a pacientes de muy mal pronóstico más allá de estrategias de quimioterapia. La terapia celular postrasplante, la inmunoterapia adoptiva, constituye en el momento actual una estrategia en desarrollo para optimizar el proceso del TPH.

LA RECONSTITUCIÓN INMUNE

La reconstitución del sistema inmune innato

La recuperación inmune tras el TPH se inicia con la aparición de granulocitos, monocitos, células dendríticas, y células NK. El uso rutinario de estimulantes recombinantes de colonias de granulocitos (G-CSF o GM-CSF), hace que este hecho ocurra en las dos primeras semanas postinfusión. Sin embargo, a pesar del uso rutinario de G-CSF o GM-CSF debemos conocer como los neutrófilos pueden permanecer disfuncionales hasta dos meses después del trasplante y hasta un año si se desarrolla EICR, pudiendo ocurrir enfermedad fúngica invasora incluso con recuentos normales. Las células NK constituyen un elemento celular del sistema inmune innato y un puente en la respuesta inmune del sistema adaptativo. Además constituye la primera población linfocitaria en aparecer tras un TPH. Presentan un papel protector frente a las infecciones virales (VHS, virus varicela zóster (VVZ), CMV, y virus respiratorios), algunas infecciones bacterianas y fúngicas.

La reconstitución del sistema inmune adaptativo

Los linfocitos B que se forman en médula ósea son inmaduros y tienen que migrar a los órganos linfoides secundarios donde se diferencian en linfocitos naive maduros, y tras la activación mediada de antígenos con la ayuda de linfocitos T helper (Th), se expanden clonalmente y se diferencian en células plasmáticas que secretan anticuerpos o linfocitos B de memoria. Tras el TPH los linfocitos B carecen de capacidad proliferativa y diferen-



XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



ciadora, la producción de IgM se normaliza alrededor del tercer mes, y linfocitos B memoria que producen IgG se observan alrededor del sexto mes, pero no será hasta 1-2 años donde se secretarán IgG específicos.

En el desarrollo y maduración del linfocito T es clave la función del timo. Los linfocitos T precursores de un progenitor hematopoyético pluripotente de médula ósea migran al timo donde tras un proceso de selección positivo y negativo se convierten en linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8. Estos linfocitos T *naive* migrarán a los órganos linfoides secundarios donde tras un período de estimulación prolongado de al menos 20 horas con antígenos extraños proliferan formando linfocitos T efectores activados o se convierten en linfocitos T con memoria central (TCM) o memoria efectora (TEM). La reconstitución de los linfocitos T ocurre en dos fases: a) una inicial independiente del timo, impulsada la expansión periférica de los linfocitos T infundidos con el injerto que posee un repertorio de los receptores de linfocitos T (TCR) limitado; b) una segunda fase que es dependiente del timo, y derivada de los linfocitos T *naive* derivados del donante, con mayor repertorio de TCR.

La terapia celular como estrategia para acelerar la reconstitución inmune

- La transferencia adoptiva de linfocitos T patógeno específicos. En diferentes estudios esta estrategia disminuye considerablemente las infecciones virales graves, ya sean del mismo donante o de terceros donantes, en intervalos del 67-100%, con ausencia de reactivación de EICR en sus formas graves.
- La transferencia adoptiva de linfocitos T derivados de donantes que expresan un interruptor de seguridad (caspasa humana 9 inducible, iC9) acelera la reconstitución inmune protegiéndose frente a CMV, BK, VEB y adenovirus sin el riesgo de inducir EICR.
- La infusión de linfocitos T memoria de forma mensual (hasta 1×10^5 /kg en donantes HLA no idénticos y hasta 3×10^5 /kg en donantes haploidénticos) mejora la respuesta inmune frente a patógenos comunes, en ausencia de EICR.
- La infusión de células NK en el periodo postrasplante además de proporcionar un efecto antileucemia cuando existe aloreactividad NK entre donante y receptor, KIR-HLA mismatch, ha demostrado disminuir las infecciones virales fundamentalmente las relacionadas con el virus herpes tipo 6 (VH-6) en los injertos enriquecidos con gran número de CD4.

PROBLEMAS CLÍNICOS DEL TPH

La enfermedad injerto contra receptor y tratamientos celulares

Los linfocitos Treg son la población de linfocitos T CD4⁺, definida por el marcador de superficie CD25⁺ que además expresa el factor de transcripción intracelular FOXP3⁺ y cuya principal función es suprimir los linfocitos autoreactivos y modular la respuesta inmune innata y adaptativa. Los linfocitos Tregs suprimen la expansión temprana de los linfocitos T aloreactivos con capacidad de inducir EICR sin disminuir su potencial de inducir efecto antileucemia, y la coinfección con linfocitos T convencionales (Tcons) acelera por tanto la reconstitución inmune. Las células mesenquimales (MSCs) se caracterizan por crecer adheridas, diferenciarse a osteoblastos, condroblastos y adipocitos, no expresar ningún marcador CD45⁻, CD34, CD14⁻, CD11b⁻, CD79a⁻ ni CD19⁻ y expresar CD105⁺, CD73⁺ y CD90⁺. Además de haber demostrado eficacia en terapia regenerativa, han demostrado su capacidad de inmunomodular la respuesta alogénica del TPH. La capacidad de las MSCs para modular la respuesta inmune en el TPH convierte a estas células progenitoras del estroma medular en una vía muy atractiva para la profilaxis y el tratamiento de la EICR.

La recaída. Estrategias de terapia celular

La infusión de linfocitos modificados, específicos antitumor, obtenidos a través de antígenos específicos antitumorales y capaces de inducir una respuesta T específica. Estos antígenos se dividen en dos categorías:

- a) antígenos menores de histocompatibilidad (mHAGs) expresados por los progenitores leucémicos y
- b) antígenos asociados a tumor (TAAs) sobreexpresados en las células leucémicas.

La población de linfocitos T gamma delta, linfocitos T $\gamma\delta$, supone el 1% de los linfocitos T circulantes y poseen actividad citotóxica independiente de la presentación HLA a través de sus receptores TCR, NKG2D, TLRs y





DNAM. Estas células se encuentran en estado preactivatorio, y tras su activación liberan gran cantidad de citoquinas (IFN- γ y TN- α) y una fuerte actividad antitumoral. Diferentes trabajos han demostrado el efecto protector de la recaída de los linfocitos gamma delta en aquellos pacientes con una rápida reconstitución inmune de esta población.

Las células asesinas inducidas mediante citocinas (CIK) son linfocitos T citotóxicos que tras su estimulación con diferentes citocinas (IL-2, IFN- γ y tras un proceso de expansión además de presentar marcadores de célula T, presentan marcadores de células NK, como el CD56 y NKG2D. El dato fundamental reside en la incapacidad de producir EICR, lo que ha permitido su administración en pacientes en recaída postrasplante alogénico.

Las células NK forman parte del sistema innato, e identifican y eliminan células tumorales e infectadas sin previa reconocimiento. Lo hacen a través de sus receptores inhibidores (KIRi) que reconocen la ausencia de las moléculas HLA-I en las células tumorales y sus receptores activadores (NCR, NKG2D, KIRa) que reconocen sus ligandos en las células tumorales. Además en modelos animales y en estudios clínicos, se ha demostrado como las células NK inhiben la proliferación de linfocitos T aumentando la apoptosis y reduciendo la severidad y la progresión de la EICR. Diferentes estudios clínicos, fundamentalmente en el TPH de donante haploidéntico, han puesto de manifiesto el papel tan relevante de los donantes con haplotipo KIR B, activador, en el control de la recaída leucémica.

Las infecciones. Estrategias de terapia celular

La reactivación de citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB) e infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y las especies de *Aspergillus* generalmente ocurren desde el injerto hasta alrededor del día 100 o más tarde, en presencia de EICR o inmunosupresión prolongada. La reactivación del virus *Varicella-zoster* (VVZ) generalmente ocurre después del día 100 y refleja la inmadurez funcional de los linfocitos T. Durante este mismo período de tiempo, las infecciones secundarias a bacterias encapsuladas (como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*) también son comunes debido a la deficiente inmunidad humoral y a la alteración de la opsonización. Las infecciones por hongos invasores, virus respiratorios y parásitos se distribuyen uniformemente hasta 2 años después del trasplante. Dependiendo de la fuente del injerto, las infecciones constituyen el 15-30% de las muertes en los primeros 100 días después del trasplante, y alrededor del 10-40% de las muertes más allá del día + 100. Por este motivo se está desarrollando estrategias de inmunoterapia como las infusiones de linfocitos T citotóxico patógeno específicos obtenidos a partir de donantes seropositivos para el virus y además que reaccionan mediante la liberación de IFN- γ a los antígenos virales. Se pueden obtener linfocitos T patógeno específicos de diferentes fuentes y donantes, como la sangre de cordón umbilical y donantes haploidénticos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Bike and Trike

La especial habilidad de las células NK de eliminar rápidamente las células tumorales marcadas con anticuerpos liberando citoquinas y originando una reacción inmunológica sin necesidad de una exposición previa, las hace unas candidatas ideales para la inmunoterapia. Las células NK pueden eliminar a los tumores a través de varias estrategias como los mono-anticuerpos específicos a través de la citotoxicidad mediada por anticuerpos y los bi-tri anticuerpos específicos (BiKE/TriKE) redirigiendo la lisis tumoral a través del receptor CD16 que reconoce de manera específica la fracción constante de los anticuerpos.

Infusión de linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos (CART)

Un CAR está compuesto de un dominio específico de reconocimiento antigénico obtenido de las regiones variables de un anticuerpo monoclonal unidas entre sí para formar un anticuerpo de cadena simple (scFv). Este dominio de reconocimiento antigénico está acoplado a un dominio de señalización derivado de la cadena zeta del complejo TCR y CD3. Los primeros CAR así compuestos se denominan “de primera generación”. Actualmente la técnica ha evolucionado para incorporar a la estructura diferentes moléculas coestimuladoras como CD28, OX40 o 41BB dando lugar a los CAR de segunda o tercera generación. Algunos grupos han explorado la

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



terapia con CART CD19 como inmunoterapia adoptiva postrasplante alogénico mediante escalada de dosis siendo los resultados muy efectivos. En este momento el debate si sitúa si la estrategia CART va a sustituir al TPH, o por si lo contrario tras rescatar a un paciente con un CART es necesario la consolidación con un TPH. Además, alguno grupo sugerimos como la terapia CART podría constituir una estrategia avanzada de ILD tras el TPH, disminuyendo el principal problema del trasplante alogénico, como es la recaída.

BIBLIOGRAFÍA

1. Airoidi I, Bertaina A, Prigione I, et al. gammadelta T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR-alpha/beta/CD19b lymphocytes. *Blood*. 2015;125:2349-2358.
2. Bozdağ SC, Tekgündüz E, Altunta F. Treatment of acute graft versus host disease with mesenchymal stem cells: Questions and answers. *Transfus Apher Sci*. 2016 Feb;54(1):71-5.
3. Leivas A, Perez-Martinez A, Blanchard MJ, Martín-Clavero E, Fernández L, Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J. Novel treatment strategy with autologous activated and expanded natural killer cells plus anti-myeloma drugs for multiple myeloma. *Oncoimmunology*. 2016 Nov 22;5(12):e1250051.
4. Van Elssen CHMJ, Ciurea SO. NK cell therapy after hematopoietic stem cell transplantation: can we improve anti-tumor effect? *Int J Hematol*. 2018 Feb;107(2):151-156.
5. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan;15(1):47-62.
6. Fernández L, Metais JY, Escudero A, Vela M, Valentín J, Vallcorba I, Leivas A, Torres J, Valeri A, Patiño-García A, Martínez J, Leung W, Pérez-Martínez A. Memory T Cells Expressing an NKG2D-CAR Efficiently Target Osteosarcoma Cells. *Clin Cancer Res*. 2017 Oct 1;23(19):5824-5835.
7. Maschan M, Blagov S, Shelikhova L, et al. Low-dose donor memory T-cell infusion after TCR alpha/beta depleted unrelated and haploidentical transplantation: results of a pilot trial. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Mar;53(3):264-273.
8. Müller N, Landwehr K, Langeveld K, et al. Generation of alloreactivity-reduced donor lymphocyte products retaining memory function by fully automatic depletion of CD45RA-positive cells. *Cytotherapy*. 2018 Apr;20(4):532-542.
9. Shook DR, Triplett BM, Eldridge PW, et al. Haploidentical stem cell transplantation augmented by CD45RA negative lymphocytes provides rapid engraftment and excellent tolerability. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Apr;62(4):666-73.
10. Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, et al. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J*.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



CART-cell

Julio Delgado González
Servicio de Hematología
Hospital Clinic. Barcelona

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se considera el tratamiento estándar de muchas leucemias y otros tipos de neoplasias hematológicas. No obstante, el procedimiento tiene muchos inconvenientes tales como la necesidad de disponer de un donante histocompatible y también de inmunosupresión a largo plazo, lo que se asocia a una toxicidad considerable y a la aparición de infecciones oportunistas. Por otro lado, a pesar de la inmunosupresión preventiva muchos pacientes desarrollan enfermedad del injerto contra el receptor, lo que también se asocia a una morbimortalidad considerable.

Las células CART (chimeric antigen receptor) pueden fabricarse a partir de los linfocitos T del propio paciente, por lo que no es necesario disponer de un donante ni tampoco la administración de quimio/radioterapia mieloablativa y/o inmunosupresores. Para fabricar células CART es necesario modificarlas genéticamente, lo que habitualmente se hace con un virus (retro- o lentivirus) que contiene el gen quimérico de interés. Este gen puede codificar lo que nosotros queramos, pero en los dos productos comercializados a día de hoy (tisa-cel y axi-cel) y en la mayoría de los que se emplean en ensayos clínicos el gen quimérico codifica 4 dominios fundamentales: un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal (scFv), un dominio transmembrana, y dos moléculas de señalización. De las dos moléculas de señalización una suele ser fija (CD3z) y la otra puede ser variable (4-1BB, CD28, ICOS, etc.) (1).

Todos los componentes del gen quimérico son importantes, pero me gustaría destacar el scFv exterior, que es un fragmento de un anticuerpo y, por lo tanto, no es la molécula habitual de reconocimiento de los linfocitos T, conocido como receptor de linfocitos T (TCR). Esto es importante porque un TCR solo puede reconocer antígenos previamente procesados y presentados dentro de la molécula de HLA por una célula presentadora de antígenos, mientras que los anticuerpos no tienen estas restricciones, es decir, pueden reconocer antígenos no procesados o incluso en forma soluble. Este fenómeno le da a las células CART la flexibilidad de un anticuerpo y, a la vez, la capacidad de activación y supervivencia de ser células vivas y no sustancias inertes.

Como ya he explicado más arriba, existen ya dos productos CART aprobados por la FDA/EMA y comercializados por Novartis (tisa-cel) y Gilead (axi-cel) (2-4). Ambos productos emplean como diana la molécula CD19 (CART19), presente en la mayoría de las leucemias linfoides B y linfomas no-Hodgkin B. La estructura de ambos compuestos es bastante similar, diferenciándose básicamente en el tipo de vector empleado (retro- vs. lentivirus) y en uno de los dominios de señalización (4-1BB en el caso de tisa-cel y CD28 en el caso de axi-cel) (Figura 1).

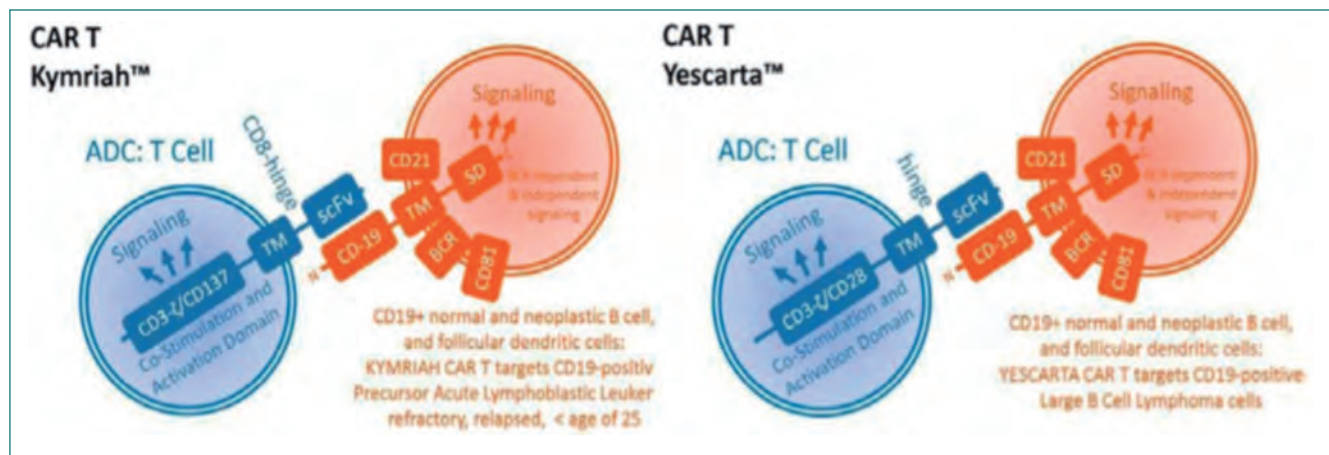


Figura 1. Reproducido de Anton. Global Journal of Medical Research. 2018;18(2)

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



De momento, tisa-cel (Kymriah) está aprobado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda CD19+, recaída/refractaria, en pacientes de menos de 25 años, y también en pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario; mientras que axi-cel (Yescarta) está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario (2-4). Estas aprobaciones se basan en una serie de ensayos clínicos fase 2 que demuestran una tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión superiores a las de los tratamientos existentes.

El tratamiento tiene una efectividad considerable, pero también se asocia a una serie de efectos secundarios (5), entre los que merece la pena descartar los siguientes:

Aplasia de linfocitos B. Dado que los linfocitos B normales también expresan CD19, la eficacia de cualquier CART19 va íntimamente relacionada con la desaparición de los linfocitos B normales, lo que puede provocar una hipogammaglobulinemia grave y requerir tratamiento sustitutivo periódico con inmunoglobulinas.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC). Se produce como consecuencia de la activación brusca de los linfocitos modificados una vez que se encuentran con las células tumorales. Dicho síndrome puede ser grave e incluso mortal, pero afortunadamente ya disponemos un fármaco aprobado para su tratamiento (tocilizumab, un anticuerpo monoclonal frente al receptor de la interleucina-6). Generalmente, el SLC es tanto más grave cuanto mayor es la carga tumoral del paciente en el momento de la infusión. Por otro lado, la presencia de SLC suele asociarse a eficacia de las células CART19.

Neurotoxicidad. No se conoce con detalle la patogenia de la neurotoxicidad asociada al tratamiento con CART19, aunque se ha invocado el papel de citocinas como IL-1, que a su vez son secretadas por monocitos/macrófagos. No existe un tratamiento específico aunque suelen responder a tratamiento con dexametasona.

Citopenias prolongadas. Un pequeño porcentaje de pacientes que han recibido células CART19 desarrollan citopenias graves (sobre todo neutropenia y trombocitopenia) que pueden durar más de tres meses tras la infusión celular. Es difícil atribuir la causa de dichas citopenias a las células CART19, pues la mayoría de los pacientes tratados hasta el momento han recibido múltiples líneas de tratamiento quimio- y/o radioterápico e incluso trasplantes de progenitores hematopoyéticos, pero no se puede descartar algún otro mecanismo inmune. Por este motivo, algunos pacientes han necesitado una infusión de progenitores hematopoyéticos de rescate, sobre todo aquellos que ya habían recibido un trasplante con anterioridad.

Por otro lado, ya empiezan a aparecer recaídas CD19-negativas y CD19-positivas en pacientes tratados con CART19, por lo que existe una intensa investigación mundial para el desarrollo de nuevas aproximaciones para el tratamiento de estos pacientes. Para prevenir las recaídas CD19-negativas se están desarrollando CARTs duales, capaces de reconocer dos antígenos a la vez (p.e. CD19 y CD22). Las recaídas CD19-positivas, por el contrario, suelen acontecer en pacientes que pierden precozmente las células CART19, lo que se está intentando combatir mediante la humanización del fragmento externo (de origen murino), lo que se espera que reduzca la inmunogenicidad de las células CART19.

Finalmente, querría destacar que en la actualidad existe al menos otro CART19 próximo a su autorización (lisa-cel, comercializado por BMS-Celgene) y otros muchos en fase de ensayo clínico. Merecería la pena destacar, por lo avanzado en su desarrollo, varios CART anti-BCMA que se están desarrollando para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (una enfermedad que habitualmente es CD19-negativa pero BCMA-positiva) y un CART anti-CD30 que se está desarrollando para el tratamiento de linfoma de Hodgkin y linfoma T CD30-positivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. June & Sadelain. Chimeric Antigen Receptor Therapy. N Engl J Med. 2018;379:64-73
2. Maude et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018;378:439-448
3. Neelapu et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2017;377:2531-2544
4. Schuster et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019;380:45-56
5. Neelapu et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:47-62



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Avances en Mieloma Múltiple. Situación actual del tratamiento de la Amiloidosis

AMILOIDOSIS AL 2019: DESDE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ A UN TRATAMIENTO EFICAZ.

Isabel Krsnik Castelló

Servicio de Hematología

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad generalmente sistémica de muy baja incidencia producida por el depósito de proteínas en formas de amiloide. Las formas más prevalentes son la amiloidosis AL (amiloidosis de cadenas ligeras) en la que se depositan fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas y la amiloidosis ATTR (depósito de transtiretina). EL diagnóstico es obligado por biopsia.

DATOS HUPH

En nuestro servicio hemos diagnosticado y tratado 85 casos de amiloidosis AL (2005-2018) (45 ♀: 40♂) (edad mediana, 63, rango 39-86). La mayor parte de los enfermos presentaban ECOG avanzado al diagnóstico, afectación cardíaca severa (NTproBNP>8500 pg/ml: 40%) y el motivo del diagnóstico había sido clínica cardiológica. Utilizaré los datos de este grupo para apoyar la presentación.

Diagnóstico

Se debe sospechar una amiloidosis AL en toda GMSI con alguno de los siguientes datos: aumento del NT-proBNP, albuminuria, patrón restrictivo en ecocardiograma, hepatomegalia con aumento de la fosfatasa alcalina o polineuropatía en ausencia de diabetes mellitus.

Las exploraciones complementarias obligadas son las mismas que en el caso del mieloma múltiple. Es imprescindible la evaluación cuidadosa de la posible afectación orgánica (sobre todo cardíaca con ecocardiograma y/o RM, NT-proBNP y troponina). Es recomendable hacer biopsia de MO, y no solo aspirado, y estudio de FISH al igual que en el MM.

La elección del órgano o tejido a biopsiar depende de la experiencia de cada centro y de la afectación orgánica que presente el paciente. La biopsia de MO tiene una rentabilidad del 40% y las biopsia de órganos con datos de afectación clínica, casi 100%. Las biopsias de grasa o encía tienen una rentabilidad baja.

Se debe insistir al patólogo en la realización de inmunohistoquímica del amiloide ya que no es rara la combinación de una GMSI + depósito de TTR en corazón en pacientes de edad avanzada.

Pronóstico

EL sistema de estadiaje más utilizado es el Mayo modificado (NTproBNP>1800 pg/ml, troponina>0.07 ng/ml, diferencia entre CLL involucrada y no involucrada (dCLL) >180 mg/L). Se obtienen 4 grupos con medianas de supervivencia entre 6 y >120 meses.

Otros factores con valor pronóstico pretratamiento son: >10% de CP en MO, FISH con alteraciones (t(11;14), +1q21), insuficiencia renal, afectación >2 órganos y aumento de LDH.

Tanto la calidad como la rapidez de la respuesta al tratamiento mejoran el pronóstico.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



Respuesta al tratamiento

En amiloidosis AL hay que valorar no solo la respuesta hematológica sino la de órganos. Si no hay respuesta hematológica no puede mejorar la afectación de órganos, pero una respuesta hematológica no se sigue inmediatamente de respuesta orgánica. Es necesario un tiempo que es variable según el órgano, el NTproBNP puede mejorar rápidamente pero la proteinuria puede tardar meses.

El grado de respuesta tanto hematológica como orgánica están definidas en los criterios de Comenzo (Leukemia 2012).

Tratamiento

EL tratamiento de un paciente con amiloidosis AL es multidisciplinar y debe incluir 3 aspectos, el tratamiento sintomático, el tratamiento anti-neoplásico y la eliminación del amiloide.

EL tratamiento sintomático es muy variable de un enfermo a otro y puede requerir el concurso de otros especialistas.

EL tratamiento antineoplásico se debe considerar una urgencia (sobre todo si hay afectación cardiaca). Respecto a la duración, cada vez hay más evidencia de que se debe intentar conseguir la mejor respuesta posible valorando tanto la cantidad absoluta de la CLL involucrada (CLLi) como el diferencial (dCLL), el cálculo del ratio carece de valor pronóstico. En casos seleccionados, puede ser de interés medir MRD en MO mediante citometría al final del tratamiento.

La elección de los fármacos se debe ajustar al enfermo, su ECOG, edad, y afectación orgánica. Los enfermos frágiles no candidatos definitivamente a TASPE, pueden beneficiarse de combinaciones tipo melfalán/dexametasona o ciclofosfamida/dexametasona con o sin bortezomib.

Los enfermos candidatos a TASPE deben recibir alguna combinación con bortezomib, evitando melfalán. Al igual que los que inicialmente no son candidatos pero que podrían trasplantarse si mejora su ECOG/afectación cardiaca.

El TASPE, tanto como parte del tratamiento inicial como en diferido, se debe reservar para pacientes en los que no suponga un riesgo vital (edad, ECOG, afectación cardiaca no severa, etc.). Al igual que en el MM; se debe considerar un tratamiento de consolidación. Teniendo en cuenta la efectividad de los nuevos fármacos anti-mieloma, cada vez está menos justificado proceder a TASPE en directo.

Si no se obtiene una respuesta hematológica precoz y de calidad, se debe plantear con prontitud cambiar los fármacos usados teniendo en cuenta las toxicidades propias de cada uno. Hay experiencia publicada con nuevos IP, IMiDs y daratumumab con resultados excelentes.

Así mismo, se debe valorar según edad y afectación, la conveniencia de reanudar tratamiento en el caso de que reaparezca enfermedad hematológica sobre todo en los casos de afectación cardiaca.

Respecto a los fármacos anti-amiloide existen 3 monoclonales en desarrollo, 2 de los cuáles han visto interrumpido el mismo por falta de eficacia o toxicidad. La utilización de doxiciclina, antibiótico con analogía estructural con las antraciclina puede inhibir la formación de amiloide y se debe considerar su uso durante el tratamiento de inducción.

Puntos imprescindibles en el manejo de la amiloidosis AL

- Diagnóstico precoz correcto
- Valoración cuidadosa de órganos afectados
- Tratamiento ajustado al enfermo
- Tratamiento lo más efectivo posible (inicial y recaídas)



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



BIBLIOGRAFÍA

1. Merlini, G. Ham-Wasserman lecture, Hematology, 2017.
2. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 update on diagnosis, prognosis and treatment. *AM J Hematol* 2018; 93(9): 1169-118.
3. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J et al. *Br J Haematol*. 2015 Jan;168(2):207-18
4. Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012; 30: 989-995.
5. Palladini, G., Dispenzieri, A., Gertz, M.A., et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4541-4549.
6. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012; 26: 2317-2325.
7. Manwani R, Foard D, Mahmood S et al. Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2018 Apr;103(4):e165-e168.
8. Kastiris E, Kostopoulos IV, Terpos E et al. Evaluation of minimal residual disease using next-generation flow cytometry in patients with AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2018 May 24;8(5):46.
9. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung et al: Optimizing deep response assessment for AL amyloidosis using involved free light chain level at end of therapy: failure of the serum free light chain ratio. *Leukemia* Sept 2018 (E-pub ahead of print)
10. Varga, Lentzsch S, Comenzo RL. Beyond NEOD001 for Systemic Light-chain Amyloidosis, *Blood online* Sept 2018.
11. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*. 2011 Oct20;118(16):4346-52.
12. D'Souza A; Dispenzieri A, Wlrc B et al. Improved outcomes after ASCT for light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3741-3749.
13. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 465-470.
14. Palladini G, Milani P, Foli A et al: A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2017; 129 (15): 2120-2123.
15. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6):1031-7.
16. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119(19):4391-4.
17. Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012; 119(19):4387-90.
18. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P et al :A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015 Jul 30;126(5):612-5.
19. Palladini G, Mllani, Foli et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia*. 2014 Dec;28(12):2311-6
20. Kastiris EA, Leleu X, Arnulf B. A randomized Phase III Trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) Versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients with AL Amyloidosis. *Blood* 128: 646 (abstract).
21. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood*. 2017 Aug 17;130(7):900-902.
22. Milani P, Schönland S, Merlini G et al: Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. *Blood* 2018 132:1988-1991
23. Santhorawala V, Palladini G, Kukreti V et al A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood* 2017; 130: 597-605.
24. Cohen AD; Landau H, Scott EC et al. Safety and efficacy of carfilzomib in previously treated systemic light chain amyloidosis. *Blood* 2016; 128: 645.
25. Palladini G, Milani P, Foli A A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2017; 129: 2120-2123.
26. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017; 7(3): e546.





NUEVAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MM EN RECAÍDA O REFRACTARIO. ALGORITMO TERAPÉUTICO

M^a Belén Iñigo Rodríguez
 Servicio de Hematología y Hemoterapia
 Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal, medible en suero y/o orina. Se caracteriza clínicamente por la presencia de anemia, insuficiencia renal, lesiones óseas y aumento de la predisposición a infecciones. Supone la segunda neoplasia hematológica más frecuente. A pesar de los avances en el tratamiento del mieloma, la recaída de la enfermedad es común incluso después de lograr una remisión completa (RC) estricta. Además, el MM en recaída adquiere mutaciones adicionales que hacen que la enfermedad sea más resistente en fase avanzada que al diagnóstico, lo que lleva a duraciones de remisión o respuesta cada vez más cortas a cada terapia de rescate, y al desarrollo final de un MM refractario (RRMM).

TRATAMIENTO DEL MIELOMA EN RECAÍDA

En las últimas décadas, el pronóstico del MM ha mejorado, debido fundamentalmente a la introducción de los fármacos inmunomoduladores (IMiDs) e inhibidores del proteosoma (PIs). El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) sigue siendo el *“gold estándar”* del tratamiento en el paciente joven, con una inducción basada en la combinación de IPs (Bortezomib) con IMiDs (Talidomida o Lenalidomida) y corticoides (Dexametasona).

Con respecto a los pacientes de edad avanzada, los nuevos fármacos talidomida, bortezomib y lenalidomida se han asociado con MP (MPT, MPV y MPR) o con dosis bajas de dexametasona (Rd), lo que resulta en una supervivencia libre de progresión (SLP) superior en casi todos los estudios y en una prolongación significativa de la supervivencia general (SG) en algunos de ellos. El tratamiento administrado en primera línea va a influir en el tratamiento que vayamos a utilizar en líneas más avanzadas.

Al tratarse de una enfermedad progresiva y en la mayoría de los casos incurable, el objetivo del tratamiento de segunda línea debe ser el mismo que se plantea con el tratamiento de primera línea, conseguir unas respuestas lo más profundas y duraderas posibles, extendiendo el tiempo hasta la progresión.

Está indicado en tratamiento del mieloma en recaída cuando se produce una recaída clínica (aparición de síntomas CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas) o cuando hay un aumento significativo de la paraproteína, es decir, duplicación del componente monoclonal (CM) en dos mediciones consecutivas separadas dos meses, con un aumento en los niveles absolutos del CM de > 1 g/dl en suero o más de 500 mg en orina de 24 horas, o un aumento > 20 mg/dl de la cadena ligera libre en suero implicada (con un ratio de cadenas ligeras libres alterado). También se aconseja un tratamiento precoz en la recaída, tratar la recaída biológica asintomática, en pacientes con enfermedad agresiva en el momento del diagnóstico, con alteraciones citogenéticas de alto riesgo (t(4;14) o del17p), o cuando con el tratamiento previo se ha obtenido una respuesta subóptima y un intervalo libre de tratamiento corto. El tratamiento puede retrasarse de manera segura en pacientes con recaída serológica asintomática, particularmente en aquellos con estadio I / II en el momento del diagnóstico y recaídas de RC.

El tratamiento del MM en recaída requiere una evaluación cuidadosa de los resultados obtenidos con el tratamiento previo en términos de eficacia, las toxicidades asociadas a dicho tratamiento, así como una evaluación de los factores pronósticos y condiciones del paciente (Tabla 1). Debemos utilizar las opciones terapéuticas que estén a nuestro alcance para conseguir la mejor respuesta posible, siempre y cuando sea con una toxicidad aceptable, controlable y preservando la calidad de vida del paciente.



Tabla 1. Consideraciones generales en mieloma en recaída

Variable	Consideraciones
Tratamiento inicial	Con nuevos agentes? TASPE?
Profundidad y duración de la respuesta	RP, MBRP, RC? >6 m, > 1 año?
Toxicidades previas	Mielosupresión Neuropatía periférica
Tipo de recaída	Agresiva Indolente
Edad y ECOG	Paciente mayor Frágil

Fuente. Bladé J, Rosiñol L, Fernández de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. Blood. 2015;125(10):1532-1540.

NUEVOS FÁRMACOS EN EL MM EN RECAÍDA

En los últimos 4 años en nuestro medio, múltiples fármacos han sido aprobados para el tratamiento del mieloma en recaída, incluyendo pomalidomida, carfilzomib, daratumumab, ixazomib, elotuzumab o panobinostat, basándose en resultados positivos de ensayos clínicos (EC) fase 3 de alta calidad. En ellos se ha comparado una combinación de tratamiento con el fármaco a estudio frente a un esquema de tratamiento estándar de la recaída en MM, generalmente Lenalidomida con Dexametasona o Bortezomib con Dexametasona. El objetivo principal de estos estudios era en la mayoría de ellos la SLP, siendo objetivos secundarios la SG y la tasa de respuestas.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de los estudios más relevantes de MM en recaída, así como las actualizaciones de los mismos y otras novedades. La SLP puede ser muy diferente de unos estudios a otros, cuidado, porque los estudios no son comparables entre sí, debido a las diferencias en el diseño de cada uno de ellos así como en las poblaciones incluidas. Por ejemplo, la mayoría de los EC, incluidos ASPIRE (Carfilzomib+Rd), TOURMALINE (Ixazomib+Rd), CASTOR (Daratumumab+Vd), POLLUX (Daratumumab+Rd) y ELOQUENT-2 (Elotuzumab+Rd), se realizaron en un estado precoz de recaída, cuando el número medio de líneas previas de tratamiento se limitó a una o dos solamente, y pocos pacientes fueron refractarios a su último régimen de tratamiento o doble refractarios a bortezomib y a lenalidomida. Por el contrario, en los estudios MM-003 (Pomalidomida), GEN501 (Daratumumab) y SIRIUS (Daratumumab), los pacientes tenían una mediana de 4 a 5 líneas previas de tratamiento, incluyendo >80% de pacientes refractarios a su último régimen y tres cuartos refractarios tanto a bortezomib como a lenalidomida.

CONCLUSIONES

Varios ensayos clínicos han mostrado la eficacia de IPs e IMIDs de nueva generación y de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del mieloma en recaída, prolongando significativamente la SLP respecto a esquemas de tratamiento previos. La decisión de elegir uno u otro la basaremos en el estado de exposición y/o refractariedad a Bortezomib o Lenalidomida en la primera línea, así como las características del paciente, estado general y comorbilidades.



MADRID
13, 14 y 15 MARZO 2019



Tabla 2. Esquemas de tratamiento para el MM en recaída

EC	Fase	Fármaco	ECR	RR/ >RC/ > MBRP brazo intervención	Mediana SLP (m) HR	Mediana SG (m)	Mediana líneas previas	Refractario última línea	Refractario Bort y Len	Observaciones
SIRIUS	2	Dara	No	29.2/ 2.8/ 12.2%	3.7 m	17.5 m; 64% a 12 m	5	97%	95%	MM refractario
GEN501	2	Dara	No	36/ 5/ 10%	5.6 m	77% a 12 m	4	80%	64%	MM refractario
MM003	3	Poma	PomDex vs HD-Dex	31/ 1/ 5%	3.8 vs 1.9m HR 0.48	11.9 vs 7.8 m HR 0.74	95% ≥ 3	82%	75 / 74%	MM refractario
CASTOR	3	Dara	DVd vs Vd	83/ 19/ 59%	NA vs 7.2 m HR 0.39	NA en ambos brazos	2	30%	No	Excluidos refractarios a IP
POLLUX	3	Dara	DRd vs Rd	93/ 43.1/ 75.8%	NA vs 18.4 m HR 0.37	NA en ambos brazos	1	28 / 26.9%	No	Excluidos refractarios a Len
ELOQUENT2	3	Elotuz	EloRd vs Rd	79/ 7/ 33%	19.4 vs 14.9 m HR 0.70	43.7 vs 39.6 m HR 0.77	2	35%	No	21% refractarios a Bortez
ASPIRE	3	Carfilz	KRd vs Rd	87/ 17.7/ 70%	26.3 vs 17.6 m HR 0.69	NA en ambos HR 0.79	2	No	No	EMR 22.4% vs 4.6%
ENDEAVOR	3	Carfilz	Kd vs Vd	77/ 11/ 42%	18.7 vs 9.4 HR 0.53	47.6 vs 40 HR 0.79	2	No	No	Excluidos refractarios a Bortez
TOURMALINE3		Ixazom	IRd vs Rd	78/ 12/ 36%	20.6 vs 14.7 HR 0.74	NA en ambos brazos	90%≥ de 2 líneas	11%	No	Excluidos refractarios a Bortez y Len

Fuente. Chim CS, Kumar SK et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* 2018;32:252-262.

EC: ensayo clínico; ECR: ensayo clínico randomizado; RR: respuestas; ND: no disponible; NA: no alcanzada; EMR: enfermedad mínima residual; HR: hazard ratio; HD-Dex: dosis altas de Dexametasona; DVd: Daratumumab+Bortezomib+Dexametasona; DRd: Daratumumab+Lenalidomida+Dexametasona; EloRd: Elotumumab+Lenalidomida+Dexametasona; KRd: Carfilzomib+Lenalidomida+Dexametasona; IRd: Ixazomib+Lenalidomida+Dexametasona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chim CS, Kumar SK et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* 2018;32:252-262.
2. Bladé J, Rosiñol L, Fernández de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. *Blood*. 2015;125(10):1532-1540.
3. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ. Daratumumab monotherapy in patients with treatment refractory multiple

myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551-1560.

4. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1055-1066.

XIV

CONGRESO ANUAL AMHH

ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 754–766.

6. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319–1331.

7. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373: 621–631.

8. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372: 142–152.

9. Moreau P, Masszi T, Grzasko Net al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1621–1634.

10. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27-38.