

Enfermedades Oncohematológicas Prevalentes en el Paciente Adulto

Clínica y tratamiento

*Dra. Marta Zerga
melizerga@hotmail.com*

*Ex Directora del Área Médica del Instituto de Oncología
“Angel H Roffo”. UBA
Médica de Planta del Hospital Alemán*



HOSPITAL ACREDITADO
JOINT COMMISSION
INTERNATIONAL

Objetivos educativos

Conocer la prevalencia de las diversas enfermedades oncohematológicas en el adulto.

Reconocer la forma de presentación, el cuadro clínico y los factores pronósticos de las mismas.

Conocer los avances terapéuticos actuales disponibles en nuestro medio de las diversas entidades.

Qué tan frecuentes son las patologías oncohematológicas en la población adulta?

<i>Categoría</i>	<i>Entidad</i>	<i>Incidencia</i>
<i>Linfomas</i>	<i>LNH B (85 %)</i>	<i>19 casos c/100.000/año</i>
	<i>LNH T (15 %)</i>	
	<i>Linfoma Hodgkin</i>	<i>2.6 casos c/100.000/año</i>
<i>Mieloma múltiple</i>		<i>7.1 casos c/100.000/año</i>
<i>Leucemia linfática crónica B</i>		<i>4.7 casos c/100.000/año</i>
<i>Leucemia mieloide crónica</i>		<i>1.9 casos c/100.000/año</i>
<i>Leucemias agudas</i>	<i>Mieloblástica</i>	<i>4.1 casos c/100.000/año</i>
	<i>Linfoblástica</i>	<i>1.8 casos c/100.000/año</i>
<i>Síndromes mielodisplásicos</i>		
<i>Síndromes mieloproliferativos crónicos Phi negativos</i>	<i>Policitemia Vera</i>	
	<i>Trombocitemia esencial</i>	
	<i>Mielofibrosis pirmaria</i>	

Fuente: SEER 2022

Agenda

LNH-B

Linfoma
Hodgkin

Mieloma
Múltiple

LLA

SMD
LMA

LNH-T

Leucemia linfática crónica

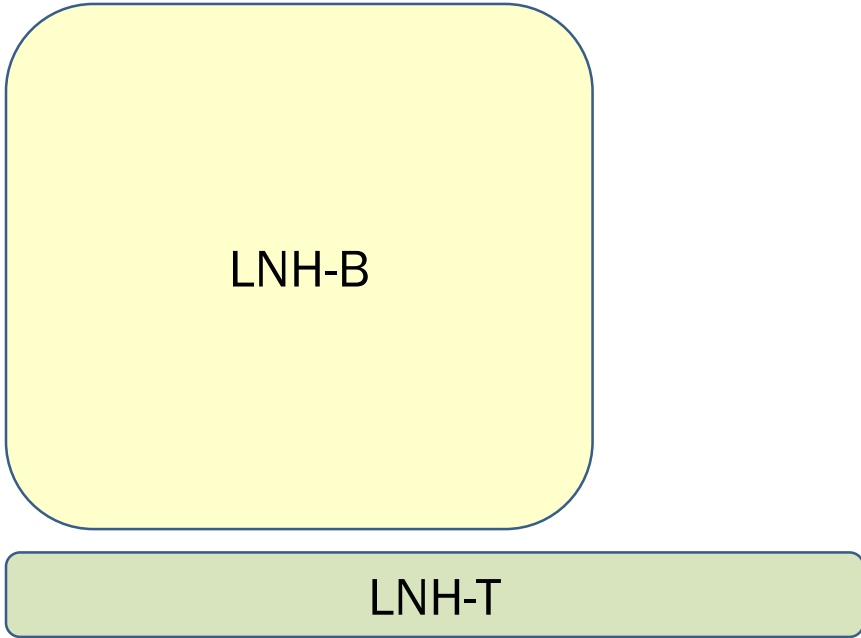
LMC
(Phi+)

PV

TE

MM
M

Agenda



LNH-B

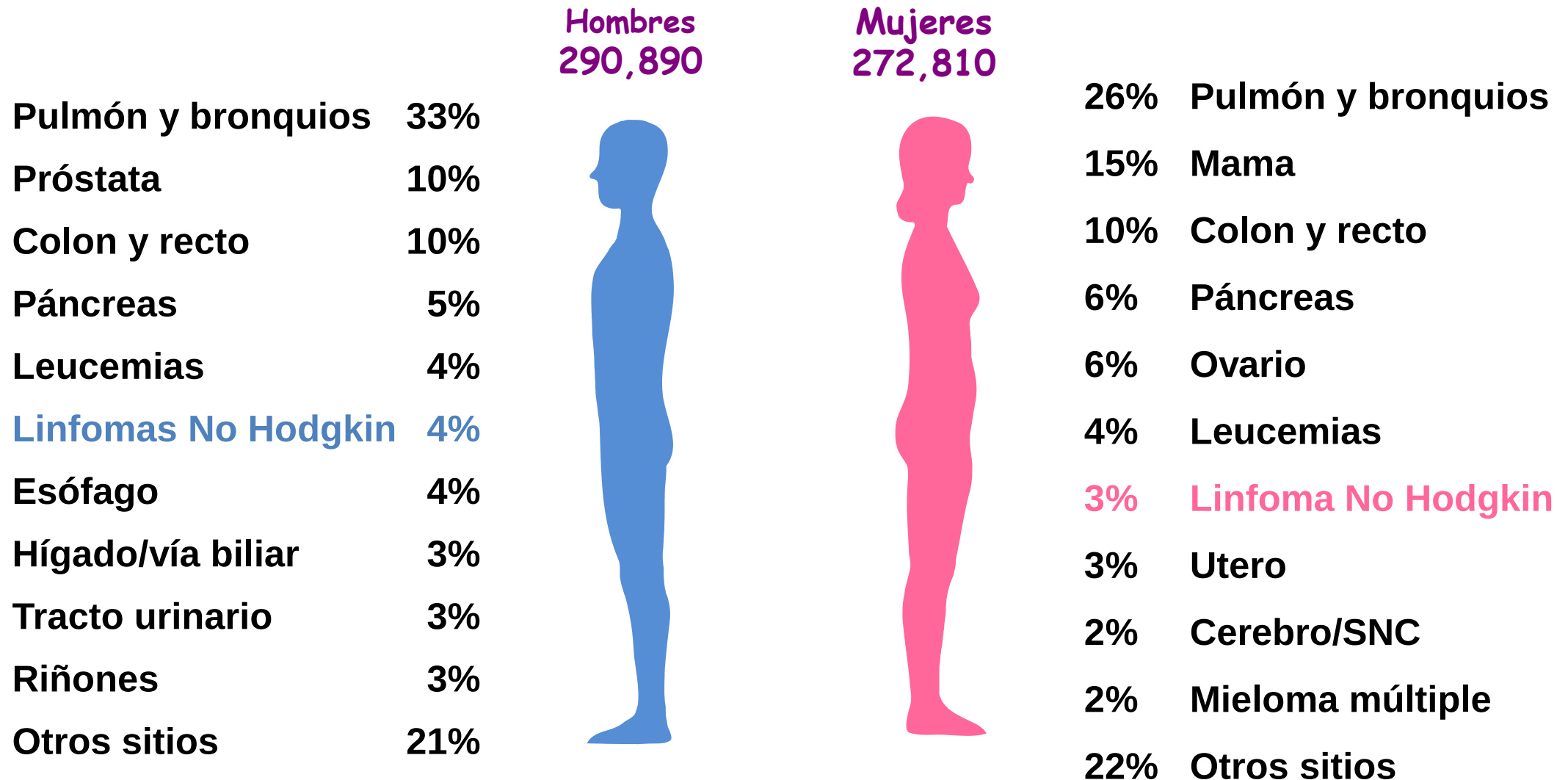
LNH-T

Linfomas no Hodgkin

Definición

- *Tumores de los ganglios linfáticos, o de otras estructuras linfoideas, que se caracterizan por la proliferación neoplásica de linfocitos en grados diversos de maduración.*
- *Son neoplasias del sistema inmune B ó T.*

Causas de muerte por cáncer en los EEUU



Linfomas no Hodgkin

Patogenia

Mecanismos de linfomagénesis

- *Acumulación de alteraciones genéticas en el genoma tumoral.*
- *Infección del clon tumoral por virus oncogénicos (VEB, herpes 8, HTLV 1).*
- *Estimulación y selección de células tumorales por antígenos.*
- *Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas (HIV, post-trasplante).*

Cuándo pensar en un linfoma?

- *Agrandamiento ganglionar.*
- *Hepatoesplenomegalia.*
- *Síntomas:*
 - *Astenia, adinamia.*
 - *Disnea.*
 - *Síndrome febril prolongado (vespertino).*
 - *Sudoración profusa.*
 - *Pérdida de peso (más del 10 %).*
 - *Prurito.*
 - *Sínd de impregnación neoplásica.*
 - *Dolor óseo.*
- *Leucocitosis con linfocitosis.*

Cuándo pensar en un linfoma?

- *Agrandamiento ganglionar.*
- *Hepatoesplenomegalia.*
- *Síntomas:*
 - *Astenia, adinamia.*
 - *Disnea.*
 - ***Síndrome febril prolongado (vespertino).***
 - ***Sudoración profusa.***
 - ***Pérdida de peso (más del 10 %).***
 - *Prurito.*
 - *Sínd de impregnación neoplásica.*
 - *Dolor óseo.*
- *Leucocitosis con linfocitosis.*

Síntomas B



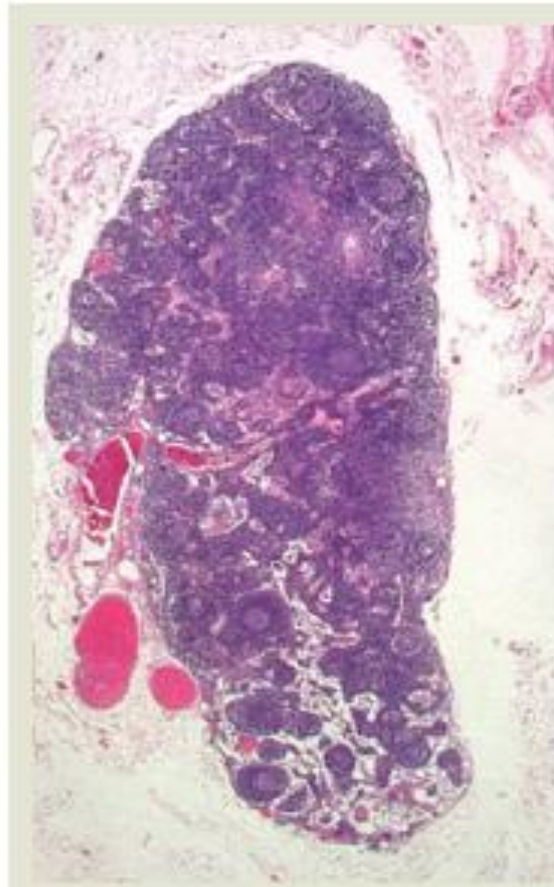
- ***Síndrome febril prolongado (vespertino).***
- ***Sudoración profusa.***
- ***Pérdida de peso (más del 10 %).***
- *Prurito.*
- *Sínd de impregnación neoplásica.*
- *Dolor óseo.*

Linfomas no Hodgkin

Diagnóstico

- *Anatomía patológica (ganglio, MO, tej. extranodal).*
 - *Estudio AP convencional.*
 - *Inmunohistoquímica.*
- *Citometría de flujo.*
- *Estudios citogenéticos (bandeo G y FISH).*
- *Biología molecular (PCR).*
- *NGS (por ahora sólo en el marco de protocolos de investigación).*

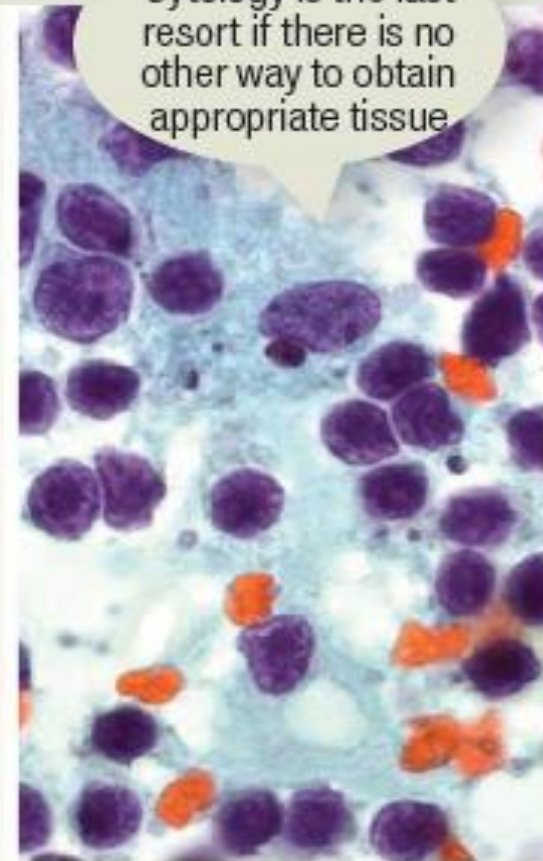
Biopsia excisional siempre que sea posible!



Excisional biopsy



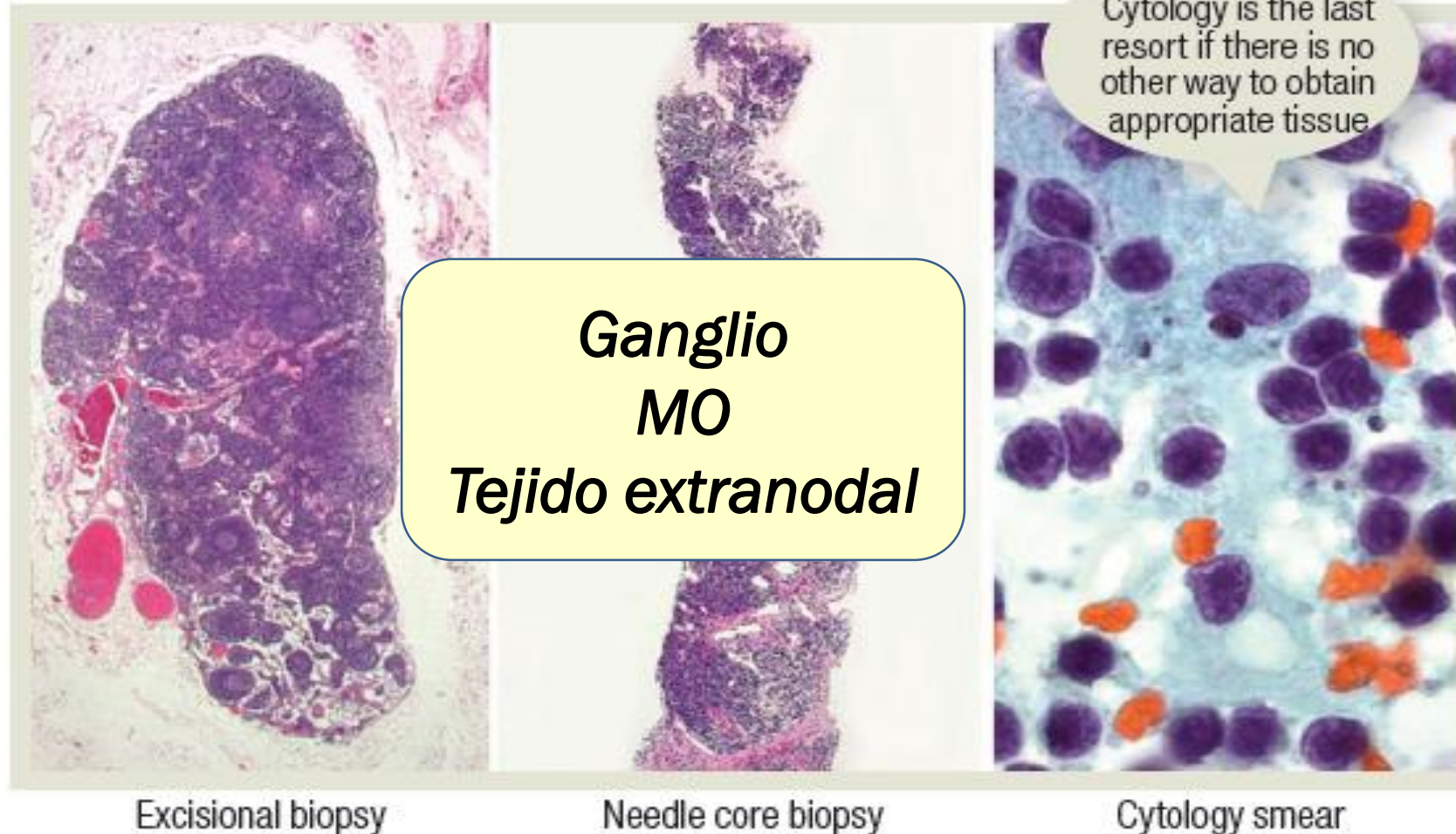
Needle core biopsy



Cytology is the last resort if there is no other way to obtain appropriate tissue

Cytology smear

Biopsia excisional siempre que sea posible!



Biopsia excisional siempre que sea posible!



Linfomas

Estadificación

- *Interrogatorio (sínt. B).*
- *Examen físico.*
- *Laboratorio.*
 - *Hemograma, función renal, hepatograma, VSG, LDH, Beta 2 micro, proteinograma, serologías (HIV, hepatitis B y C).*
- *Rx de Tórax.*
- *PET/Tc (TAC T-A-P si PET no estuviera disponible).*
- *PAMO y PBMO (puede no ser necesario en situaciones particulares).*
- *Fracción de eyección VI.*
- *Funcional respiratorio (a veces).*
- *Test de embarazo. Discutir aspectos vinculados con la fertilidad!*

Linfomas

Estadificación (Ann Arbor/Costwolds)

Estadio	Descripción
<i>I</i>	<i>Un solo territorio ganglionar o un solo sitio EN (IE).</i>
<i>II</i>	<i>Dos o más territorios ganglionares a un mismo lado del diafragma, o compromiso localizado de un sitio EN único junto con sus ganglios regionales (con o sin compromiso de otras regiones ganglionares del mismo lado del diafragma).</i>
<i>III</i>	<i>Dos o más territorios ganglionares ubicados a ambos lados del diafragma.</i>
<i>IV</i>	<i>Compromiso diseminado, de uno o más sitios EN o compromiso EN aislado con compromiso ganglionar no regional.</i>

E: localización EN contigua a masa ganglionar comprometida.

X: localización abultada.(cualquier masa igual o mayor de 10 cm).

A: sin síntomas sistémicos.

B: con síntomas sistémicos.







Clasificación histopatológica

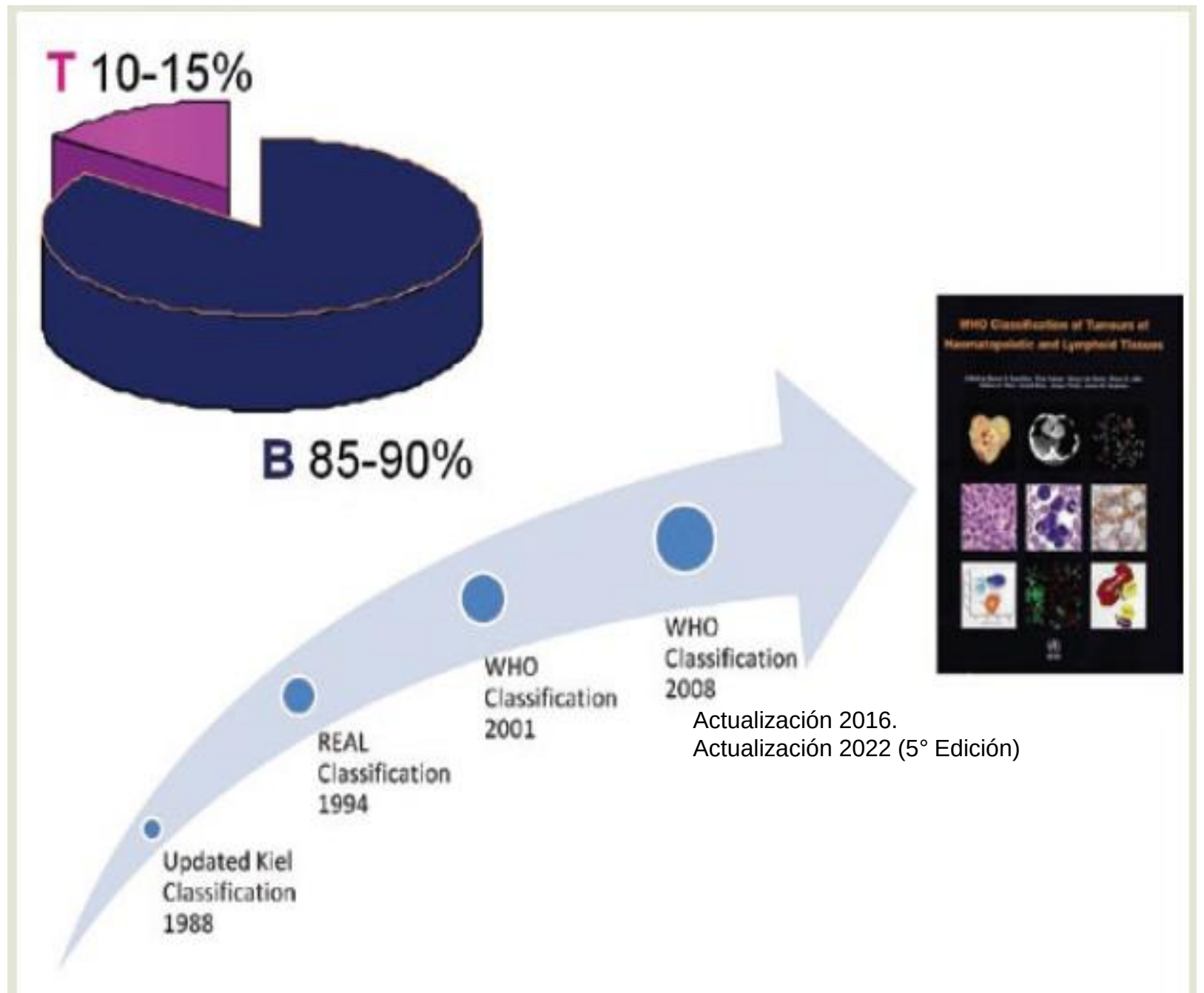


TABLE 4. WHO classification of the mature B-cell, T-cell, and NK-cell neoplasms (2008)

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
 B-cell prolymphocytic leukemia
 Splenic marginal zone lymphoma
 Hairy cell leukemia
 Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable*
 Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*
 Hairy cell leukemia-variant*
 Lymphoplasmacytic lymphoma
 Waldenström macroglobulinemia
 Heavy chain diseases
 Alpha heavy chain disease
 Gamma heavy chain disease
 Mu heavy chain disease
 Plasma cell myeloma
 Solitary plasmacytoma of bone
 Extramedullary plasmacytoma
 Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
 Nodal marginal zone lymphoma
 Pediatric nodal marginal zone lymphoma*
 Follicular lymphoma
 Pediatric follicular lymphoma*
 Primary cutaneous follicle center lymphoma
 Mantle cell lymphoma
 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
 T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
 Primary DLBCL of the CNS
 Primary cutaneous DLBCL, leg type
 EBV⁺ DLBCL of the elderly*
 DLBCL associated with chronic inflammation
 Lymphomatoid granulomatosis
 Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
 Intravascular large B-cell lymphoma
 ALK⁺ large B-cell lymphoma
 Plasmablastic lymphoma
 Large B-cell lymphoma arising in HHV-8-associated multicentric Castleman disease
 Primary effusion lymphoma
 Burkitt lymphoma
 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma
 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia
 T-cell large granular lymphocytic leukemia
 Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells*
 Aggressive NK cell leukemia
 Systemic EBV⁺ T-cell lymphoproliferative disease of childhood
 Hydroa vacciniforme-like lymphoma
 Adult T-cell leukemia/lymphoma
 Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
 Enteropathy-associated T-cell lymphoma
 Hepatosplenic T-cell lymphoma
 Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 Mycosis fungoides
 Sézary syndrome
 Primary cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
 Lymphomatoid papulosis
 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
 Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
 Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*
 Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoma*
 Peripheral T-cell lymphoma, NOS
 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
 Anaplastic large cell lymphoma, ALK⁺
 Anaplastic large cell lymphoma, ALK⁻*

Hodgkin lymphoma

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma
 Classical Hodgkin lymphoma
 Nodular sclerosis classical
 Hodgkin lymphoma
 Lymphocyte-rich classical
 Hodgkin lymphoma
 Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
 Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD)

Early lesions
 Plasmacytic hyperplasia
 Infectious mononucleosis-like PTLD
 Polymorphic PTLD
 Monomorphic PTLD (B-and T/NK-cell types)[†]
 Classical Hodgkin lymphoma type PTLD[†]

*Provisional entities for which the WHO Working Group felt there was insufficient evidence to recognize as distinct diseases at this time.

[†]These lesions are classified according to the leukemia or lymphoma to which they correspond.

Linfomas No Hodgkin

Clasificación AP

	<i>Linfomas B</i>	<i>Linfomas T</i>
<i>Incidencia</i>	85 a 90 %	10 a 15 %

Linfomas No Hodgkin

Clasificación AP

	<i>Linfomas B</i>	<i>Linfomas T</i>
<i>Incidencia</i>	85 a 90 %	10 a 15 %
<i>Bajo grado o indolentes</i>		
<i>Agresivos</i>		
<i>Muy agresivos (tipo LA)</i>		

Linfomas No Hodgkin

Clasificación AP

	<i>Linfomas B</i>	<i>Linfomas T</i>
<i>Incidencia</i>	85 a 90 %	10 a 15 %
<i>Bajo grado o indolentes</i>	<i>Linfomas Foliculares (Linfoma del manto)</i>	
<i>Agresivos</i>		
<i>Muy agresivos (tipo LA)</i>		

Linfomas No Hodgkin

Clasificación AP

	<i>Linfomas B</i>	<i>Linfomas T</i>
<i>Incidencia</i>	85 a 90 %	10 a 15 %
<i>Bajo grado o indolentes</i>	<i>Linfomas Foliculares (Linfoma del manto)</i>	
<i>Agresivos</i>	<i>Difuso células grandes</i>	
<i>Muy agresivos (tipo LA)</i>		

Linfomas No Hodgkin

Clasificación AP

	<i>Linfomas B</i>	<i>Linfomas T</i>
<i>Incidencia</i>	85 a 90 %	10 a 15 %
<i>Bajo grado o indolentes</i>	<i>Linfomas Foliculares (Linfoma del manto)</i>	
<i>Agresivos</i>	<i>Difuso células grandes</i>	
<i>Muy agresivos (tipo LA)</i>	<i>Linfoma Burkitt</i>	

Linfomas No Hodgkin

Clasificación AP

	<i>Linfomas B</i>	<i>Linfomas T</i>
<i>Incidencia</i>	85 a 90 %	10 a 15 %
<i>Bajo grado o indolentes</i>	<i>Linfomas Foliculares (Linfoma del manto)</i>	<i>Micosis fungoides</i>
<i>Agresivos</i>	<i>Difuso células grandes</i>	
<i>Muy agresivos (tipo LA)</i>	<i>Linfoma Burkitt</i>	

Linfomas No Hodgkin

Clasificación AP

	<i>Linfomas B</i>	<i>Linfomas T</i>
<i>Incidencia</i>	85 a 90 %	10 a 15 %
<i>Bajo grado o indolentes</i>	<i>Linfomas Foliculares (Linfoma del manto)</i>	<i>Micosis fungoides</i>
<i>Agresivos</i>	<i>Difuso células grandes</i>	<i>Resto de LNH T</i>
<i>Muy agresivos (tipo LA)</i>	<i>Linfoma Burkitt</i>	

Linfomas No Hodgkin

Clasificación AP

	<i>Linfomas B</i>	<i>Linfomas T</i>
<i>Incidencia</i>	85 a 90 %	10 a 15 %
<i>Bajo grado o indolentes</i>	<i>Linfomas Foliculares (Linfoma del manto)</i>	<i>Micosis fungoides</i>
<i>Agresivos</i>	<i>Difuso células grandes</i>	<i>Resto de LNH T</i>
<i>Muy agresivos (tipo LA)</i>	<i>Linfoma Burkitt</i>	<i>Linfoblástico T</i>

Linfomas No Hodgkin B

Linfomas no Hodgkin B

INDOLENTES

- *Crecimiento lento.*
- *Desarrollo retardado de los síntomas.*
- *Recaídas frecuentes.*
- *El pronóstico empeora en cada recaída.*
- *Desarrollan refractariedad a la QT.*
- *Posibilidad de transformación.*

Linfomas no Hodgkin B

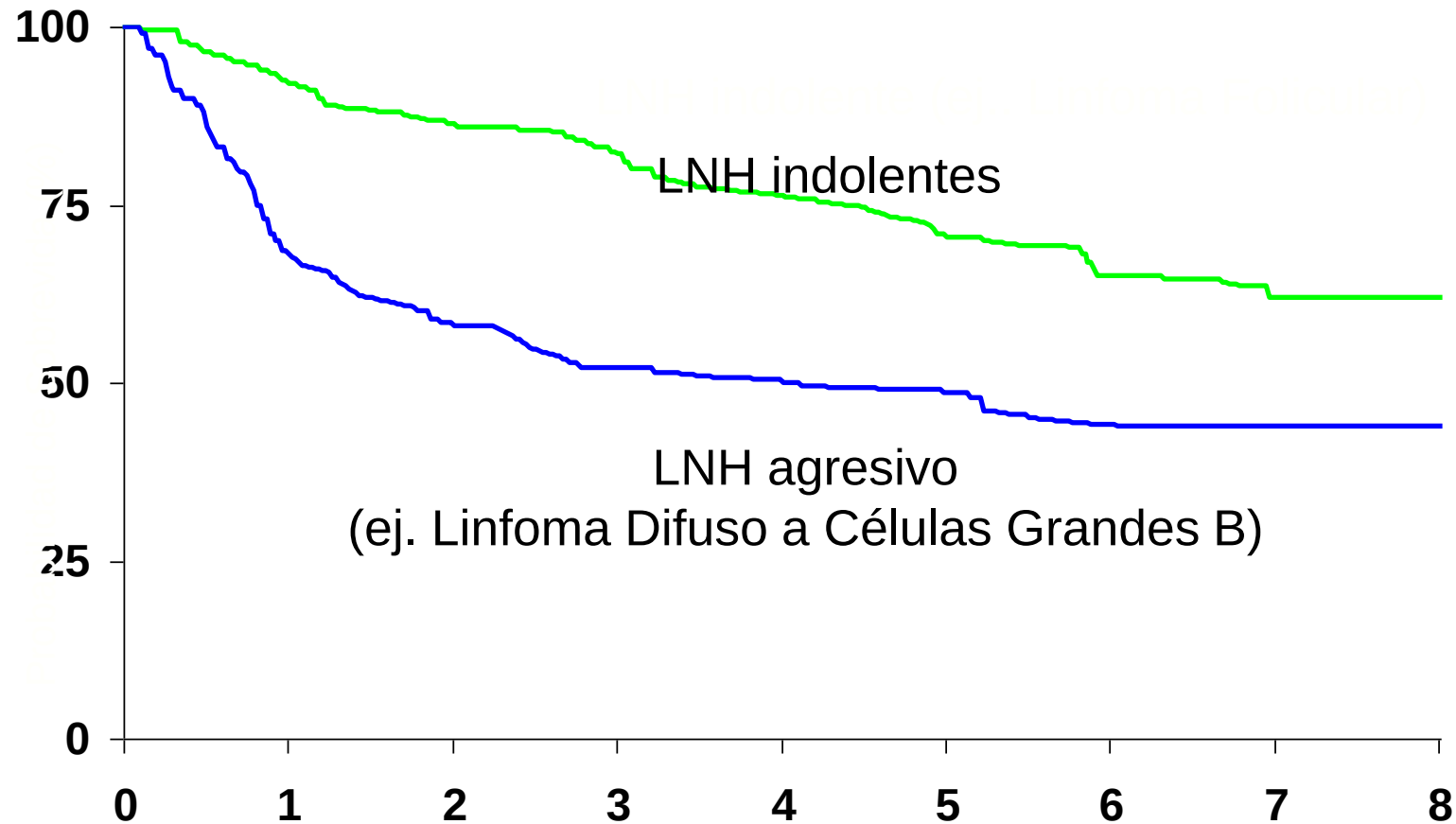
INDOLENTES

- *Crecimiento lento.*
- *Desarrollo retardado de los síntomas.*
- *Recaídas frecuentes.*
- *El pronóstico empeora en cada recaída.*
- *Desarrollan refractariedad a la QT.*
- *Posibilidad de transformación.*

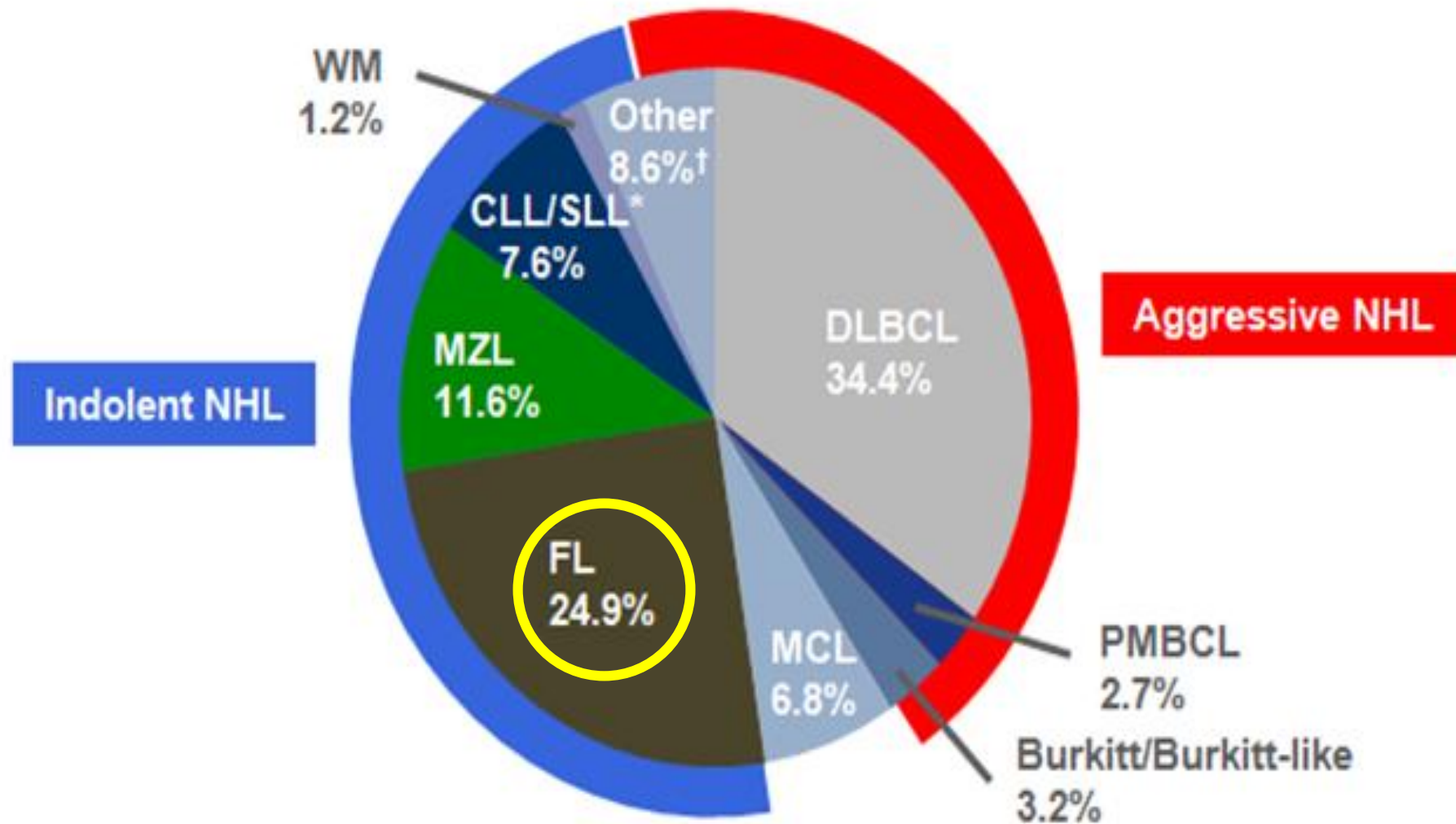
AGRESIVOS

- *Crecimiento rápido.*
- *Desarrollo veloz de los síntomas.*
- *Más quimiosensibles.*
- *Potencialmente curables especialmente en estadios iniciales.*

Sobrevida de los LNH indolentes y agresivos



Linfomas no Hodgkin B



Linfomas foliculares

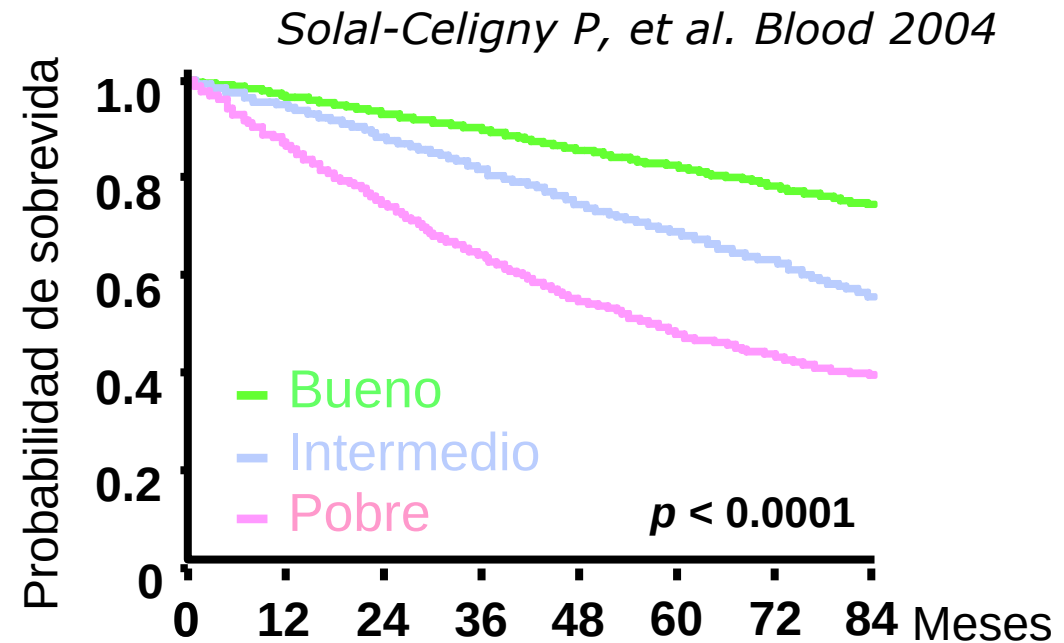
Qué nos muestra la clínica?

- *20-25 % de LNH (2° subtipo AP).*
- *40 a 70 años (mediana de edad 60 años).*
- *H/F 1:1.*
- *Origen en LB del centro germinal.*
- *Ganglios (80 %), bazo, MO (50 %), SP.*
- *Infrecuente compromiso EN.*
- *Predominio de estadios III y IV (70 %).*

LNH foliculares

FLIPI

- Regiones nodales > 4
- LDH alta
- Edad > 60
- Estadio III/IV
- Hemoglobina < 12 g/dl

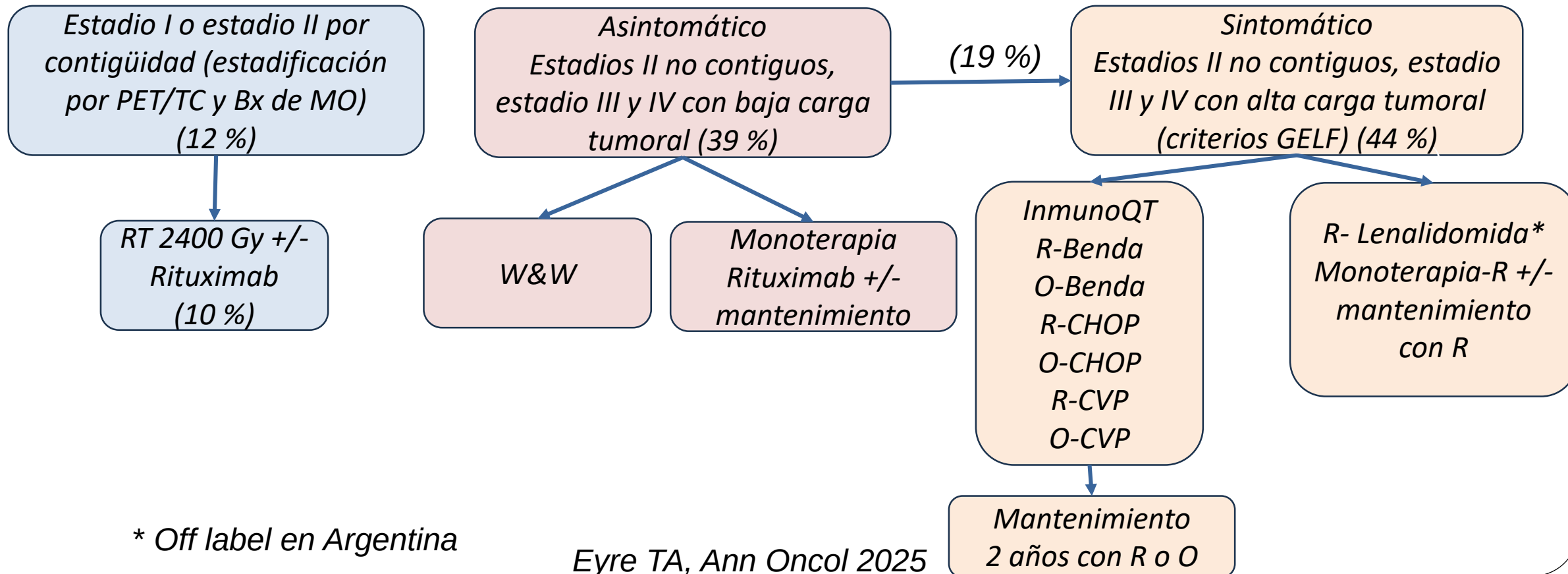


Grupo de riesgo	Factores (n)	Pacientes (%)	SG a 5 años	SG a 10 años
Bajo	0–1	36	90.6 %	70.7 %
Intermedio	2	37	77.8 %	50.9 %
Alto	3–5	27	52.5 %	35.5 %

LF de reciente diagnóstico

Guías ESMO 2025

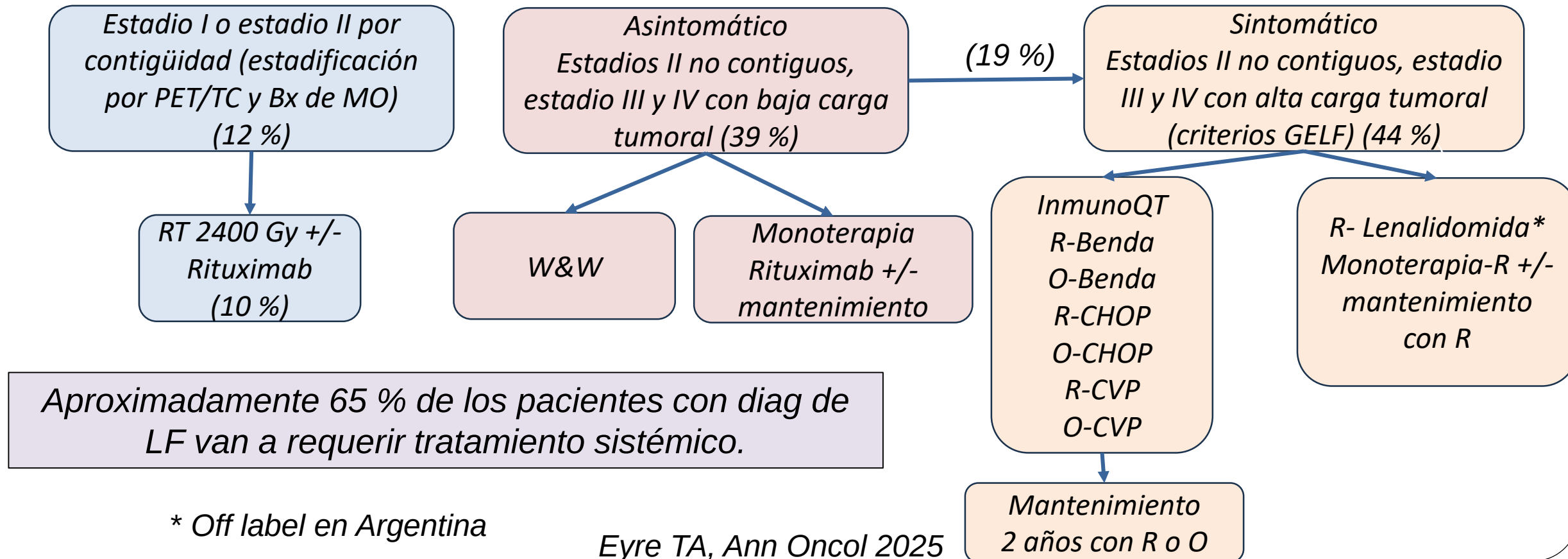
Linfoma Folicular de reciente diagnóstico



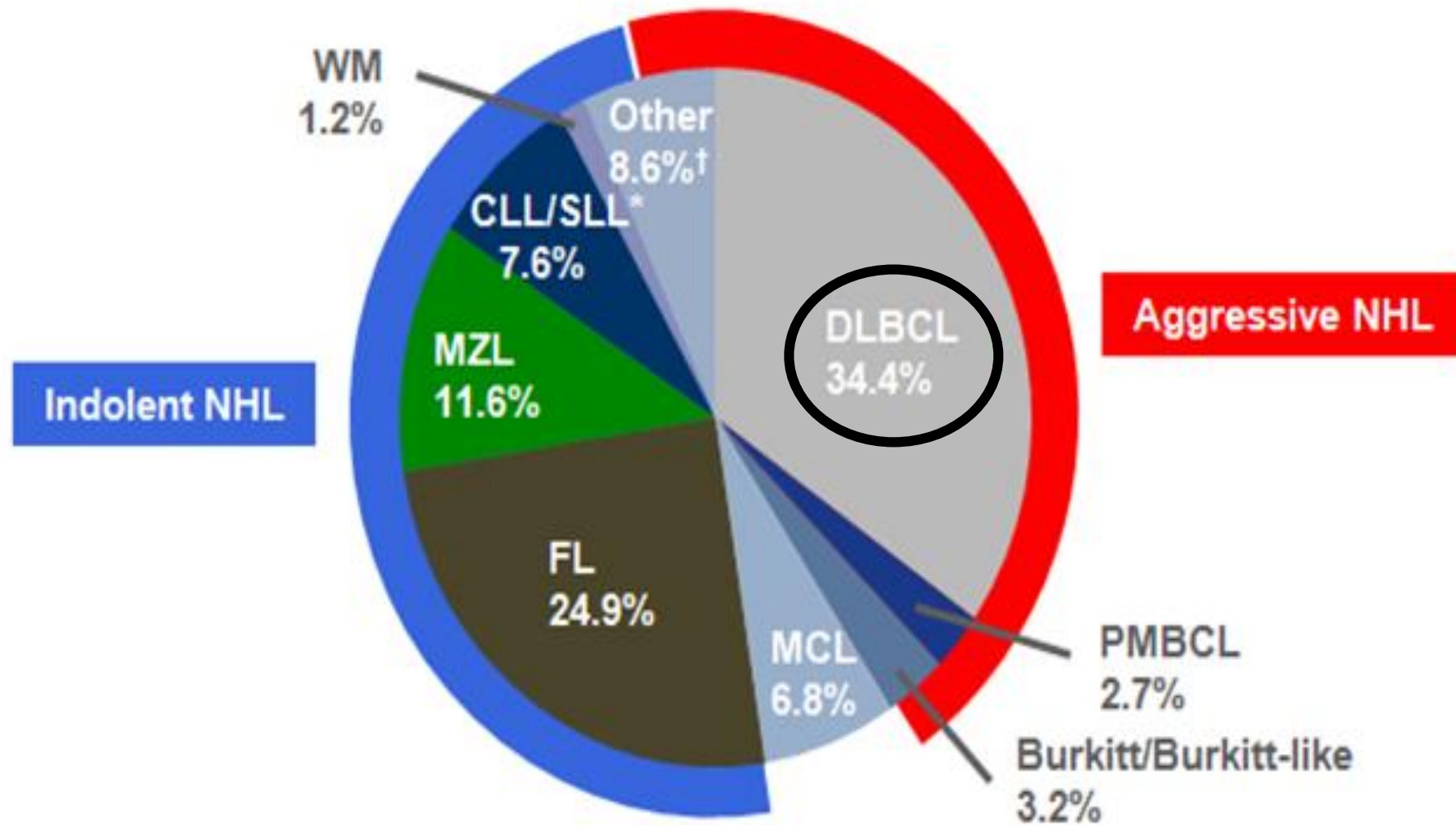
LF de reciente diagnóstico

Guías ESMO 2025

Linfoma Folicular de reciente diagnóstico



Linfomas no Hodgkin B



Linf Difuso de Células Grandes B

Generalidades

- Subtipo + frecuente (35 % de LNH).
- Afecta a cualquier edad.
- Mediana de 60 años (25-35% son añosos).
- Predominio por varones adultos.
- Síntomas B 30 a 40 %
- Estadios avanzados (III-IV) 60 a 70 %
- Puede presentarse como enfermedad nodal o EN (20 a 40 % de los casos). El sitio EN más frecuente es el tracto GI.
- Subtipo altamente heterogéneo (clínico y biológico).











Factores pronósticos

IPI	Score
Edad > 60	1
LDH > 1	1
Ann Arbor III/IV	1
Extranodal >1	1
PS > 1	1

Categoría	Score
Bajo	0-1
Bajo Intermedio	2
Intermedio Alto	3
Alto	4 or 5

NCCN-IPI		Score
Edad, años	> 40 a < 60	1
	> 60 a < 75	2
	➤ 75	3
LDH (VN)	> 1 a < 3	1
	> 3	2
Ann Arbor III/IV		1
Extranodal		1
PS > 2		1

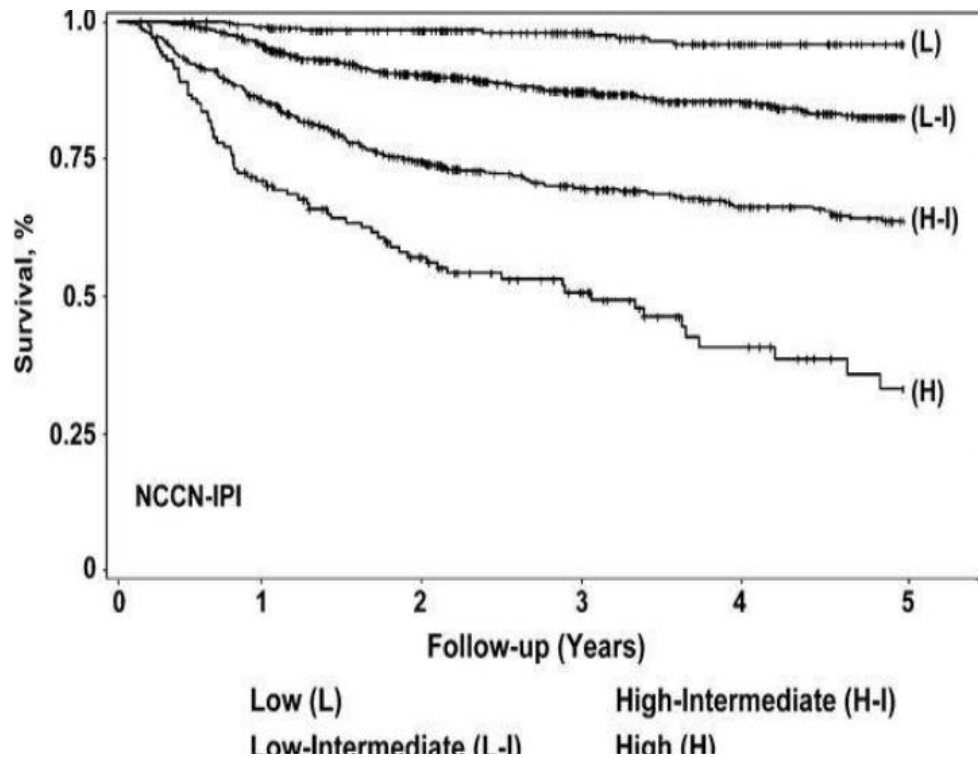
Categoría	Score
Bajo	0-1
Bajo Intermedio	2-3
Intermedio Alto	4-5
Alto	6-8

Armitage CA, Cancer 2005

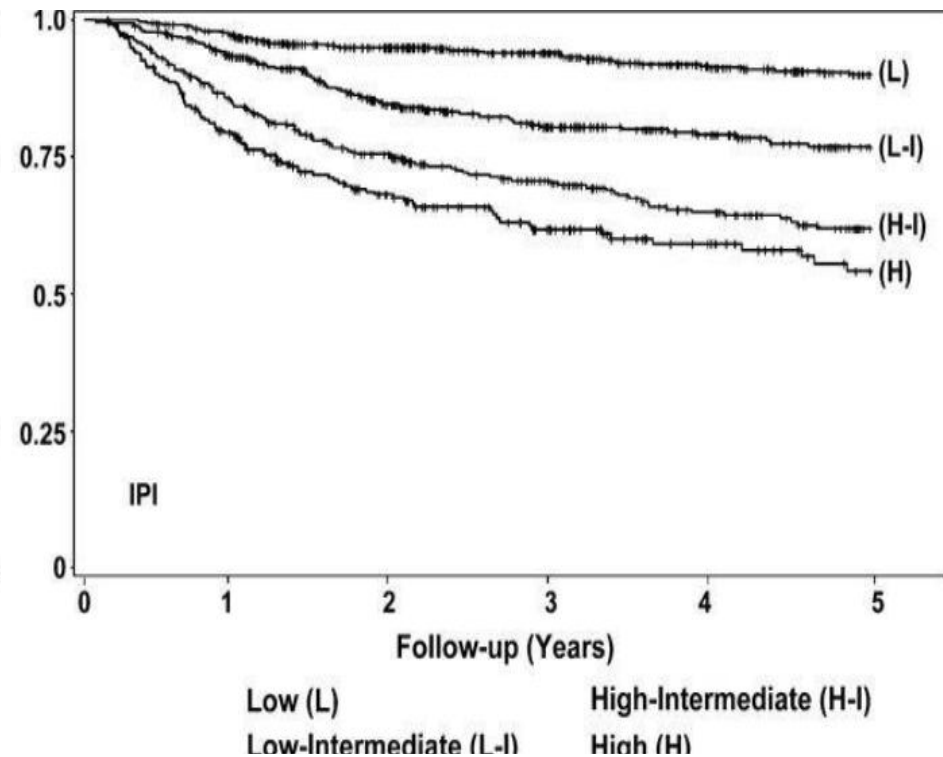
Zhou et al. Blood 2014

NCCN IPI discrimina grupos de riesgo en forma más eficiente que el IPI

NCCN-IPI



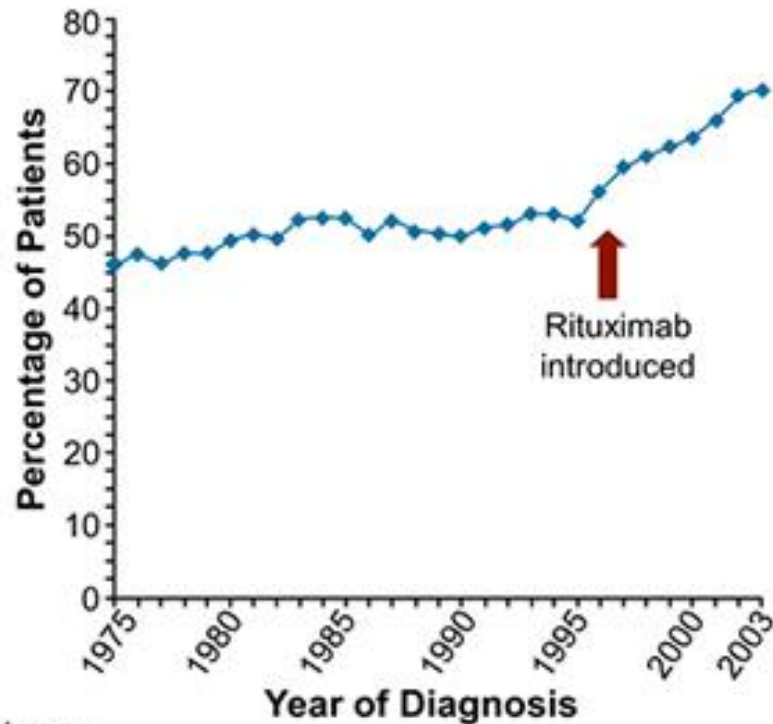
IPI



Impacto de la inmunoterapia

NHL: Increase in Survival Over Time

Rate of 5-Year Relative Survival, 1975-2003*



NHL = non-Hodgkin lymphoma.

* Data represent patients of all ages, all races, and both sexes.

SEER Database. www.seer.cancer.gov.

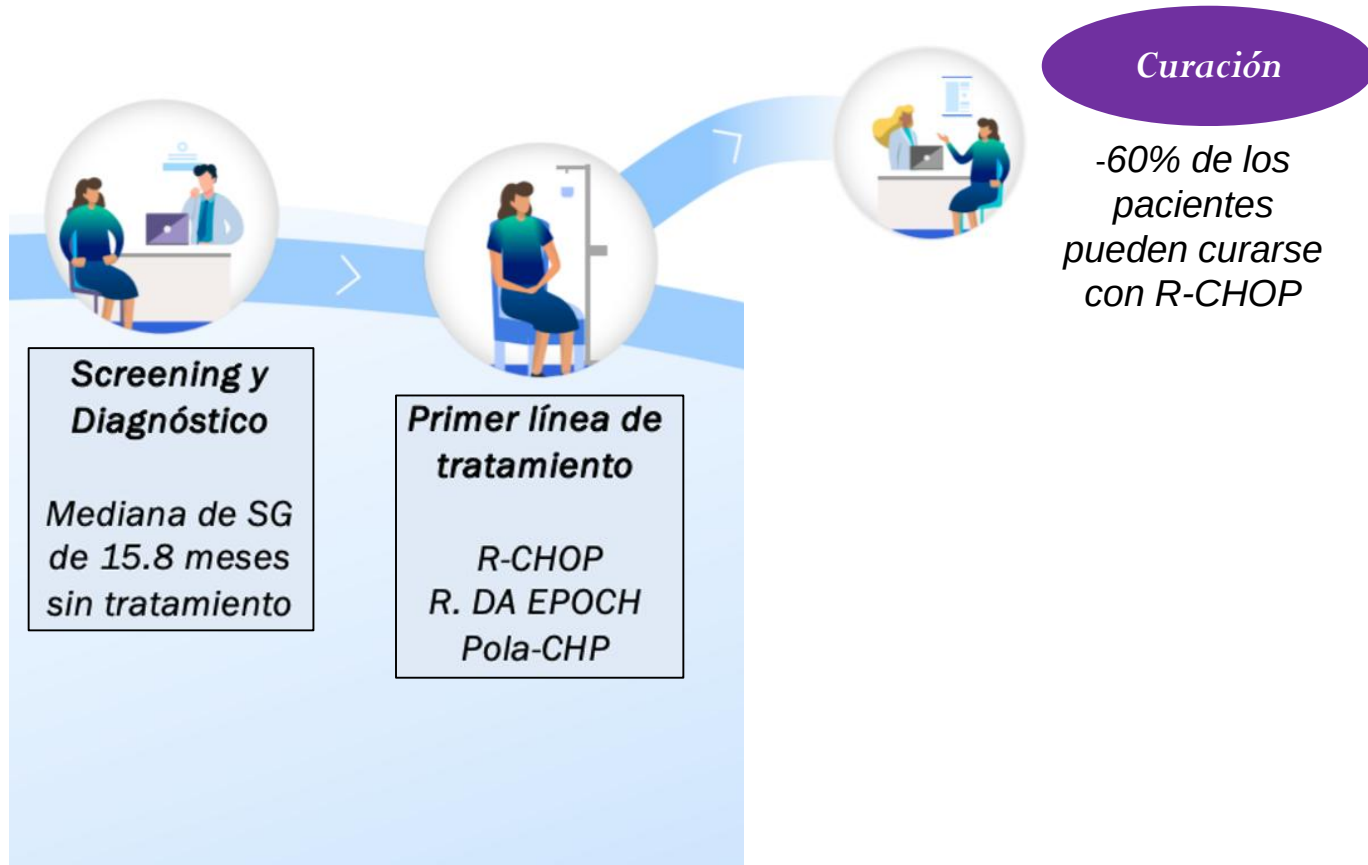
*R-CHOP**

Es el estándar en primera línea

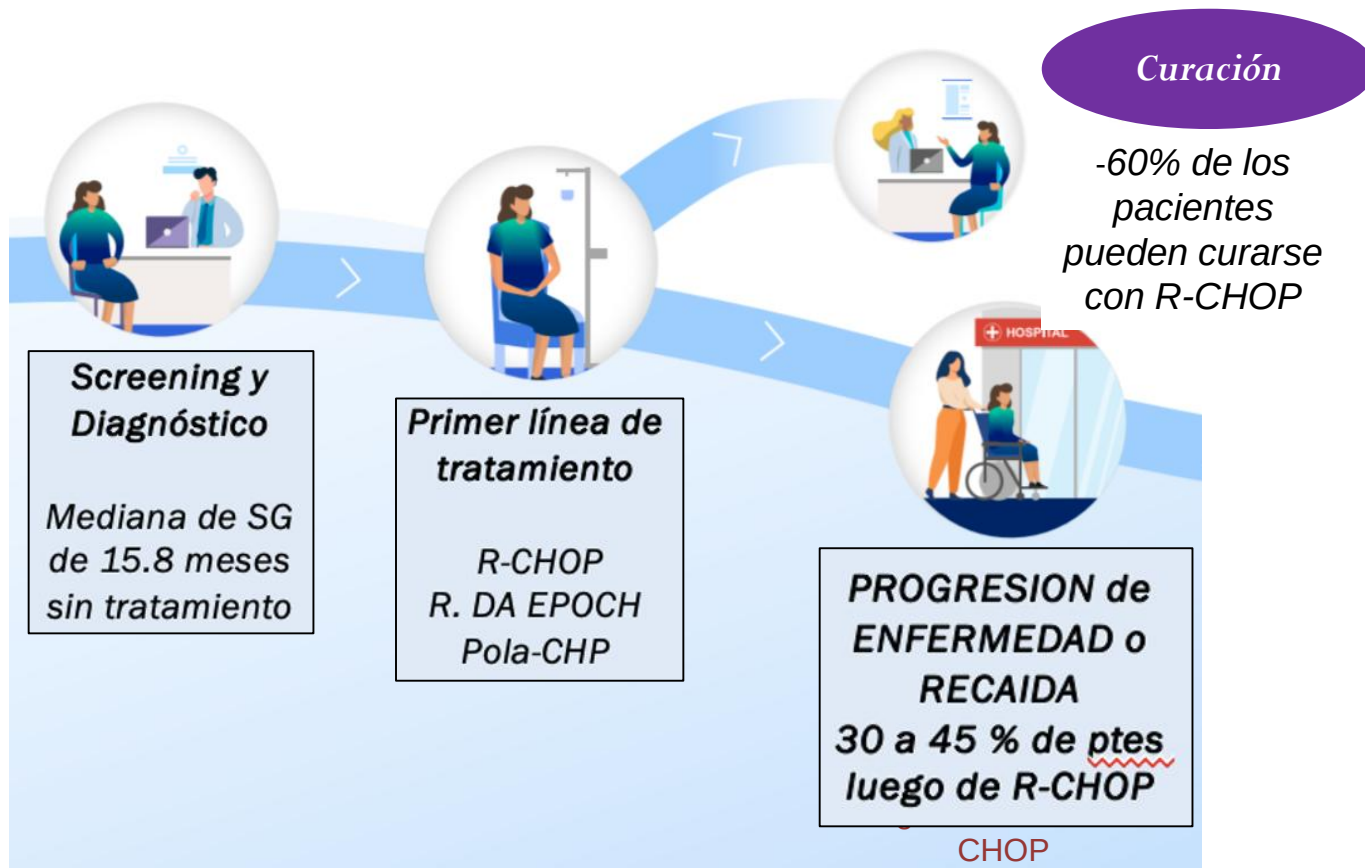
**Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina,
Vincristina, Prednisona (c/21 días).*

Otras opciones: R-DA EPOCH, Pola-CHP

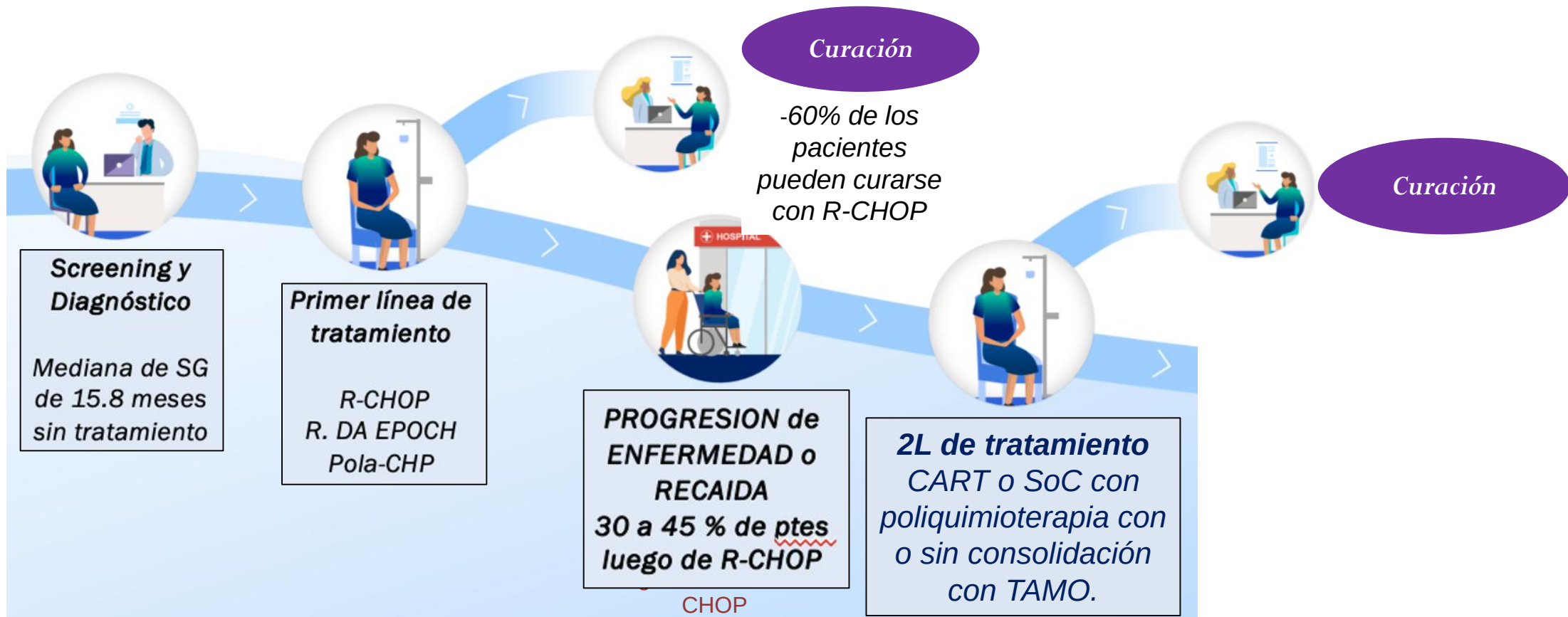
Cómo es el recorrido del paciente con DLBCL?



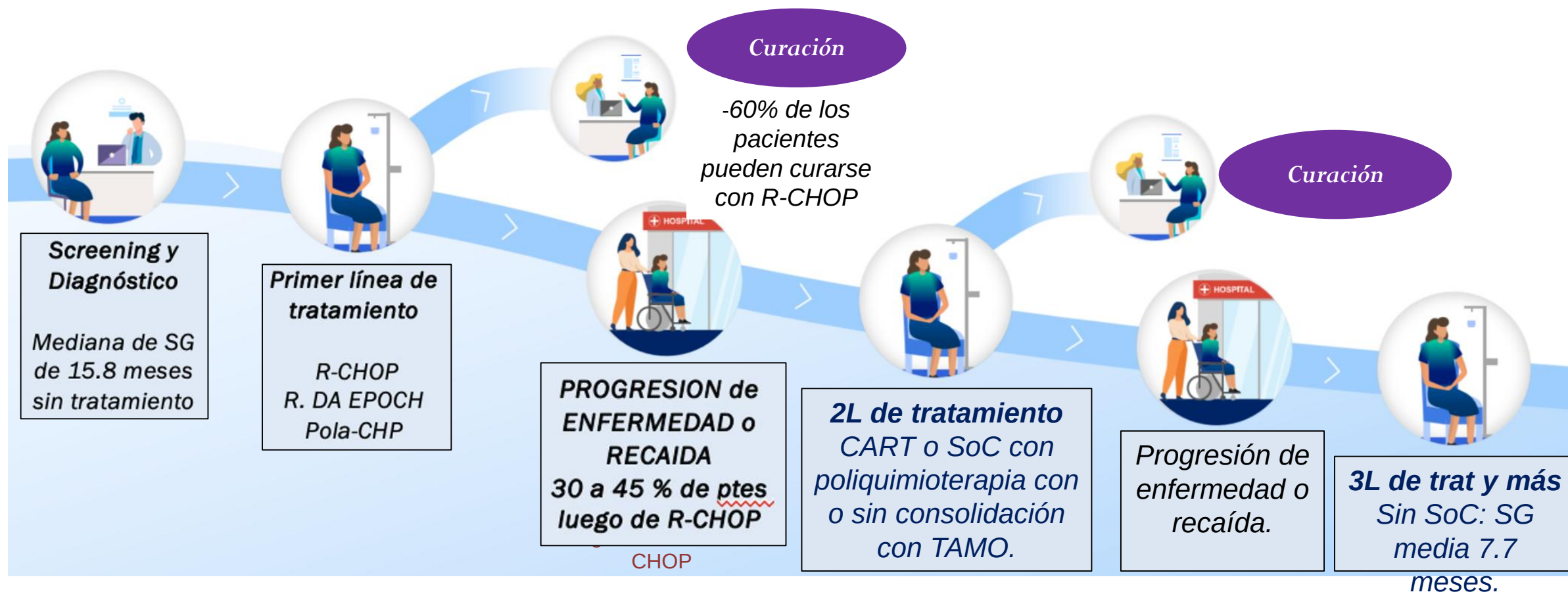
Cómo es el recorrido del paciente con DLBCL?



Cómo es el recorrido del paciente con DLBCL?



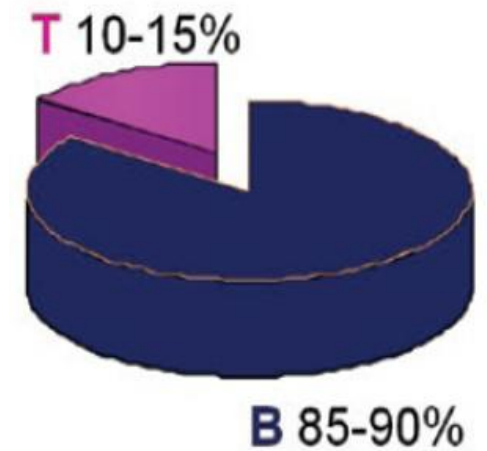
Cómo es el recorrido del paciente con DLBCL?



Linfomas No Hodgkin T

PTCL

Introducción

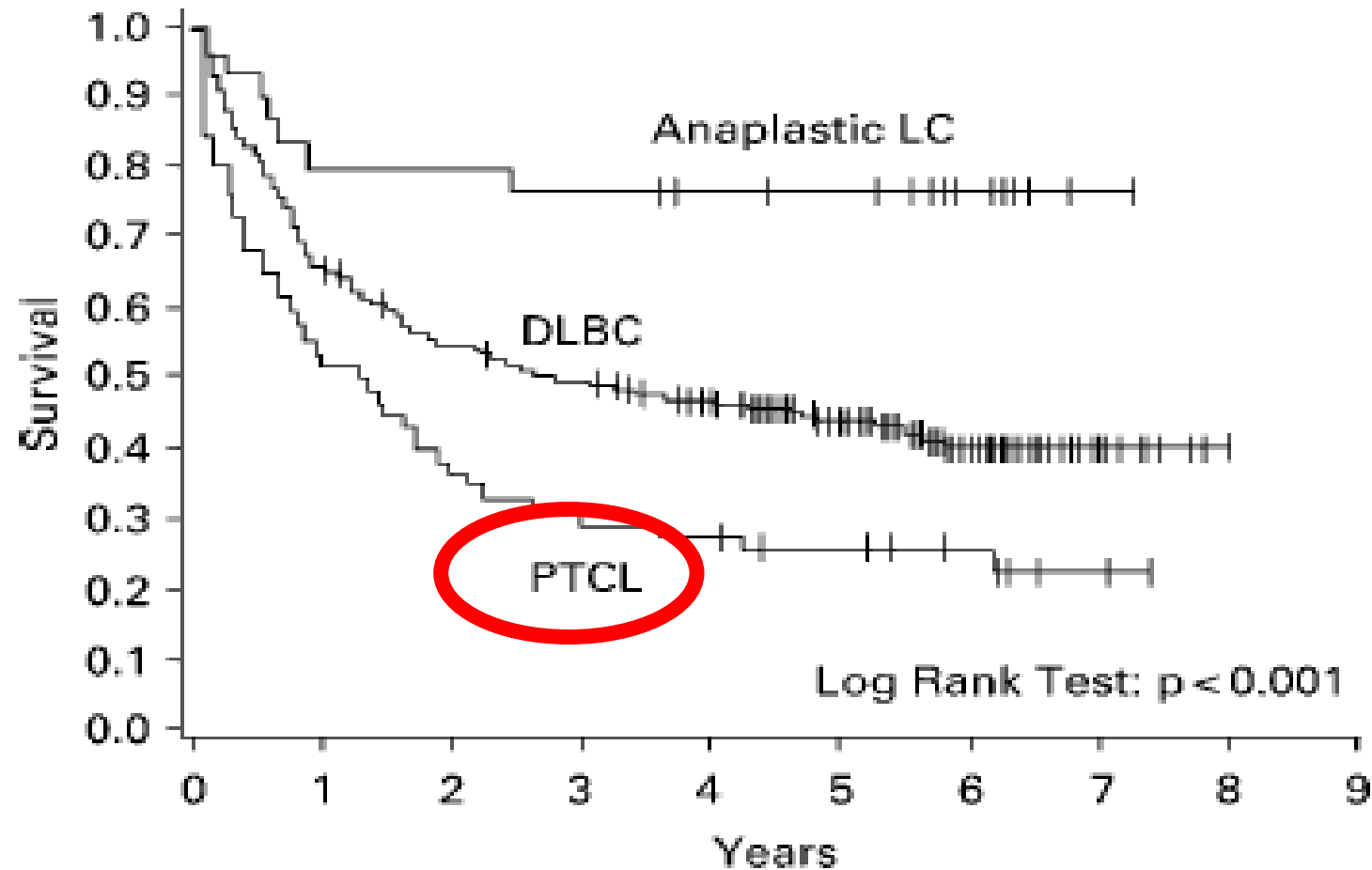


- *Proliferación clonal de LT post-tímicos.*
- *Grupo clínico y biológico heterogéneo de entidades.*
- *Baja incidencia: 10 a 15 % de LNH.*
 - *< 1/100.000 habitantes año.*
- *Pocos factores de riesgo reconocidos (VEB, HTLV, enf celíaca, implantes mamarios).*
- *Diferencias regionales.*
- *Curso clínico agresivo. Mal pronóstico global.*

Neoplasias de células T/NK maduras

Cutáneos	Extranodales	Nodales	Leucémicos
Micosis fungoides (MF)	Linfoma NK tipo nasal (VEB+)	Linfoma T periférico NOS	Leucemia/linfoma T del adulto
Síndrome de Sézary	Linfoma T asociado a enteropatía (EATL)	Linfoma T a grandes células anaplásico CD 30 ALK +	Leucemia agresiva de células NK
Linfoma primario cutáneo CD 30 +	Linfomas T hepatoesplénico	Linfoma T a grandes células anaplásico CD 30 ALK neg	Leucemia Prolinfocítica T
Linfoma primario cutáneo gamma/delta	Linfoma T tipo paniculítico subcutáneo tipo alfa/beta	Linfoma T angioinmunoblástico	Leucemia de linfocitos grandes granulares
Desorden linfoproliferativo tipo Hydroa vacciniforme	Linf T monomórfico epiteliotrópico intestinal	Linfoma T folicular (fenotipo TFH)	Desorden linfoproliferativo crónico de células NK
Linf primario cutáneo CD 8+ agresivo	Linfoma T sistémico VEB+ pediátrico	ALCL asociado a prótesis mamaria	Indolente Agresivo Provisional
Linf primario cutáneo de células pequeñas/median	Linfoproliferativo T indolente del tracto GI	PTCL nodal con fenotipo TFH	
Linfoma primario cutáneo acral CD 8+			

SG de linfomas B y T



Agenda

LNH-B

Linfoma
Hodgkin

Mieloma
Múltiple

LLA

SMD
LMA

LNH-T

Leucemia linfática crónica

LMC
(Phi+)

PV

TE

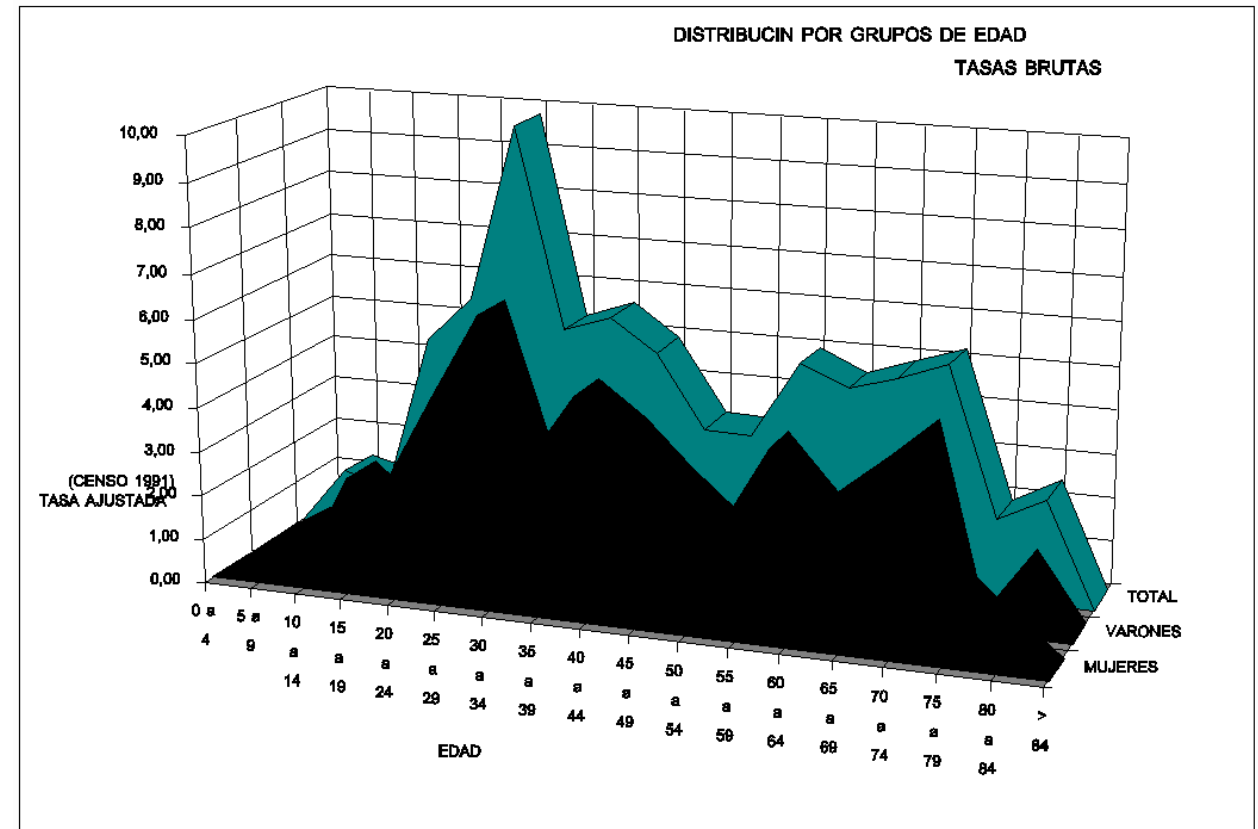
MM
M

Agenda

Linfoma
Hodgkin

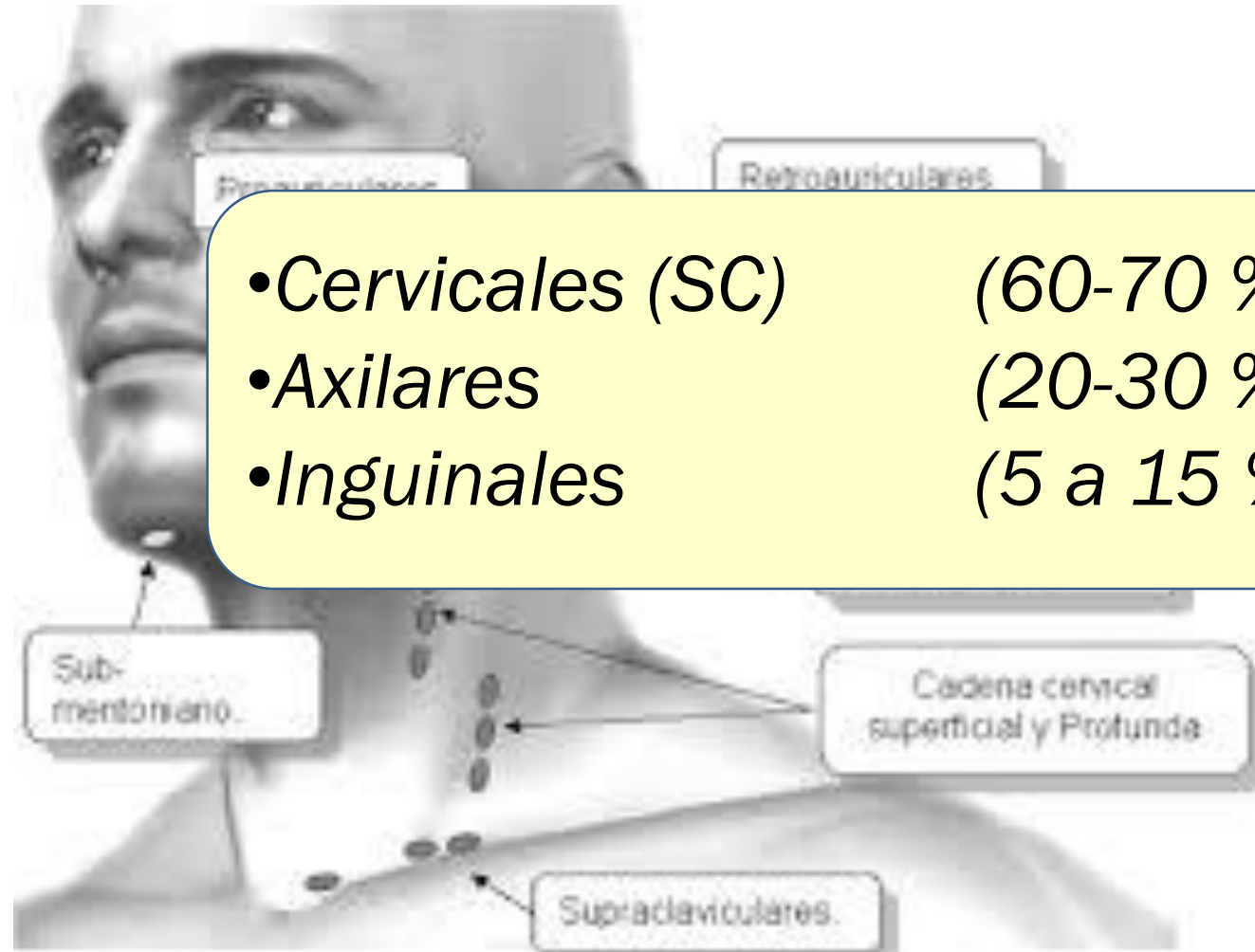
Epidemiología

- *Incidencia: 3 casos c/100.000 habitantes por año, en el hemisferio occidental.*
- *Edad: curva bimodal.*



Linfoma Hodgkin

Compromiso inicial



Linfoma Hogdkin

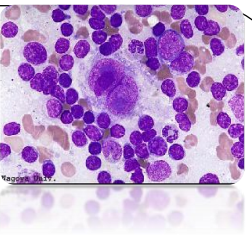
Compromiso mediastinal



- 50 % de ptes al diag.
- Mujeres con EN.
- Síndrome de VCS.
- Puede ser una urgencia.
- Diag diferencial:
 - DGC primario mediastino.
 - Linfoma linfoblástico.
 - Linfoma anaplásico, otros.
- Diag: biopsia incisional (mediastinoscopía, videotoracoscopía).

Recordar..

Siempre tiene inicio ganglionar y en un ganglio único, por lo que es posible el diag. en etapas iniciales de la enfermedad con mayor posibilidad de curación con tratamiento breve.



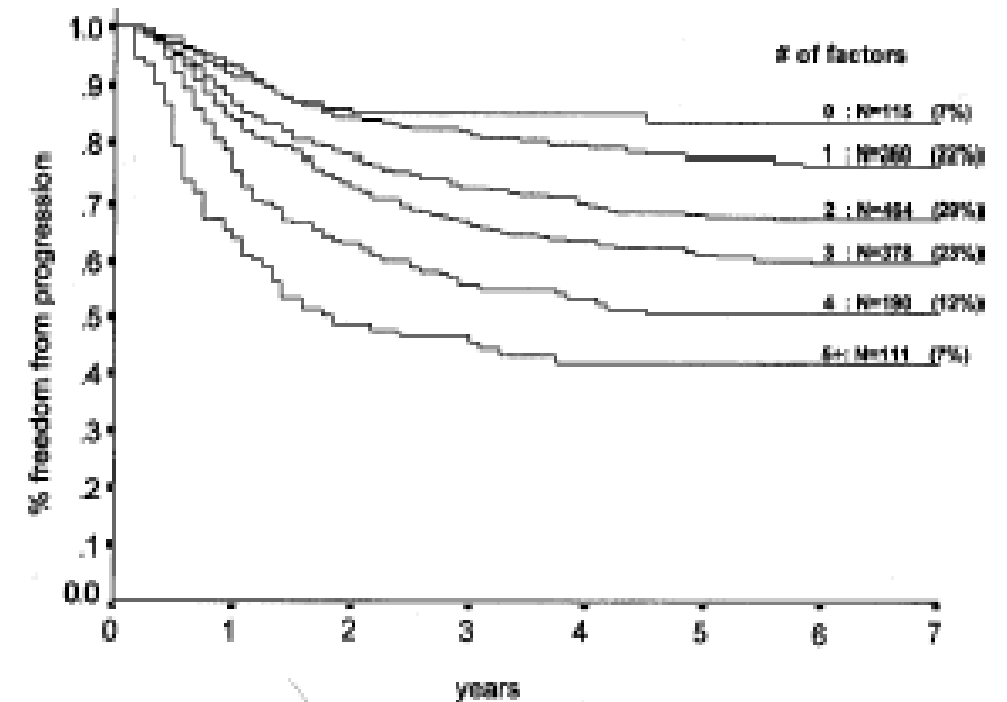
Grupos de riesgo

	Estadios Ann Arbor			
Factor de riesgo	IA, IB, IIA	IIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
No	Precoz favorable		Estadios avanzados	
3* ó + (4**) áreas nodales	Precoz desfavorable			
VSG acelerada				
Edad > 50 años**				
Mediastino “bulky”				
Enf. extranodal				

** GHSG, ** EORTC*

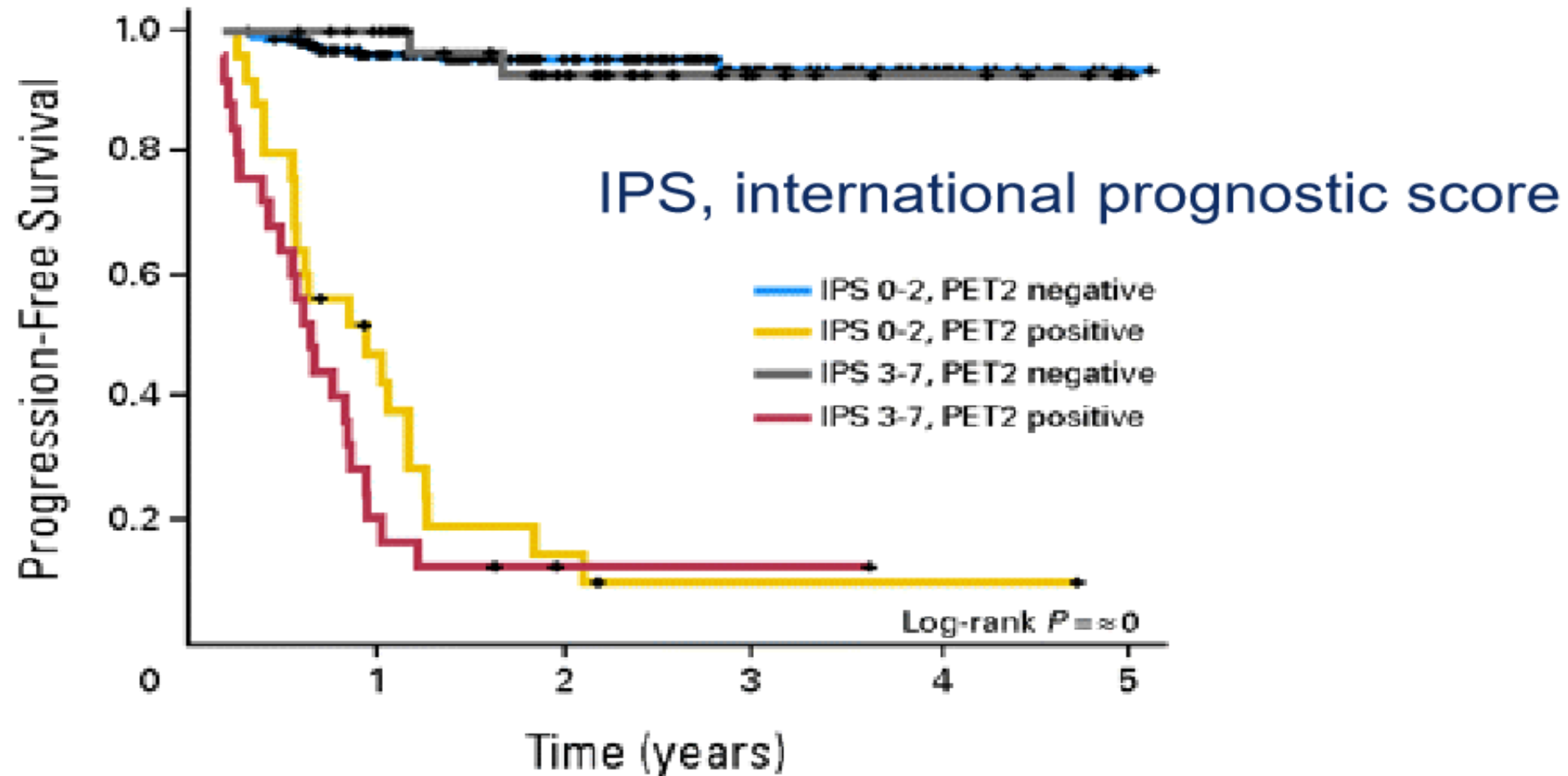
Estadios avanzados IPS

- *Edad > 45 a.*
- *Sexo masculino.*
- *Estadio IV.*
- *Hb < 10.5 g/dl.*
- *Albúmina < 4g/dl.*
- *Linfocitos < 600/mm³ ó <8 %.*
- *GB >15000/mm³*

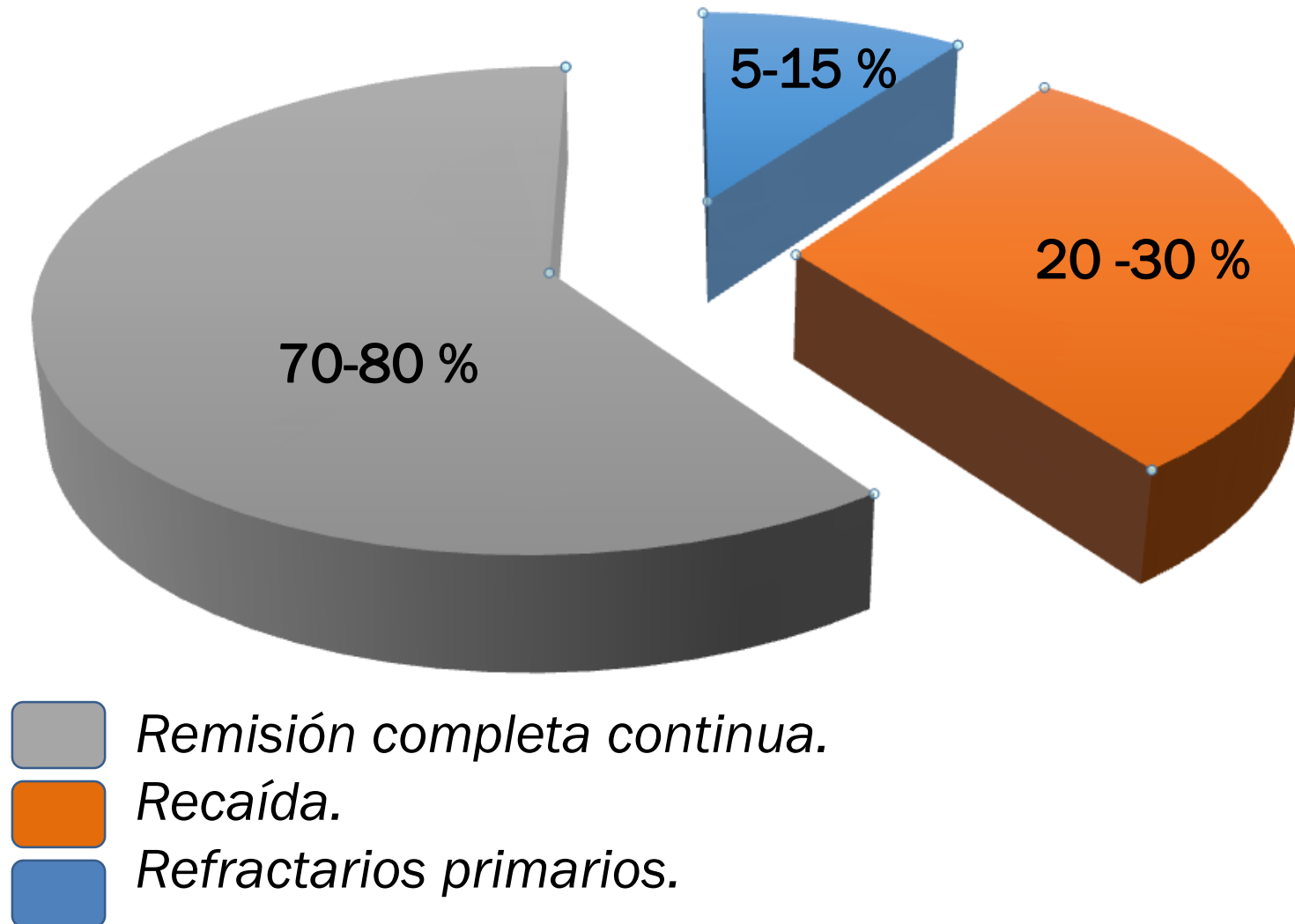


Sobre 5141 pacientes.

El valor pronóstico del PET-2 sobrepasa al IPS



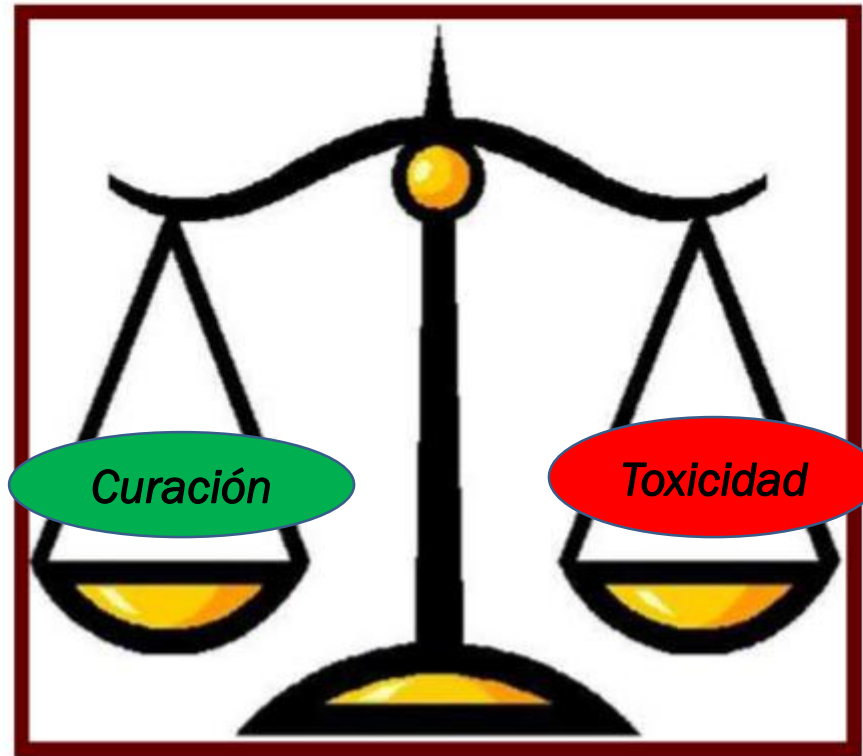
Status actual del tratamiento del LH clásico



LH: Evolución esperable y objetivos terapéuticos en 2026

<i>Grupo de riesgo</i>	<i>Tasa de curación</i>	<i>Prioridad del tratamiento</i>
<i>Precoz favorable (I y II sin FR)</i>	<i>90 %</i>	<i>Reducir la toxicidad</i>
<i>Precoz desfavorable (I y II con FR)</i>	<i>80-85 %</i>	<i>Aumentar la eficacia</i>
<i>Enf. avanzada (II B X, III y IV)</i>	<i>75 %</i>	<i>Aumentar la eficacia</i>

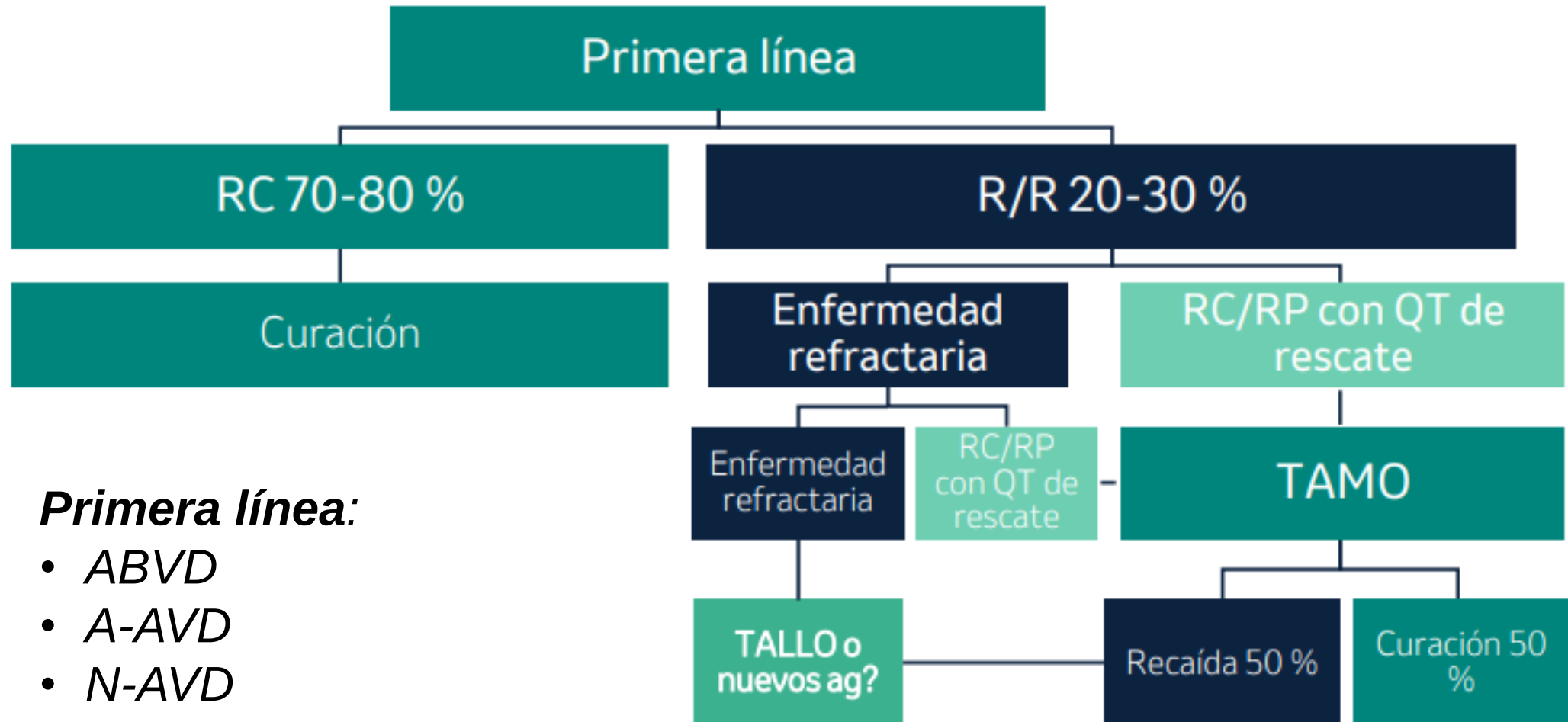
Objetivo terapéutico: Adecuado equilibrio riesgo vs beneficio



*La posibilidad de sobrevida del paciente comienza con la
primera elección terapéutica!*

Linfoma Hodgkin

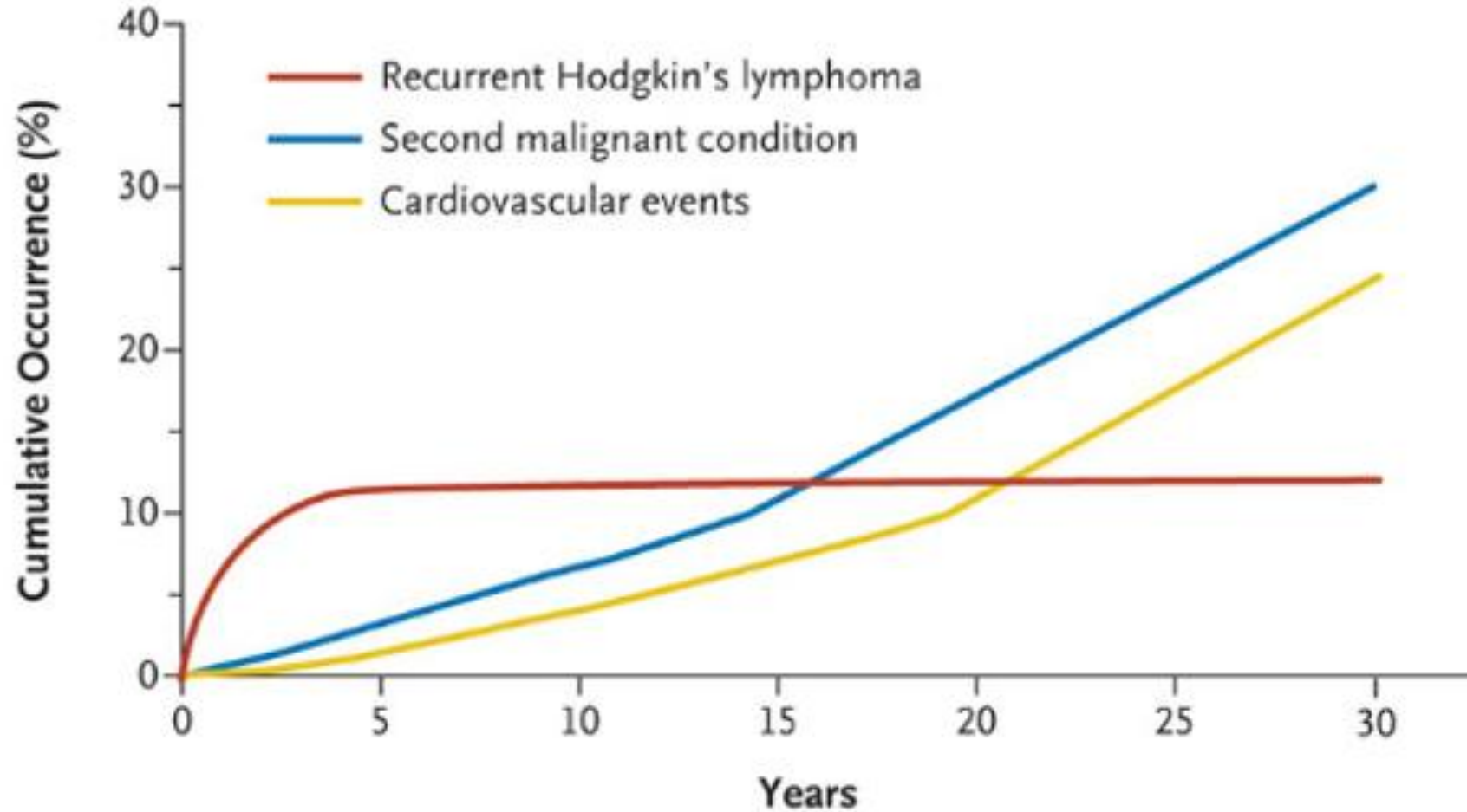
Algoritmo terapéutico



Primera línea:

- ABVD
- A-AVD
- N-AVD
- BrECADD

LH: Sobrevivientes a largo plazo

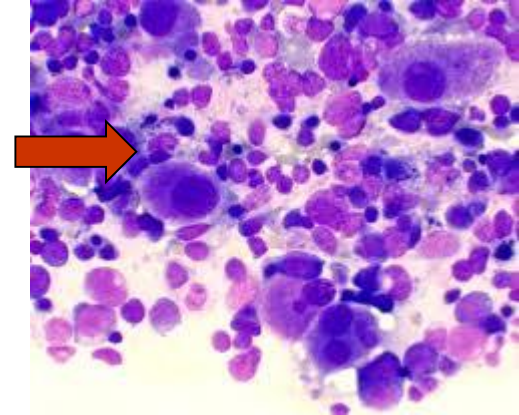


Toxicidad tardía del tratamiento

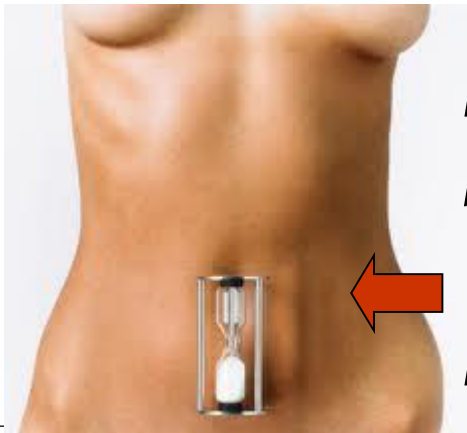


SMD y LMA por alquilantes.

Segundas neoplasias en campos irradiados.

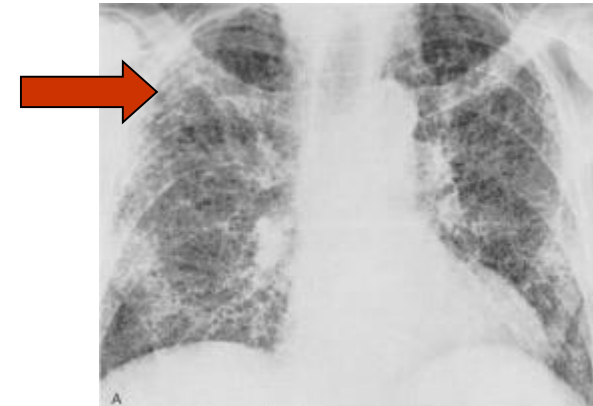


Enfermedad coronaria (RT mediastinal y/o antraciclina).



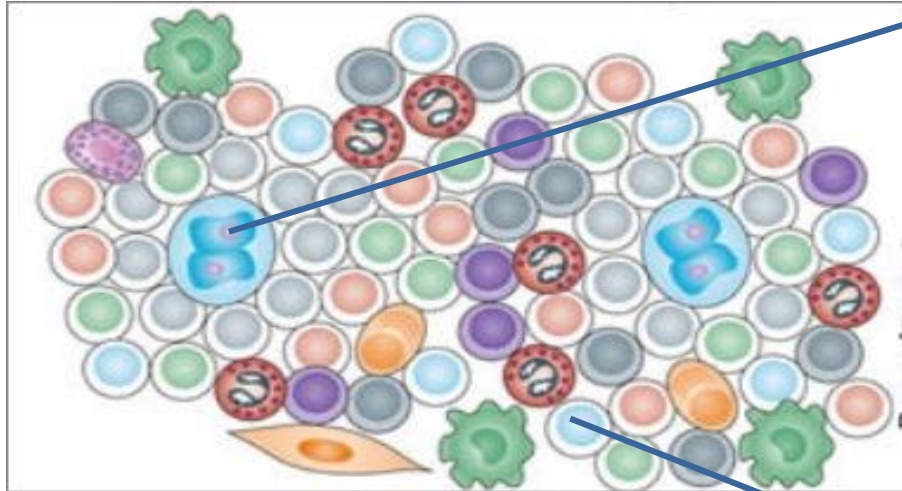
Fibrosis pulmonar por bleomicina.

Infertilidad por alquilantes.

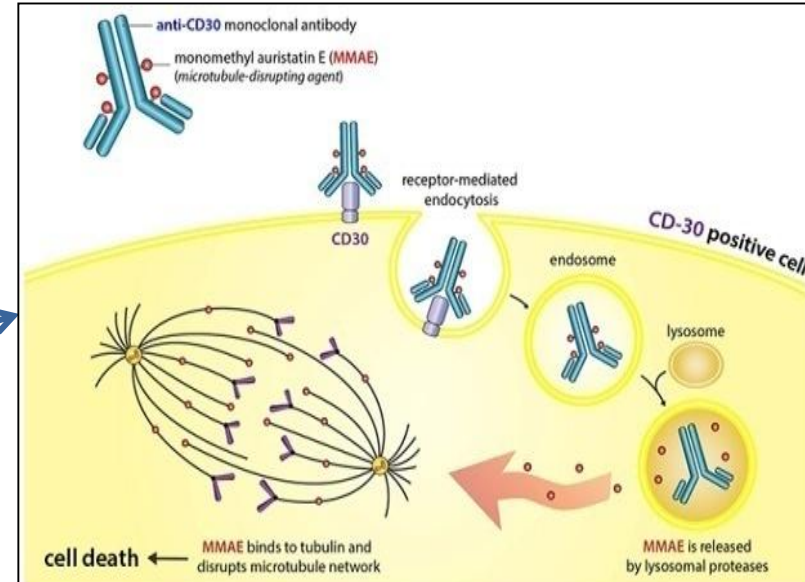


Inmunoterapia en Linfoma Hodgkin

Base racional



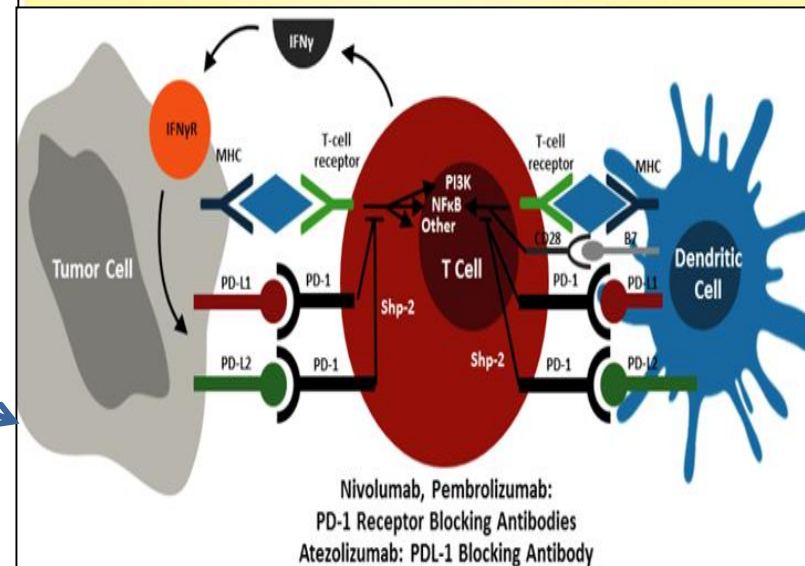
Tumor



Ac anti CD30 con
MMAE
**Brentuximab
vedotin**

Interfase
Huésped-Tumor

Huésped



Inhibidores de
puntos de control
**Nivolumab
Pembrolizumab**

Agenda

LNH-B

Linfoma
Hodgkin

Mieloma
Múltiple

LLA

SMD
LMA

LNH-T

Leucemia linfática crónica

LMC
(Phi+)

PV

TE

MM
M

Agenda

Leucemia linfática crónica

LLC

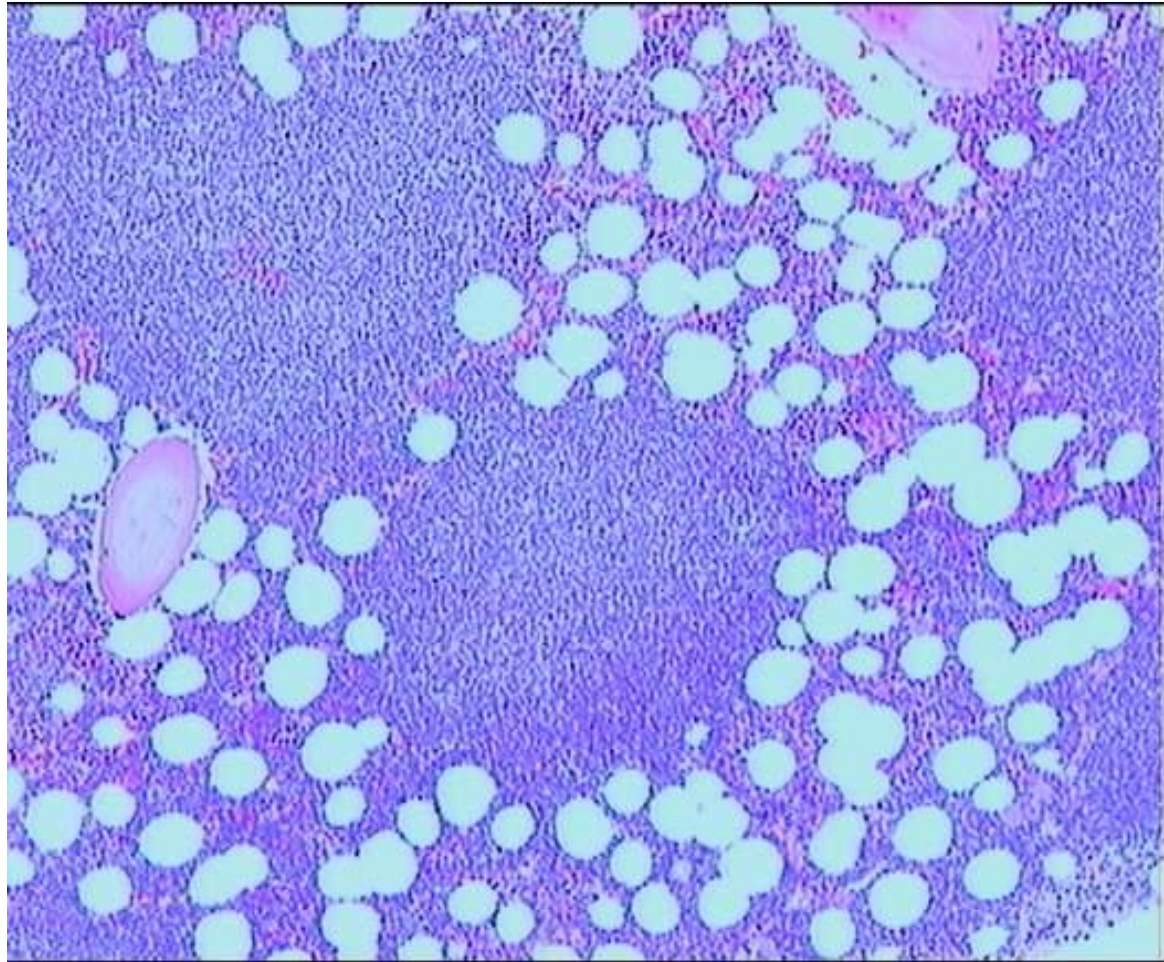
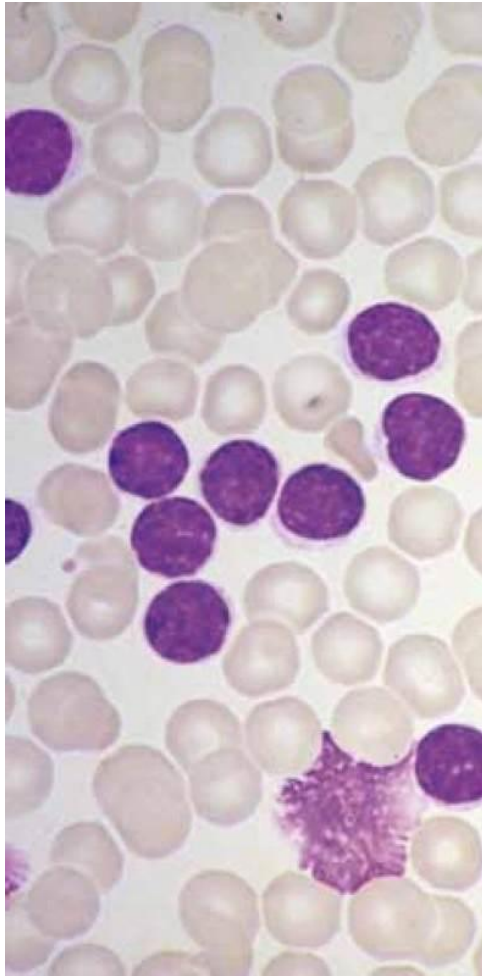
Definición

Acumulación de LB monoclonales CD5+ CD 23+, en SP, MO, bazo y ganglios linfáticos, morfológicamente maduros pero inmunológicamente incompetentes.

Disminución de la apoptosis, y aumento de la proliferación de algunas de las células B de la LLC.

LLC-B

Sangre periférica y Médula ósea



LLC-B

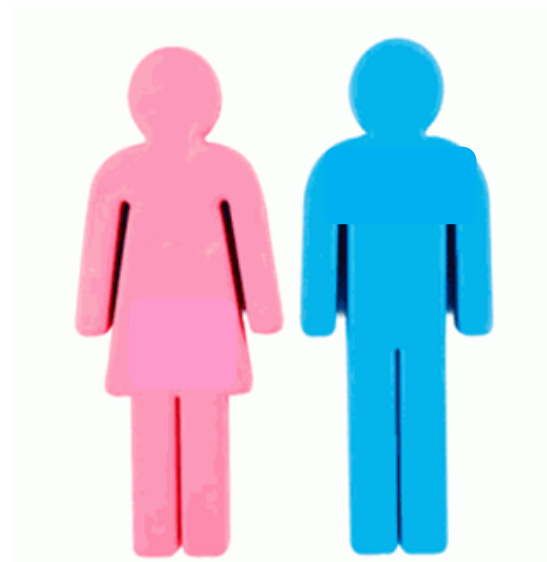
Epidemiología

- *Mayores 55 años.*
- *Riesgo familiar (7 a 8 veces).*
- *Se incrementa en la séptima década.*
- *Prevalencia creciente:*
 - *Más diagnóstico en exámenes de rutina (70 % diag incidental)*
 - *Aumento de expectativa de vida.*
- *Leucemia más frecuente en Occidente (25 a 35 % de leucemias del adulto).*

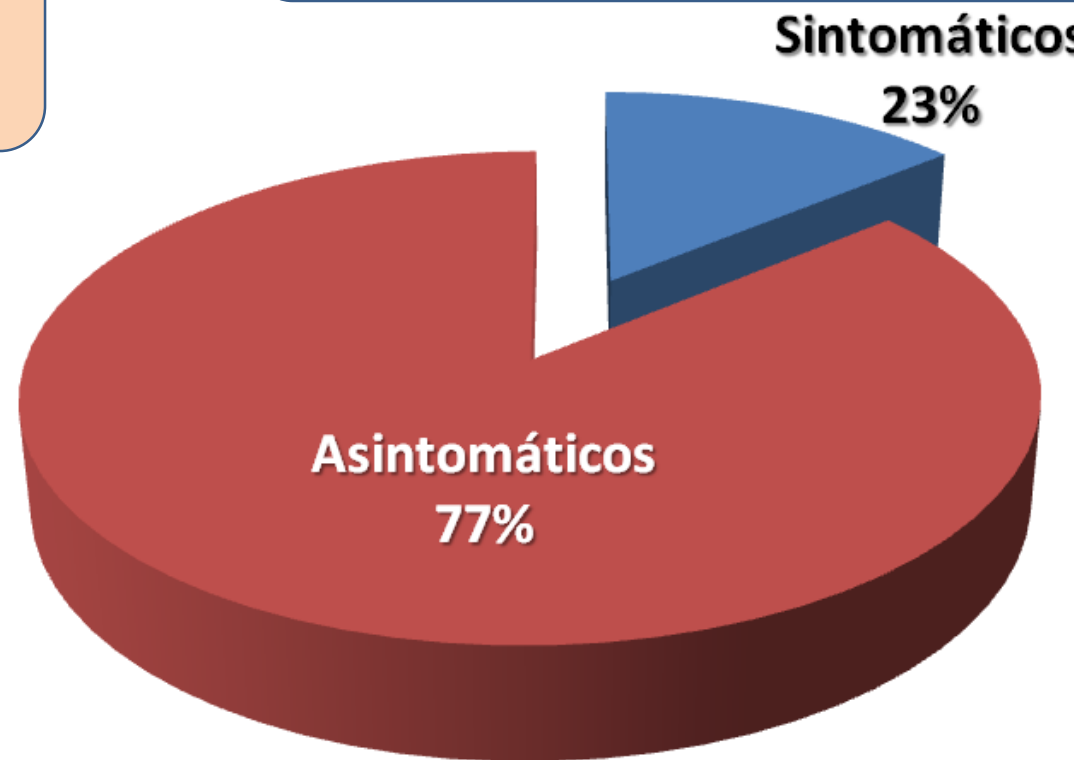
Resultados del Registro de la SAH

**Mediana edad:
72 años
(32-98)**

Período noviembre 2011 a enero 2018
30 centros hematológicos
482 pacientes



F:M 1 : 1.4



Sociedad Argentina
de Hematología

LLC-B

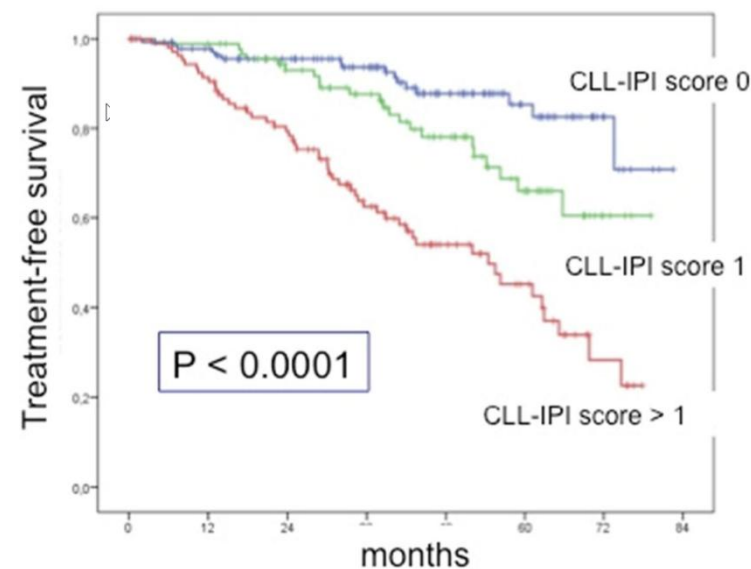
Cuadro Clínico

- *70 % se diagnostican incidentalmente.*
- *Cuadro clínico:*
 - *Por infiltración tisular: adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia.*
 - *Disfunción inmune:*
 - *Inmunodeficiencia adquirida: hipogammaglobulinemia. Predisposición a infecciones repetidas.*
 - *AHAI/PTI.*
 - *Síntomas constitucionales (síntomas B):*
 - *Astenia, fatiga. Fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso.*

LLC/IPI

Variable	Factor adverso	Grado
TP 53 (17p)	Deleción y/o mutación	4
Status IGHV	No mutado	2
Beta 2 micro	> 3.5	2
Estadio	Binet B/C or RAI I.IV	1
Edad	> 65 años	1
Score Pronóstico		0-10

Grupo riesgo	Score	N	%	SG 5 a %
Bajo	0-1	340	29	93.2
Interm	2-3	464	39	79.4
Alto	4-6	326	27	63.6
Muy alto	7-10	62	5	23.3



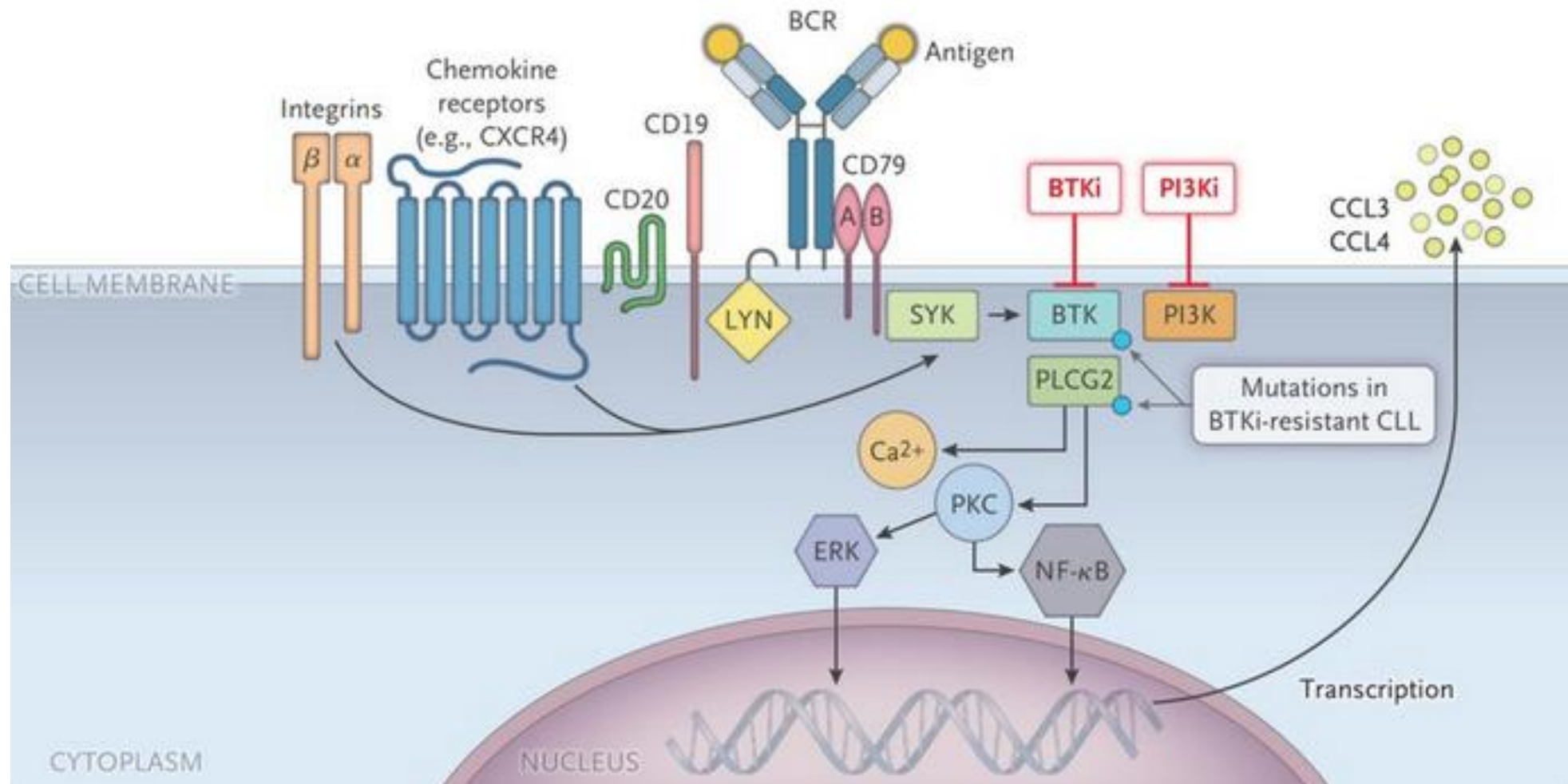
LLC

Interrogantes iniciales

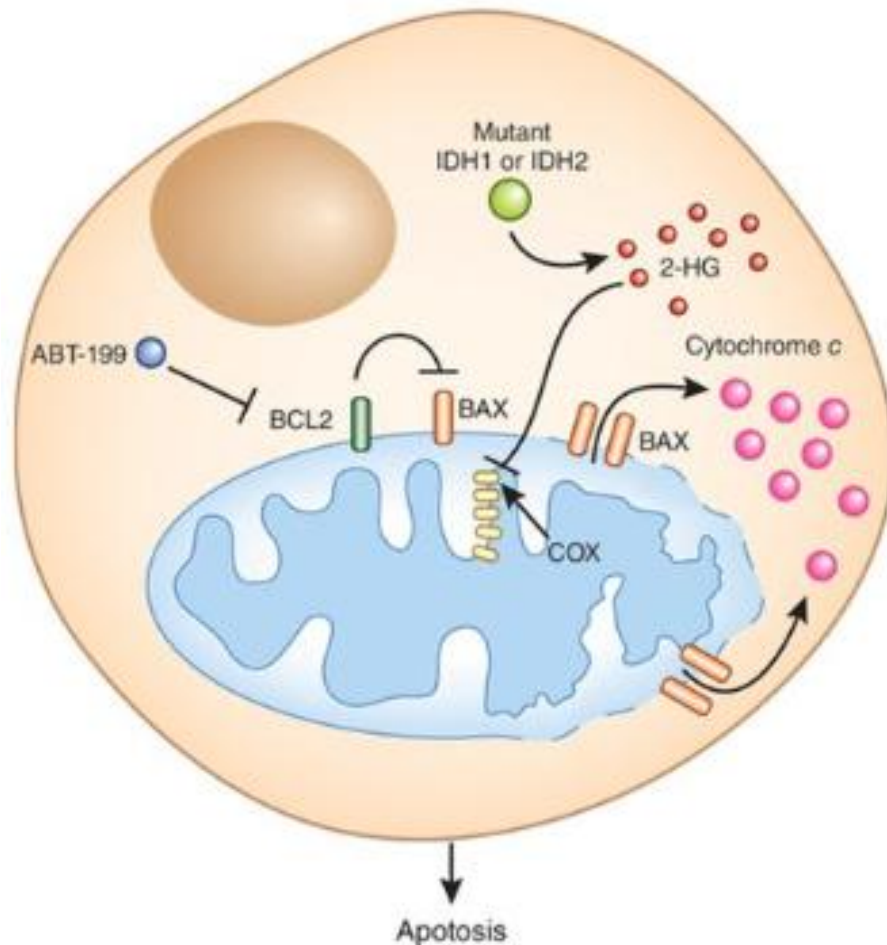
- *Necesita tratamiento?*
- *Tiene factores biológicos/moleculares de pronóstico adverso (deleción del 17 p, status mutacional)?*
- *Qué tan “apto” es el paciente?. Tiene contraindicaciones cardiológicas?*

Receptor de la célula B

Sitios de acción de Ibrutinib



Mecanismo de acción del venetoclax



Pequeña molécula, inhibidor específico de BCL-2

Vía oral, dosis única 400 mg/día

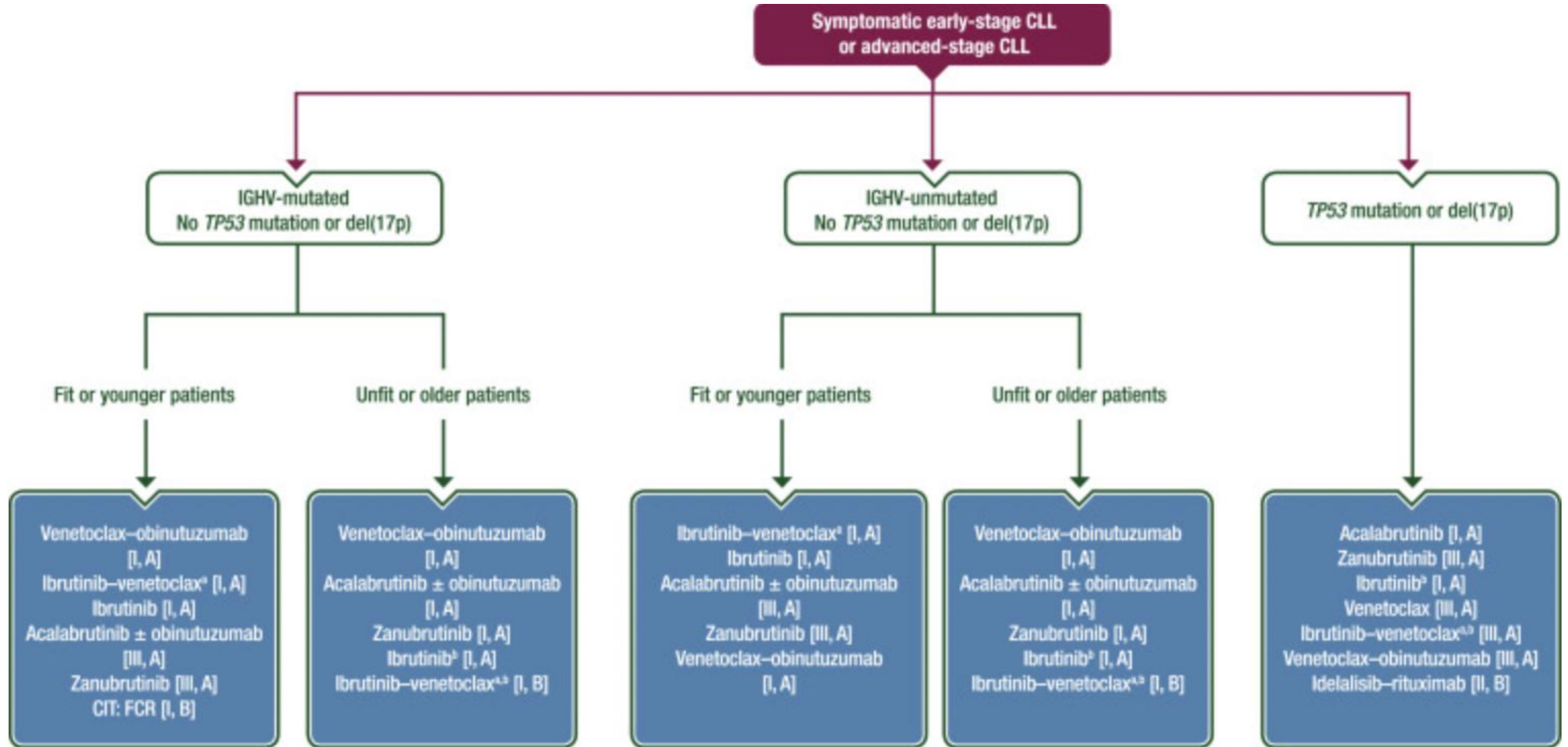
Inhibe el crecimiento e induce apoptosis por vía independiente de TP53

No tiene efecto citotóxico sobre células T, NK ni hematopoyéticas

Produce respuestas rápidas y completas

Perfil de seguridad apto para todas las edades

Guías europeas de LLC



Agenda

LNH-B

Linfoma
Hodgkin

Mieloma
Múltiple

LLA

SMD
LMA

LNH-T

Leucemia linfática crónica

LMC
(Phi+)

PV

TE

MM
M

Agenda

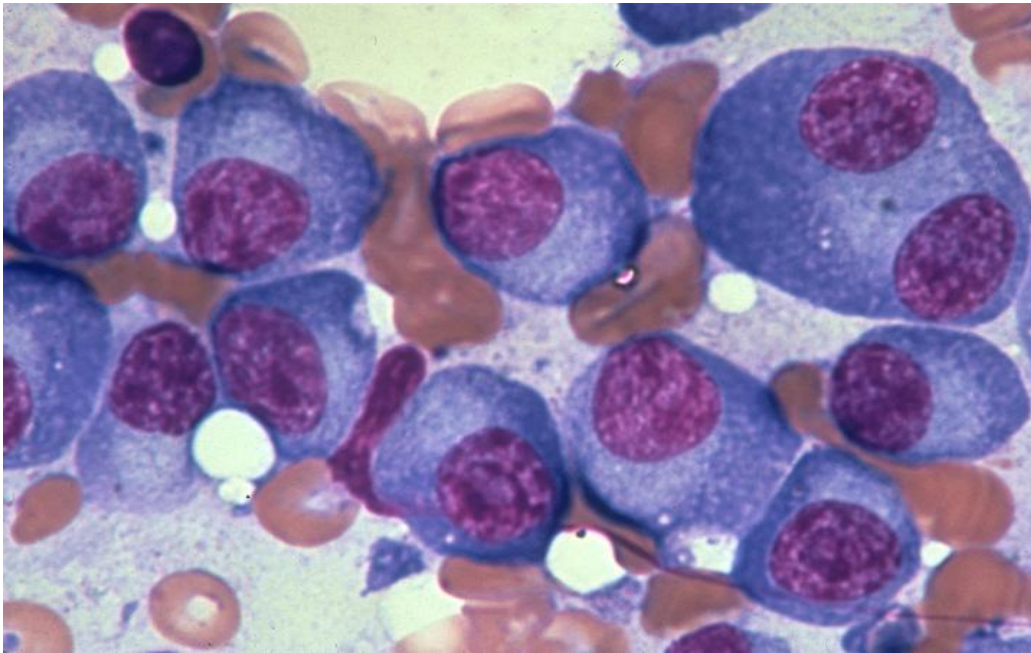
Mieloma
Múltiple

Mieloma Múltiple

Dimensionando la patología

1 % de todas las neoplasias.

10 % de las malignidades hematológicas (segunda neoplasia hematológica).



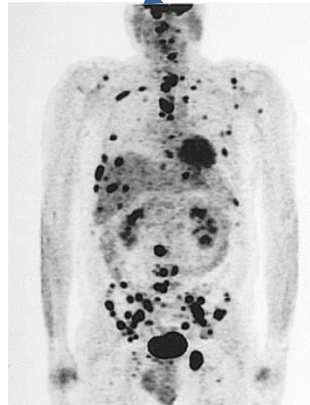
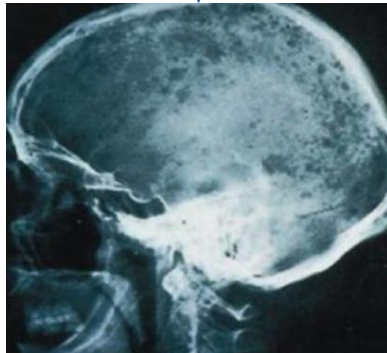
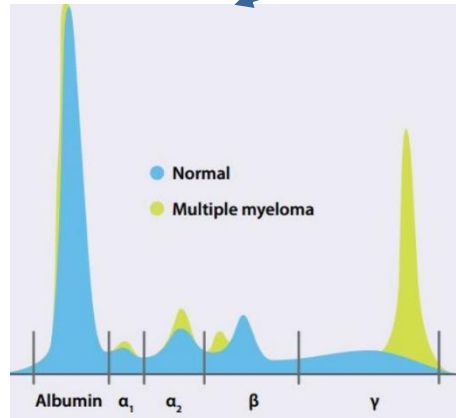
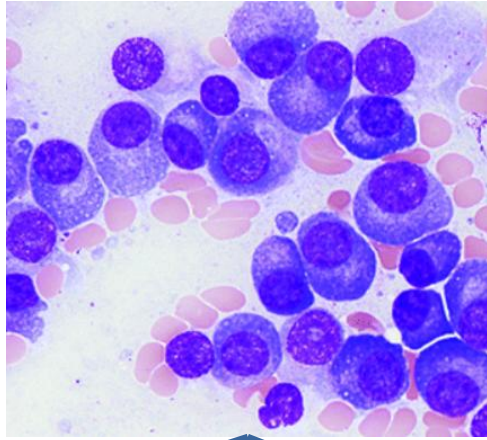
- *4 casos cada 100.000 habitantes por año.*
- *Ligeramente mas común en hombres (relación 1.5/1).*
- *Mediana de edad al diagnóstico 65 años.*
- *Desarrollo posterior a MGUS.*
- *28 % de los ptes con MM fallecen en el año siguiente al diagnóstico, y 47 % en un plazo de 5 años.*

Rajikumar S.V, Am J Hematol, 2013

American Cancer Society. Cancer facts & figures. 2014. 2. SEER stat fact sheet: myeloma. 2013

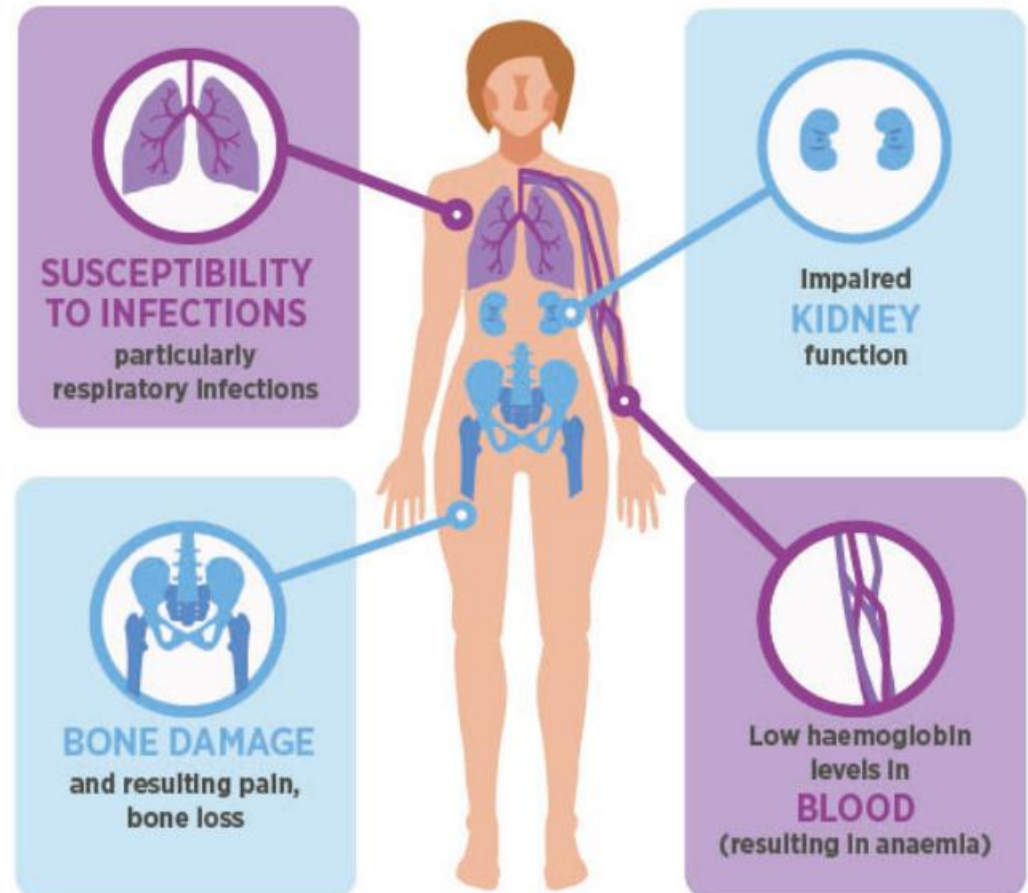
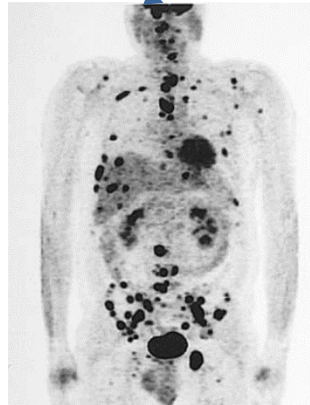
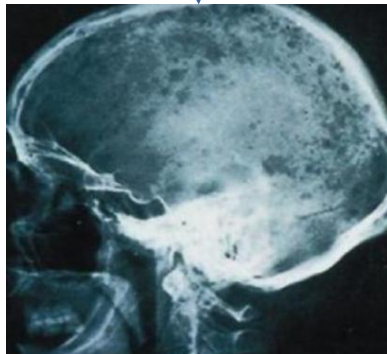
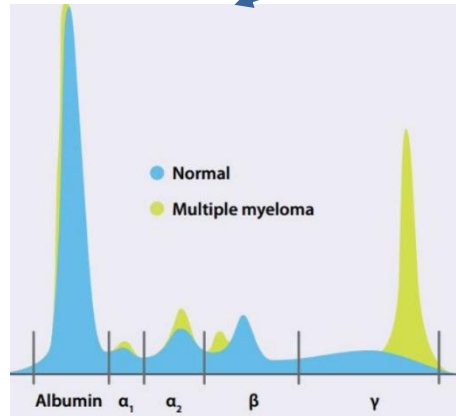
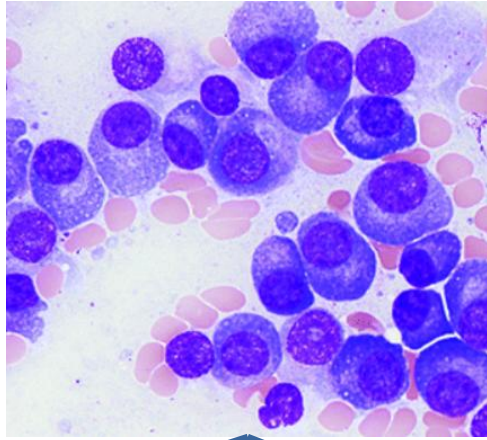
Mieloma Múltiple

Cuadro Clínico

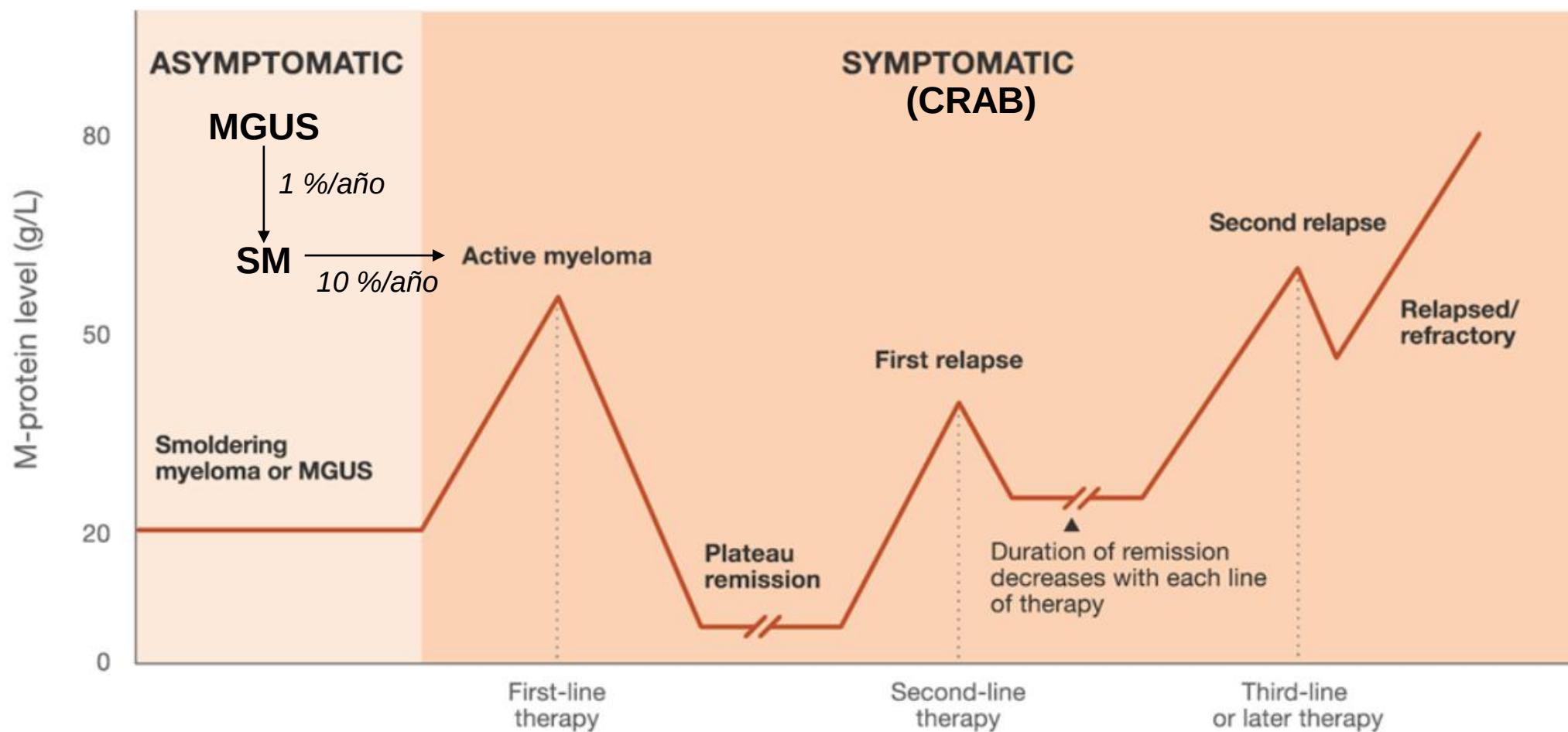


Mieloma Múltiple

Cuadro Clínico

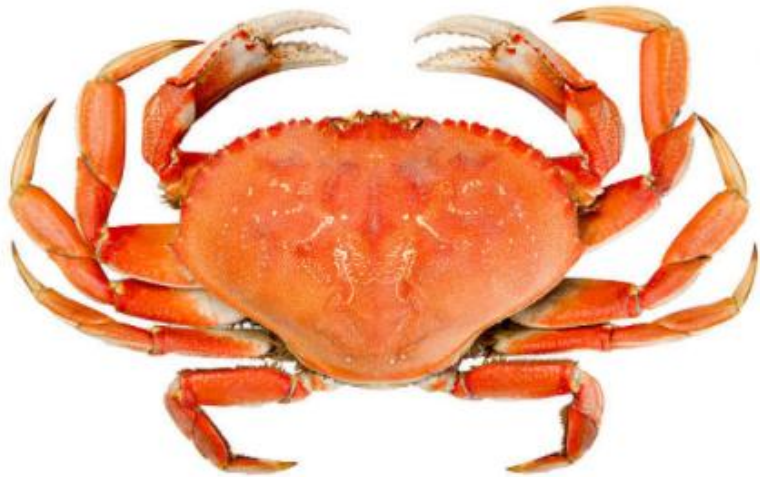


Evolución del MM



Mieloma Múltiple

Criterios CRAB (daño órgano blanco)



C	<i>Hipercalcemia (calcio > de 11.5 mg/l).</i>
R	<i>Daño renal (creatinina > de 2.0 mg/dl).</i>
A	<i>Anemia (Hb < 10 gr/dl ó 2 gr < normal).</i>
B	<i>Daño óseo (lesiones osteolíticas, osteoporosis).</i>

Otros: aumento de infecciones, amiloidosis, hiperviscosidad.

Mieloma Múltiple

Estudios básicos de laboratorio

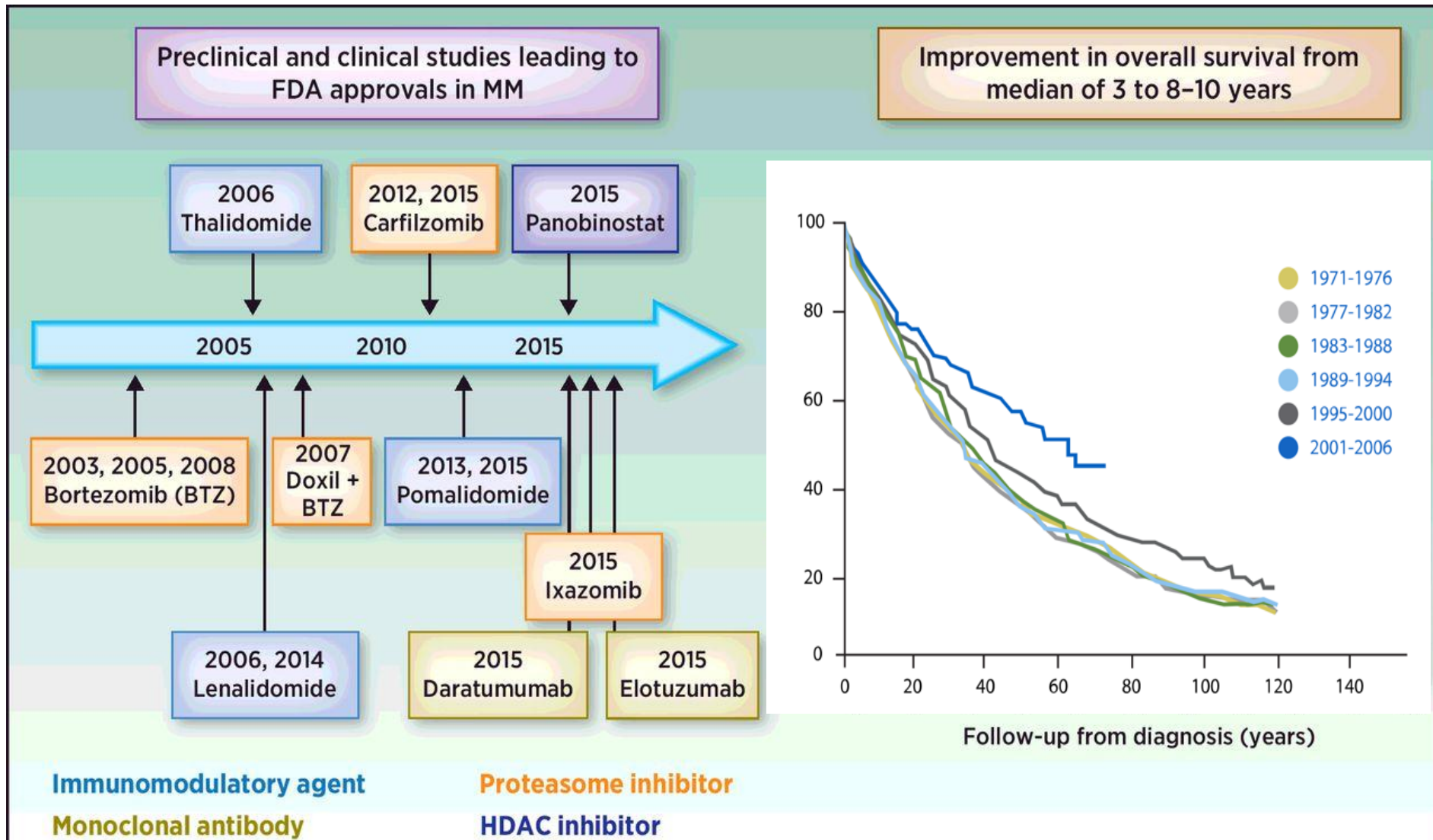
- *Proteinograma electroforético.*
- *Inmunofijación de proteínas plasmáticas.*
- *Cuantificación de Ig G, Ig M, Ig A.*
- *Cadenas livianas libres séricas (ratio K/lambda).*
- *Proteinuria de 24 horas.*
- *Inmunofijación de proteínas en orina.*
- *Cadenas livianas libres urinarias. Bence Jones.*
- *Hemograma, metabolismo fosfocálcico, función renal.*
- *Serologías.*

Mieloma Múltiple

Estudios de MO y de imágenes

- *Punción y biopsia de MO (Citología y AP).*
- *Citometría de flujo.*
- *Citogenético.*
- *Estudios moleculares (FISH) (preferentemente en población seleccionada).*
- *Tomografía baja tasa de dosis corporal total y/o RMN corporal total o PET/TC.*

Impacto de las nuevas drogas en la SG del MM



Recursos terapéuticos en MM

<i>Inhibidores de proteosomas</i>	<i>Inmunomoduladores</i>	<i>Corticoides</i>	<i>Anticuerpos Monoclonales</i>	<i>Drogas QT</i>
<i>Bortezomib</i>	<i>Talidomida</i>	<i>Dexametasona</i>	<i>Daratumumab</i>	<i>Melfalán</i>
<i>Carfilzomib</i>	<i>Lenalidomida</i>	<i>Prednisona</i>	<i>Elotuzumab</i>	<i>Ciclofosfamida</i>
<i>Ixasomib</i>	<i>Pomalidomida</i>		<i>Isatuximab</i>	<i>Bendamustina</i>
			<i>Teclistamab*</i>	<i>Platino</i>
			<i>Talquetamab*</i>	<i>Doxorrubicina</i>

* Ac biespecíficos

Otros:
CAR-T Cell.

Tratamiento de sostén:
Difosfonatos
Profilaxis ATB

Break

Time!



Agenda

LNH-B

Linfoma
Hodgkin

Mieloma
Múltiple

LLA

SMD
LMA

LNH-T

Leucemia linfática crónica

LMC
(Phi+)

PV

TE

MM
M

Agenda

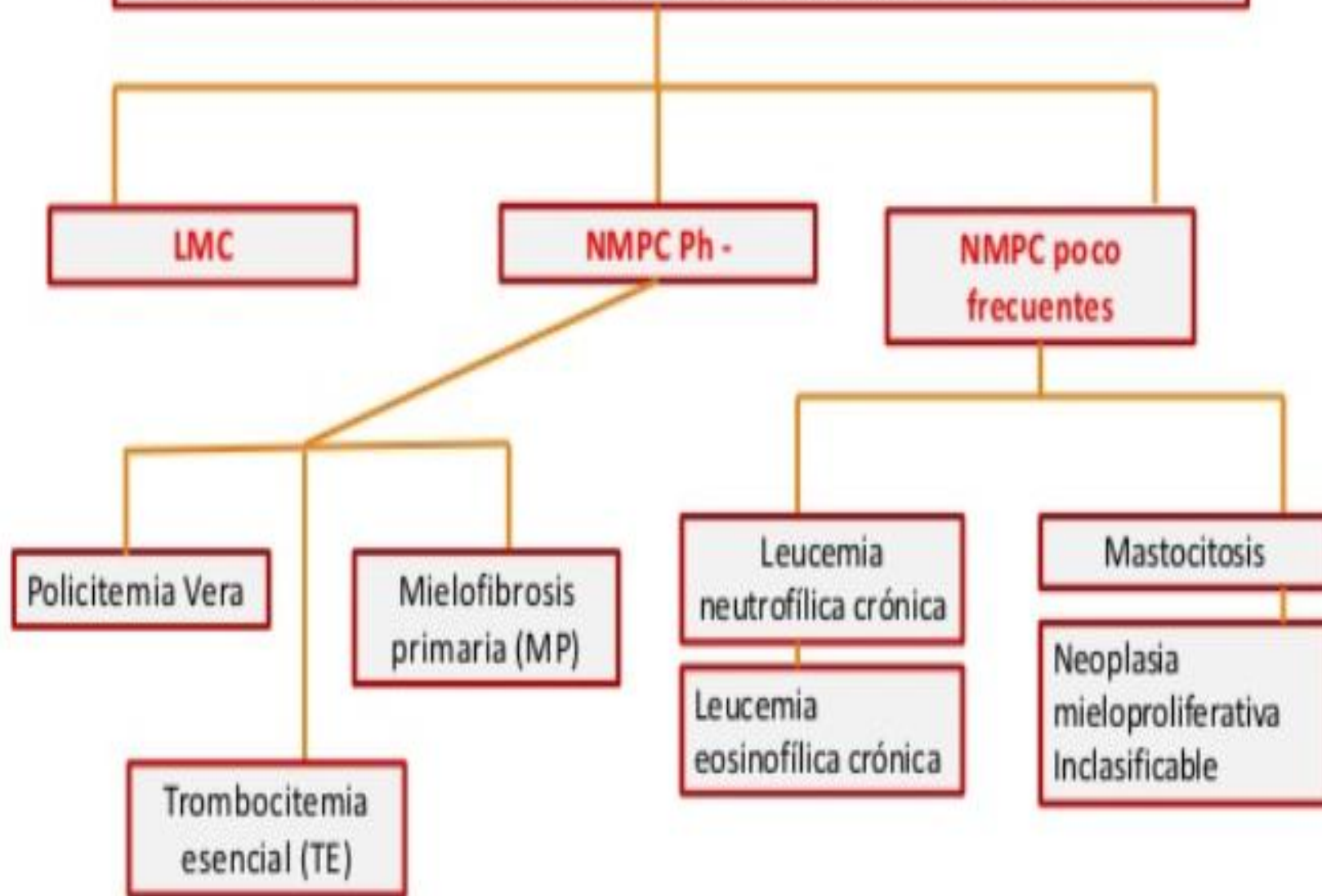
LMC
(Phi+)

PV

TE

MM
M

Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas



Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas

```
graph TD; A[Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas] --> B[LMC];
```

LMC

Leucemia mieloide crónica

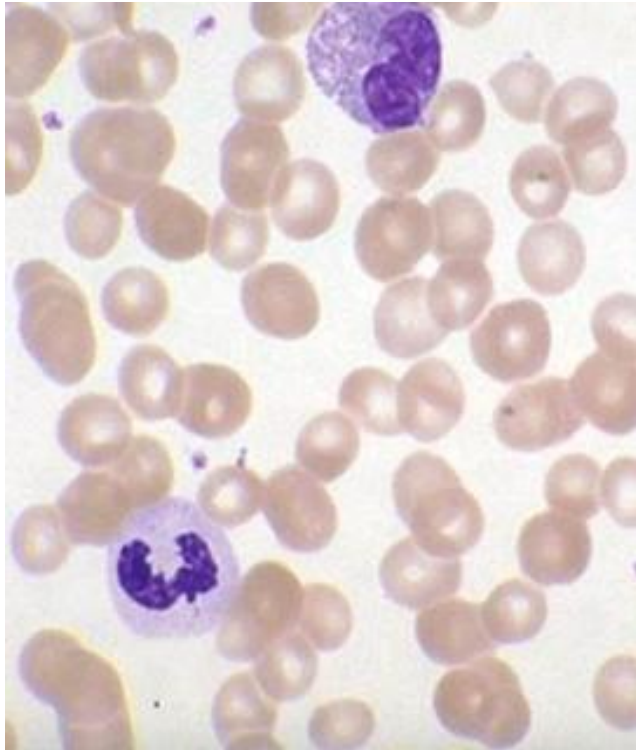
- *SMP.*
- *Alteración citogenética adquirida (crom Ph).*
- *Proliferación clonal de células stem de MO en diferentes estadios madurativos, con ventaja proliferativa sobre las poblaciones normales.*
- *Hiperplasia todas las líneas celulares de MO.*
- *Fibrosis medular reactiva.*
- *Curso clínico bi o trifásico (fases crónica, acelerada y blástica).*

Fase crónica de LMC

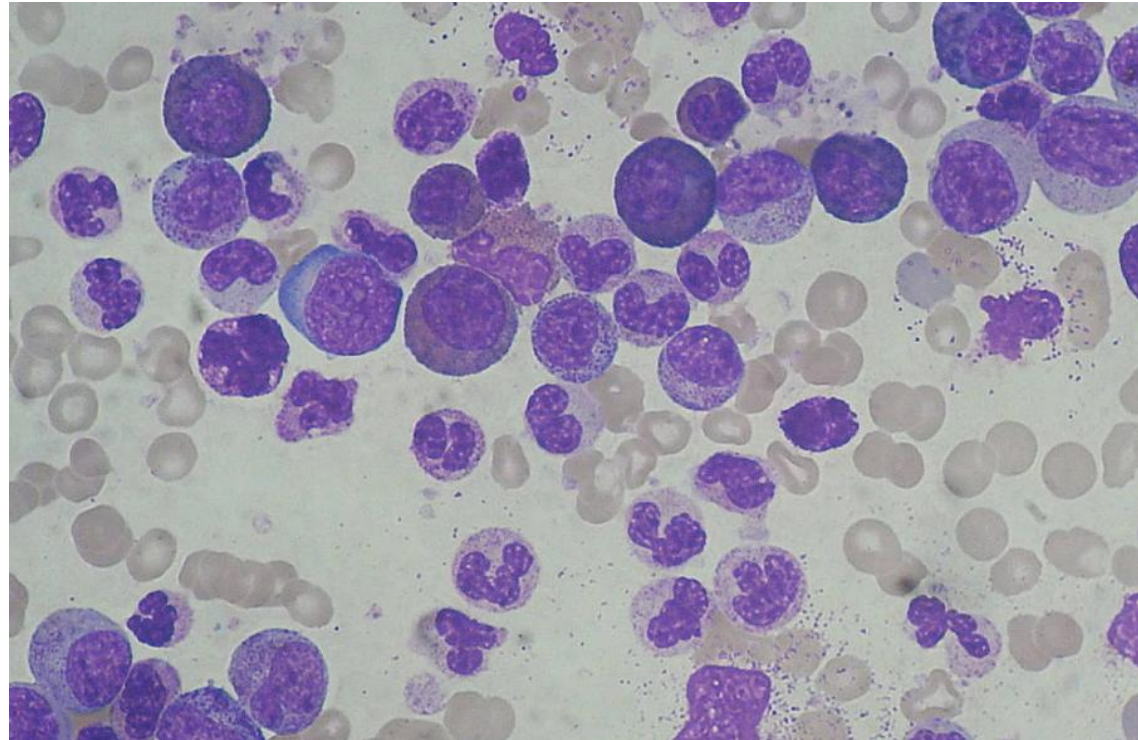
Presentación clínica

- *Mediana edad 53 años (45-55).*
- *Asintomática (50 %).*
- *Síntomas comunes:*
 - *Fatiga.*
 - *Pérdida de peso/anorexia.*
 - *Plenitud post-prandial.*
- *Signos comunes:*
 - *Esplenomegalia palpable.*
- *Hallazgos comunes de laboratorio:*
 - *Fórmula anómala.*
 - *Leucocitosis.*
 - *Trombocitosis.*
 - *Anemia.*
 - *Basofilia.*

Sangre periférica

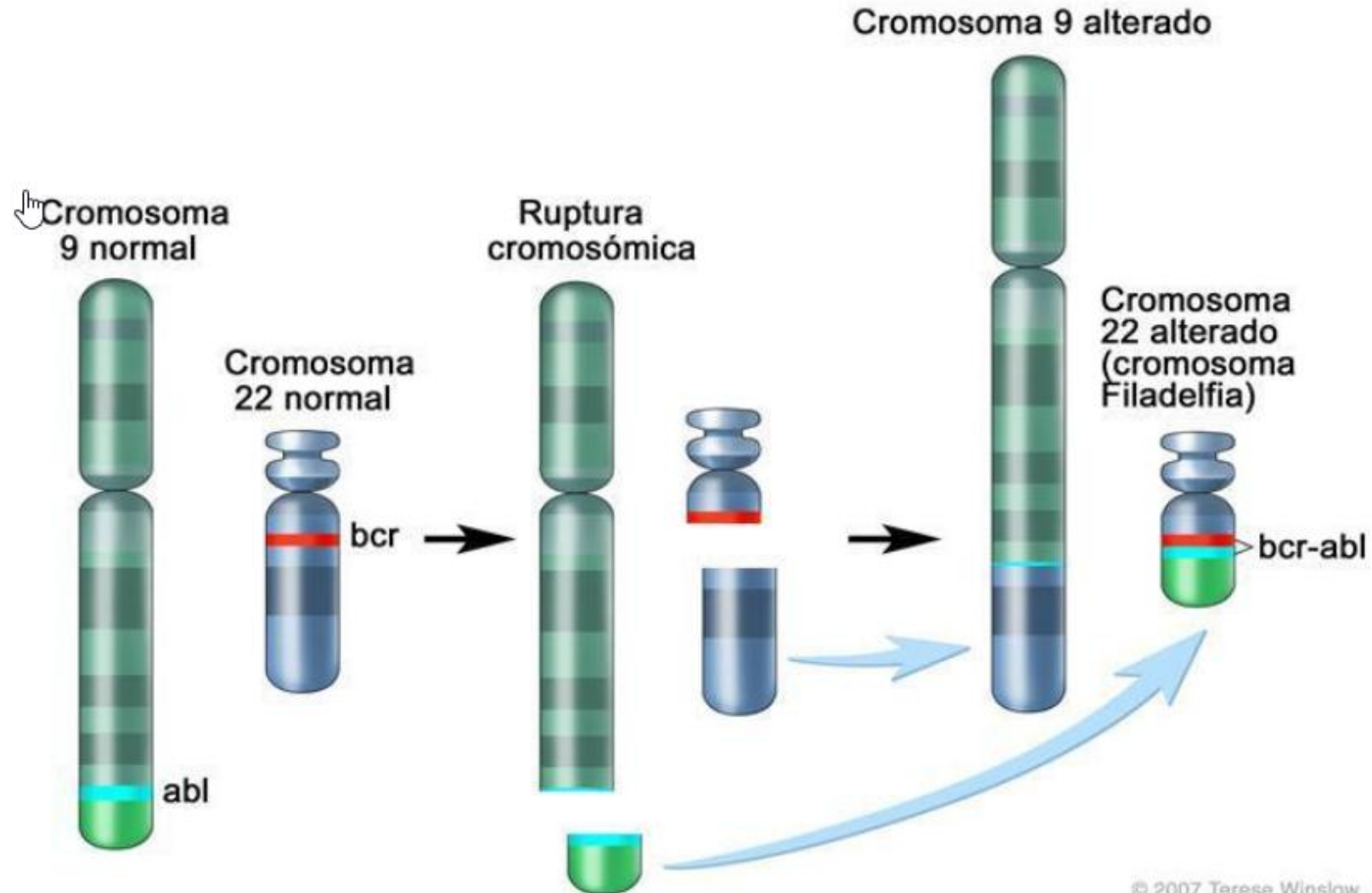


Normal



Fase crónica de LMC

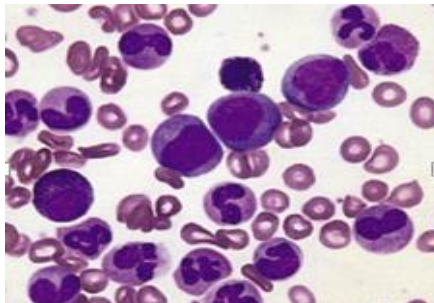
Cromosoma Filadelfia



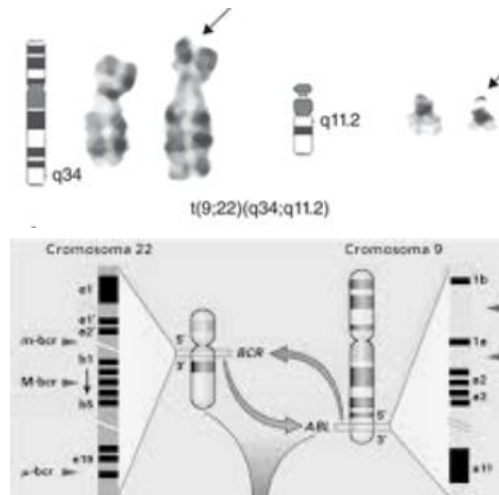
Diagnóstico de la LMC

Sensibilidad

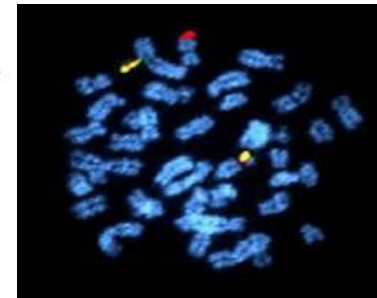
Hematológico



Citogenético

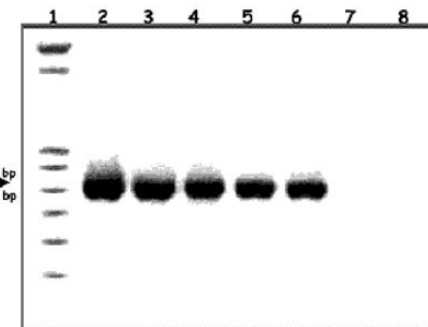


Cariotipo



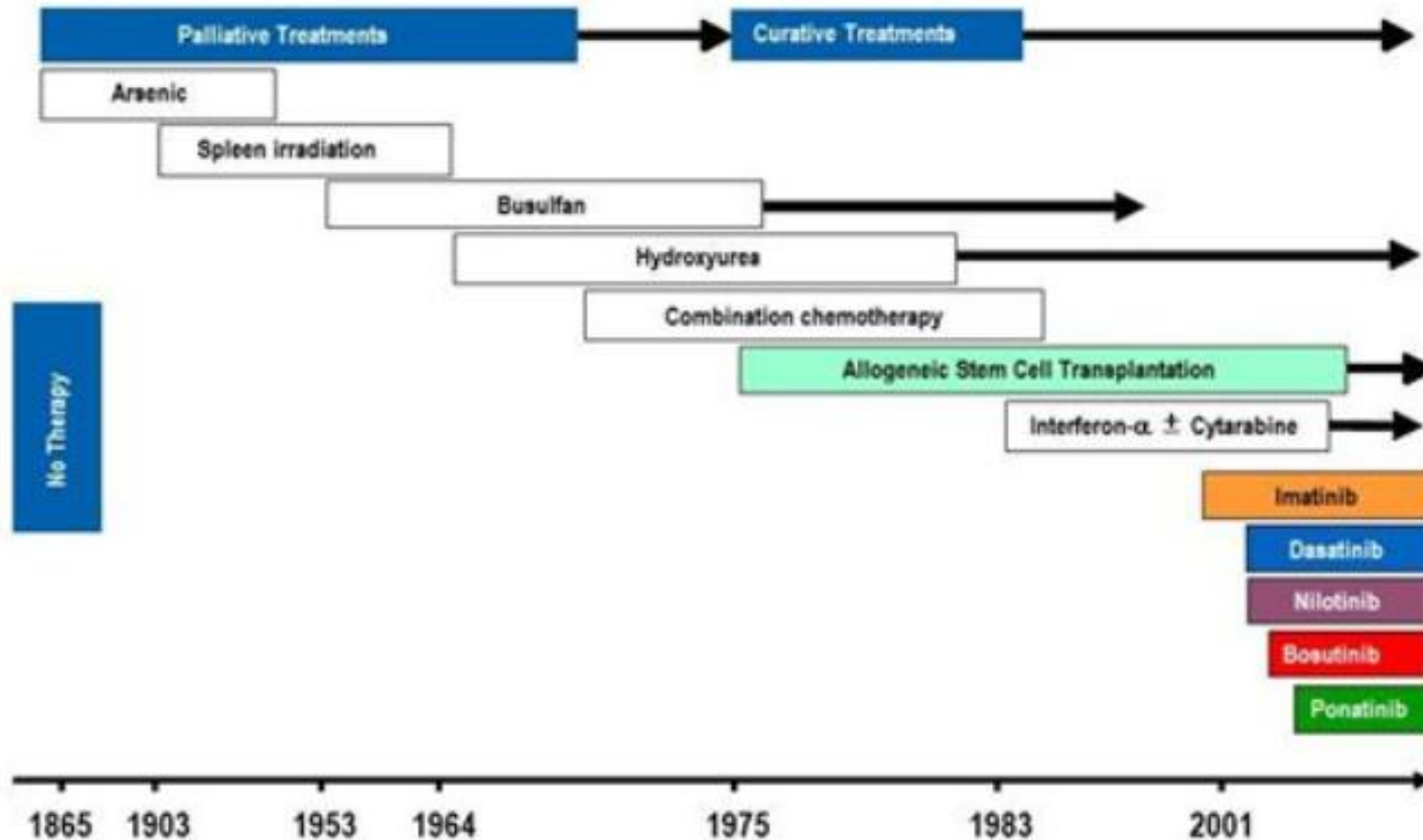
FISH

Molecular



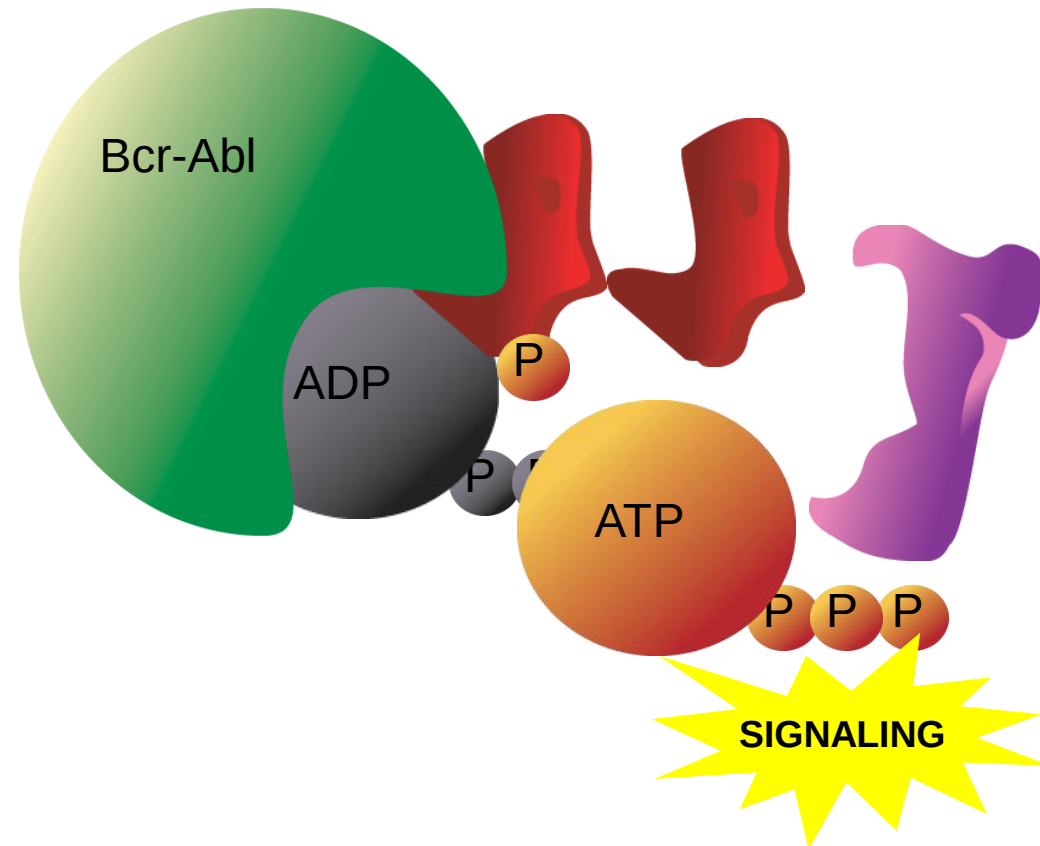
PCR

Evolución histórica del tratamiento de la LMC



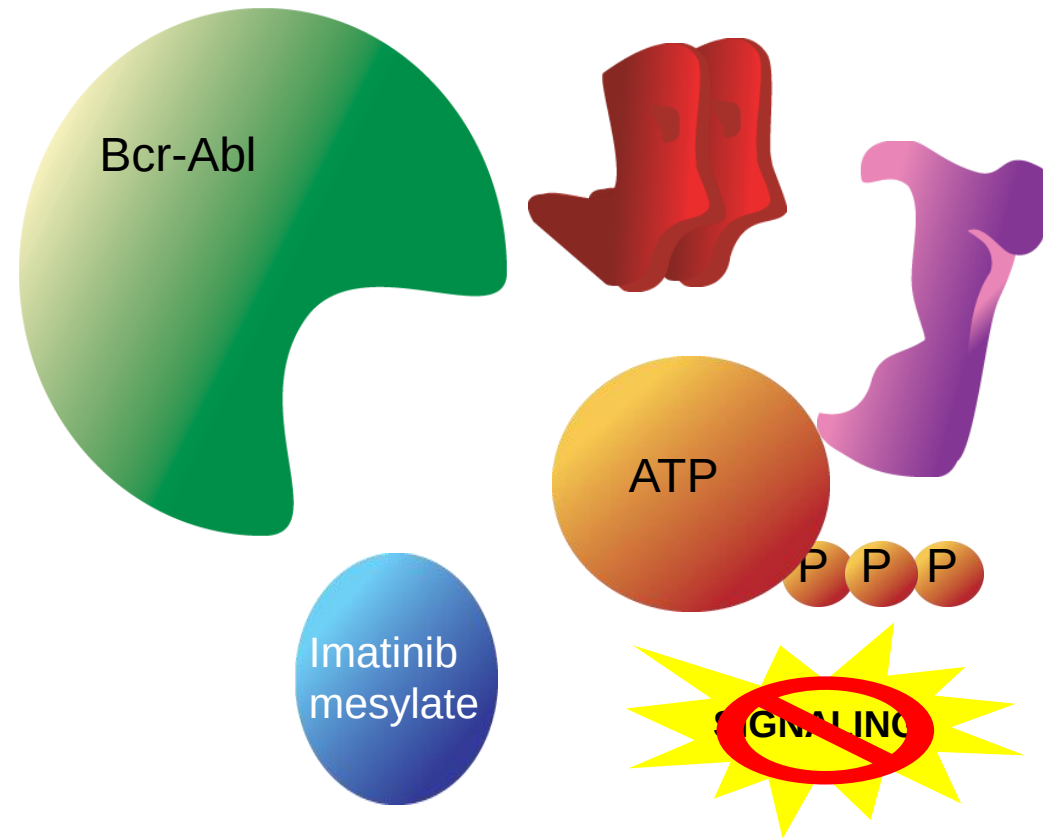
Señal del Bcr-Abl

- *El dominio kinasa activa por fosforilación a la proteína sustrato.*
- *El sustrato activado inicia una cascada de señales que culminan con la proliferación y supervivencia celular.*

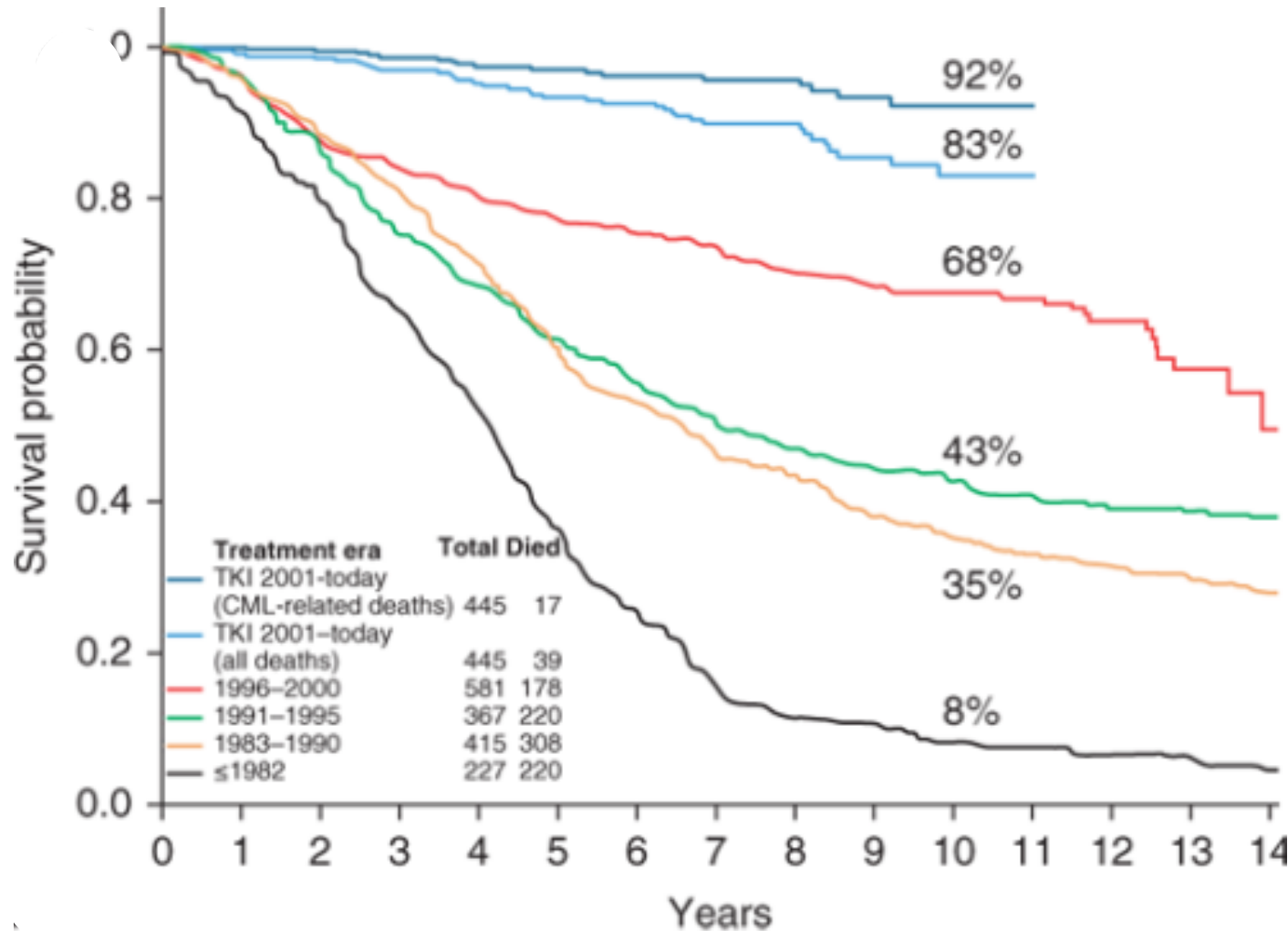


Mecanismo de acción del Imatinib

- *Imatinib ocupa el bolsillo para la ligadura del ATP en el dominio de la kinasa del Abl.*
- *Ello evita la fosforilación del sustrato y la cascada de señales.*
- *La ausencia de estas señales inhibe la proliferación y la supervivencia.*



Evolución histórica de la sobrevida de la LMC-FC



Datos del MD Anderson
1965 a la fecha.

**Con tratamiento
actual, la SG de LMC-
FC es similar a
población gral.**

Monitoreo de la respuesta

<i>Niveles de respuesta</i>	
<i>Remisión hematológica</i>	<i>Normalización de recuentos de SP.</i>
<i>Remisión citogenética</i>	<i>Busca cromosoma Phi:</i> • <i>Cariotipo</i> • <i>FISH</i>
<i>Remisión molecular</i>	<i>Busca transcriptos del bcr-abl (RT-PCR).</i>

Guías NCCN

Metas de la respuesta molecular

Metas de respuesta molecular de la NCCN				
BCR-ABL (IS)	3 meses	6 meses	12 meses	> 12 meses
> 10 %	Yellow	Red		
1%-10 %	Green		Yellow	Red
0.1 % a < 1 %	Green			Yellow
< 0.1 %	Green			

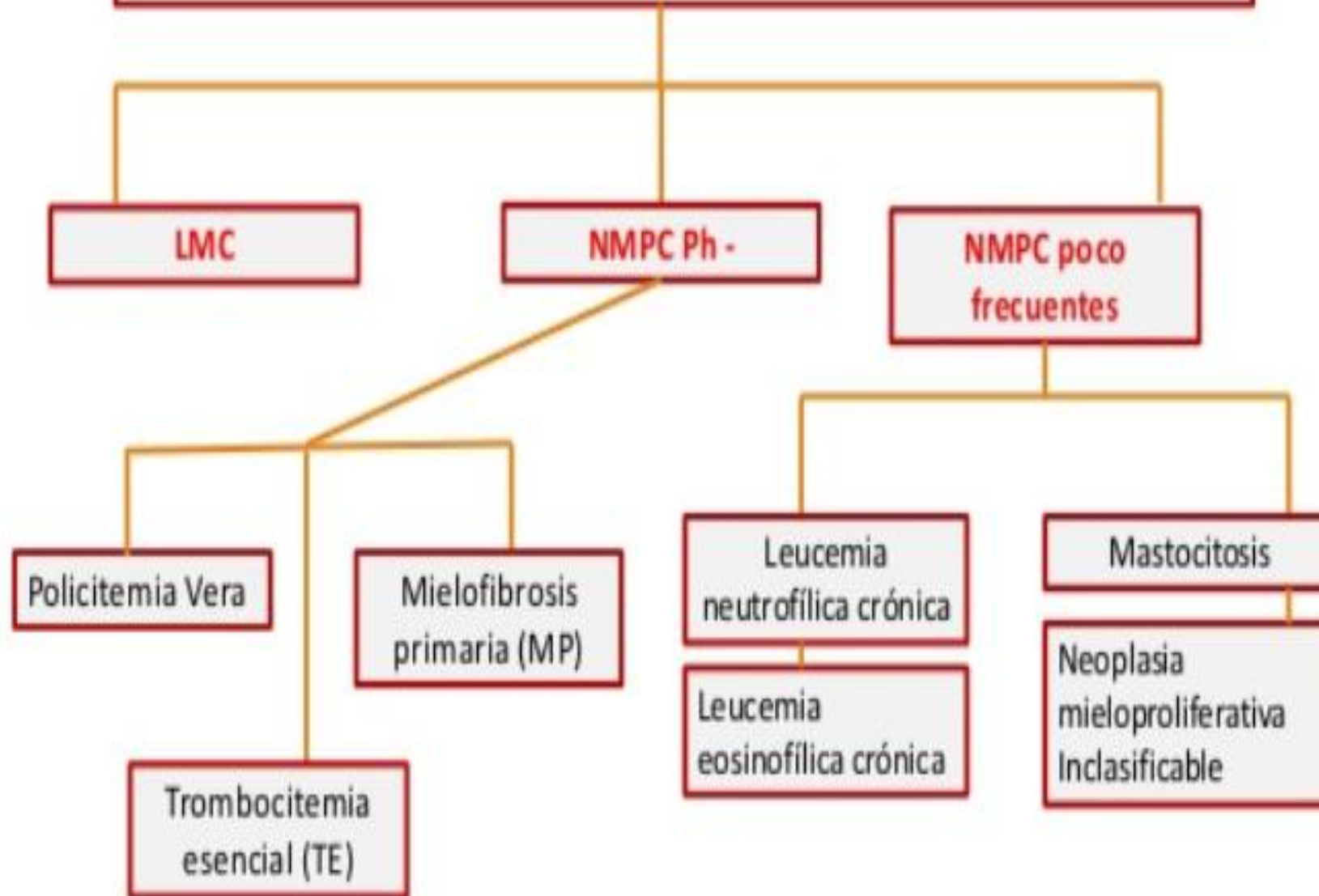
Guías NCCN

Metas de la respuesta molecular

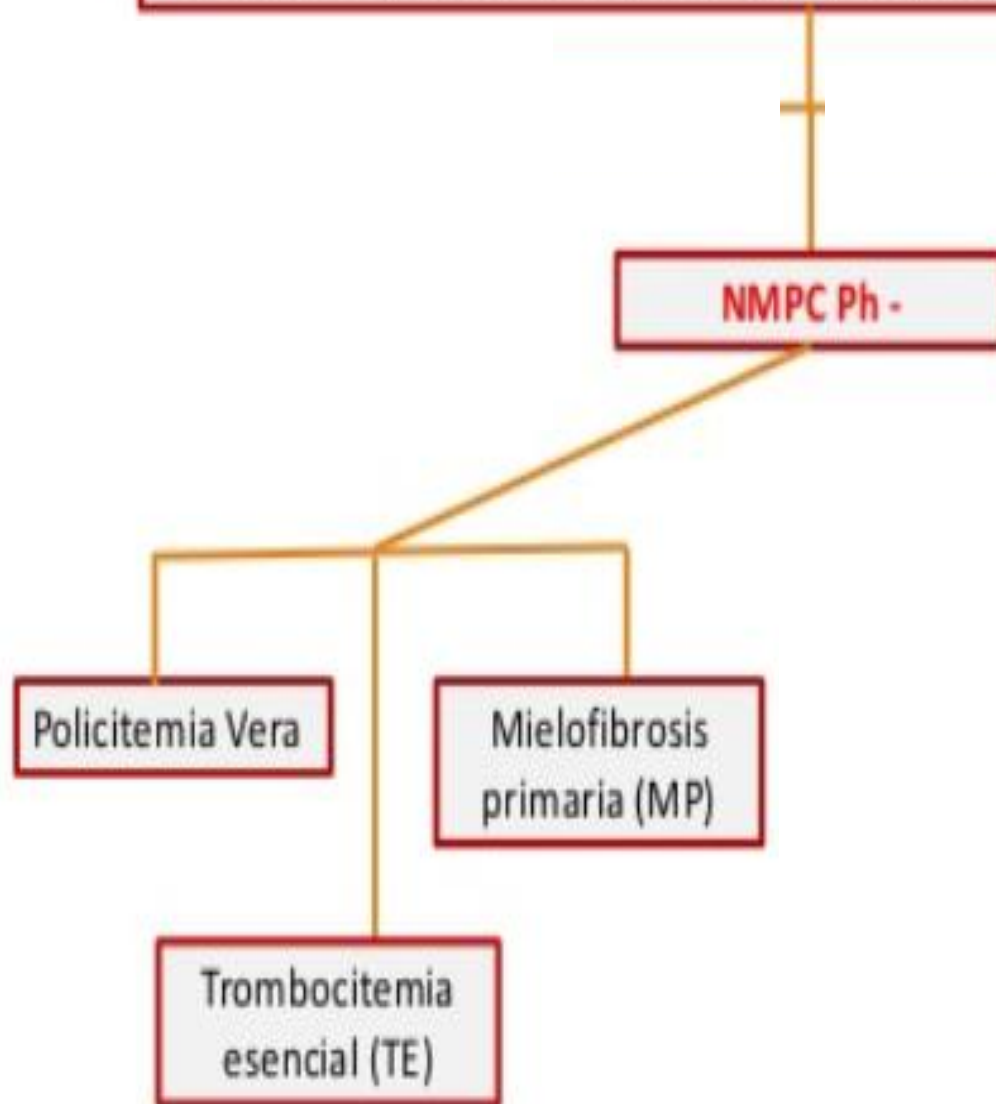
Metas de respuesta molecular de la NCCN				
BCR-ABL (IS)	3 meses	6 meses	12 meses	> 12 meses
> 10 %				
1%-10 %				
0.1 % a < 1 %				
< 0.1 %				

	<i>Evaluar adherencia e interacción de drogas.</i> <i>Análisis mutacional.</i>	<i>Cambiar a otro ITK y evaluar p/ Tx MO.</i>
	<i>Evaluar adherencia e interacción de drogas.</i> <i>Análisis mutacional.</i>	<i>Cambiar a otro ITK , o continuar igual ITK, o escalar dosis de I (máximo 800 mg) y evaluar p/Tx MO.</i>
	<i>Monitorear rta y EA.</i>	<i>Continuar igual ITK.</i>

Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas



Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas



Policitemia Vera

Criterios diagnósticos (WHO 2008)

Criterios mayores	1. <i>Hb > 18.5 g/dL en el hombre, > 16.5 g/dL en la mujer u otra evidencia del aumento del volumen eritrocitario.</i>
	2. <i>JAK 2V617F positivo, u otra mutación, como la mutación del JAK 2 en el exón 12.</i>
Criterios menores	1. <i>Bx de MO con hipercelularidad, panmielosis, con importante proliferación eritroide, granulocítica y megacariocítica. Proliferación y agrupamiento (clustering) de pequeños y grandes (pleomórficos) MK. Ausencia de hierro. Poca a ninguna reacción inflamatoria (plasmocitos, restos celulares).</i>
	2. <i>EPO baja.</i>
	3. <i>Formación de colonias eritroides espontáneas in vitro (CEE).</i>

Diag PV: 2 criterios mayores + 1 criterio menor o 1 criterio mayor + 2 menores

Trombocitemia esencial

Criterios diagnósticos

- 1. Recuento plaquetario sostenido mayor de 450.000.*
- 2. Bx MO: proliferación de MK con morfología madura y grande, con proliferación normal o ligeramente aumentada de las series granulocítica y eritroide.*
- 3. No debe reunir criterios de la WHO para LMC, PV, MF o MDS o cualquier otra neoplasia mieloide.*
- 4. Demostración de la mutación JAK2V617F o MPL, W515L/K u otro marcador clonal o en ausencia de mutación JAK2617F no evidencia de deficiencia de hierro ni otras causas de trombocitosis reactiva.*

Se deben cumplir los 4 criterios para el diagnóstico.

Mielofibrosis Primaria

Criterios diagnósticos WHO 2008

Criterios mayores	1. Presencia de proliferación y atíпия de MK, junto con fibrosis reticulínica o colágena o, en ausencia de fibrosis reticulínica significativa, el cambio de los MK debe ser acompañado por incremento de celularidad de MO, caracterizada por proliferación granulocítica y a menudo eritropoyesis disminuida.
	2. Ausencia de criterios WHO para PV, LCM, SMD u otros desórdenes mieloides.
	3. Demostración de JAK2 u otro marcador clonal (MPL, WK/L) o en ausencia de los marcadores clonales, que no haya evidencia de MF secundaria.
Criterios menores	1. Leucoeritroblastosis.
	2. Aumento de LDH.
	3. Anemia.
	4. Esplenomegalia.

Diagnóstico con 3 criterios mayores y dos menores

Agenda

LNH-B

Linfoma
Hodgkin

Mieloma
Múltiple

LLA

SMD
LMA

LNH-T

Leucemia linfática crónica

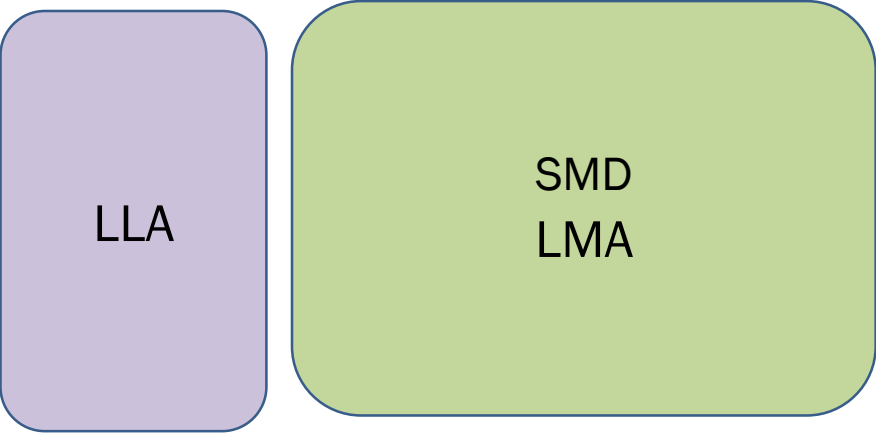
LMC
(Phi+)

PV

TE

MM
M

Agenda

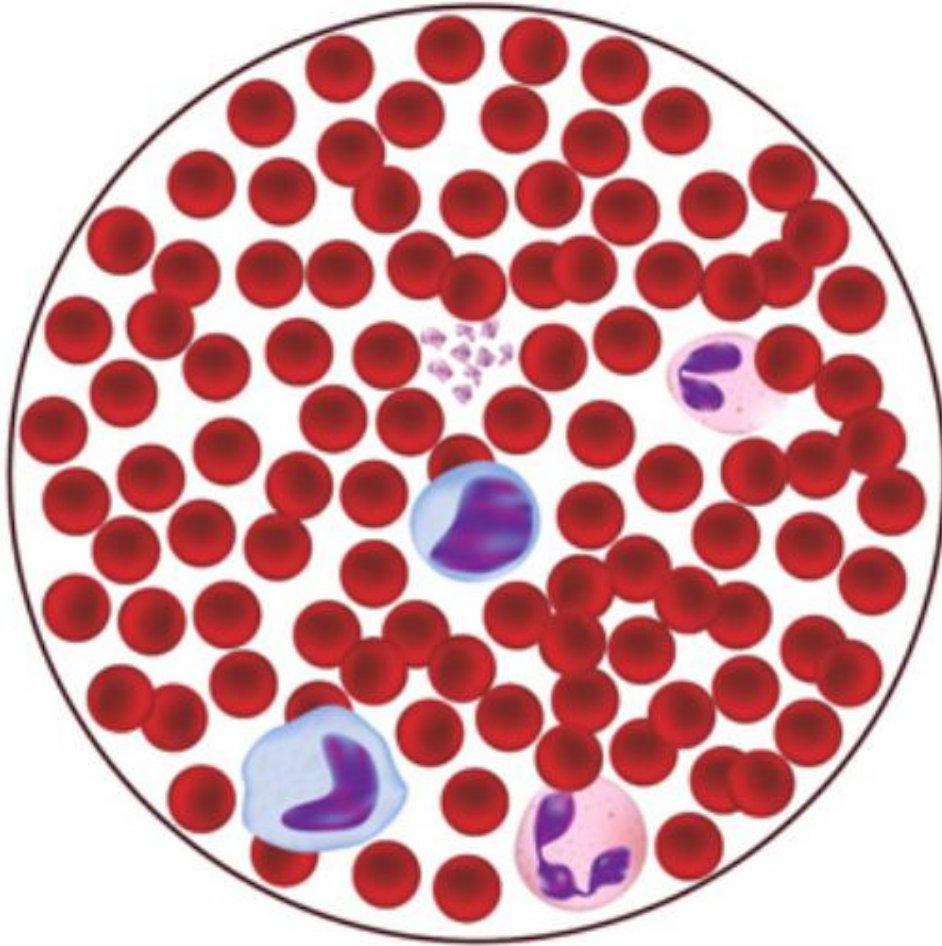


LLA

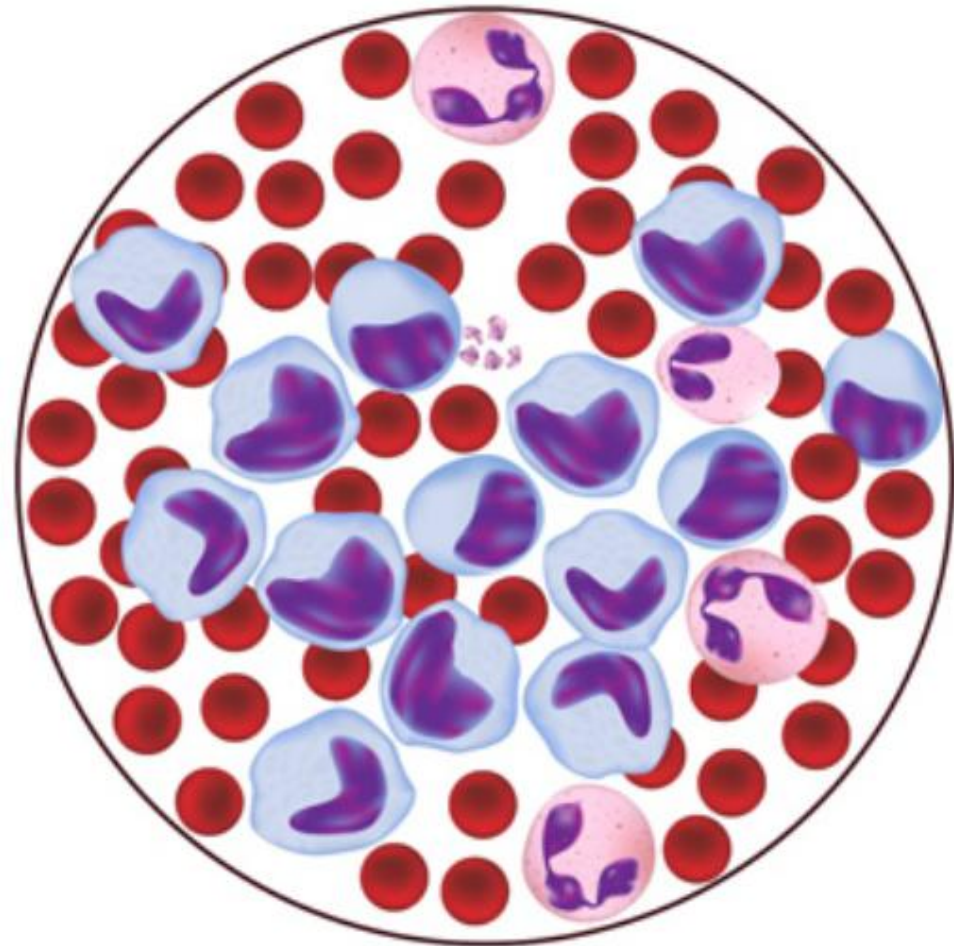
SMD
LMA

Leucemias agudas

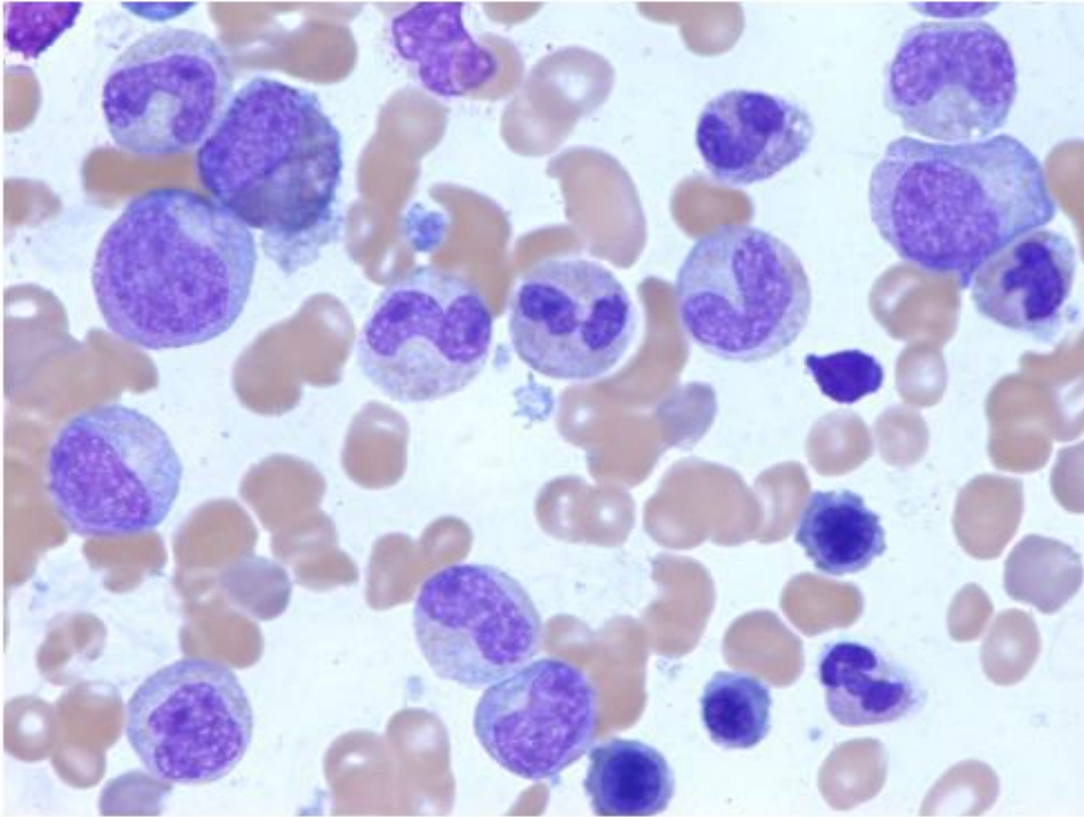
Normal Blood



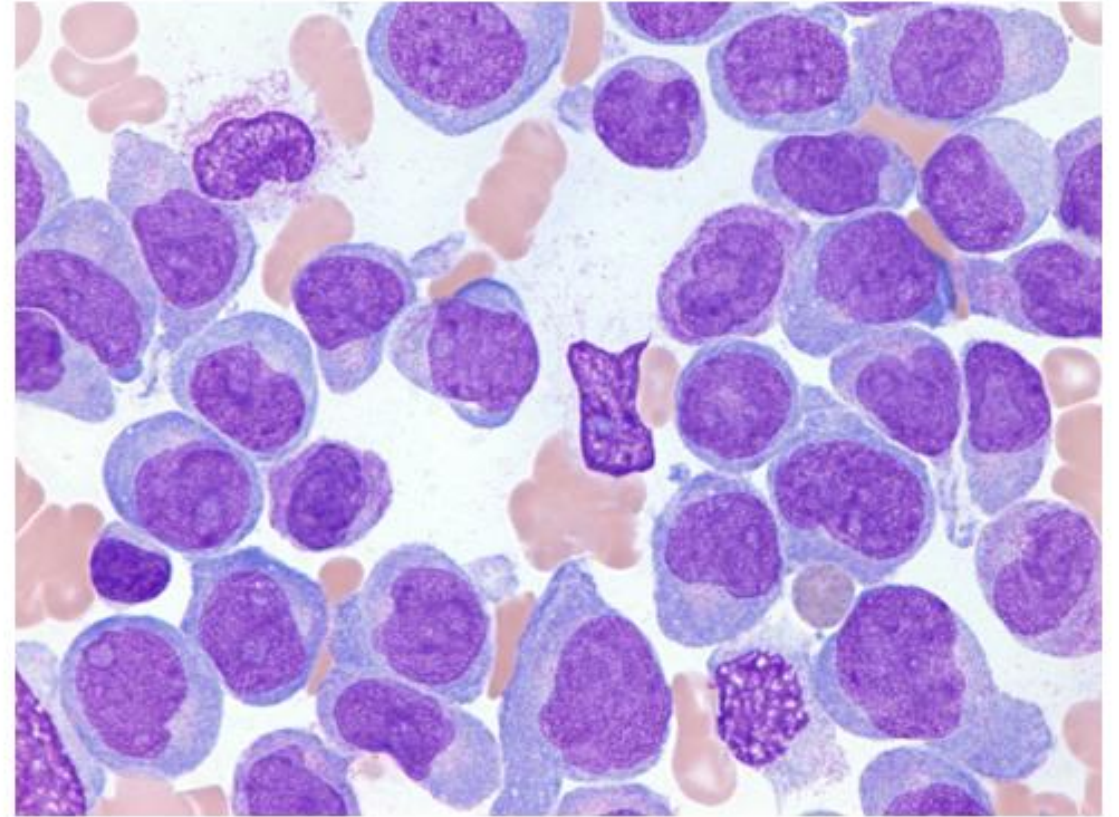
Leukemia



Leucemias agudas



Médula ósea normal



Médula ósea con infiltración leucémica

Leucemias agudas

Leucemias agudas: Son el tipo de leucemia más común en niños, avanzan rápidamente, deben ser atendidas de inmediato y se dividen en:



Leucemia linfoblástica aguda. Se originan en formas muy jóvenes de glóbulos blancos llamados linfocitos.



Leucemia mieloide aguda. Se inicia a partir de las células mieloides que normalmente forman los glóbulos blancos (que no son linfocitos), los glóbulos rojos o las plaquetas.

Leucemias agudas

Clasificación

LEUCEMIA	FRECUENCIA	CARACTERISTICAS
L ₁	85%	Mejor pronostico
L ₂	14%	Variedad de adulto
L ₃	< 1 %	De mal pronostico

LEUCEMIA	FRECUENCIA	CARACTERISTICAS
M ₀	47%	Minimamente diferenciada
M ₁		Mieloma agudo sin diferenciacion
M ₂		Mieloma agudo con diferenciacion
M ₃	4%	Promielocitica aguda
M ₄		Mielomonocitica aguda
M ₅	21%	Monocitica aguda
M ₆	2%	Eritrocitica aguda
M ₇		Leucemia megacarioblastica

Leucemias agudas

Clasificación

LEUCEMIA	FRECUENCIA	CARACTERISTICAS
L ₁	85%	Mejor pronostico
L ₂	14%	Variedad de adulto

**CLASIFICACIÓN
MOLECULAR
(mutaciones: FISH y
NGS)**

LEUCEMIA	FRECUENCIA	CARACTERISTICAS
M ₀		
M ₁		
M ₂		
M ₃		
M ₄		
M ₅	21%	Monocitica aguda
M ₆	2%	Eritrocitica aguda
M ₇		Leucemia megacarioblastica

Leucemias agudas

Cuadro clínico

Síndrome hemorrágico	<i>Plaquetopenia. Coagulopatía por consumo (LMA M3).</i>
Síndrome anémico	<i>Anemia, palidez, astenia, disnea.</i>
Síndrome infiltrativo	<i>Hepatoesplenomegalia, adenopatías, hipertrofia gingival (LMA M4, M5).</i>
Síndrome febril	<i>Neutropenia. Infecciones.</i>
Dolor óseo	<i>Expansión de la cavidad medular por la proliferación de las células malignas.</i>
Leucostasis	<i>Cefalea, somnolencia, sangrado intracerebral, visión borrosa, dificultad respiratoria.</i>
Síndrome de lisis tumoral	<i>Hiperkalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia.</i>

Leucemia aguda : URGENCIA!



Leucemias agudas

Tratamiento

Leucemia aguda linfoblástica

- **Prefase:** Prednisona.
- **Inducción:** vincristina, daunoblastina, prednisona. L-asparaginasa.
- **Consolidación/Intensificación:** altas dosis de Metotrexate, 6 MP.
- **Mantenimiento:** Metotrexate en dosis bajas, 6 MP. Intensificaciones periódicas.
- **Profilaxis SNC.**

Leucemia aguda mieloblástica

- **Inducción:** Citarabina + antraciclinas (7-3).
- **Consolidación:** altas dosis de Citarabina.
- Puede requerir profilaxis SNC.
- **TALLO?**
- **En ptes añosos:** Azacitidina + Venetoclax.

Muy aburridos?



Patologías oncohematológicas

Cuáles fueron los avances de los últimos tiempos?

Novedades en Oncohematología

En qué áreas?

*Mecanismos
patogénicos*

Novedades en Oncohematología

En qué áreas?

*Mecanismos
patogénicos*

*Diagnóstico de
certeza*

Novedades en Oncohematología

En qué áreas?

Pronóstico

*Mecanismos
patogénicos*

*Diagnóstico de
certeza*

Novedades en Oncohematología

En qué áreas?

*Tratamientos con
drogas targett*

Pronóstico

*Mecanismos
patogénicos*

*Diagnóstico de
certeza*

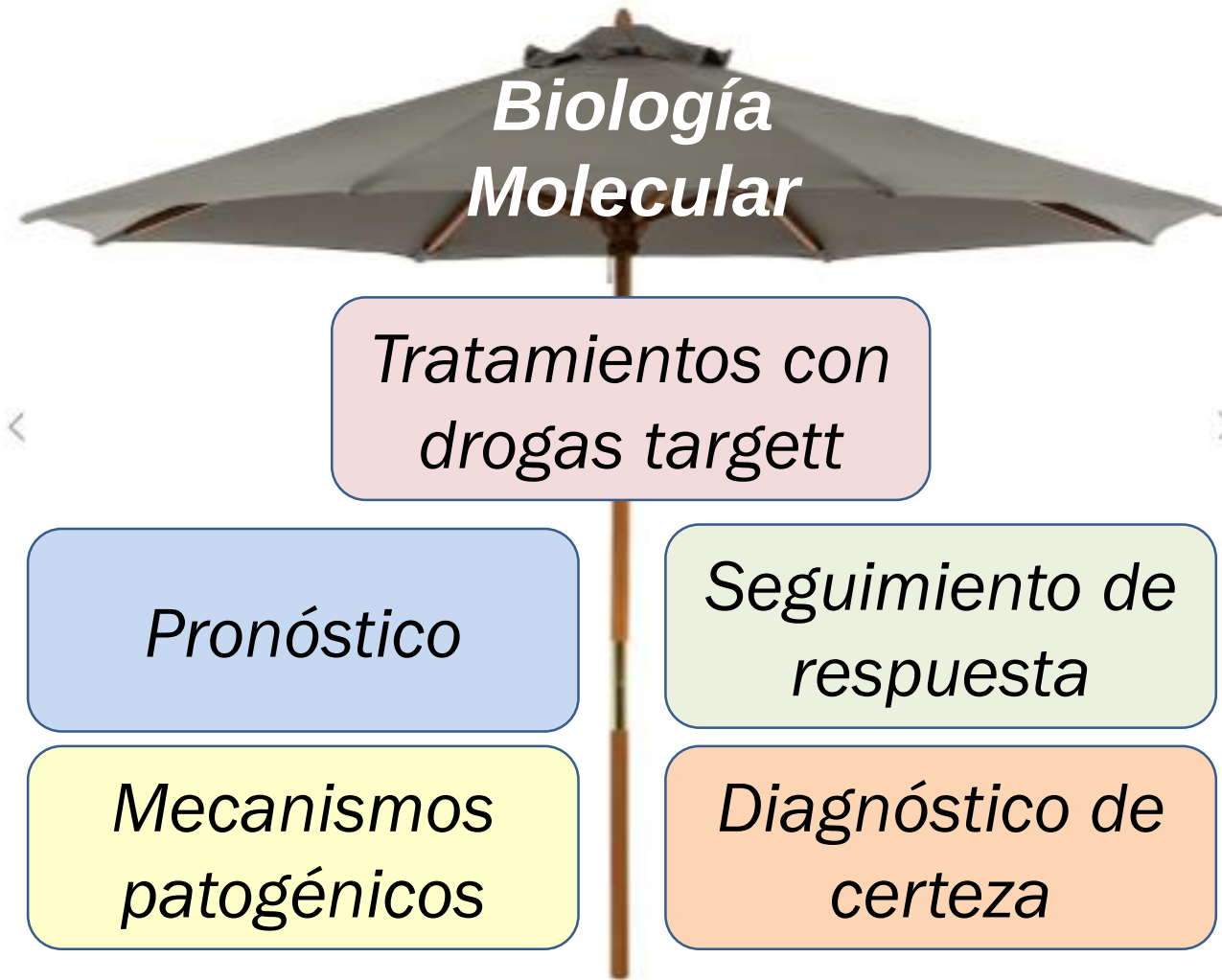
Novedades en Oncohematología

En qué áreas?



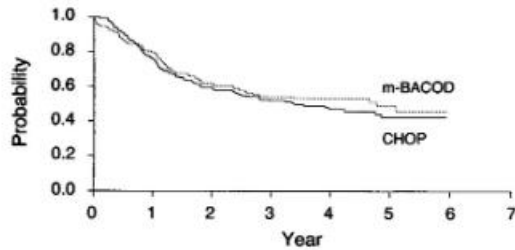
Novedades en Oncohematología

En qué áreas?



Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento

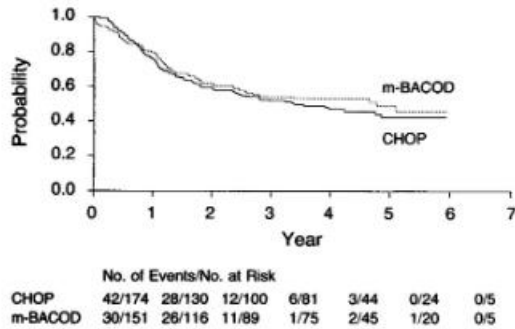


	No. of Events/No. at Risk						
CHOP	42/174	28/130	12/100	6/81	3/44	0/24	0/5
m-BACOD	30/151	26/116	11/89	1/75	2/45	1/20	0/5

Se comprueba que algunos casos pueden curarse con poliquimioterapia (CHOP y CHOP-like).

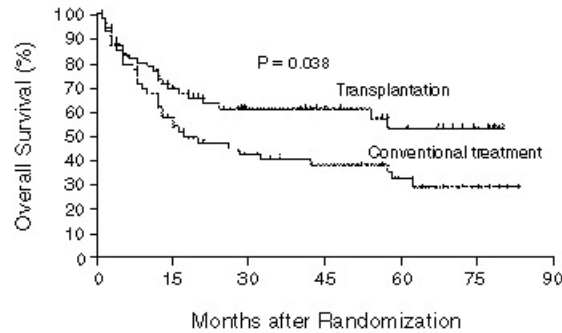
Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento



Se demuestra que las altas dosis de QT con rescate de células madre logra curar a pacientes recaídos.

Se comprueba que algunos casos pueden curarse con poliquimioterapia (CHOP y CHOP-like).

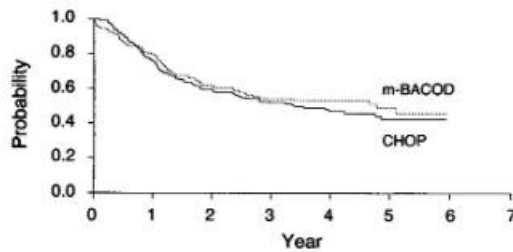


70'

80'

Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

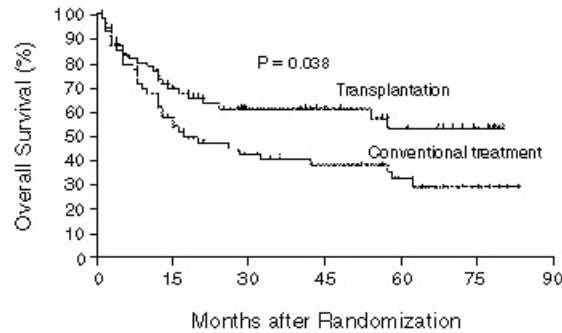
Hitos en la evolución del conocimiento



	No. of Events/No. at Risk						
CHOP	42/174	28/130	12/100	6/81	3/44	0/24	0/5
m-BACOD	30/151	26/116	11/89	1/75	2/45	1/20	0/5

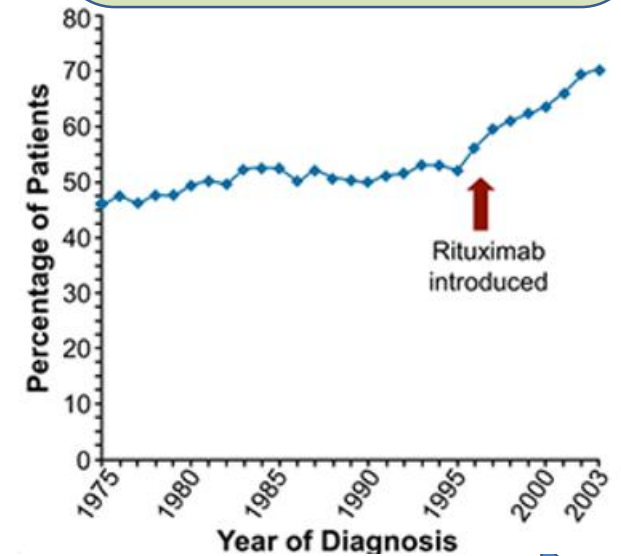
Se comprueba que algunos casos pueden curarse con poliquimioterapia (CHOP y CHOP-like).

Se demuestra que las altas dosis de QT con rescate de células madre logra curar a pacientes recaídos.



Aparece el Rituximab Iniciando la era de la Inmuno-QT.

El Rituximab demuestra mejorar la sobrevida global de los ptes con LNH-B.



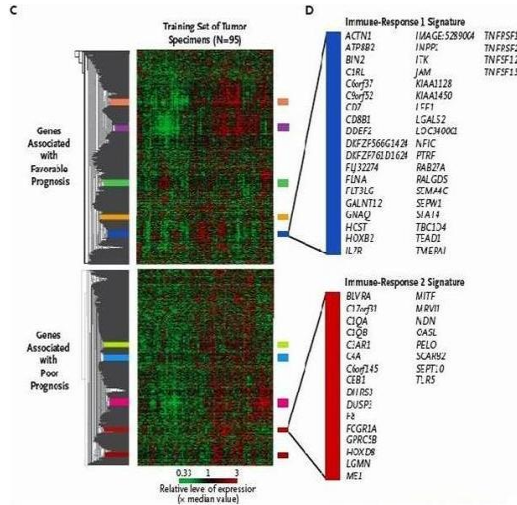
70'

80'

90'

Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento

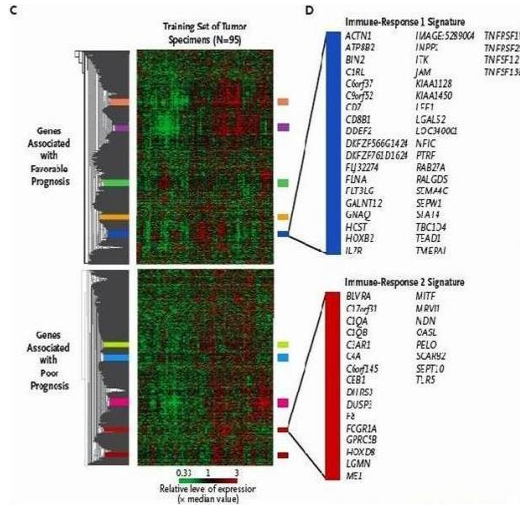


“No todo depende de la célula neoplásica”.
Se demuestra el rol pronóstico del microambiente.



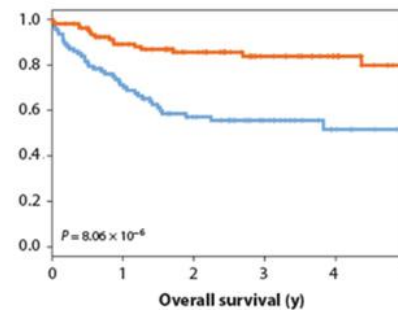
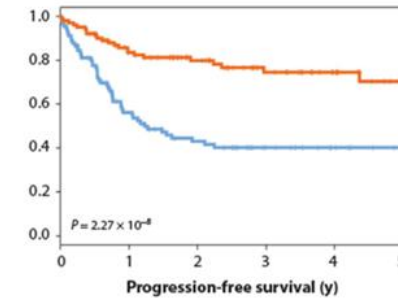
Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento



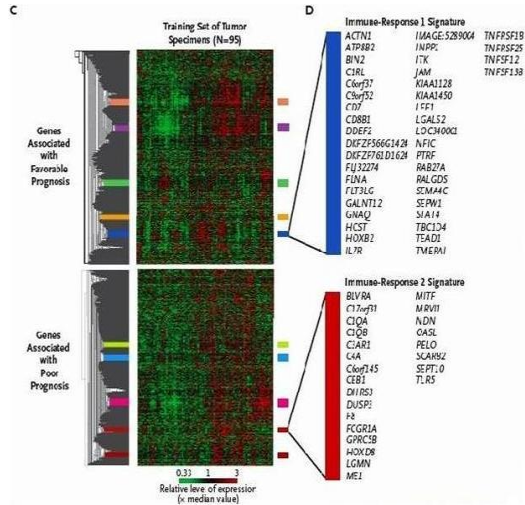
“No todo depende de la célula neoplásica”.
Se demuestra el rol pronóstico del microambiente.

Se definen subtipos de una misma entidad en función de la célula de origen, con implicancias pronósticas y terapéuticas potenciales (CG vs ABC).



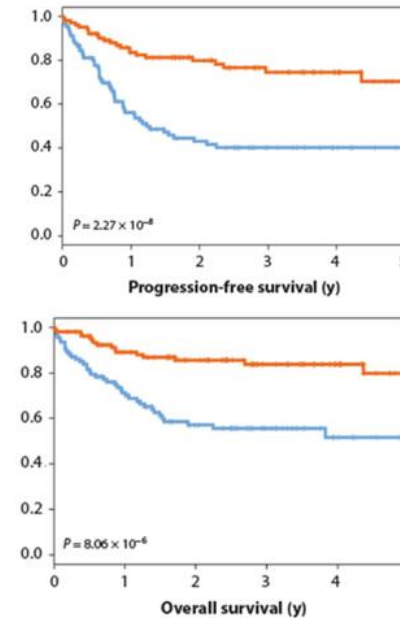
Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento

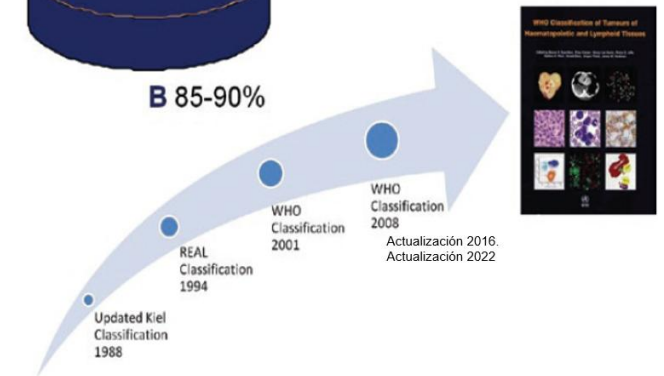
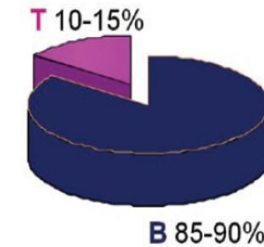


“No todo depende de la célula neoplásica”.
Se demuestra el rol pronóstico del microambiente.

Se definen subtipos de una misma entidad en función de la célula de origen, con implicancias pronósticas y terapéuticas potenciales (CG vs ABC).

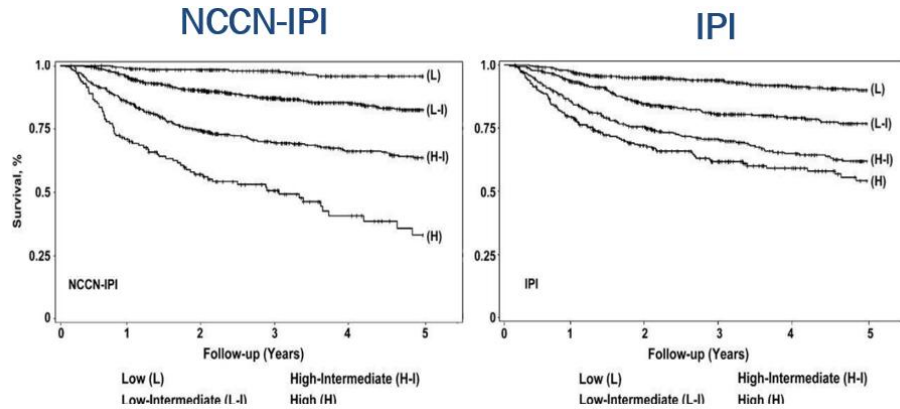


Clasificación AP en constante evolución.



Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento

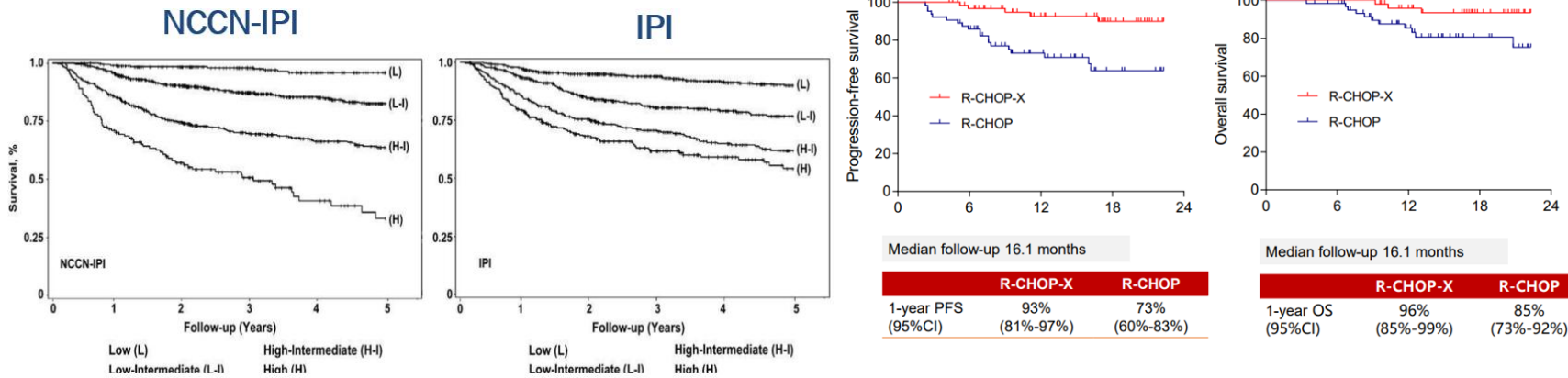


Se categoriza a los pacientes en grupos pronósticos de acuerdo a características clínicas y biológicas.



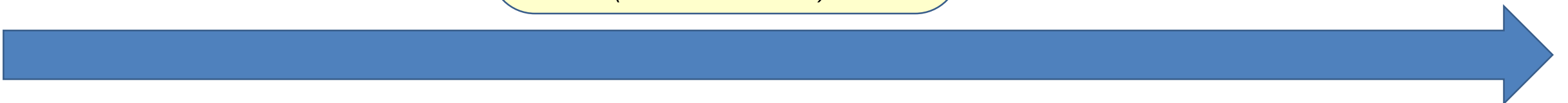
Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento



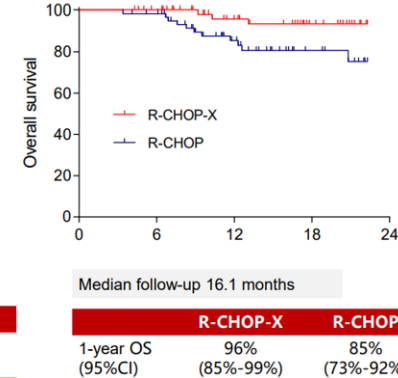
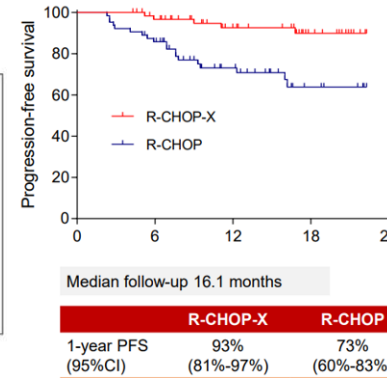
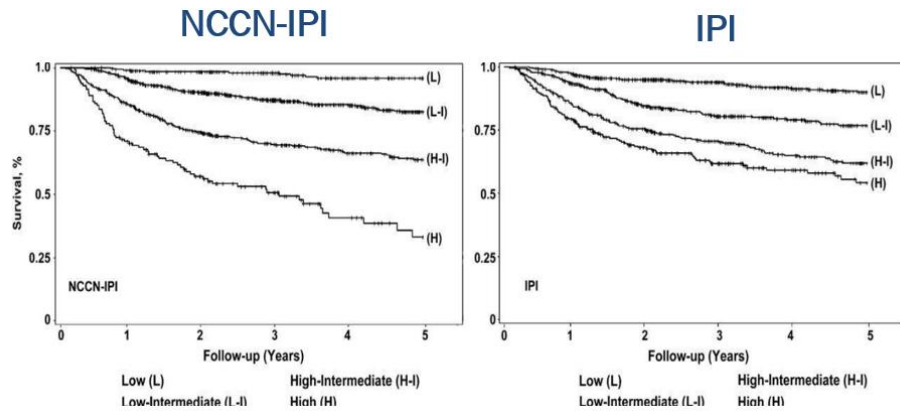
Se categoriza a los pacientes en grupos pronósticos de acuerdo a características clínicas y biológicas.

En base a los estudios moleculares se intentan mejorar los resultados del R-CHOP especialmente en subtipos desfavorables (R-CHOP + "X").



Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

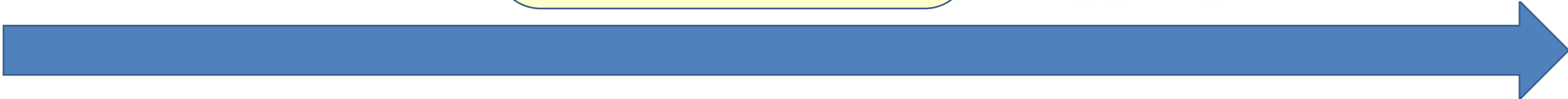
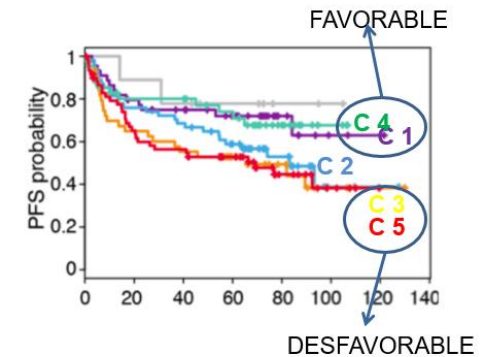
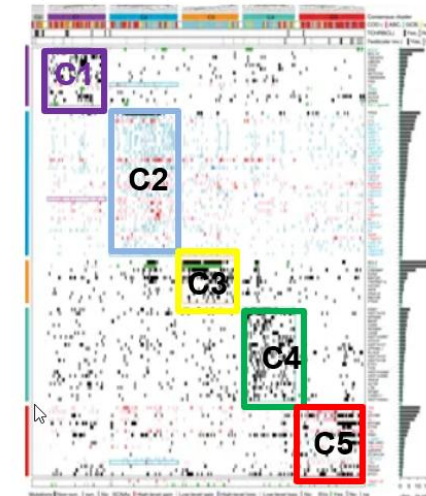
Hitos en la evolución del conocimiento



*Estudios de NGS
“No todo era tan
sencillo como
parecía”*

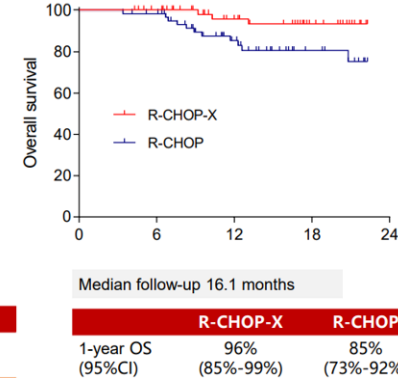
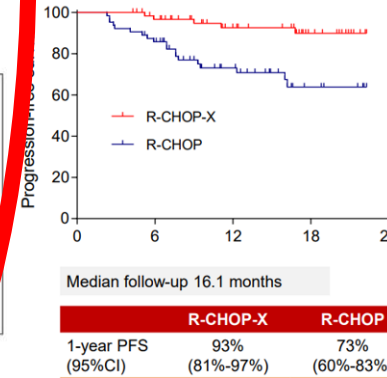
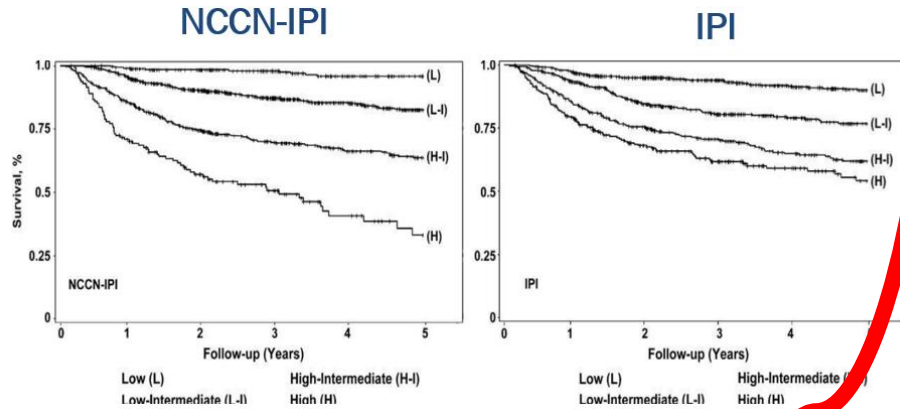
*Se categoriza a los
pacientes en grupos
pronósticos de acuerdo
a características clínicas
y biológicas.*

*En base a los estudios
moleculares se intentan
mejorar los resultados del
R-CHOP especialmente en
subtipos desfavorables
(R-CHOP + “X”).*



Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

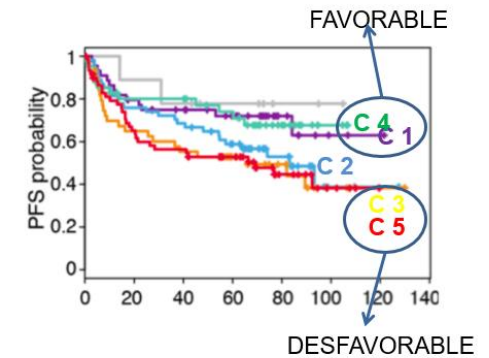
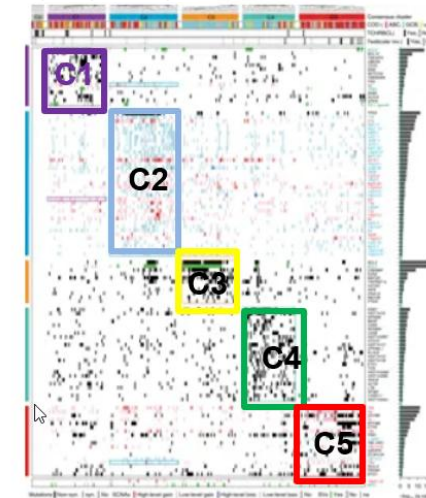
Hitos en la evolución del conocimiento



Estudios de NGS
“No todo era tan sencillo como parecía”

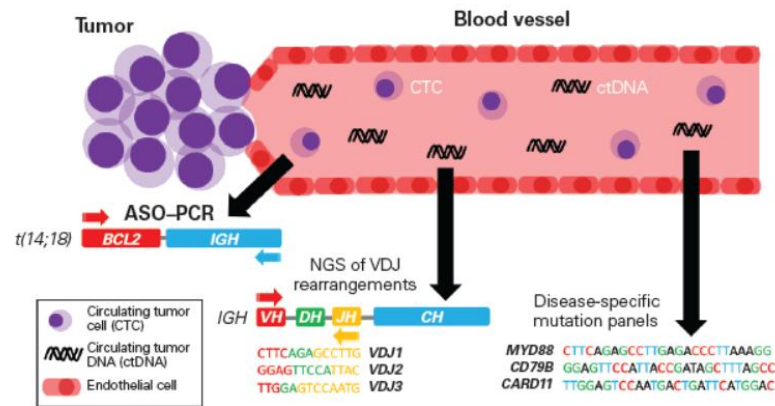
Se categoriza a los pacientes en grupos pronósticos de acuerdo a características clínicas y biológicas.

En base a los estudios moleculares se intentan mejorar los resultados del R-CHOP especialmente en subtipos desfavorables (R-CHOP + “X”).



Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento



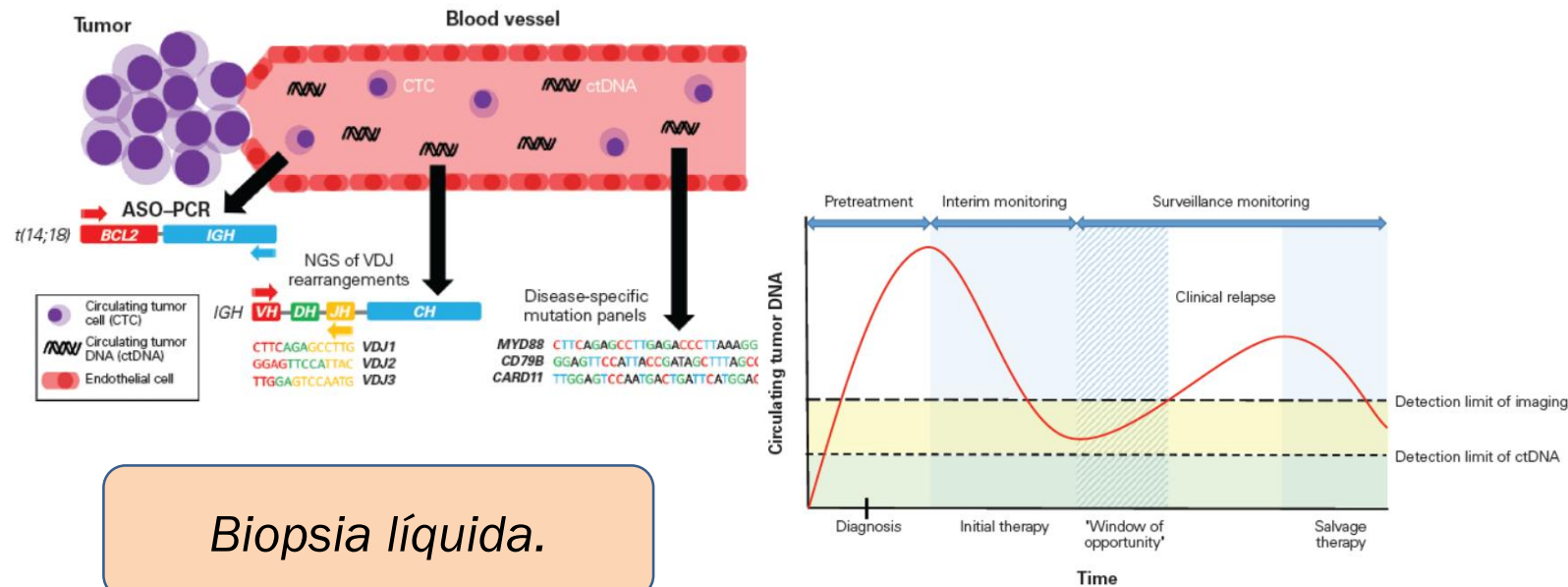
Biopsia líquida.



Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento

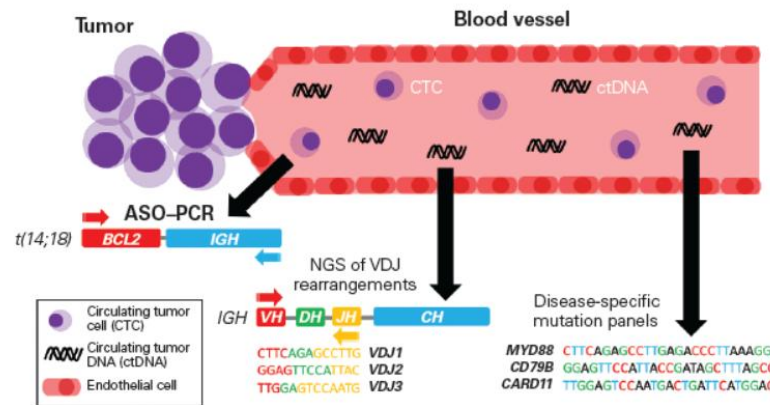
Rol de la biopsia líquida en el seguimiento de pacientes y en la detección de la recaída pre-clínica.



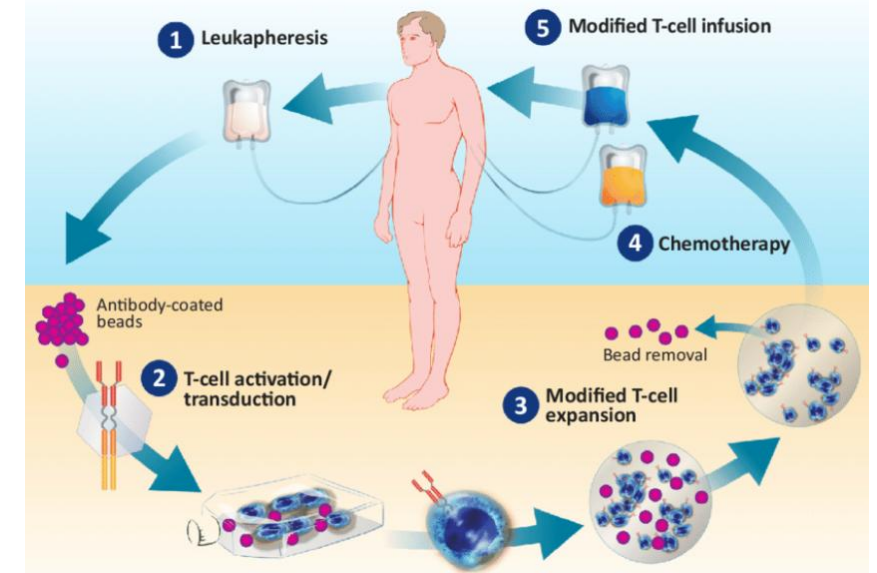
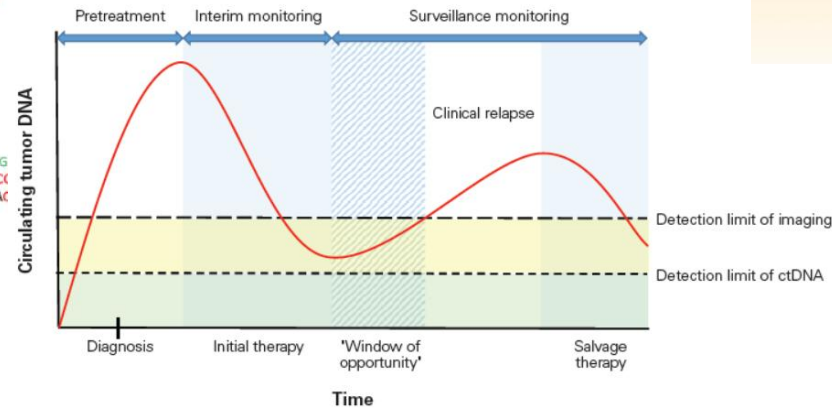
Linfomas no Hodgkin-B (DLBCL)

Hitos en la evolución del conocimiento

Rol de la biopsia líquida en el seguimiento de pacientes y en la detección de la recaída pre-clínica.



Biopsia líquida.

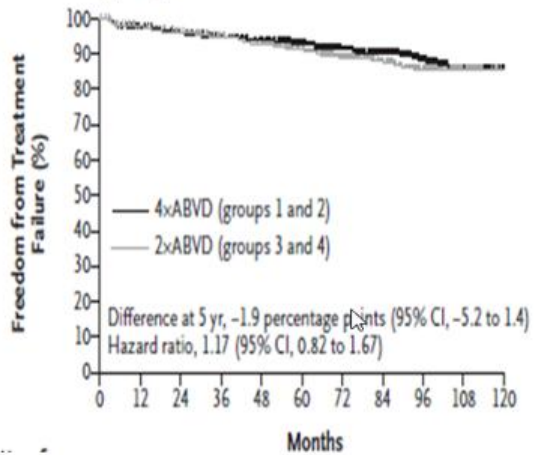


Terapias Car-T cell.

Linfomas Hodgkin

Hitos en la evolución del conocimiento

Chemotherapy Comparison



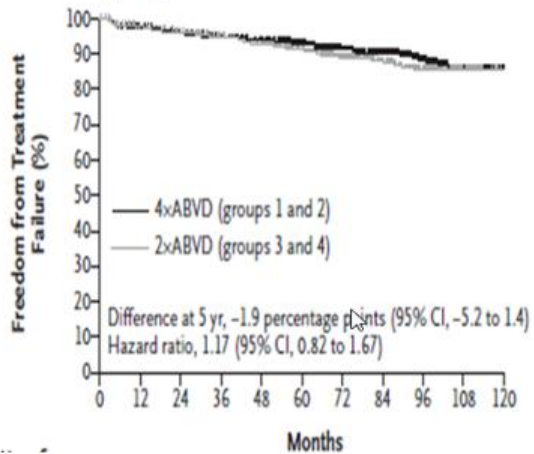
Es la primera patología oncológica que demuestra ser curable con RT y luego con poliquimioterapia (COPP y luego ABVD).



Linfomas Hodgkin

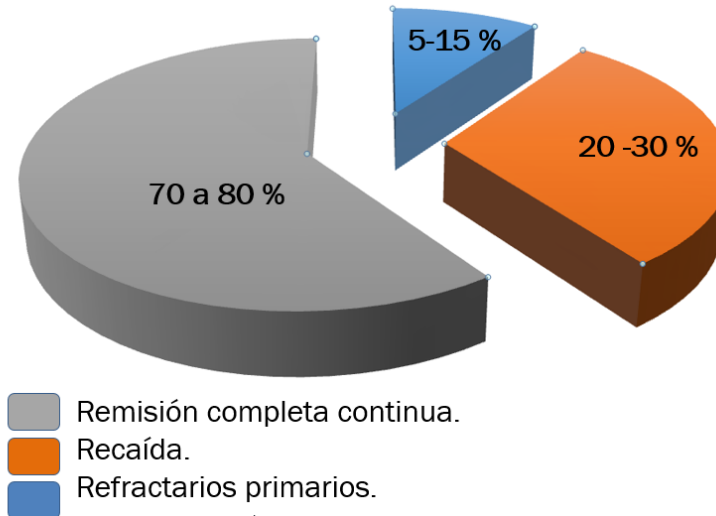
Hitos en la evolución del conocimiento

Chemotherapy Comparison



Alto índice de curación con los esquemas tradicionales.

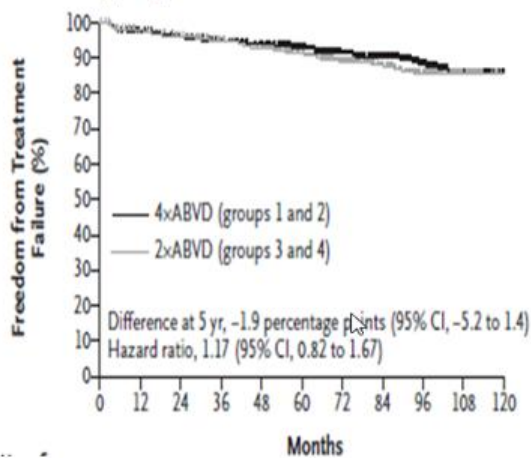
Es la primera patología oncológica que demuestra ser curable con RT y luego con poliquimioterapia (COPP y luego ABVD).



Linfomas Hodgkin

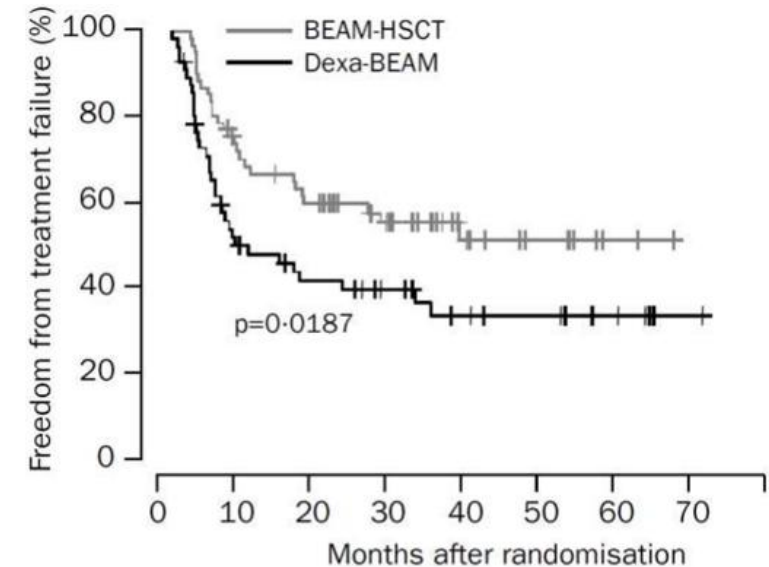
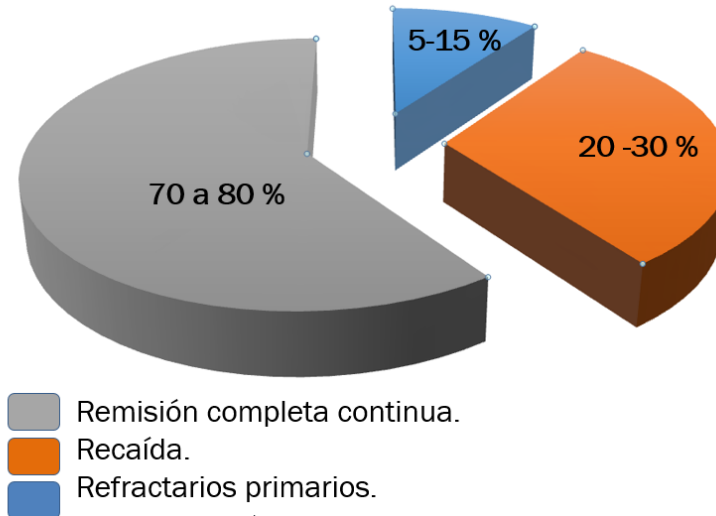
Hitos en la evolución del conocimiento

Chemotherapy Comparison



Es la primera patología oncológica que demuestra ser curable con RT y luego con poliquimioterapia (COPP y luego ABVD).

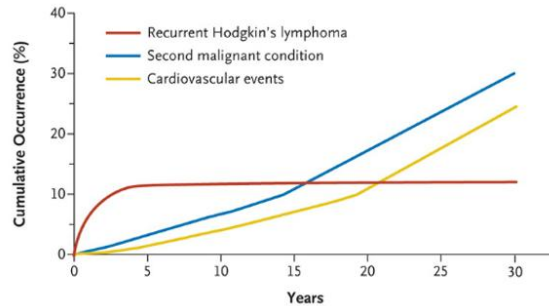
Alto índice de curación con los esquemas tradicionales.



Se reconoce el rol curativo del TAMO en LH recaído quimiosensible.

Linfomas Hodgkin

Hitos en la evolución del conocimiento

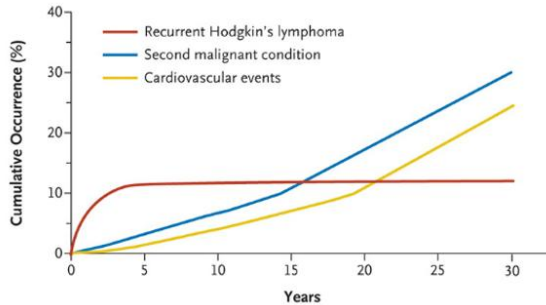


Se pone énfasis en evitar
las secuelas del
tratamiento.



Linfomas Hodgkin

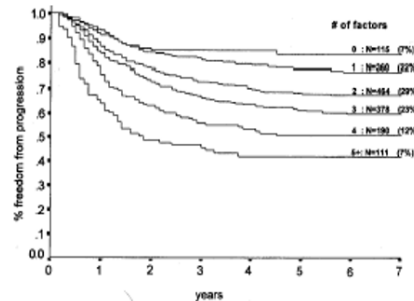
Hitos en la evolución del conocimiento



Se pone énfasis en evitar las secuelas del tratamiento.

Se establece el índice mediante parámetros clínicos.

- Edad > 45 a.
- Sexo masculino.
- Estadio IV.
- Hb < 10.5 g/dl.
- Albúmina < 4g/dl.
- Linfocitos < 600/mm³ ó <8 %.
- GB >15000/mm³

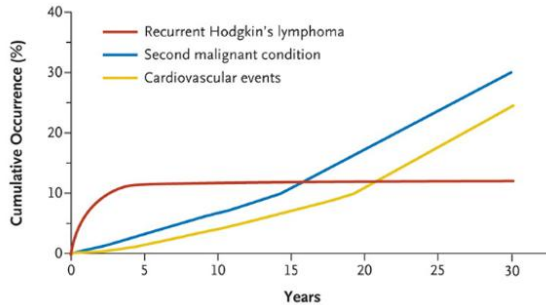


Sobre 5141 pacientes.



Linfomas Hodgkin

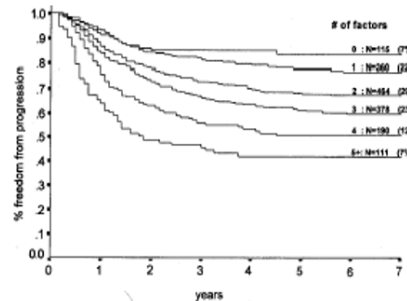
Hitos en la evolución del conocimiento



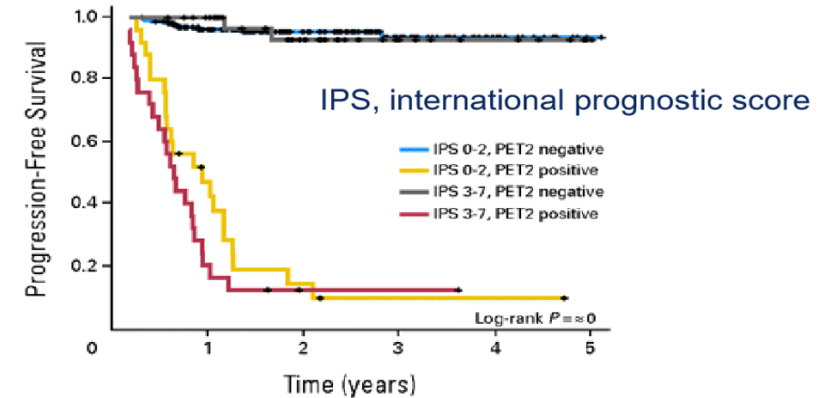
Se pone énfasis en evitar las secuelas del tratamiento.

Se establece el índice mediante parámetros clínicos.

- Edad > 45 a.
- Sexo masculino.
- Estadio IV.
- $Hb < 10.5 \text{ g/dl}$.
- Albúmina < 4 g/dl .
- Linfocitos < $600/\text{mm}^3$ ó < 8 %.
- $GB > 15000/\text{mm}^3$



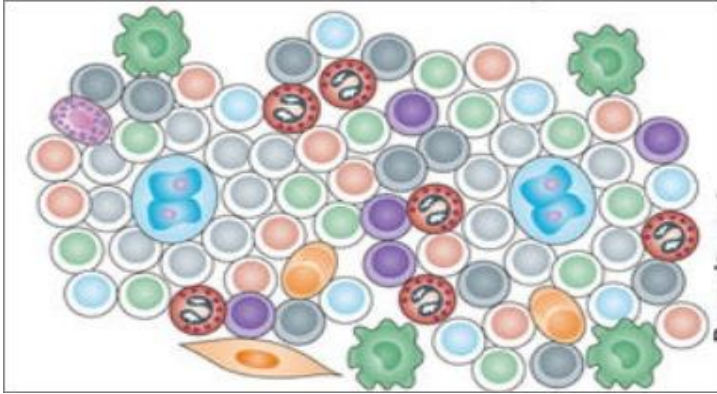
Sobre 5141 pacientes.



Se reconoce el valor pronóstico del PET interino para guiar el tratamiento (escalar o decalar).

Linfomas Hodgkin

Hitos en la evolución del conocimiento

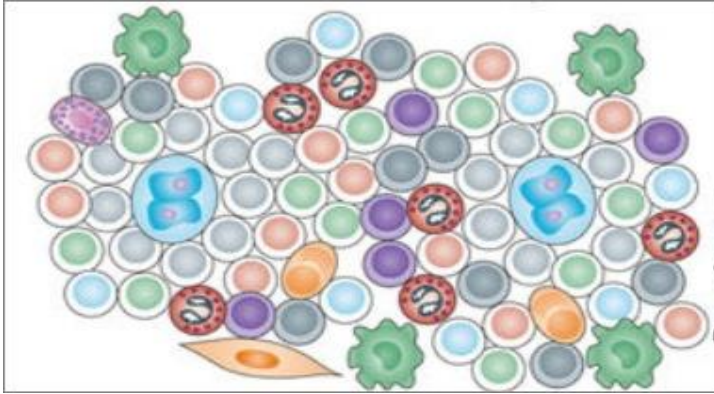


*Se reconoce la peculiar
patología del LH con
escaso número de
células neoplásicas en
un microambiente
heterogéneo.*



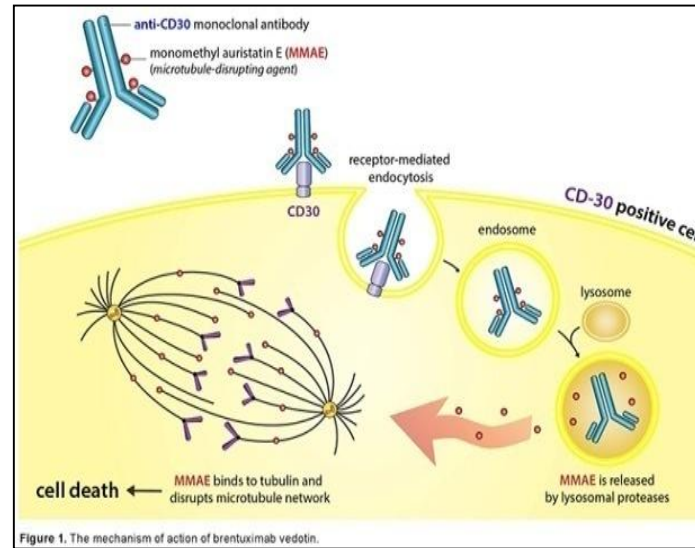
Linfomas Hodgkin

Hitos en la evolución del conocimiento



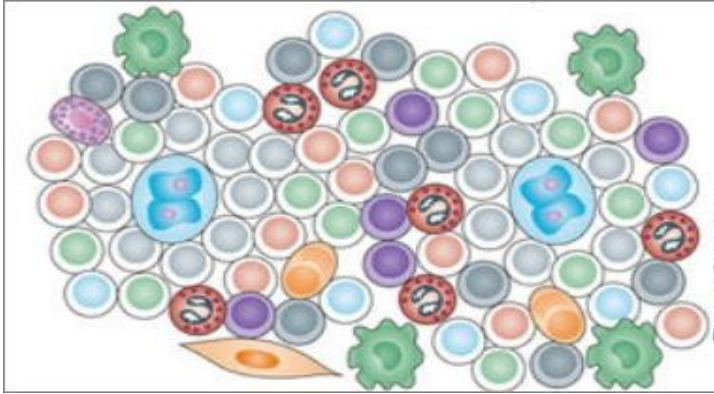
Se reconoce la peculiar
patología del LH con
escaso número de
células neoplásicas en
un microambiente
heterogéneo.

Se desarrolla el
Brentuximab Vedotin (anti
CD 30 conjugado).
Se incorpora al tratamiento
en diversas instancias.



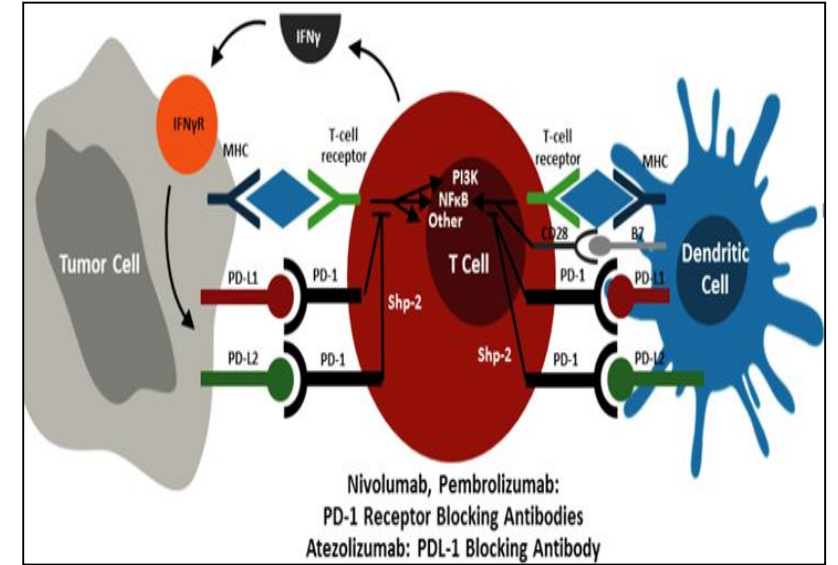
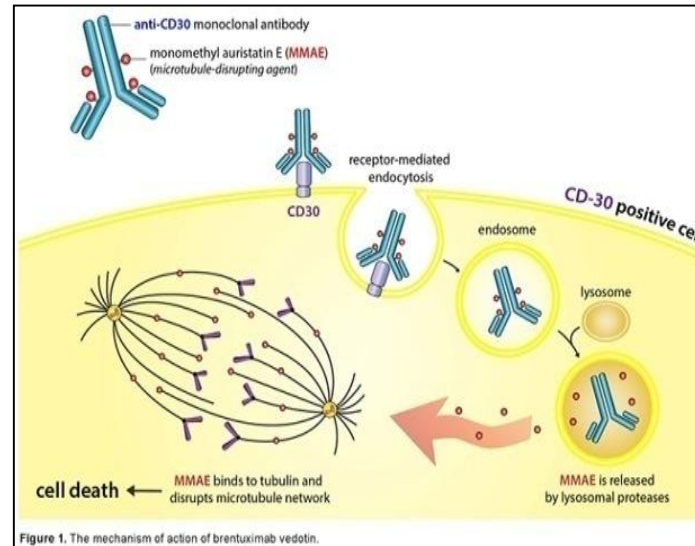
Linfomas Hodgkin

Hitos en la evolución del conocimiento



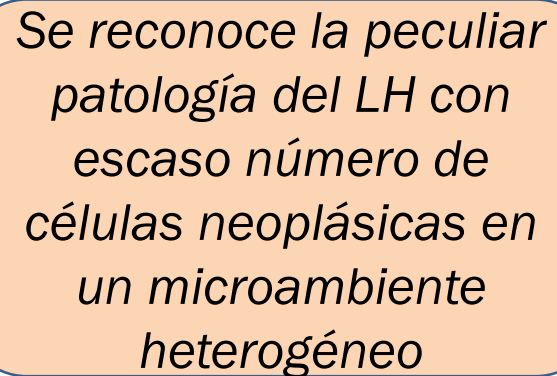
Se reconoce la peculiar patología del LH con escaso número de células neoplásicas en un microambiente heterogéneo.

Se desarrolla el Brentuximab Vedotin (anti CD 30 conjugado). Se incorpora al tratamiento en diversas instancias.



Se reconoce el rol de los inhibidores del check point en el tratamiento de los pacientes recaídos.

Hitos en la evolución del conocimiento



anti-CD30 monoclonal antibody

monomethyl auristatin E (MMAE)
(microtubule-disrupting agent)

CD30

receptor-mediated endocytosis

endosome

lysosome

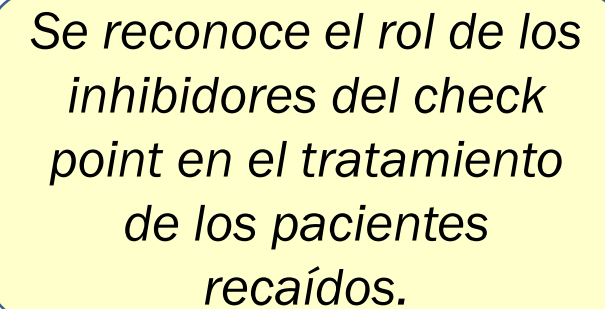
CD-30 positive cell

cell death

MMAE binds to tubulin and disrupts microtubule network

MMAE is released by lysosomal proteases

Figure 1. The mechanism of action of brentuximab vedotin.



Leucemia linfática crónica

Hitos en la evolución del conocimiento



*Durante muchos años,
sólo fueron tratadas con
alquilantes por VO y
corticoides.*



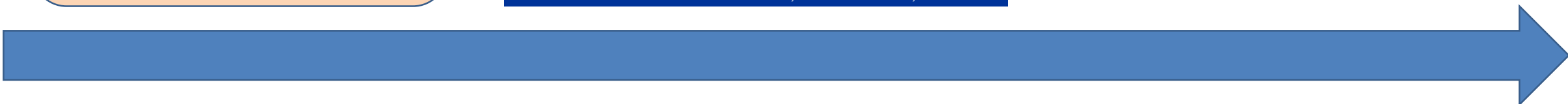
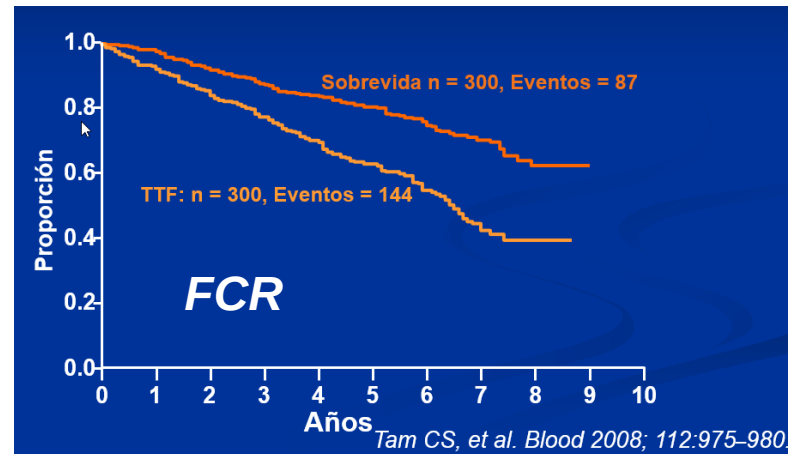
Leucemia linfática crónica

Hitos en la evolución del conocimiento



Se demuestra la eficacia del Rituximab y los análogos de las purinas, con mejoría en las curvas de sobrevida libre de progresión.

Durante muchos años, sólo fueron tratadas con alquilantes por VO y corticoides.



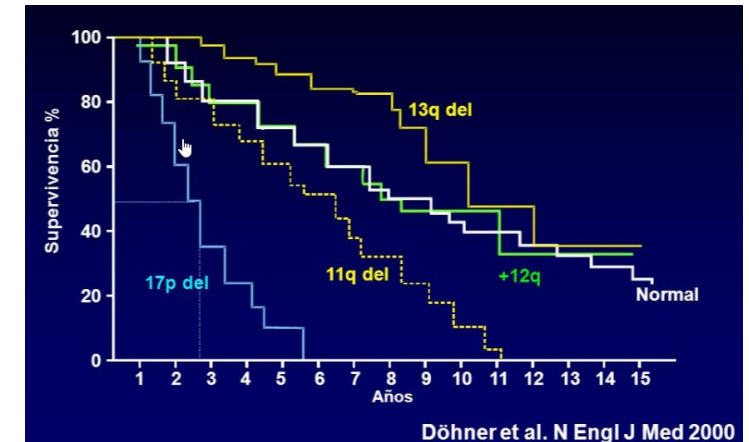
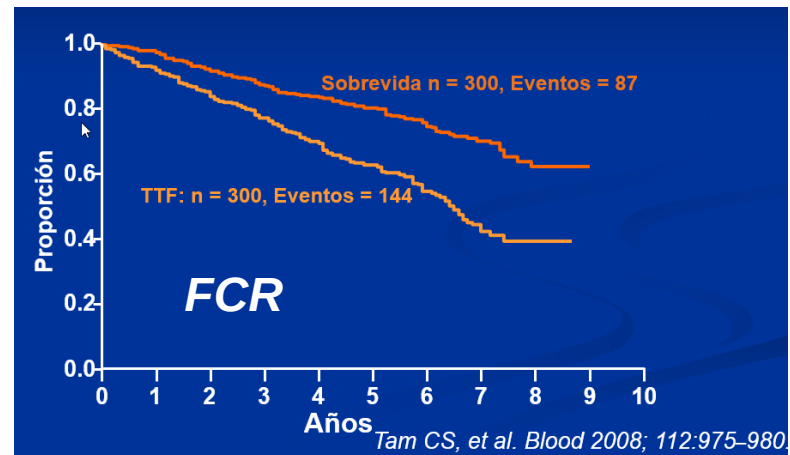
Leucemia linfática crónica

Hitos en la evolución del conocimiento



Durante muchos años, sólo fueron tratadas con alquilantes por VO y corticoides.

Se demuestra la eficacia del Rituximab y los análogos de las purinas, con mejoría en las curvas de sobrevida libre de progresión.



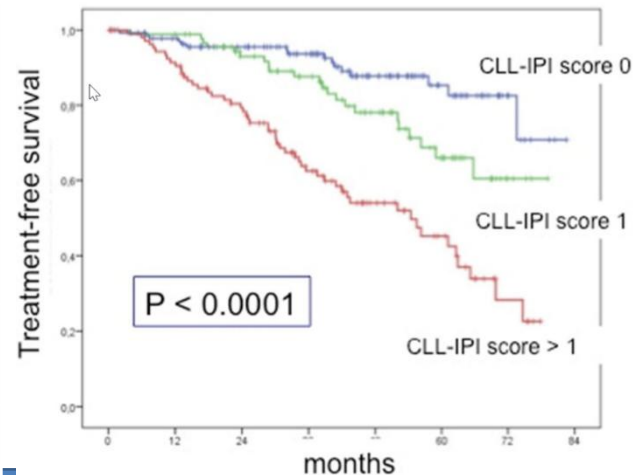
Se reconoce el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas y moleculares (P53, status mutacional, etc).

Leucemia linfática crónica

Hitos en la evolución del conocimiento

Se elaboran scores pronósticos que toman en cuenta factores clínicos y biológicos (CLL-IPI).

Variable	Factor adverso	Grado
TP 53 (17p)	Deleción y/o mutación	4
Status IGHV	No mutado	2
Beta 2 micro	> 3.5	2
Estadio	Binet B/C or RAI I.IV	1
Edad	> 65 años	1
Score Pronóstico		0-10

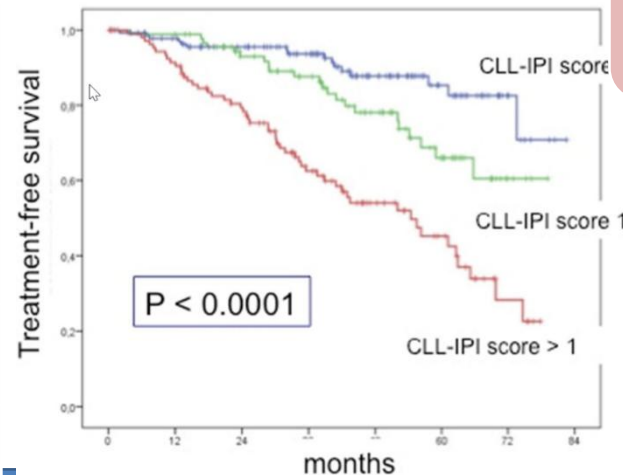


Leucemia linfática crónica

Hitos en la evolución del conocimiento

Se elaboran scores pronósticos que toman en cuenta factores clínicos y biológicos (CLL-IPI).

Variable	Factor adverso	Grado
TP 53 (17p)	Deleción y/o mutación	4
Status IGHV	No mutado	2
Beta 2 micro	> 3.5	2
Estadio	Binet B/C or RAI I.IV	1
Edad	> 65 años	1
Score Pronóstico		0-10



Go Go

- Apto para tratamiento estándar.

Slow Go

- Apto para tratamiento de menor intensidad.

No Go

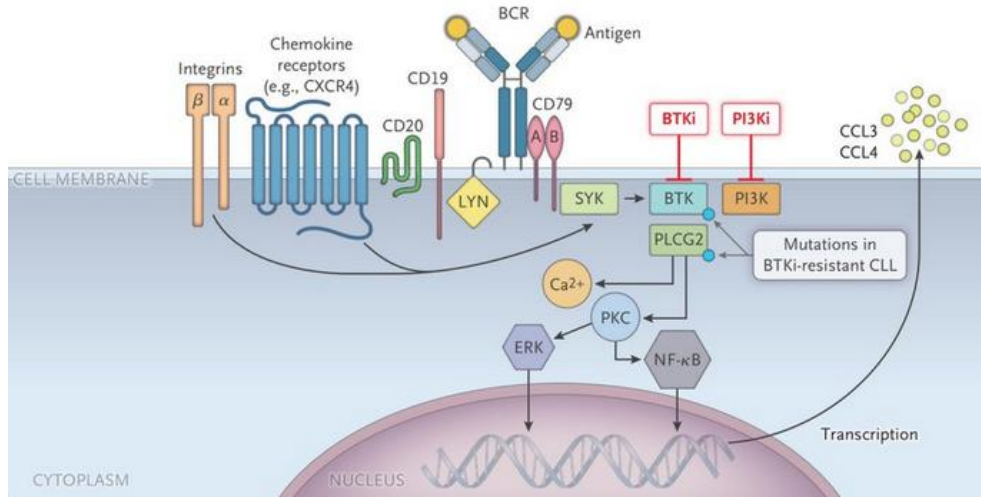
- Tratamiento paliativo.

Se reconoce la importancia de ajustar la decisión terapéutica a la "aptitud" del paciente.

Leucemia linfática crónica

Hitos en la evolución del conocimiento

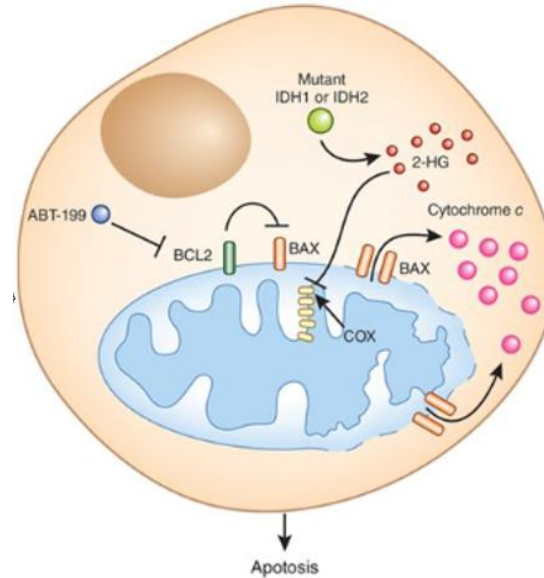
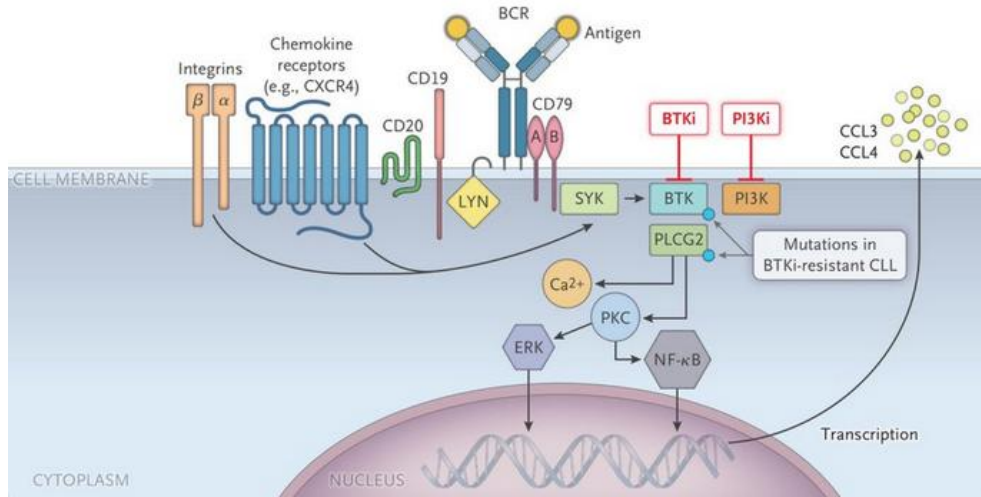
Se reconoce la estructura del receptor de la célula B y las vías de señalización a partir de su estimulación.



Leucemia linfática crónica

Hitos en la evolución del conocimiento

Se reconoce la estructura del receptor de la célula B y las vías de señalización a partir de su estimulación.



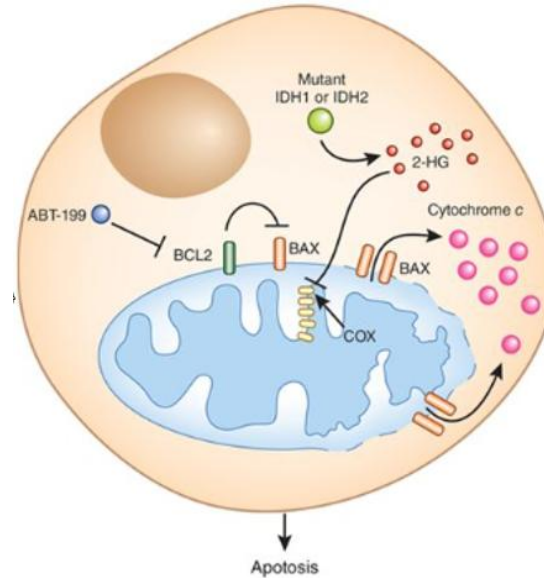
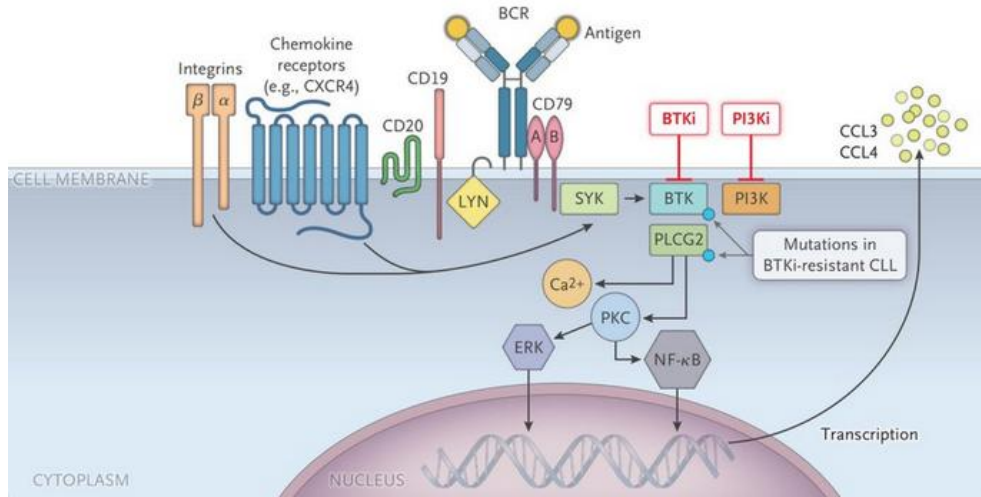
Se desarrollan nuevas moléculas que se incorporan al tratamiento (en pacientes recaídos y luego en primera línea):

- Inhibidores de BTK (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib)
- Inhibidores de Pi3K (idelalisib)
- Inhibidores del BCL2 (venetoclax).

Leucemia linfática crónica

Hitos en la evolución del conocimiento

Se reconoce la estructura del receptor de la célula B y las vías de señalización a partir de su estimulación.

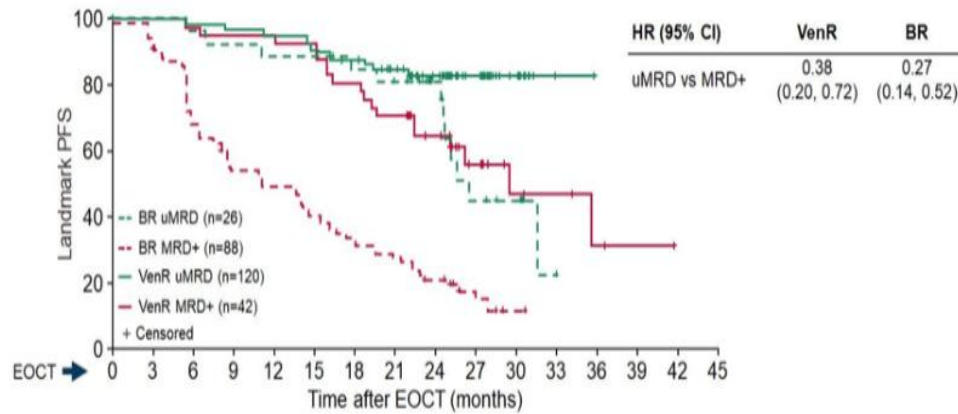


Se desarrollan nuevas moléculas que se incorporan al tratamiento (en pacientes recaídos y luego en primera línea):

- Inhibidores de BTK (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib)
- Inhibidores de Pi3K (idelalisib)
- Inhibidores del BCL2 (venetoclax).

Leucemia linfática crónica

Hitos en la evolución del conocimiento



Se enuncia el concepto de enfermedad mínima residual y por ende de tratamientos “finitos”.

Curación de la LLC-B?



Mieloma Múltiple

Hitos en la evolución del conocimiento



*Durante muchos años
sólo se contaba con
corticoides y alquilantes
para su tratamiento.*



Mieloma Múltiple

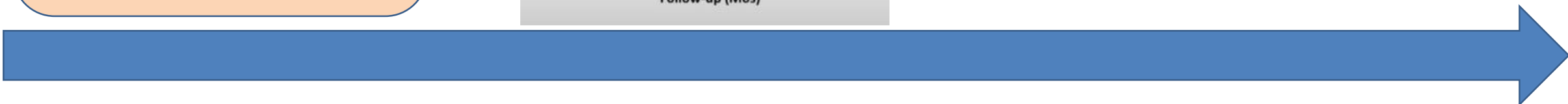
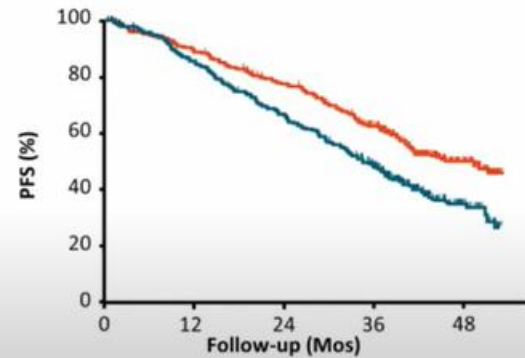
Hitos en la evolución del conocimiento



Se reconoce el rol del autotrasplante de MO como consolidación en la primera línea de tratamiento.

Durante muchos años sólo se contaba con corticoides y alquilantes para su tratamiento.

Progression free survival



Mieloma Múltiple

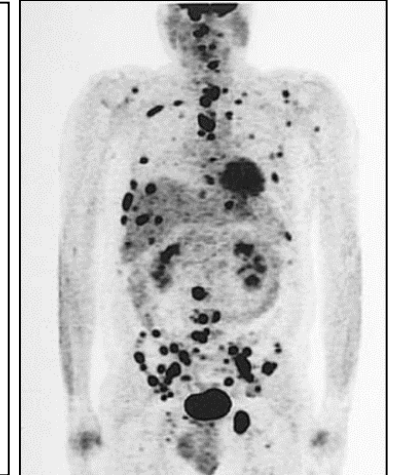
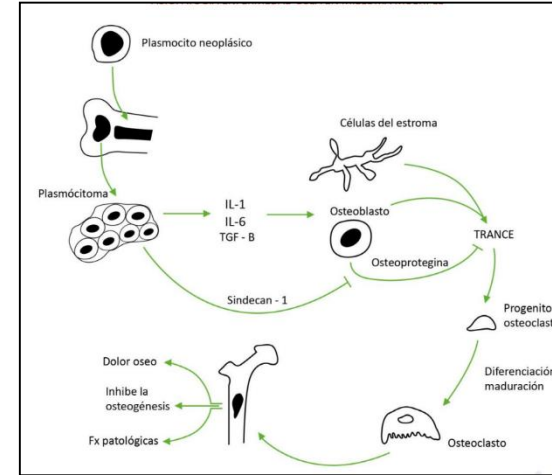
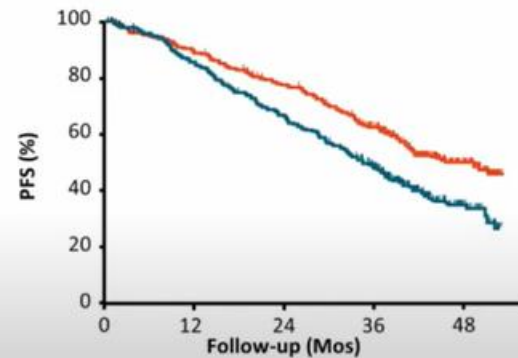
Hitos en la evolución del conocimiento



Se reconoce el rol del autotrasplante de MO como consolidación en la primera línea de tratamiento.

Durante muchos años sólo se contaba con corticoides y alquilantes para su tratamiento.

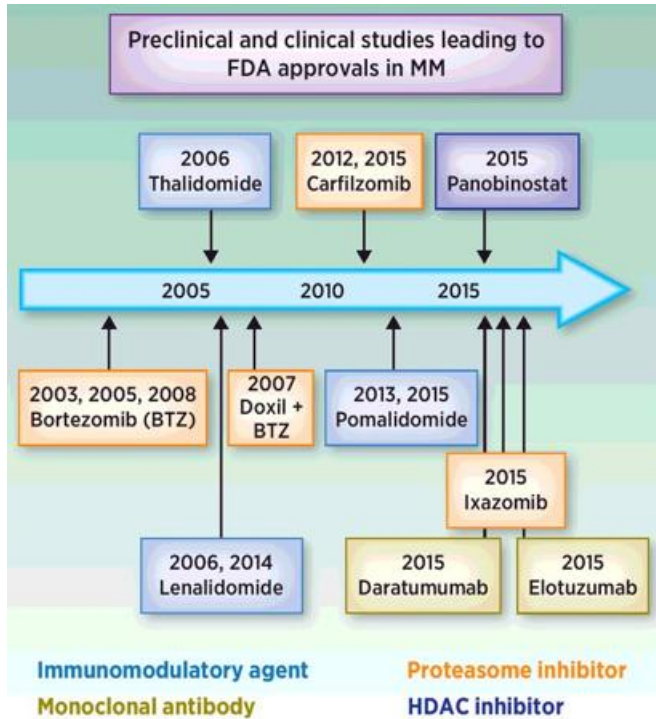
Progression free survival



Se optimiza la evaluación y el tratamiento de la enfermedad ósea del mieloma (PET/TC, TAC de baja tasa de dosis, difosfonatos, denosumab).

Mieloma Múltiple

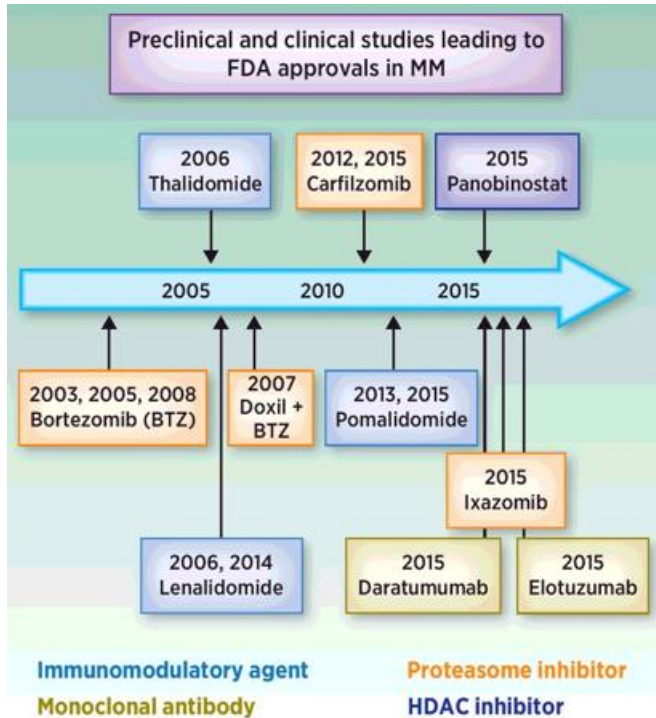
Hitos en la evolución del conocimiento



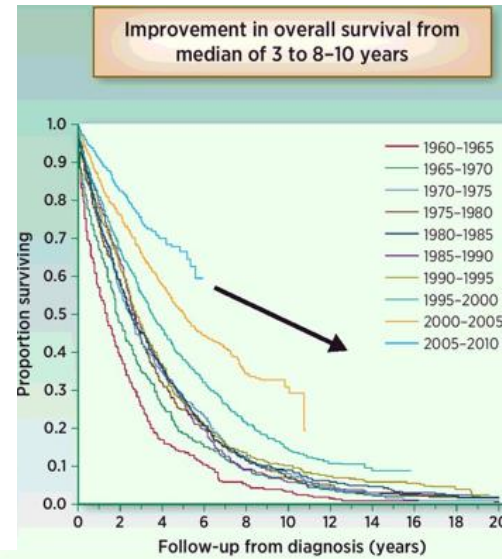
Aparición de las nuevas moléculas.

Mieloma Múltiple

Hitos en la evolución del conocimiento



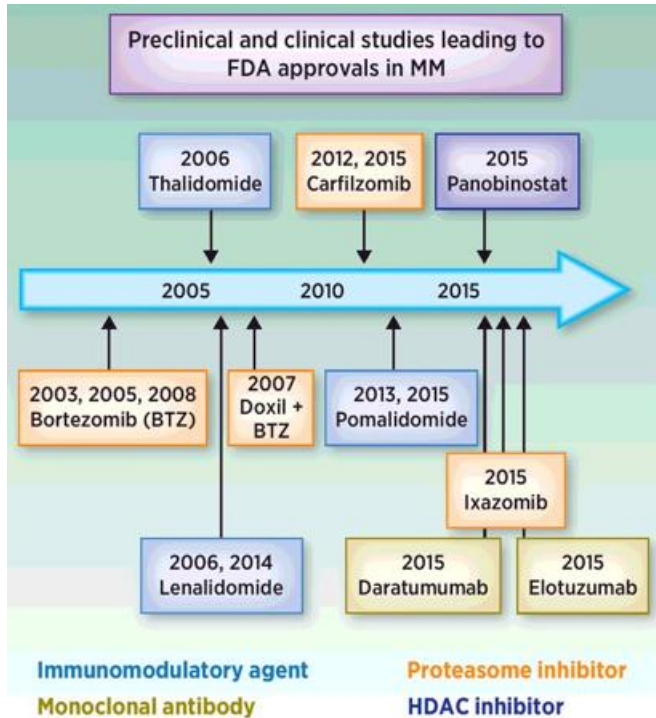
Mejora la sobrevida de los pacientes con MM con la introducción de los nuevos agentes (inhibidores de proteosomas, Imids).



Aparición de las nuevas moléculas.

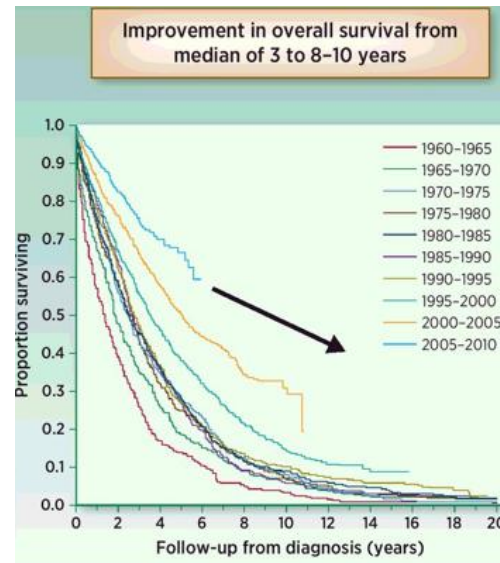
Mieloma Múltiple

Hitos en la evolución del conocimiento



Aparición de las nuevas moléculas

Mejora la sobrevida de los pacientes con MM con la introducción de los nuevos agentes (inhibidores de proteosomas, Imids).



Go Go

- Apto para tratamiento estándar.

Slow Go

- Apto para tratamiento de menor intensidad.

No Go

- Tratamiento paliativo.

Se reconoce la importancia de ajustar la decisión terapéutica a la “aptitud” del paciente.

Mieloma Múltiple

Hitos en la evolución del conocimiento

<i>Riesgo</i>	<i>Alteraciones citogenéticas</i>
<i>Alto</i>	<i>T (14; 16) (q32; q23) (FISH)</i> <i>T (14; 20) (q32; q11) (FISH)</i> <i>Del 17 (p 13) (FISH)</i> <i>Del 13p o monosomía 13</i> <i>Cariotipo complejo</i>
<i>Intermedio</i>	<i>T (4; 14) (p 16; q 32) (FISH)</i> <i>Ganancia 1q</i>
<i>Bajo</i>	<i>Hiperdiploidía</i> <i>T (11; 14) (q 13; q 32) (FISH)</i> <i>T (6; 14) (p21; q 32) (FISH)</i>

*Factores pronósticos moleculares
(Importancia de FISH en población
seleccionada).*

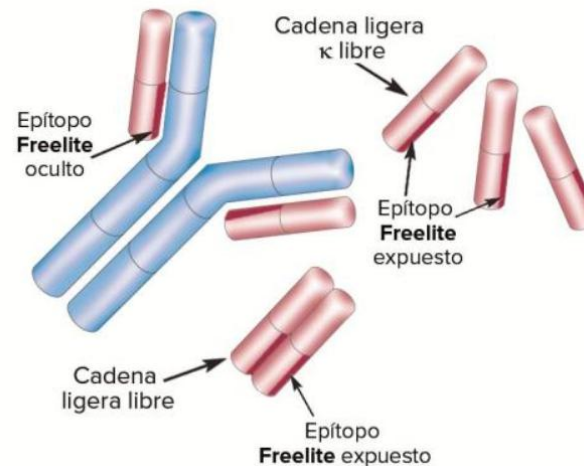


Mieloma Múltiple

Hitos en la evolución del conocimiento

Riesgo	Alteraciones citogenéticas
Alto	<i>T (14; 16) (q32; q23) (FISH)</i> <i>T (14; 20) (q32; q11) (FISH)</i> <i>Del 17 (p 13) (FISH)</i> <i>Del 13p o monosomía 13</i> <i>Cariotipo complejo</i>
Intermedio	<i>T (4; 14) (p 16; q 32) (FISH)</i> <i>Ganancia 1q</i>
Bajo	<i>Hiperdiploidía</i> <i>T (11; 14) (q 13; q 32) (FISH)</i> <i>T (6; 14) (p21; q 32) (FISH)</i>

Criterios de respuesta.
Cadenas livianas libres.



Factores pronósticos moleculares
(Importancia de FISH en población
seleccionada).



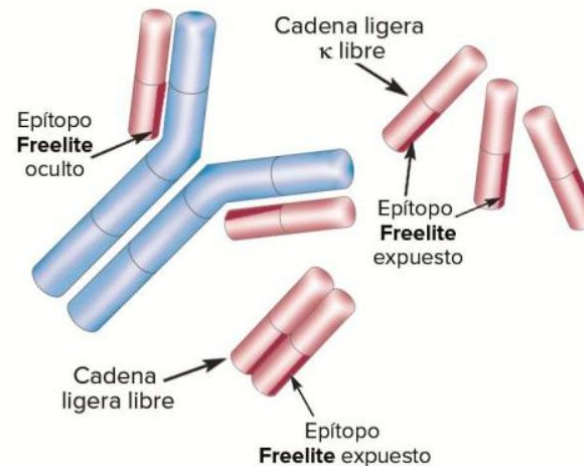
Mieloma Múltiple

Hitos en la evolución del conocimiento

Riesgo	Alteraciones citogenéticas	
Alto	T (14; 16) (q32; q23)	(FISH)
	T (14; 20) (q32; q11)	(FISH)
	Del 17 (p 13)	(FISH)
	Del 13p o monosomía 13	
	Cariotipo complejo	
Intermedio	T (4; 14) (p 16; q 32)	(FISH)
	Ganancia 1q	
Bajo	Hiperdiploidía	
	T (11; 14) (q 13; q 32)	(FISH)
	T (6; 14) (p21; q 32)	(FISH)

Factores pronósticos moleculares
(Importancia de FISH en población seleccionada).

Criterios de respuesta.
Cadenas livianas libres.



Día 1	Día 8	Día 15	Día 22
Semanas 1 a 8: Semanal			
Semanas 9 a 24: Cada 2 semanas			
Semanas >25 hasta progresión: Cada 4 semanas			

Aparecen los anticuerpos monoclonales con fines terapéuticos.

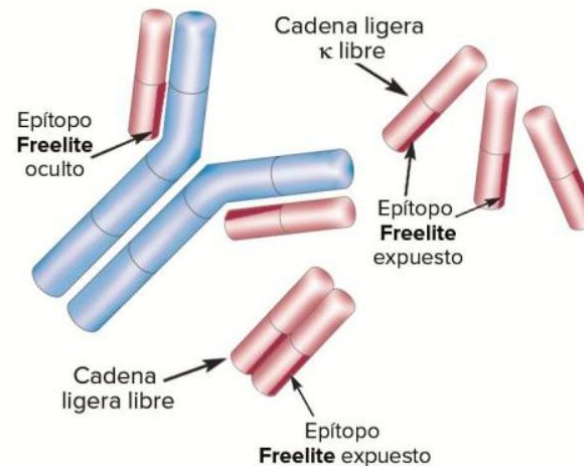
Mieloma Múltiple

Hitos en la evolución del conocimiento

Riesgo	Alteraciones citogenéticas	
Alto	T (14; 16) (q32; q23)	(FISH)
	T (14; 20) (q32; q11)	(FISH)
	Del 17 (p 13)	(FISH)
	Del 13p o monosomía 13	
	Cariotipo complejo	
Intermedio	T (4; 14) (p 16; q 32)	(FISH)
	Ganancia 1q	
Bajo	Hiperdiploidía	
	T (11; 14) (q 13; q 32)	(FISH)
	T (6; 14) (p21; q 32)	(FISH)

Factores pronósticos moleculares
(Importancia de FISH en población seleccionada).

Criterios de respuesta.
Cadenas livianas libres.

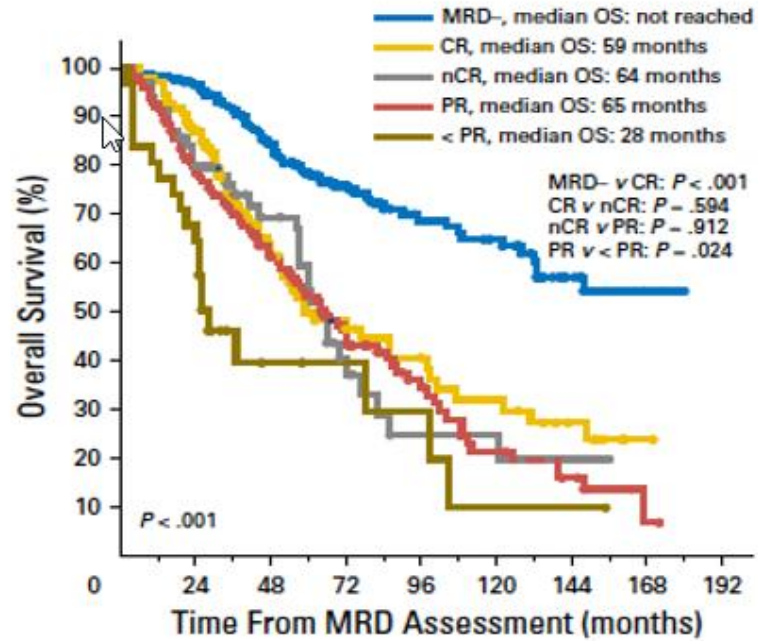


Día 1	Día 8	Día 15	Día 22
Semanas 1 a 8: Semanal			
Semanas 9 a 24: Cada 2 semanas			
Semanas >25 hasta progresión: Cada 4 semanas			

Aparecen los anticuerpos monoclonales con fines terapéuticos.

Mieloma Múltiple

Hitos en la evolución del conocimiento

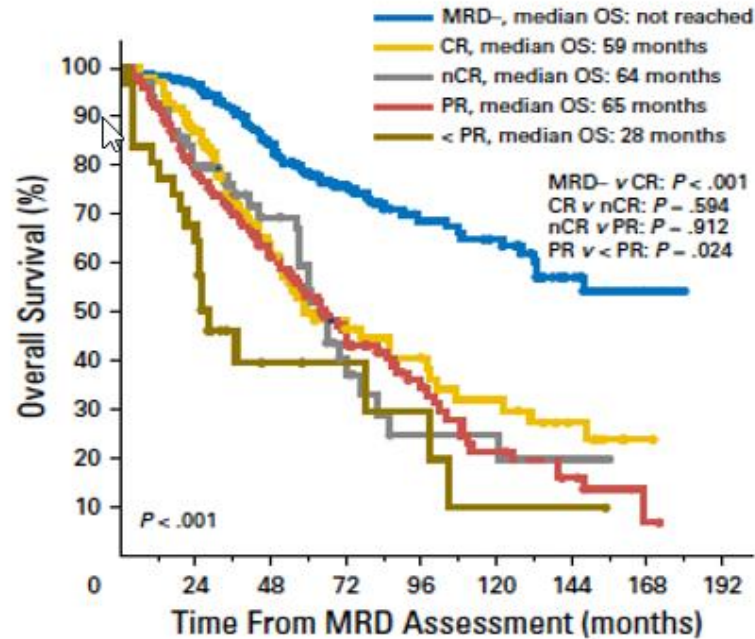


Importancia de respuestas profundas. Rol de la EMR.

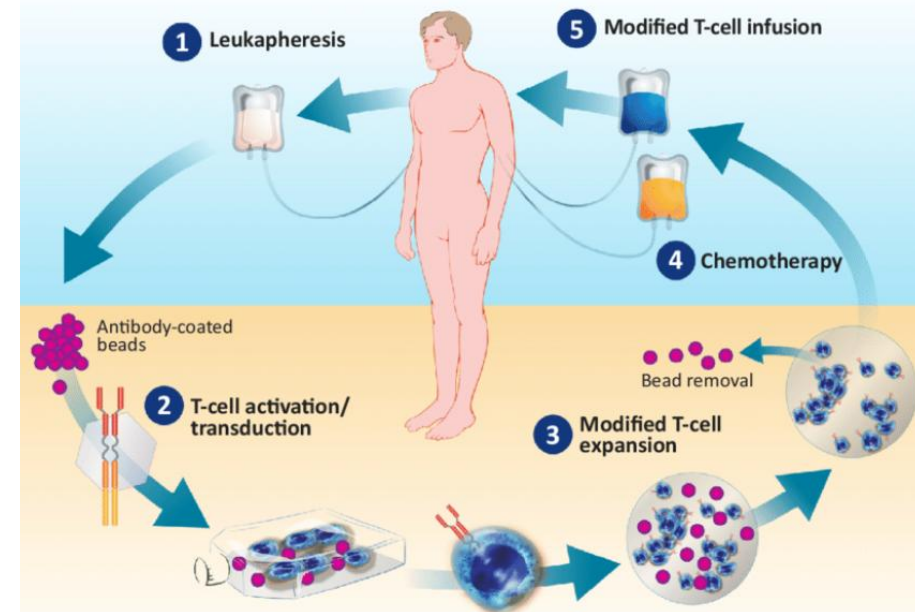


Mieloma Múltiple

Hitos en la evolución del conocimiento



Importancia de respuestas profundas. Rol de la EMR.



Terapias Car T cell.

Patologías oncohematológicas

Y por casa cómo andamos?

I
N
T
E
R
N
A
S

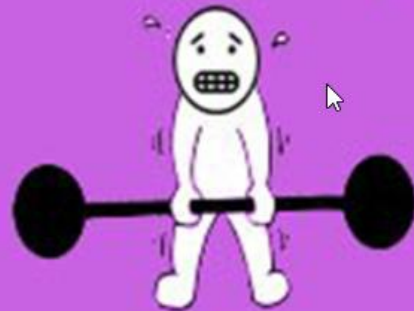


Fortalezas **F**



O Oportunidades

Debilidades **D**



A Amenazas



E
X
T
E
R
N
A
S

Fortalezas

- *Argentina tiene una única sociedad científica, muy sólida.*
- *Formación centralizada de los hematólogos.*
- *Actualización permanente.*
- *Guías de diagnóstico y tratamiento, con actualización cada 2 años.*



Debilidades

- *Sistema de salud fragmentado.*
- *Inequidad entre sistema público vs privado.*
- *Dificultades en acceso a estudios diagnósticos (CMF, estudios moleculares, FISH, NGS, etc).*
- *Dificultades en acceso a estudios de imágenes (PET) por diferencias regionales y/o coberturas.*
- *Retraso y/o falta de acceso a drogas de alto costo.*



Amenazas



- *Dificultades diagnósticas por inadecuada distribución regional de hematopatólogos.*
- *Acceso limitado a investigación clínica, a pesar de alta calidad de los investigadores locales.*
- *Alto costo de la innovación que pone en riesgo la sustentabilidad del sistema.*
- *Urgencia! en las patologías agudas.*

Oportunidades

- *Sistemas de revisión de biopsias y entrenamiento de patólogos en hematopatología.*
- *Educación continua para hematólogos.*
- *Redes para acceso a estudios moleculares.*
- *Foros de discusión de casos.*
- *Lugar de las organizaciones de pacientes.*
- *Rol de CONETEC y otras instancias de ETS.*



Patologías oncohematológicas

Conclusiones

Conclusiones

Lo positivo

- *Mejores resultados terapéuticos en la mayoría de las patologías durante los últimos años.*
- *Sospecha clínica y derivación al especialista.*
- *Equipos médicos multidisciplinarios (hematólogos, internistas, infectólogos, patólogos, radioterapeutas, hemoterapeutas).*
- *Laboratorio especializado (diagnóstico, evaluación de rta y seguimiento).*
- *Importancia de enfermería altamente especializada.*

Conclusiones

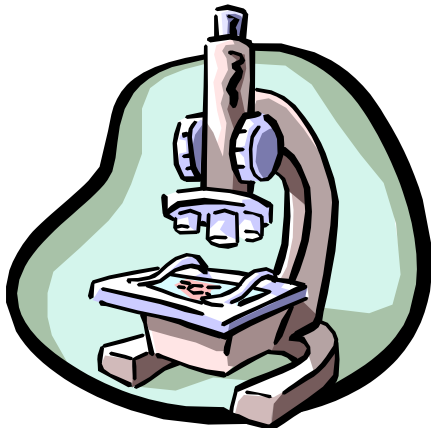
Lo positivo

- *Avances en el conocimiento molecular han permitido:*
 - *Entender la patogenia.*
 - *Dar mayor certeza diagnóstica.*
 - *Contribuir a definir el pronóstico.*
 - *Diseñar tratamientos sobre bases moleculares (medicina de precisión, cada vez con menos QT).*

Conclusiones

Lo positivo

- *Desarrollo de terapias “target” en la mayor parte de las patologías.*
- *Nos dirigimos hacia una medicina de precisión, cada vez con menos quimioterapia.*



Conclusiones

Lo negativo

- *Costos crecientes en diagnóstico y tratamiento.*
- *Gran impacto económico en los sistemas de salud de todo el mundo (preocupación universal!).*
- *Inequidad!*



Importancia de aunar esfuerzos!



melizerga@hotmail.com

8



*Muchas gracias
por su atención!*

