

Clínica oncohematológica

Linfomas: Agresivos, indolentes

Linfoma de Hodgkin

Leucemias: agudas, crónicas

Mieloma múltiple

Trasplante de médula ósea

Juan Dupont

CEMIC

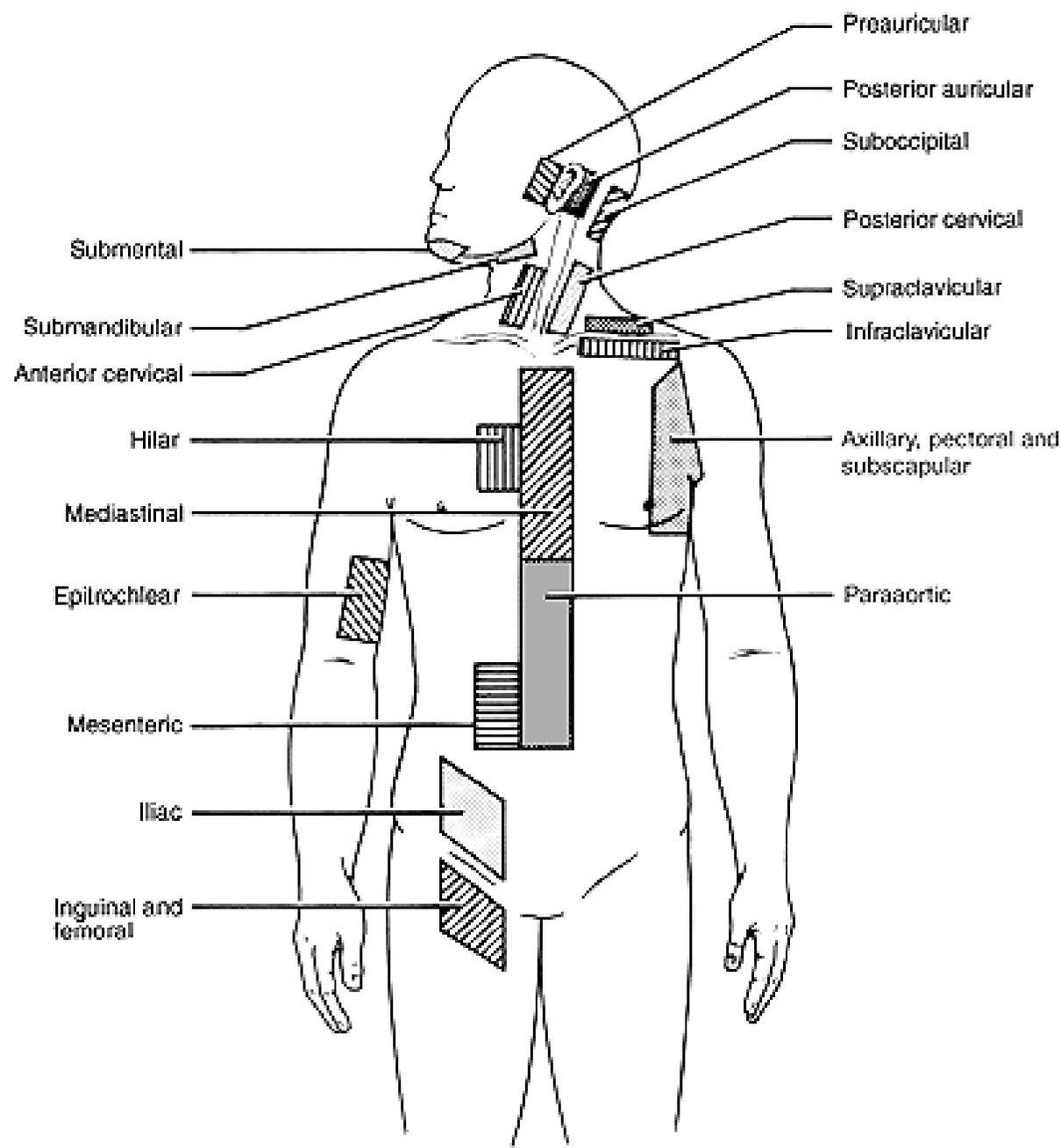
Julio 2012

Causas de linfadenopatía

- Menores de 30 años: > benignos
- Mayores de 50 años: <40% benignos
- Tiempo de evolución...historia y antecedentes
- Síntomas asociados
 - Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso (>10% en 6 meses)

Examen físico

- Tamaño, Consistencia, Movilidad
 - Normales: menores a 1 cm, suaves, móviles, no dolor
 - Infección Aguda: asimétricos, suaves, fluctuantes
 - Infección Crónica: simétricos, < suaves
 - Mets: duros, fijos, asimétricos
 - LINFOMA: grandes, “firmes”, pueden formar conglomerados



LNH: Historia clínica, hallazgos físicos, exámenes a realizar

- Examen físico:
 - Ganglios
 - Masas abdominales
 - Palidez
 - Hepato-esplenomegalia
 - Sx. Vena cava superior
 - Masas mandíbula
 - Alteraciones neurológicas

LNH: Historia clínica, hallazgos físicos, exámenes a realizar

- Síntomas B
- Síntomas de Sx Anémico
- Sensación de plenitud
- Manifestaciones en la piel
- Manifestaciones en el SNC
- adenopatías

Manifestaciones Clínicas

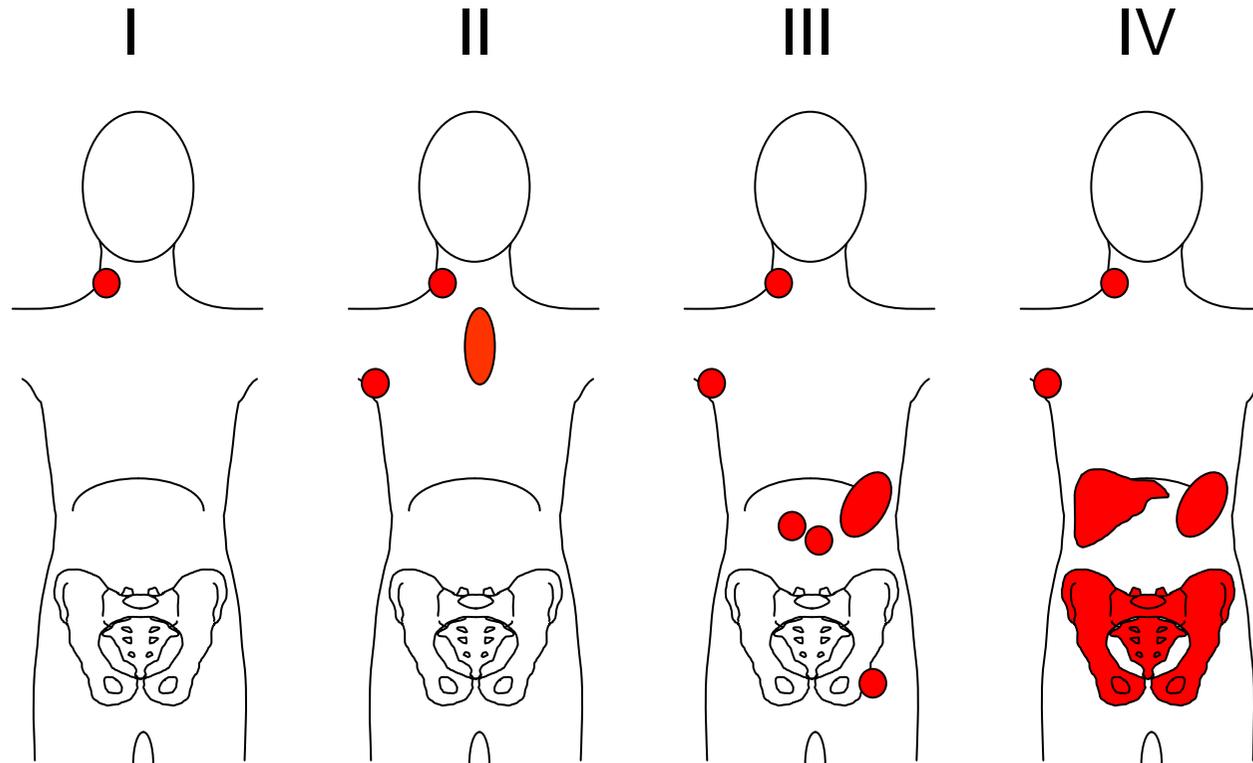
- **Evolución Variable**
 - desde asintomático a extremadamente enfermo
 - Tiempo: semanas, meses o años
- **Manifestaciones Sistémicas**
 - fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, anorexia, prurito
- **Manifestaciones Locales**
 - linfadenopatía, esplenomegalia
 - Cualquier tejido puede estar primaria o secundariamente infiltrado

Complicaciones de los linfomas

- Derrames pleural, pericárdico, ascitis
- Compresión de médula espinal, cava superior, uréteres
- Infiltración de la médula ósea (insuficiencia medular)
- Infiltración de SNC
- Hemólisis inmune
- Lisis tumoral, espontánea o por tratamiento

Estadificando a los linfomas

Estadíos



cualquier
órgano en
forma difusa

A: Ausencia de síntomas B

B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso

Síndrome de Vena Cava Superior

- Definición:
 - Se refiere a situación en la que la vena cava superior está comprimida, obstruida o con un coágulo en su interior.
- Síntomas
 - Disnea, Tos, Estridor
 - Edema facial rubicundo-cianótico
 - Quemosis, congestión nasal
 - Síncope
 - Todo empeora en decúbito dorsal



Patogénesis

- a) Compresión extrínseca: gradual
- b) Invasión tumoral: rápida
- c) Trombosis: aguda

Causas

Benignas 10%

Inflamatorias

histoplasmosis, TBC

fibrosis mediastinal

idiopática

Iatrogénicas – catéter

marcapasos, de

hiperalimentación, líneas

centrales

Malignas 90%:

Carcinoma broncogénico 65-80%

Ca Pequeñas células 12-30%

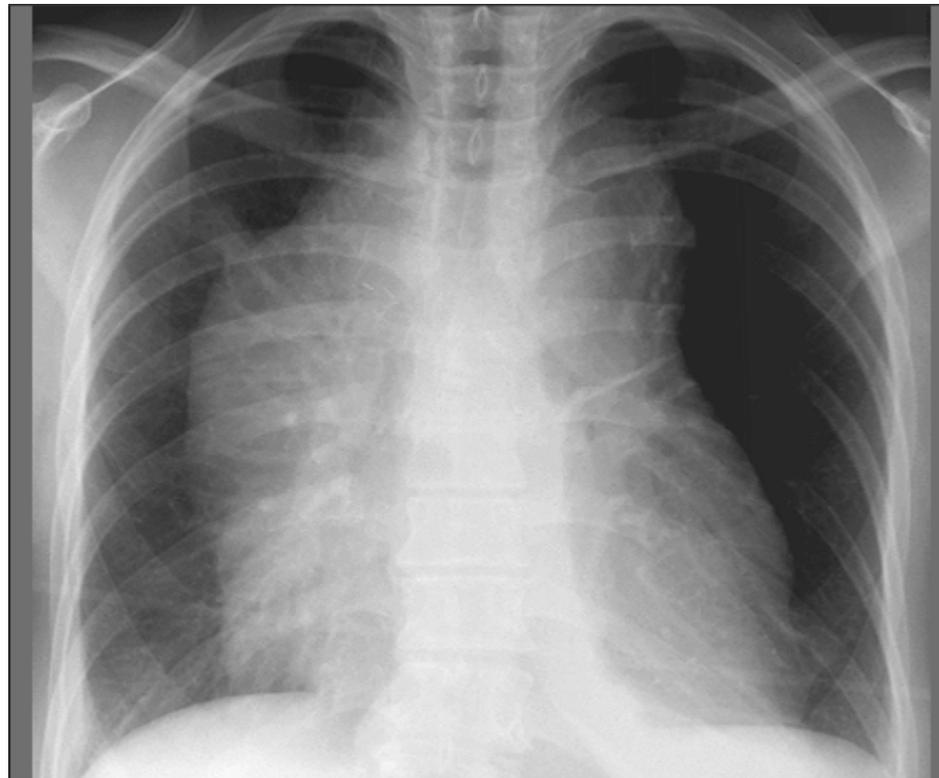
Linfoma 12-20%

Tumores germinales

Metástasis

Timoma

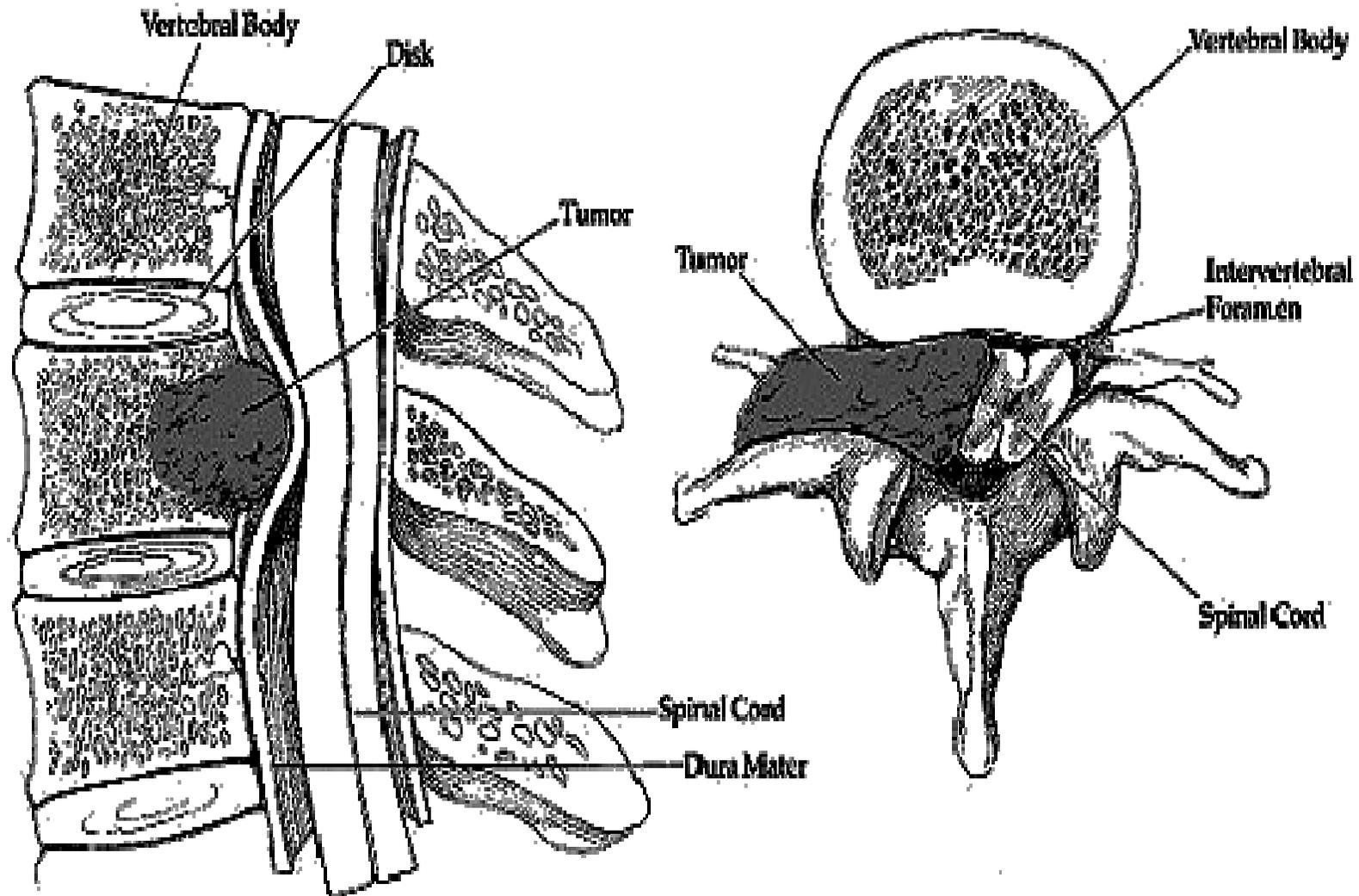
¿Diagnóstico?



Mediastinoscopia y/o toracotomía anterior para el diagnóstico en síndrome de vena cava superior

- 97% de resolución diagnóstica
- 5% de complicaciones (hemorrágicas, obstrucción de la vía aérea)

Compresión Medular



Linfoma epidural

- El linfoma espinal representa el 3.3% de los linfomas del SNC
- Histológicamente la población predominante es de células B (aunque el tipo T también ha sido documentado)
- Clínicamente se presentan con debilidad, entumecimiento y dificultad en la deambulacion

En la mayoría de los casos se localiza en el compartimento epidural y en el cuerpo vertebral, aunque puede afectar exclusivamente a la médula espinal

Compresión Medular

- Mama

- Próstata

15-20%

- Pulmón

- Mieloma

- Riñón

- Linfoma

5-10%

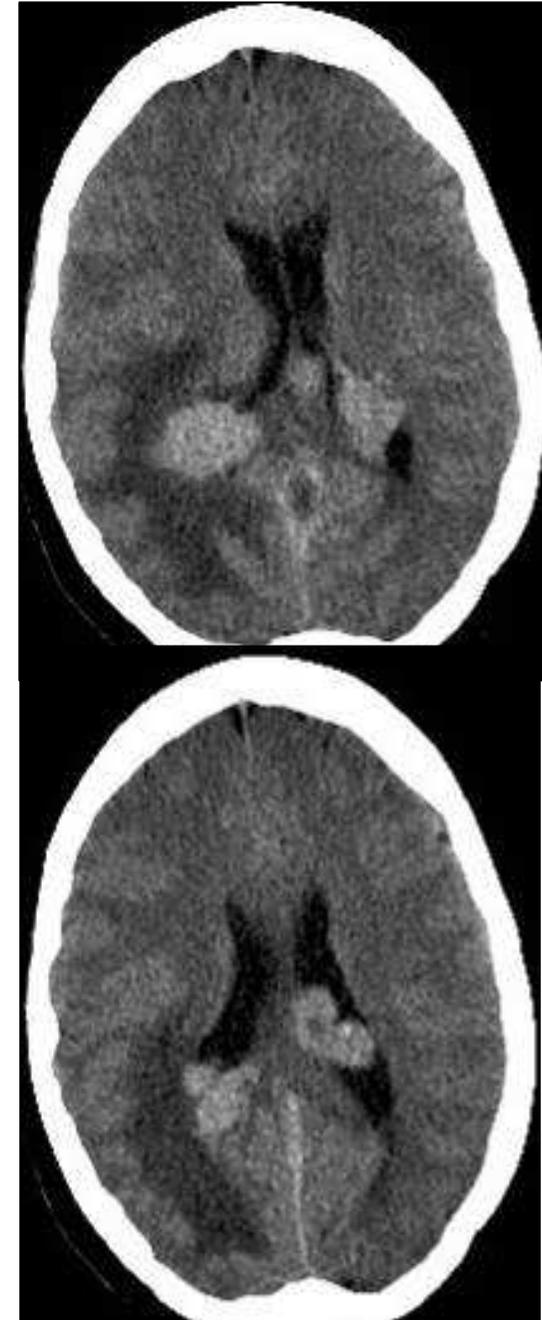
Linfoma primario del SNC

hallazgos radiológicos

TC
iso o hiperdensas

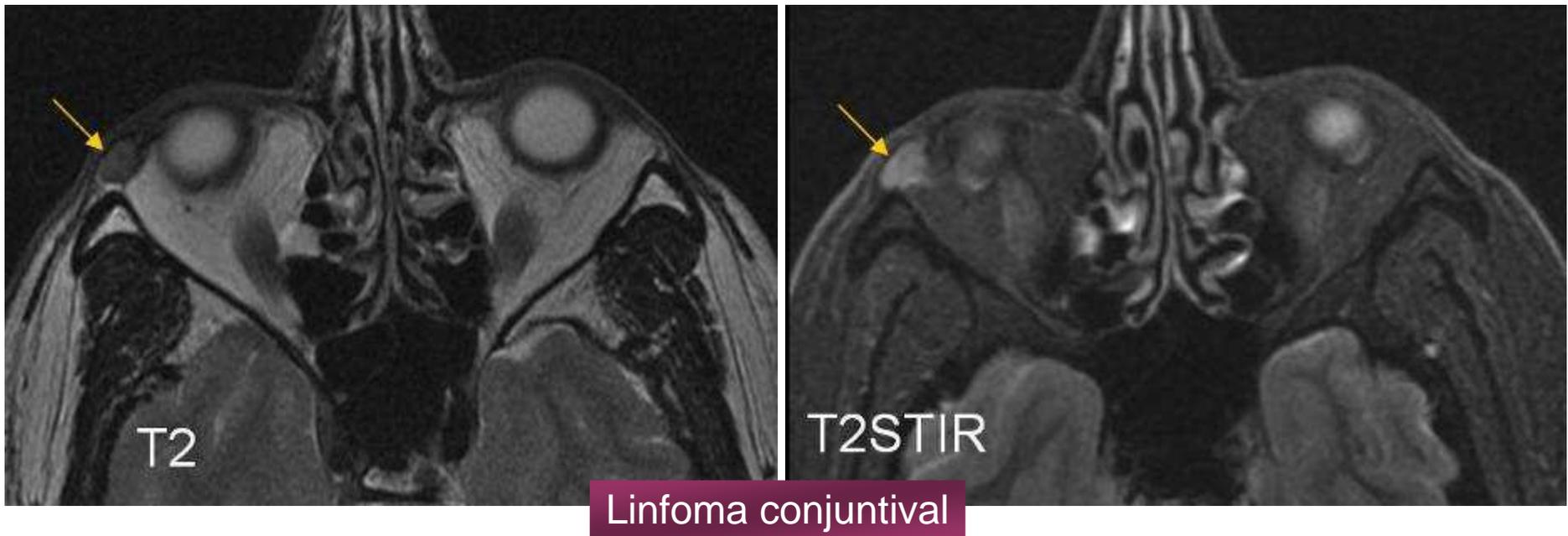
edema

lesiones



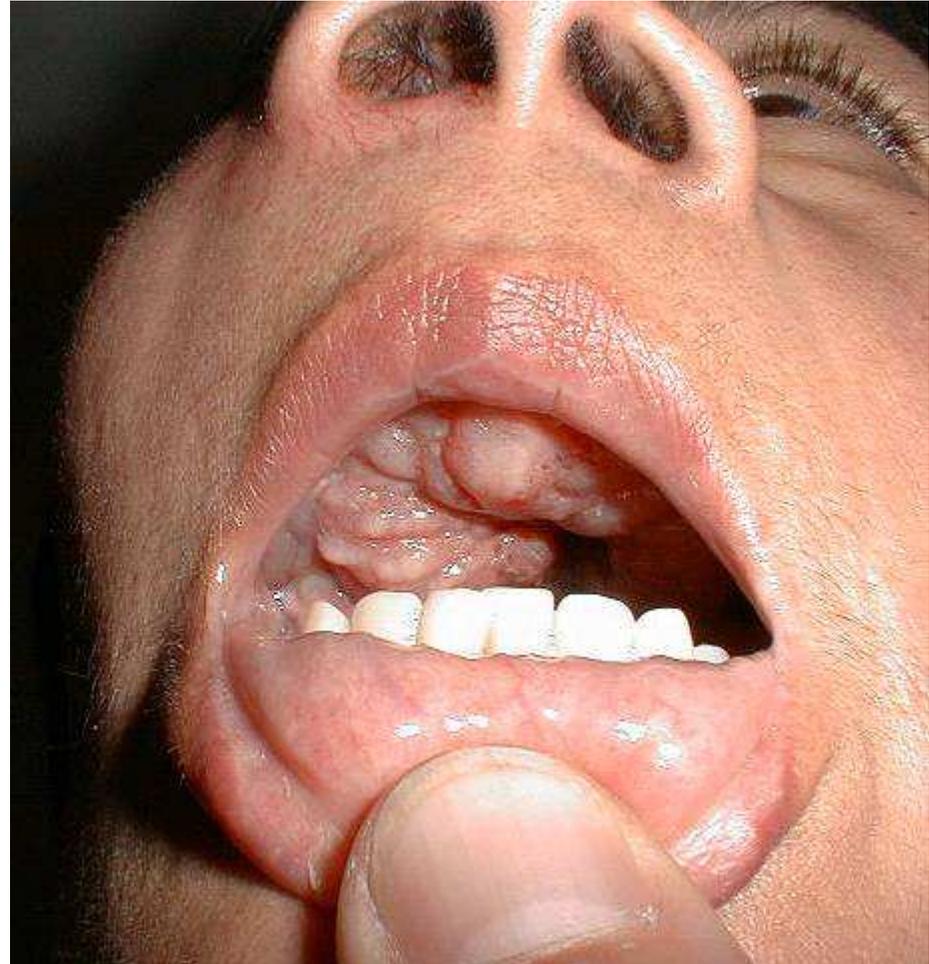
Linfoma orbitario

asociación entre linfoma intraocular y LNH del SNC

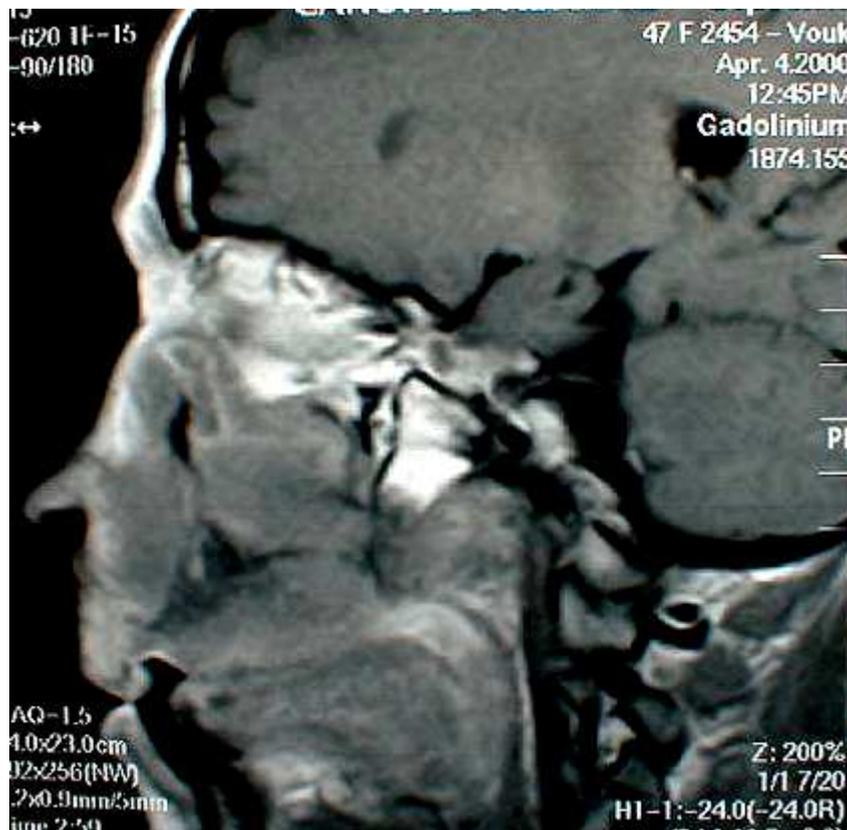


Linfoma NK/T tipo nasal

FC, mujer de 45 años, con antecedentes de linfoma de larige "in situ" tratado con radioterapia 6 años antes. Sin otra localización, mas que la expuesta. Función renal y hepática normales. LDH: alta, β 2M alta. IPI 3.



Masa invasiva de seno maxilar, órbita y paladar superior



Linfoma testicular

su presentación aumenta con la edad

> 60 años

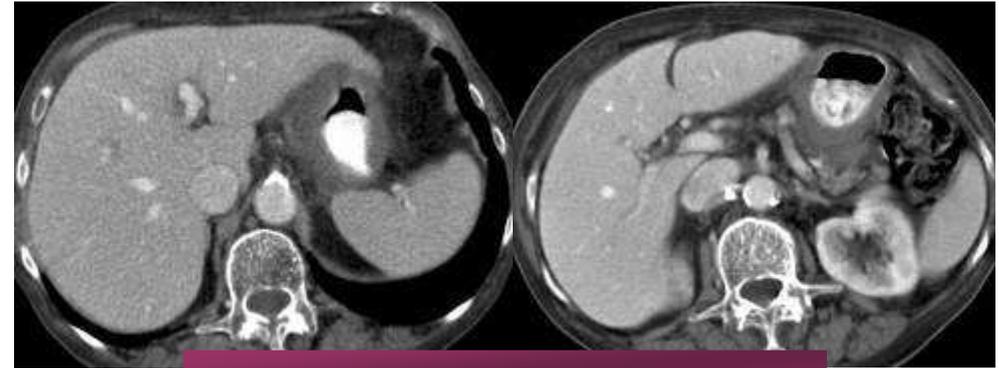
El pronóstico es pobre, con rápida progresión sistémica y supervivencia del 10-30% a 5 años

Linfomas Gástricos

- Mas frecuente de los linfomas extraganglionares
- Mayoria son linfomas MALT de tipo B
- >80% vinculado a infeccion por HP
- Submucosos
- Linfocitos atipicos
- Lesión linfoepitelial

Linfoma gástrico

TC



Linfoma B difuso de células grandes

plástica
TC

linitis

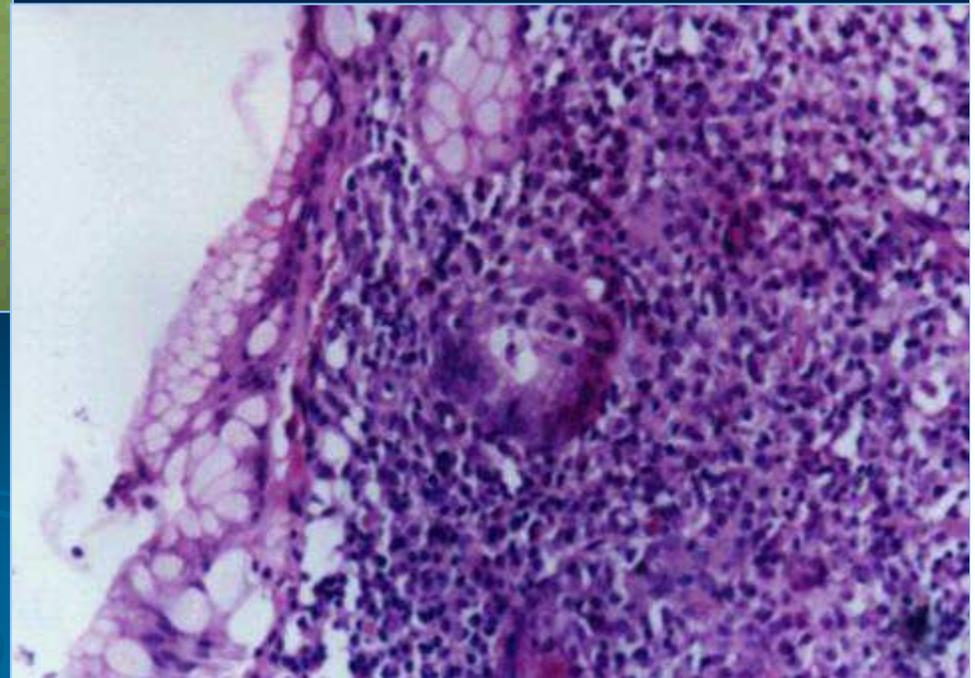
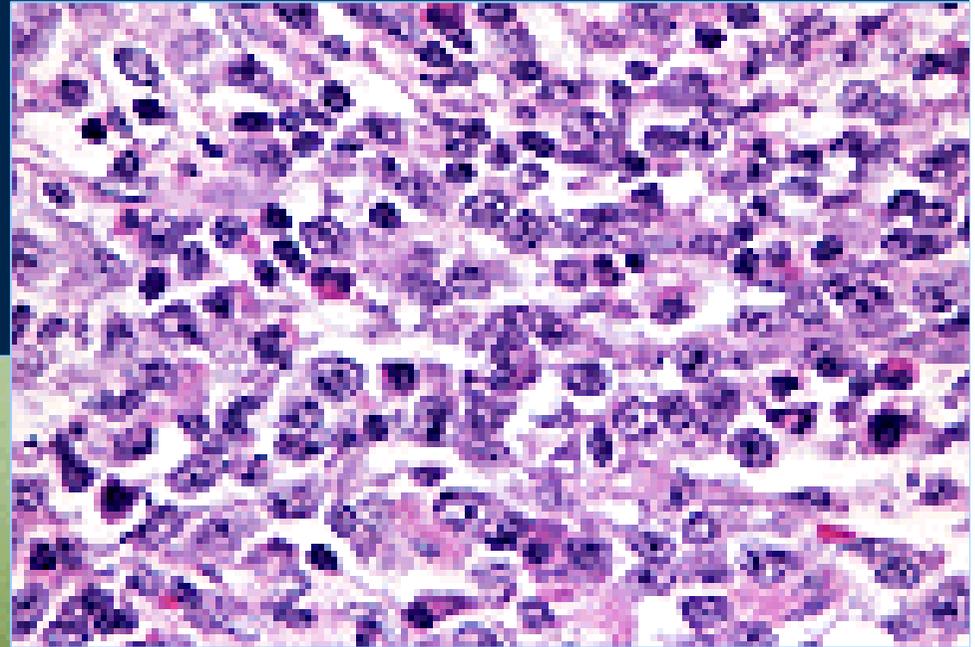
estudios EGD
estrechamiento de la
luz, rigidez de la pared y pérdida del
peristaltismo

La TC es la técnica mas utilizada para la evaluación previa al tratamiento, y para descartar alteraciones en el resto de órganos



Linfoma agresivo con infiltración esplénica

Linfoma



LINFOMA GÁSTRICO

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

- Manifestaciones clínicas similares al ACG
 - Síntomas digestivo y generales
- Endoscopia
 - Masas polipoideas
 - Engrosamiento de pliegues
 - Lesiones ulceradas
- Ecoendoscopia
 - Invasión en profundidad
 - Compromiso ganglionar
- TC y RM
 - Afectación de hígado, bazo y ganglios linfáticos a distancia



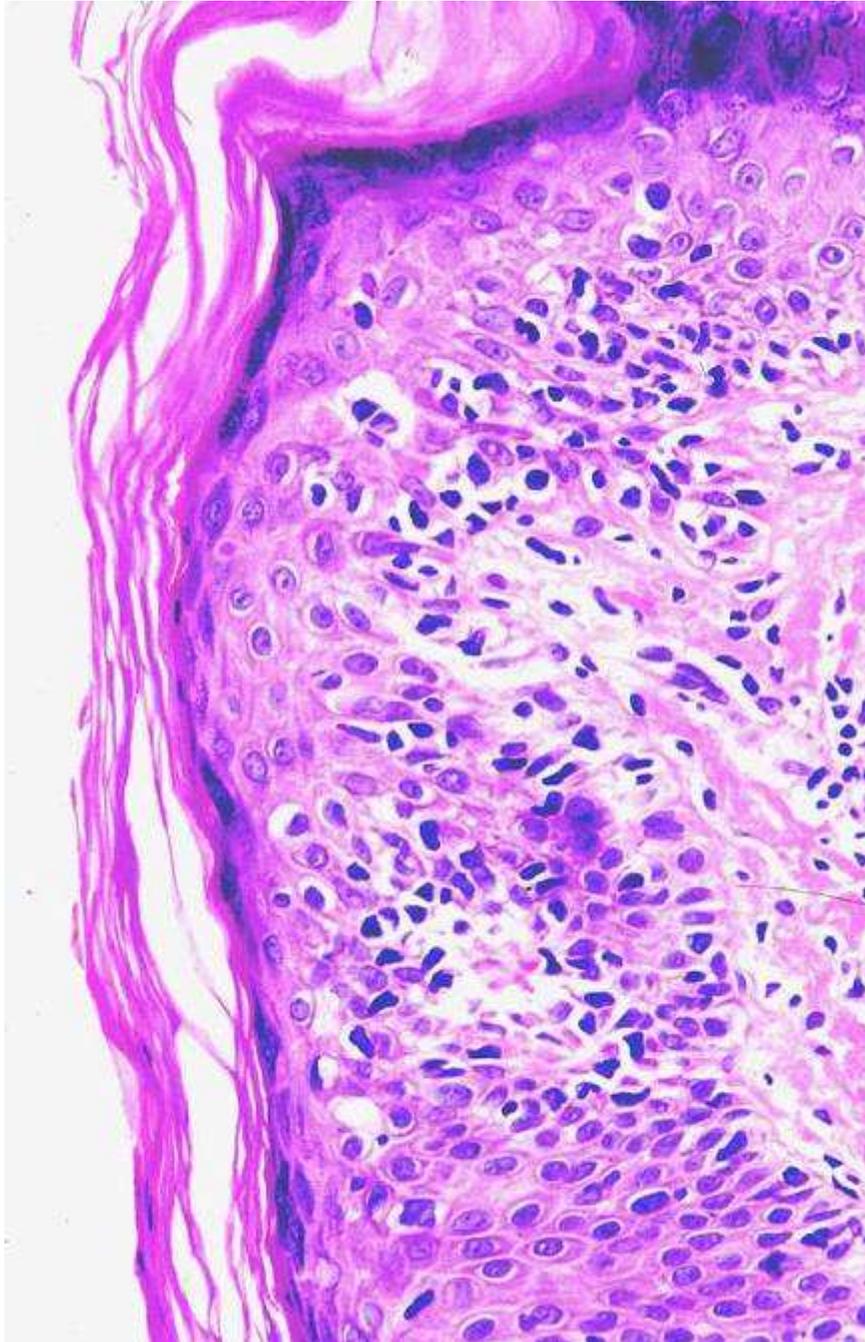
TRATAMIENTO

- LG de alto grado: QT + RT. Cirugía en casos seleccionados
- Linfomas MALT de bajo grado: Erradicación de Hp

Linfoma, partes blandas







Micosis Fungoide

- Diagnóstico Histopatológico
 - A. placa con infiltrado epidermotrópico
 - B. microabsceso de Pautrier
 - C. Estadío tumoral
 - D. Tinción CD4. estadío tumoral con/sin epidermotropismo

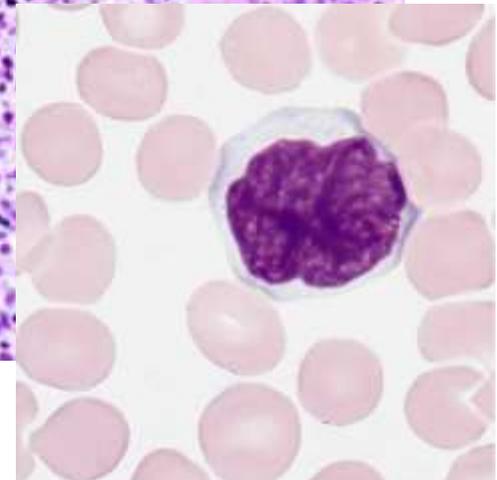
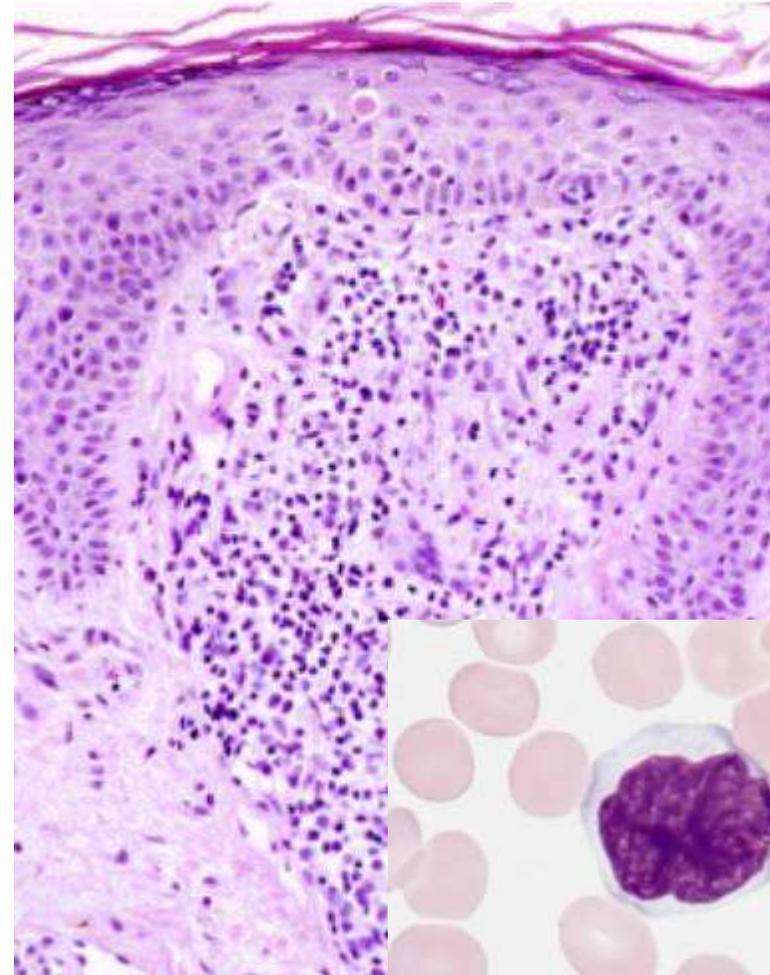
Micosis Fungoide





Síndrome de Sézary

- Neoplasia linfoepidérmica, vasculotrópica T CD4+, eritrodérmica y leucémica
- Incidencia: 0.3/100K/a
- Fenotipo: CD4+CD26-
delección de CD2, CD3, CD5 y coexpresión CD4 y CD8











Linfomas de células B

- Linfomas precursores de células B:
 - leucemia linfoblástica precursora aguda de células B (LLA-B, y linfoma linfoblástico precursor de células B (LBL, por sus siglas en inglés).
- Linfomas periféricos de células B.
 1. **Leucemia linfocítica crónica de células B** y linfoma linfocítico pequeño
 2. Leucemia prolinfocítica de células B.
 3. Linfoma/inmunocitoma linfoplasmacítico.
 4. Linfoma de células de manto.
 5. **Linfoma folicular.**
 6. **Linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo MALT.**
 7. Linfoma nodal de zona marginal de células B (de células B ± monocitoide).
 8. Linfoma esplénico de zona marginal (linfocitos ± vellosos).
 9. Leucemia de células pilosas.
 10. **Plasmacitoma y mieloma de células plasmáticas.**
 11. **Linfoma de células B grandes difuso.**
 12. Linfoma de Burkitt.

Linfomas de células T y células NK

- Linfomas precursores de células T:
 - leucemia linfoblástica precursora aguda de células T (LLA-T) y linfoma linfoblástico precursor de células T (LBL, por sus siglas en inglés).
- Linfomas de células T periféricas y células *killer* naturales (NK) .
 1. Leucemia linfocítica y leucemia prolinfocítica crónicas de células T.
 2. Leucemia linfocítica granular de células T.
 - 3. Micosis fungoide y el síndrome de Sézary.**
 4. Linfoma periférico de célula T, sin alguna otra caracterización.
 5. Linfoma hepatoesplénico de células T gamma y delta.
 6. Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T.
 7. Linfoma angioinmunoblástico de células T.
 - 8. Linfoma extranodal de células T y de células Nk, tipo nasal.**
 9. Linfoma intestinal de células T, de tipo enteropático.
 10. Linfoma y leucemia de células T en adultos (HTLV 1+).
 11. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo sistémica primario.
 12. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario.
 13. Leucemia agresiva de células NK

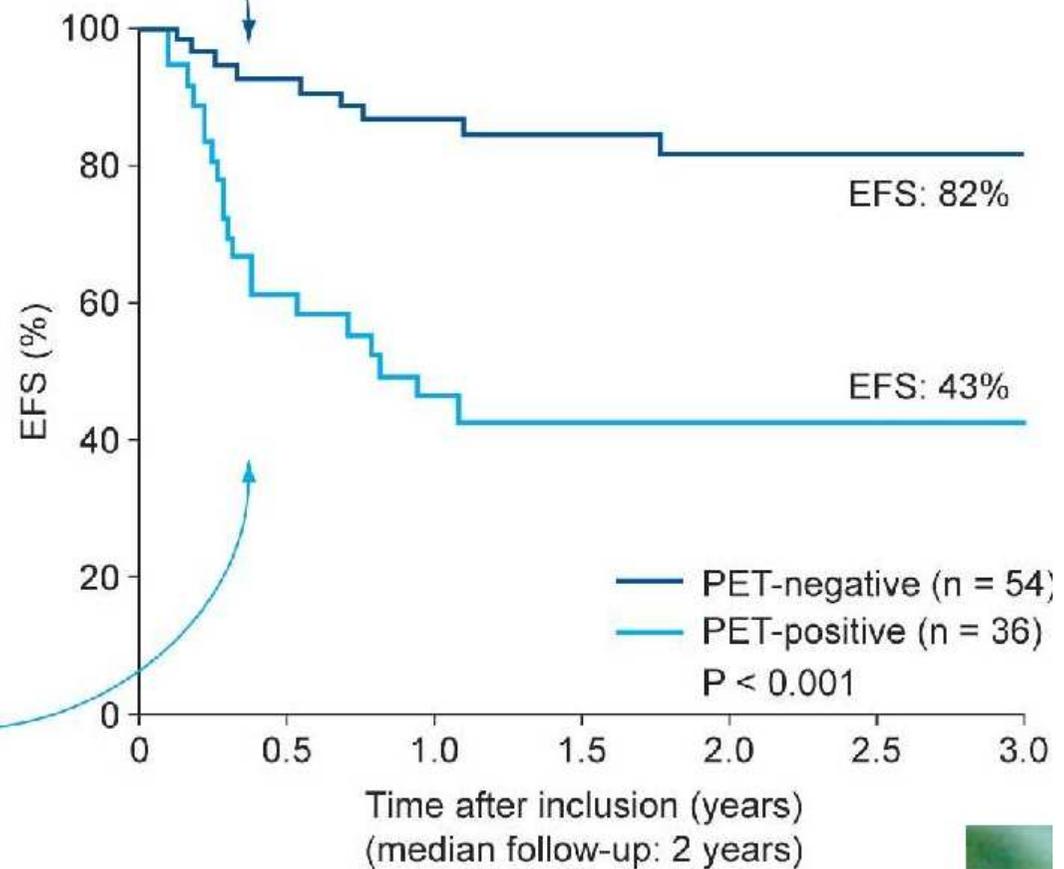
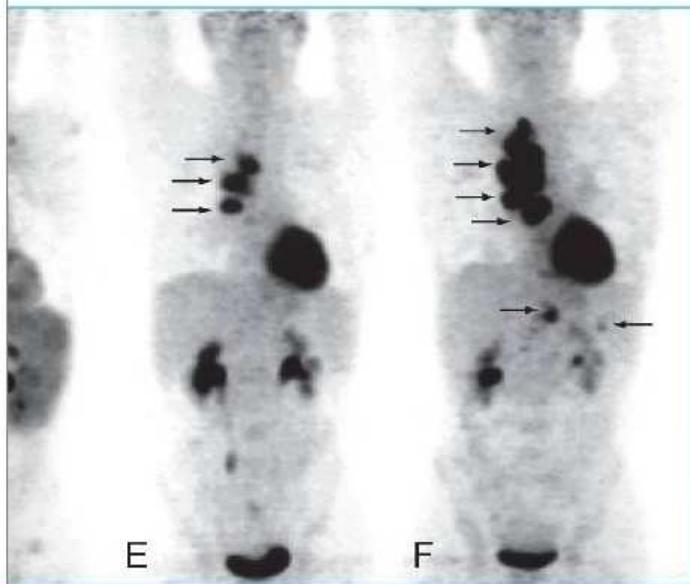
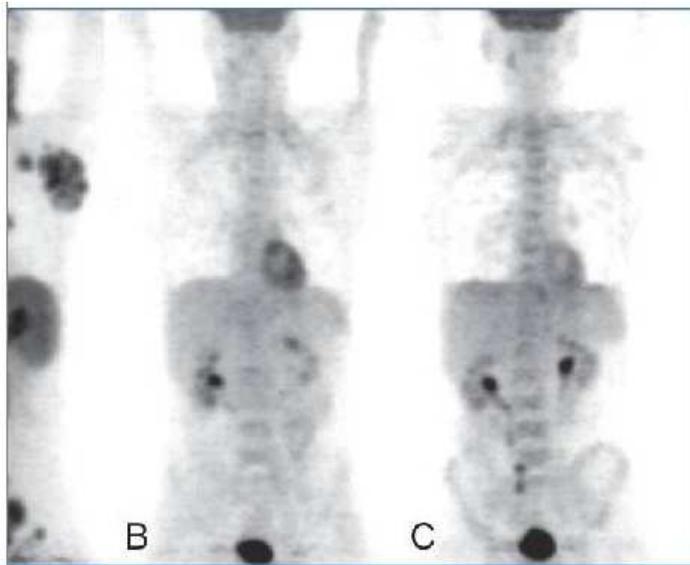
Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)

- Linfoma de Hodgkin nodular a predominio linfocitario.
- Linfoma de Hodgkin clásico.
 1. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.
 2. Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.
 3. Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta.
 4. Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos.

Linfomas B. Régimen CHOP-R

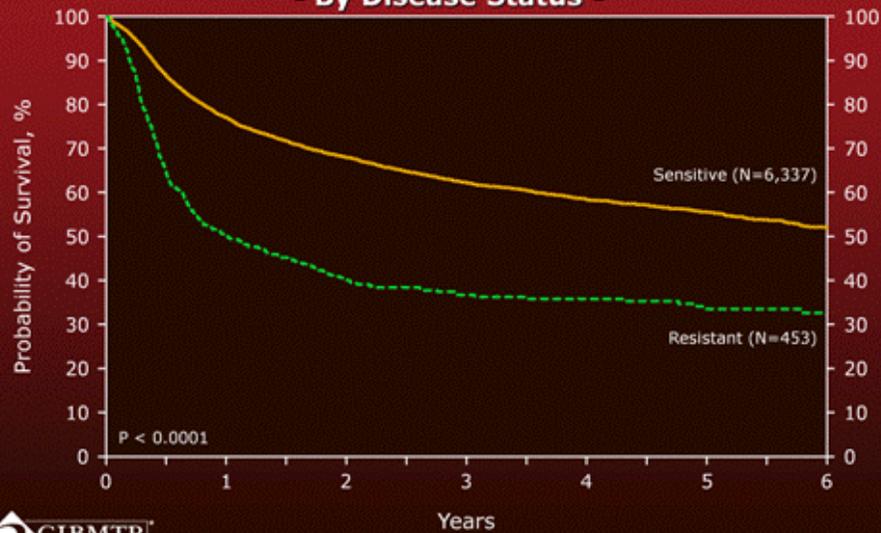
- Rituximab: 375 mg/m² , el día 1^o del ciclo
- Ciclofosfamida: 750 mg/m² , el día 1^o del ciclo
- Adriamicina: 50 mg/m² , el día 1^o del ciclo
- Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo 2 mg) , el día 1^o del ciclo
- Prednisona: 100 mg , los días 1^o al 5^o del ciclo

SV PET- vs. PET+ en LDCGB

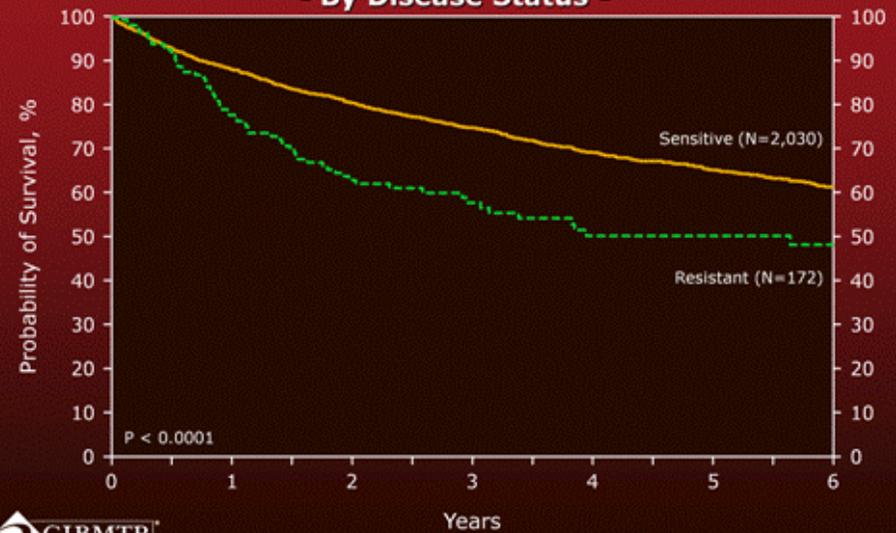


Trasplante autólogo en linfomas difusos y foliculares

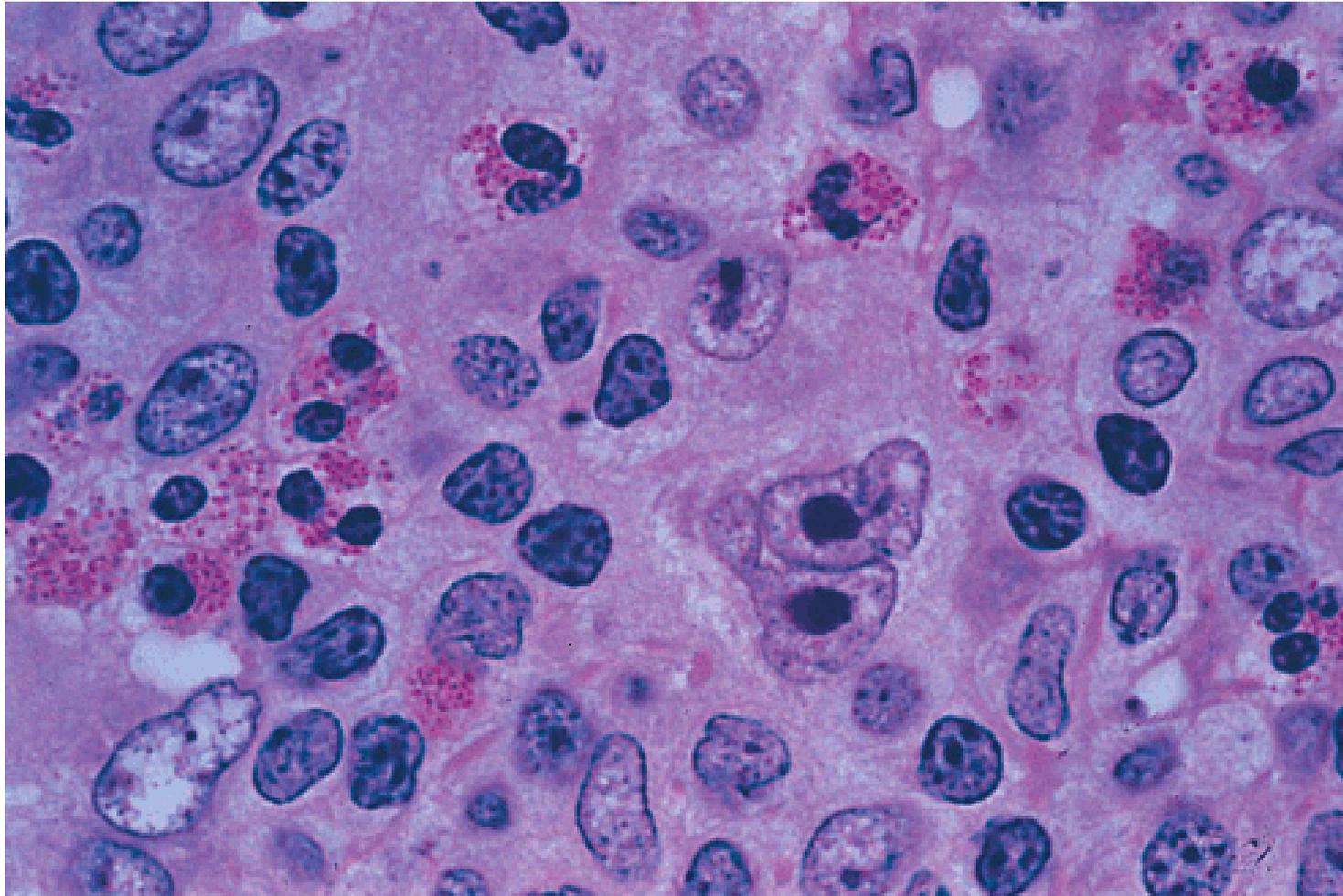
Probability of Survival after Autologous Transplants for Diffuse Large B-Cell Lymphoma, 2000-2009
- By Disease Status -



Probability of Survival after Autologous Transplants for Follicular Lymphoma, 2000-2009
- By Disease Status -



Célula de Reed-Sternberg



Enfermedad de Hodgkin: Clasificación Histológica

- Clasificación Rye desde 1965:
 - Predominio linfocítico
 - Esclerosis nodular
 - Celularidad mixta
 - Depleción linfocitaria

Enfermedad de Hodgkin: Generalidades

- Epidemiología:
 - 3.2 x 100,000 año población general
 - Poco más frecuente en hombres
 - Adultos jóvenes con pico a los 30 años, declina a los 45 años, luego se incrementa 55 años
 - Diferentes estratos sociales tienen diferentes comportamientos
 - ¿herencia? (HLA)

Enfermedad de Hodgkin:

Historia Clínica, hallazgos físicos y estudios a realizar

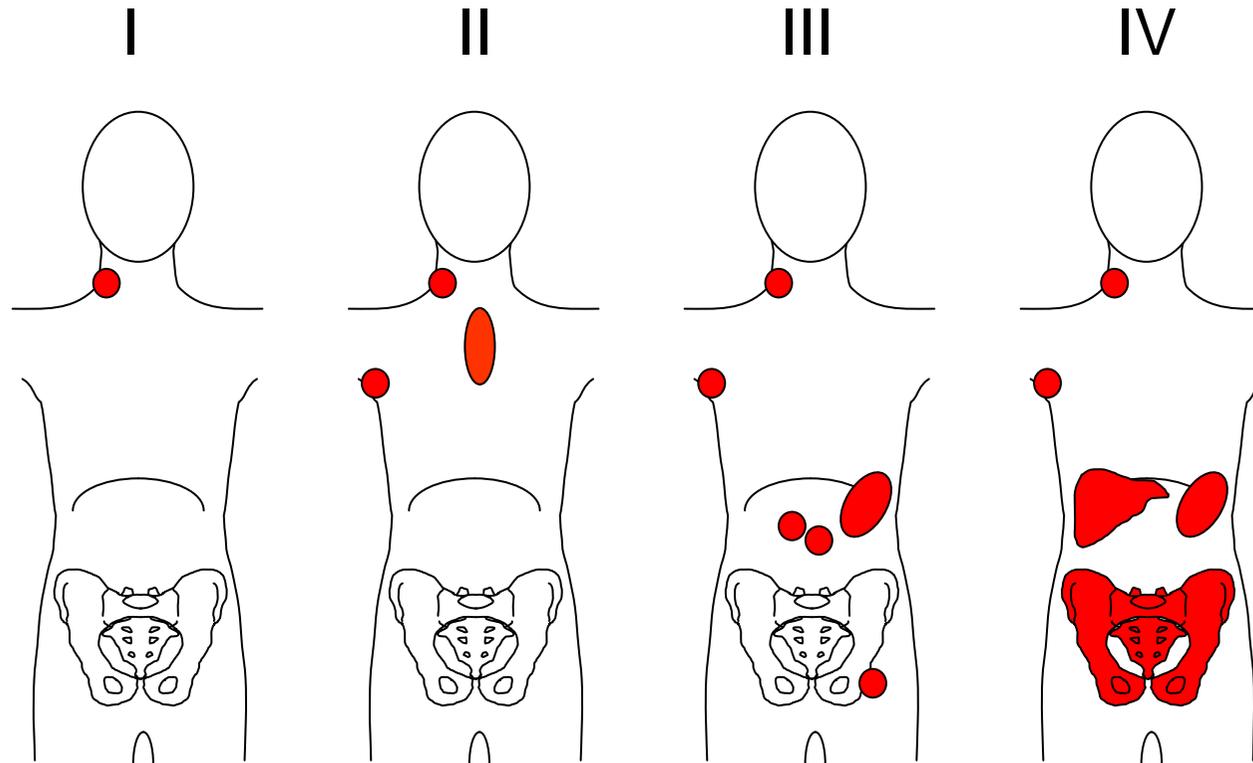
- Historia Clínica:
 - Adenopatías no dolorosas
 - Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso
 - Dolor ganglionar con la ingesta de alcohol
 - Prurito generalizado
- Hallazgos físicos:
 - Adenopatías
 - Vigilar signos de sx de vena cava superior

Factores de pronóstico. (IPS)

1. Albúmina <4 g/dl,
2. Hemoglobina <10.5 g/dl,
3. Sexo masculino,
4. Edad >45 años,
5. Estadío Ann Arbor IV,
6. Leucocitos >15 000/mm³,
7. Linfocitos <600/mm³ y/o <8% del total de leucocitos

Estadificando a los linfomas

Estadíos



cualquier
órgano en
forma difusa

A: Ausencia de síntomas B

B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso

Hodgkin localizado de “bajo riesgo” ¿Cómo se cura?

Estadíos I + II A, *sin* factores de riesgo

(síntomas B, VSG↗, masa >10 cm, masa mediastinal, extraganglionar)

Preguntas

- Rt sólo (manto superior)
- Combinación de Rt/Qt
 - QT ¿Cuál quimio?
 - RT ¿Qué campos y qué dosis comprometidos
 - ¿Quimio sólo?

Respuestas

Obsoleta

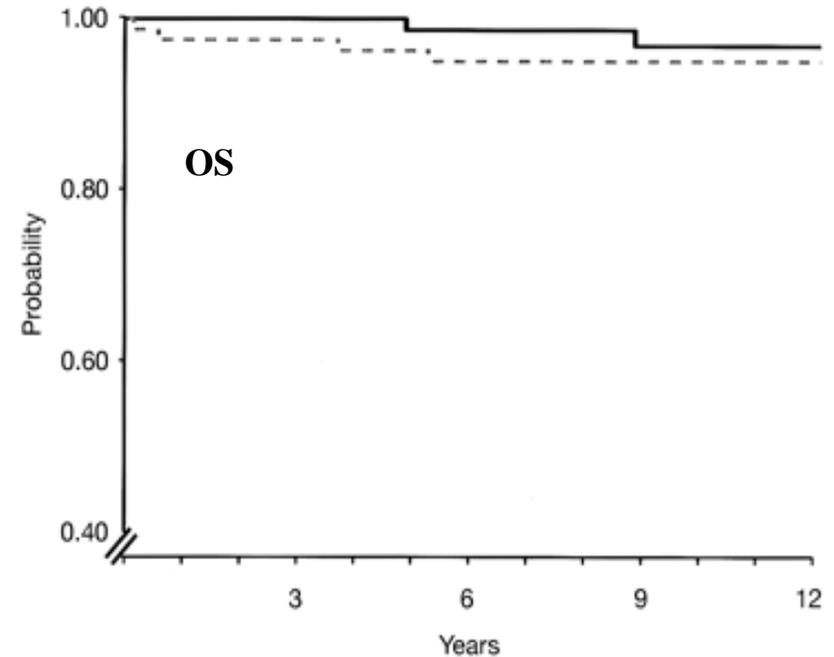
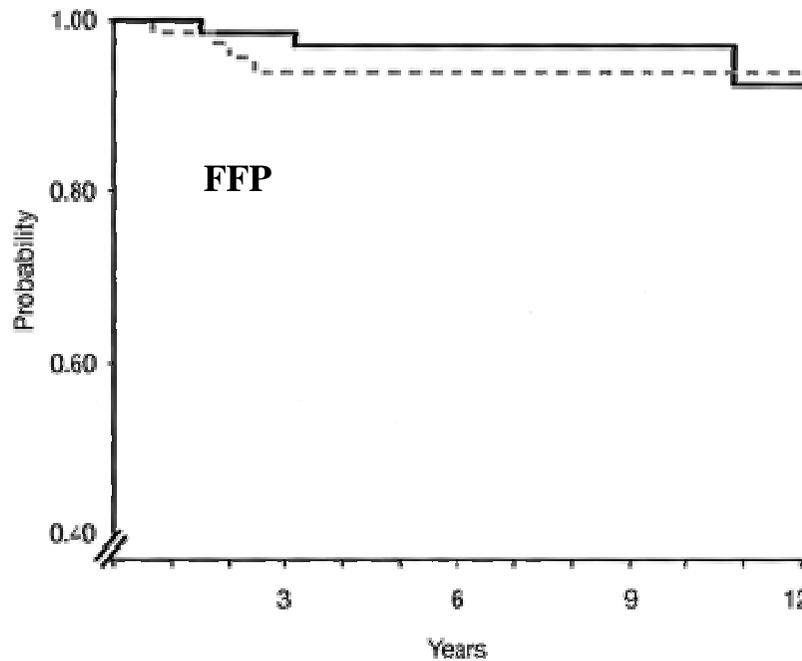
ABVD 2-4 ciclos

30-35 Gy campos

ABVD

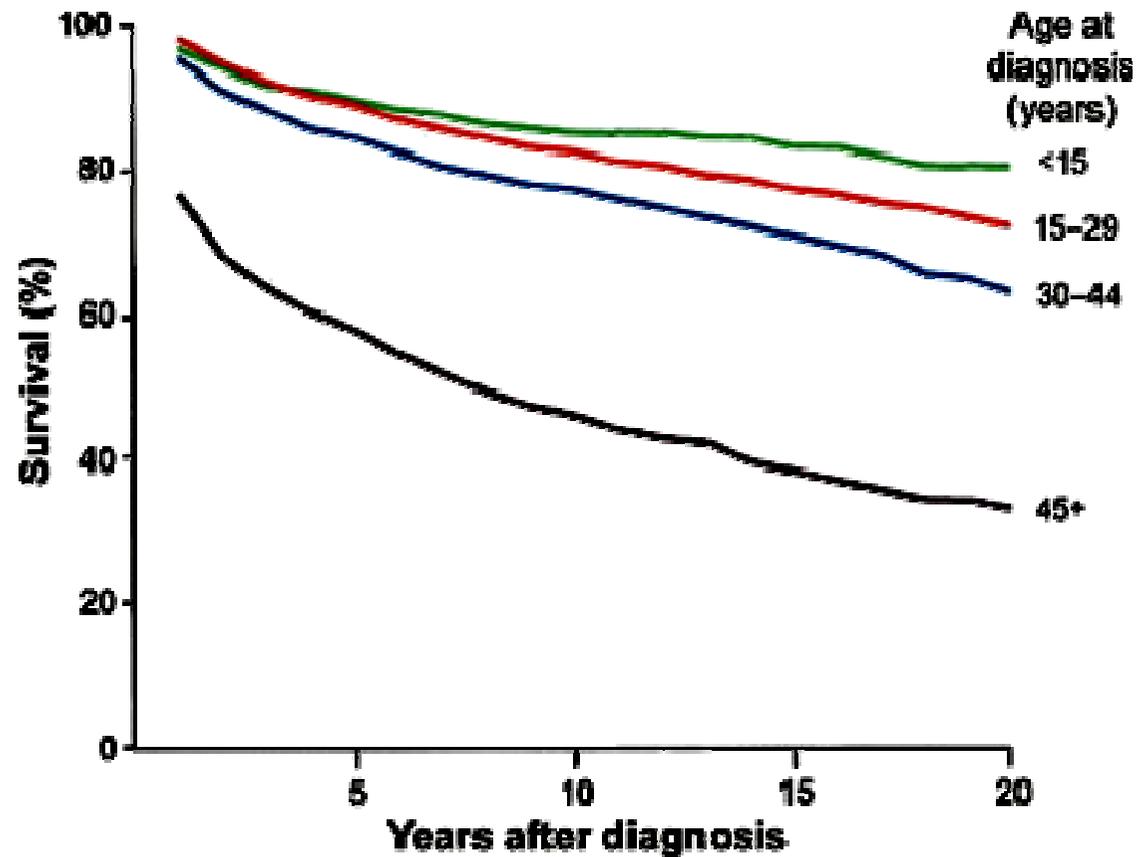
- Este es uno de los esquemas más utilizados en el tratamiento de primera línea de la enfermedad de Hodgkin.
 - Se administran 4 medicamentos: adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina.
 - Dosis:
 - Adriamicina: 25 mg/m² , los días 1^o y 15^o del ciclo
 - Bleomicina: 10 mg/m² , los días 1^o y 15^o del ciclo
 - Vinblastina: 6 mg/m² , los días 1^o y 15^o del ciclo
 - Dacarbazina (DTIC): 375 mg/m² , los días 1^o y 15^o del ciclo
- se repite el ciclo cada 28 días

ABVD+STLI vs. ABVD+IF en Hodgkin con estadios I-II

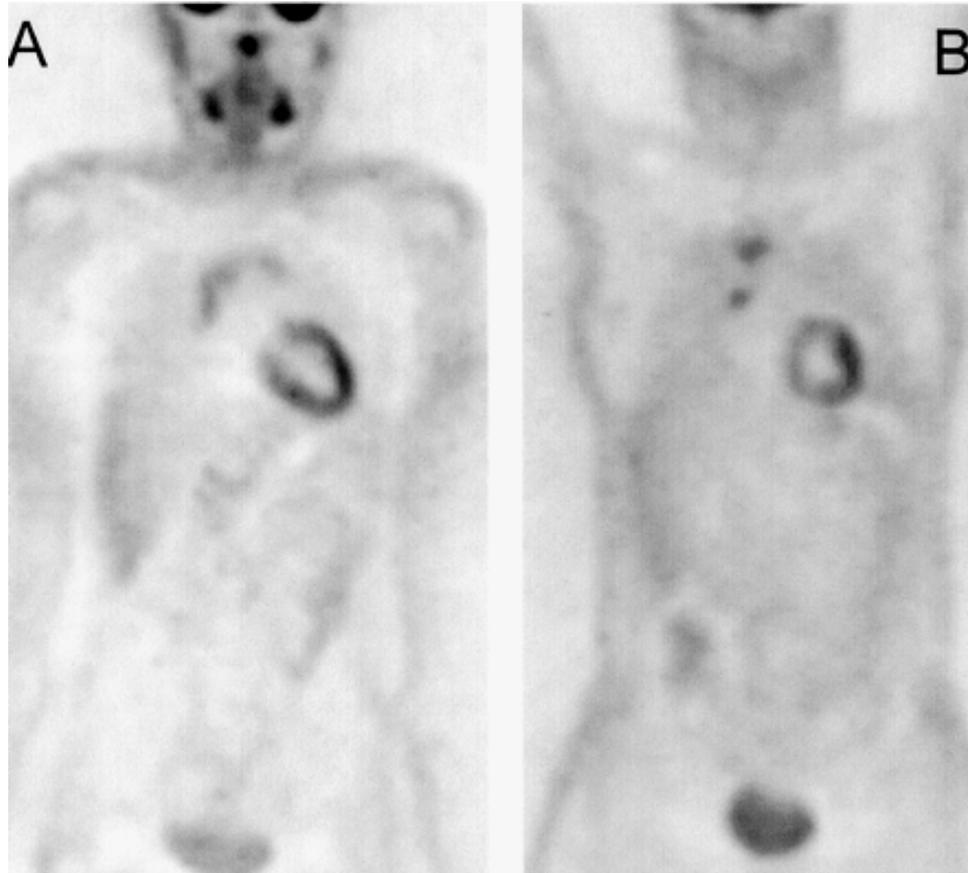


— ABVD+STNI	66	65	64	63	63	62	62	58	49	41	28	17	6	— ABVD+STNI	66	65	65	65	65	64	64	60	50	42	28	18	8
- - ABVD+IFRT	70	66	64	63	63	63	63	53	47	38	30	16	7	- - ABVD+IFRT	70	68	68	68	67	67	61	54	47	38	31	16	7

Hodgkin. Supervivencia de acuerdo a grupos etarios



PET. Hodgkin post tratamiento



- A. Alas de mariposa de la hiperplasia tímica (benigna)
- B. Lesiones puntuales relacionables con actividad de la enfermedad

Leucemias crónicas

Linfática crónica

Mieloide crónica

Leucemia linfática crónica

- acumulación progresiva de linfocitos monoclonales B, funcionalmente incompetentes
- mayores de 55 años de edad,
- no es inusual que se descubra por un hemograma rutinario
- 25-50% de los pacientes son asintomáticos en el momento de la presentación.

Manifestaciones clínicas de la LLC

- Linfadenopatía: pequeñas y simétricas (80-90% de los casos).
- Esplenomegalia (30-54% de los casos).
- Hepatomegalia (10-20% de los casos).
- Predisposición a las infecciones repetidas, como neumonía, herpes simple labial y zóster.
- Hemorragia petequias por trombocitopenia.
- Astenia y fatiga secundarias a anemia.
- Fiebre, escalofríos y sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas B).
- Anemia hemolítica/púrpura trombocitopénica autoinmunes (1-2%)

LLC. Criterio diagnóstico

- Linfocitosis absoluta >5000 linfocitos B clonales/ μl por más de 3 meses

Sistema de puntuación por Inmunofenotipo LLC (Delgado et al 2003)

Marcador	1	0
IgS	débil	Fuerte
CD5	Positivo	Negativo
CD23	Positivo	Negativo
FMC7	Negativo	Positivo
CD22 ó CD79b	Débil	Fuerte

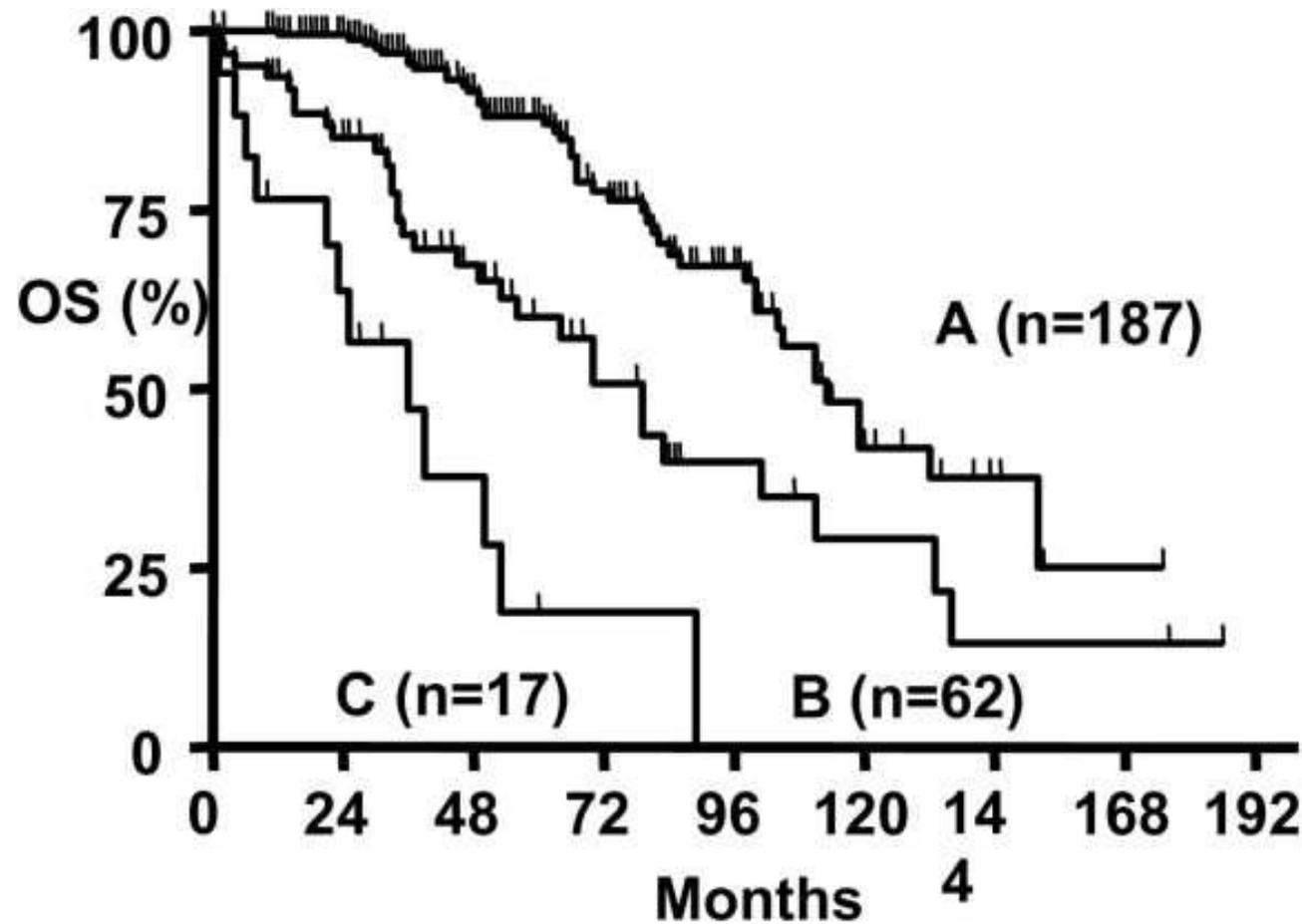
Rai

Estadíos	Criterios
0. Bajo riesgo	Linfocitosis en la sangre y la médula solamente.
I y II. Riesgo intermedio	Linfocitosis con adenomegalia en cualquier sitio, esplenomegalia, hepatomegalia (1 ó +).
III y IV. Alto riesgo	Linfocitosis con anemia relacionada con la enfermedad (Hb <11 g/dL) o trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /l).

Binet

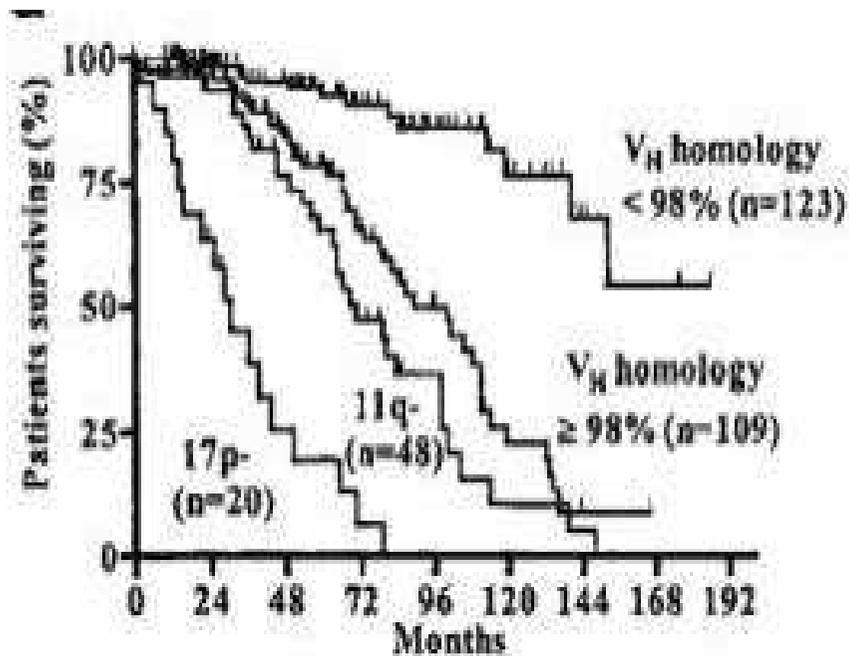
A	Hemoglobina >10 g /dl, plaquetas >100.000/ μ l, y menos de 3 áreas ganglionares afectadas*.
B	Hemoglobina y plaquetas como en A y 3 o más áreas ganglionares afectadas*.
C	Hemoglobina <10 g /dl o plaquetas <100.000/ μ l, o ambas cosas.
* Ganglios linfáticos de cabeza y cuello (sitios múltiples cuentan como un área), los ganglios linfáticos de la axila (bilateral cuenta como un área), los ganglios linfáticos inguinales (bilaterales cuenta como 1 de área), esplenomegalia y hepatomegalia (1 área cada uno).	

Supervivencia según escalas clínicas

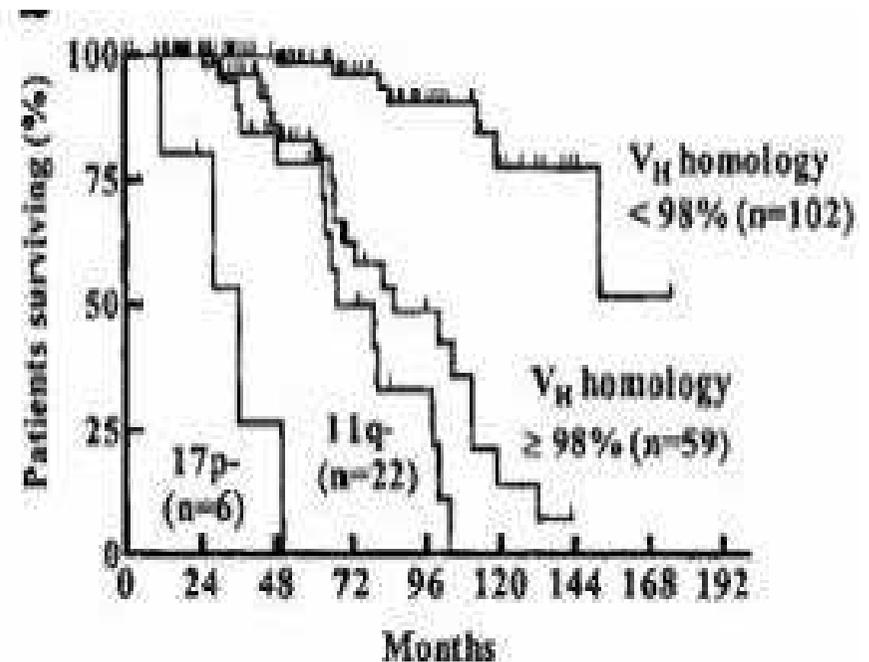


Rai	Binet
0	A
I/II	B
III/IV	C

SV de acuerdo a del 17p y 11q



Todos los pacientes



Binet A

Tratamiento

Decisión de tratamiento

En el momento del diagnóstico la mayoría (2/3) de los pacientes con LLC no necesitan ser tratados con quimioterapia. Lo requerirán ante la presencia de síntomas y/o la evidencia de progresión que se caracterice por:

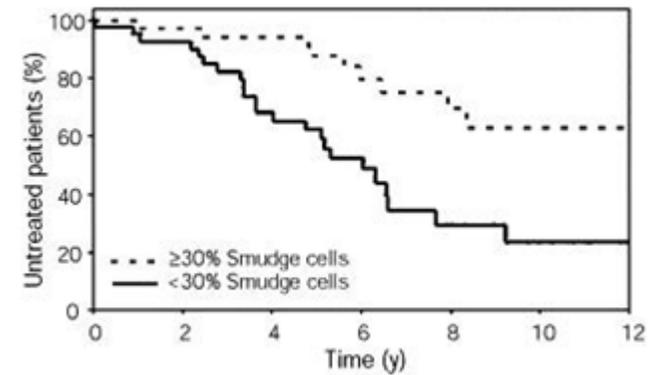
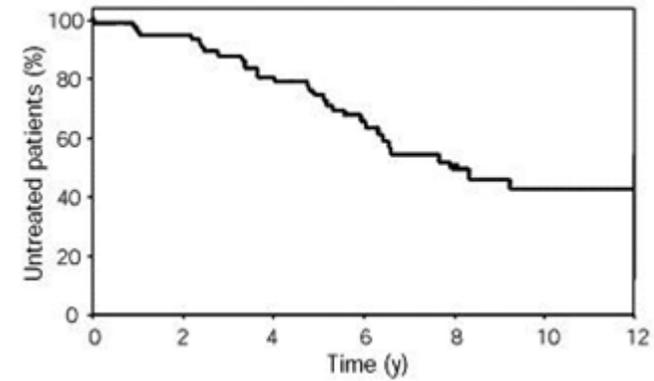
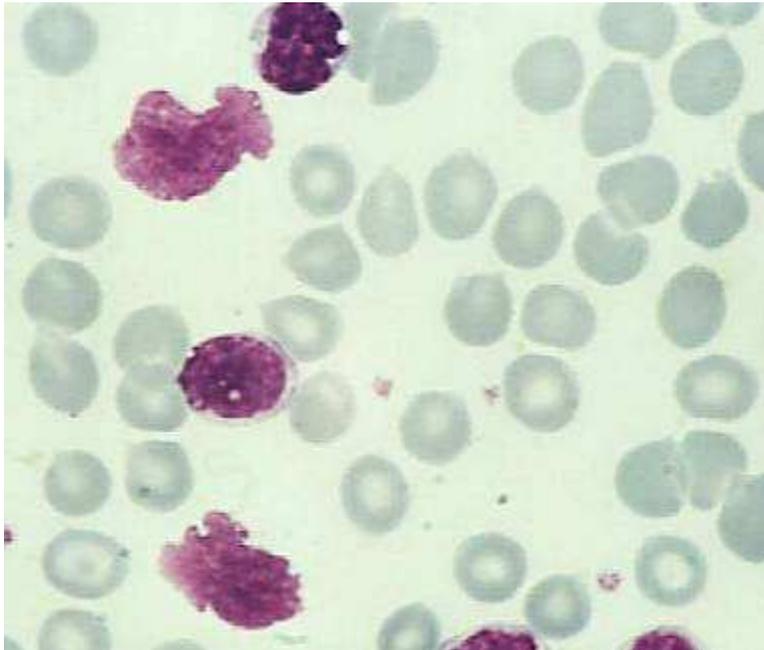
- Pérdida de peso de más del 10% en 6 meses.
- Fatiga, fiebre (relacionable con la leucemia) de más de 2 semanas.
- Sudores nocturnos durante más de 1 mes.
- Anemia y/o trombocitopenia por insuficiencia medular progresiva.
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que no respondan a corticoides.
- Esplenomegalia progresiva o sintomática.
- Linfadenopatía sintomática.
- Linfocitosis progresiva, un aumento >50% en 2 meses o un tiempo de duplicación <6 meses⁽⁶⁾.
- Transformación (S. de Richter, Prolinfocítica)

Los pacientes con riesgo bajo o Binet A, sólo requieren un seguimiento periódico cada 3 meses el primer año y luego bianual. En múltiples estudios y meta-análisis, el inicio temprano de la quimioterapia no ha demostrado beneficio, y podría aumentar la morbilidad en la LLC. Sólo puede considerarse en un ensayo clínico.

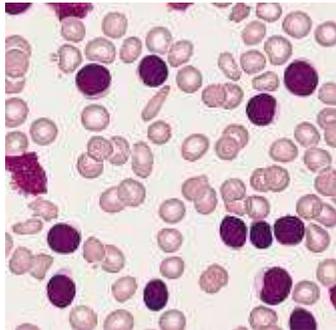
Esquema FCR: Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab.

- **Fludarabina:** 25 mg/m²/día IV en bolo lento días 2 a 4 1er ciclo , días 1 a 3 ciclos 2 a 6 ciclo cada 4 semanas.
- **Ciclofosfamida:** 250 mg /m² IV diluídos en 500 cc de D5% a pasar en 30 minutos, días 2 a 4 1er ciclo, días 1 a 3 ciclos 2 a 6 cada 4 semanas.
- **Rituximab:** 1er ciclo 375 mg m², ciclos 2 a 6, 500 mg/m² en infusión IV lenta. 1 hora antes 1 gr paracetamol y 30 mg de difenhidramina po cada 4 semanas.
- **Bactrim forte (800-160mg):** Cada 12 hs dos días a la semana (profilaxis PC).

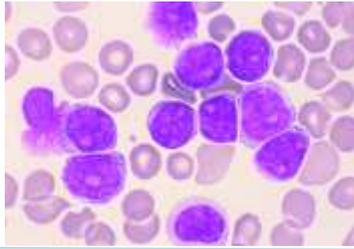
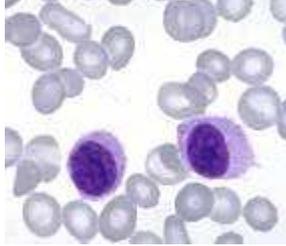
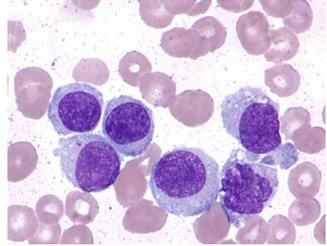
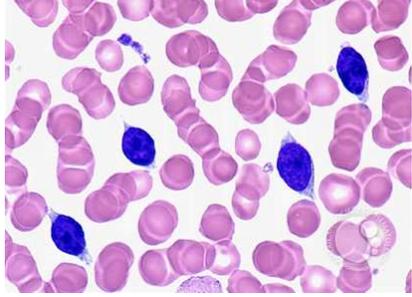
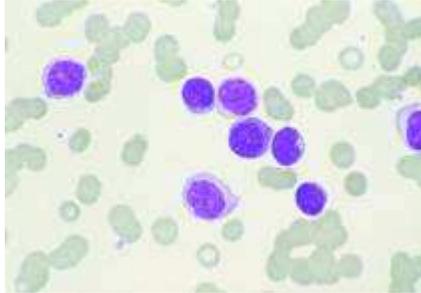
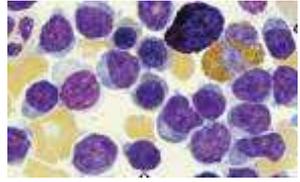
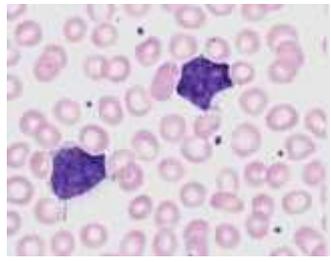
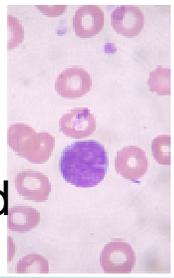
LLC. Sombras de Gumpretch



**Morfología de entidades
linfoproliferativas
crónicas leucémicas de
estirpe B
(no LLC)**

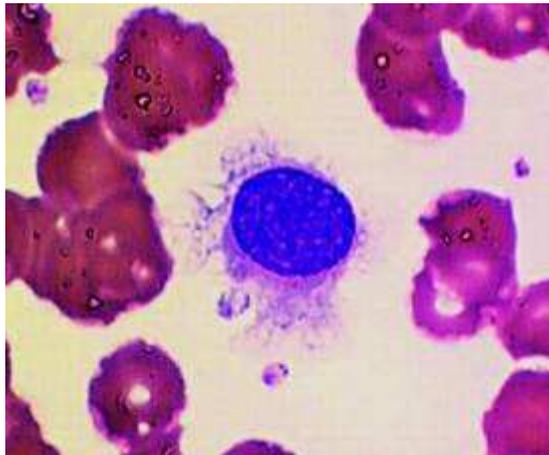


LLC clásica

<p>Leucemia prolinfocítica B</p>		
<p>Leucemia células vellosas clásica y variante</p>		
<p>Linfoma marginal esplénico (con/sin linfocitos vellosos)</p>		
<p>Linfoma linfoplasmocítico/ Waldenström</p>		
<p>Linfoma del manto indolente leucemizado</p>		<p>Linfoma folicular leucemizado</p> 

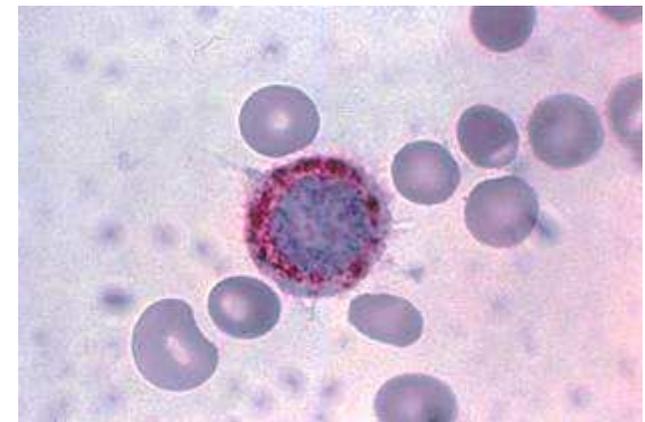
Leucemia a células vellosas

- Síndrome linfoproliferativo infrecuente, en el cual una población de células peludas con rasgos fenotípicos y morfológicos típicos infiltran la medula ósea y el bazo.
- Descrita por Bournocle en 1958 con el nombre de reticuloendoteliosis leucémica.
- Redescubierta en 70s y rebautizada leucemia de células vellosas o peludas
- En 1980 se reconoció una variante hiperleucocitaria



Bordes irregulares con finas proyecciones citoplasmáticas, citoplasma gris-azulado y núcleo excéntrico

Casi siempre, las células peludas muestran actividad con TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase)

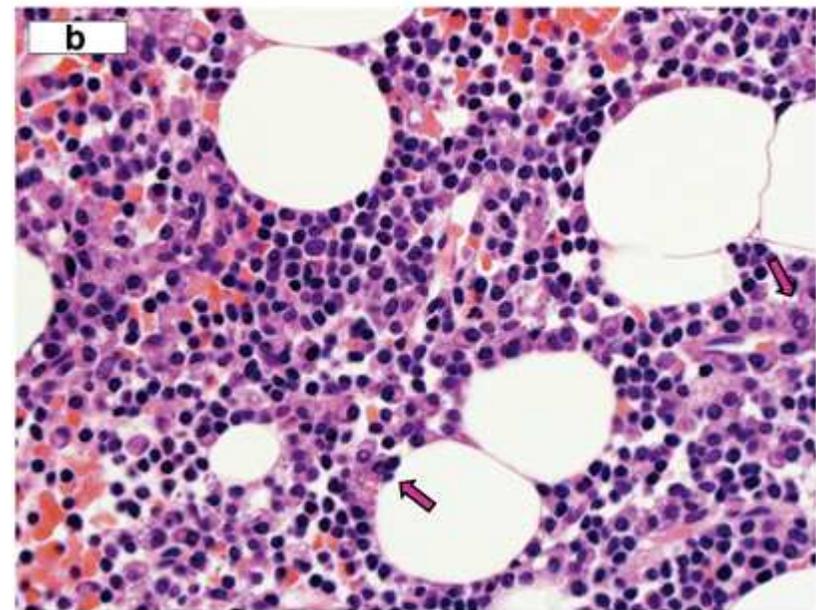
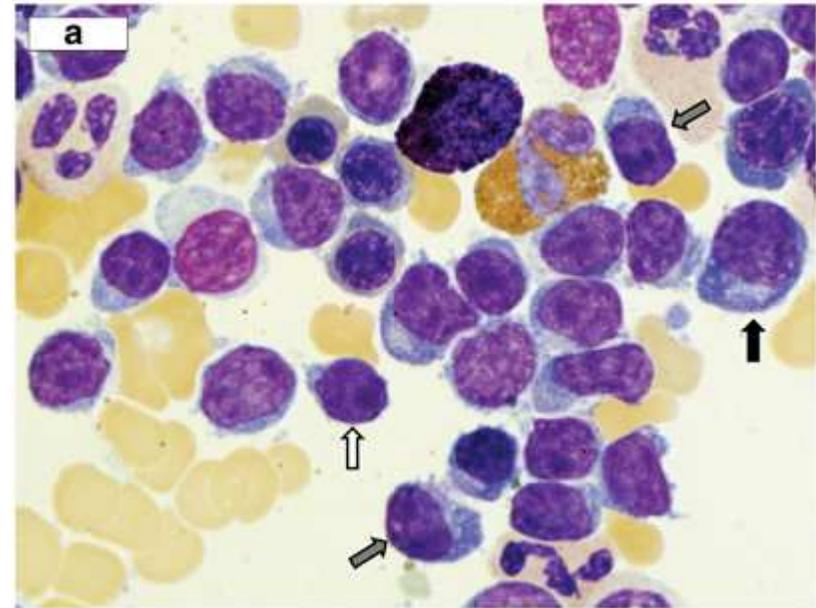


Bouroncle, B. A., Wiseman. B. K., Doan, C. A.: Leukemic reticuloendoteliosis. Blood 13:609, 1958.

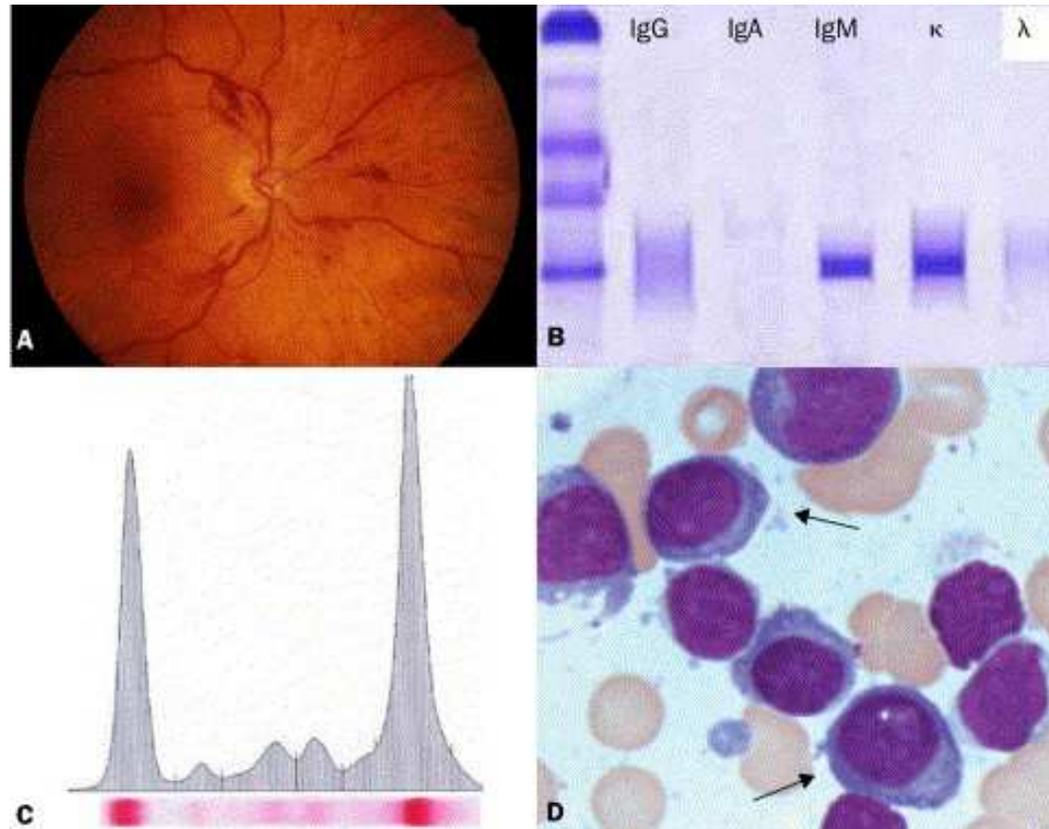
Schrek R, Donnelly WJ : Hairy" cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated" cells of normal lymph nodes. Blood 27 (2): 199-211. 1966

Macroglobulinemia de Waldenström (MW), Linfoma linfoplasmocítico

- Lifoproliferativo B por acumulación, sobre todo en la médula ósea, de células linfoplasmocitarias clonales, que secretan una IgM monoclonal
- corresponde al linfoma linfoplasmacítico (LPL) OMS
- la mayoría de los casos de LPL son MW, con menos de 5% de los casos secretores de IgA, IgG e LPL no secretor.
- Citometría de flujo $slgM^+CD19^+CD20^+CD22^+CD79^+$. Up to 20% of cases may express CD5, CD10, or CD23.
- Citogenético 6q21-25
- 20% tienen enfermedad extramedular (adenopatías, esplenomegalia)



Enfermedad de Waldenström



Waldenstrom. LPL. Clínica

Clínica	Causa posible	Estudio indicado
Cefaleas, trastornos visuales, ceguera, estado confusional, epistaxis	Hiperviscosidad	Fondo de ojo, considerar plasmaféresis (>4 cp)
Sangrado	Trombocitopenia, VW adquirido, amiloidosis	Ad hoc
Pérdida de la sensibilidad, dolor e inestabilidad	Neuropatía por IgM, miopatía, amiloidosis	Anti-Mag, anti-GM1, antisulfatidil IgM, antidecorina, Electromiografía
Acrocianosis, Raynaud, ulceraciones	Crioglobulinas, crioaglutininas	Estudios ad hoc, (en caliente)
Diarrea	Malabsorción por amiloidosis	Endoscopía, Bx
Sordera	Hiperviscosidad, amiloidosis	Anti-Hu, anti-hsp 70
Trombosis	Síndrome antifosfolipídico	Estudios SAF
Urticaria, pápulas	Síndrome Schnitzler (urticaria no pruriginosa) Amiloidosis	Biopsia

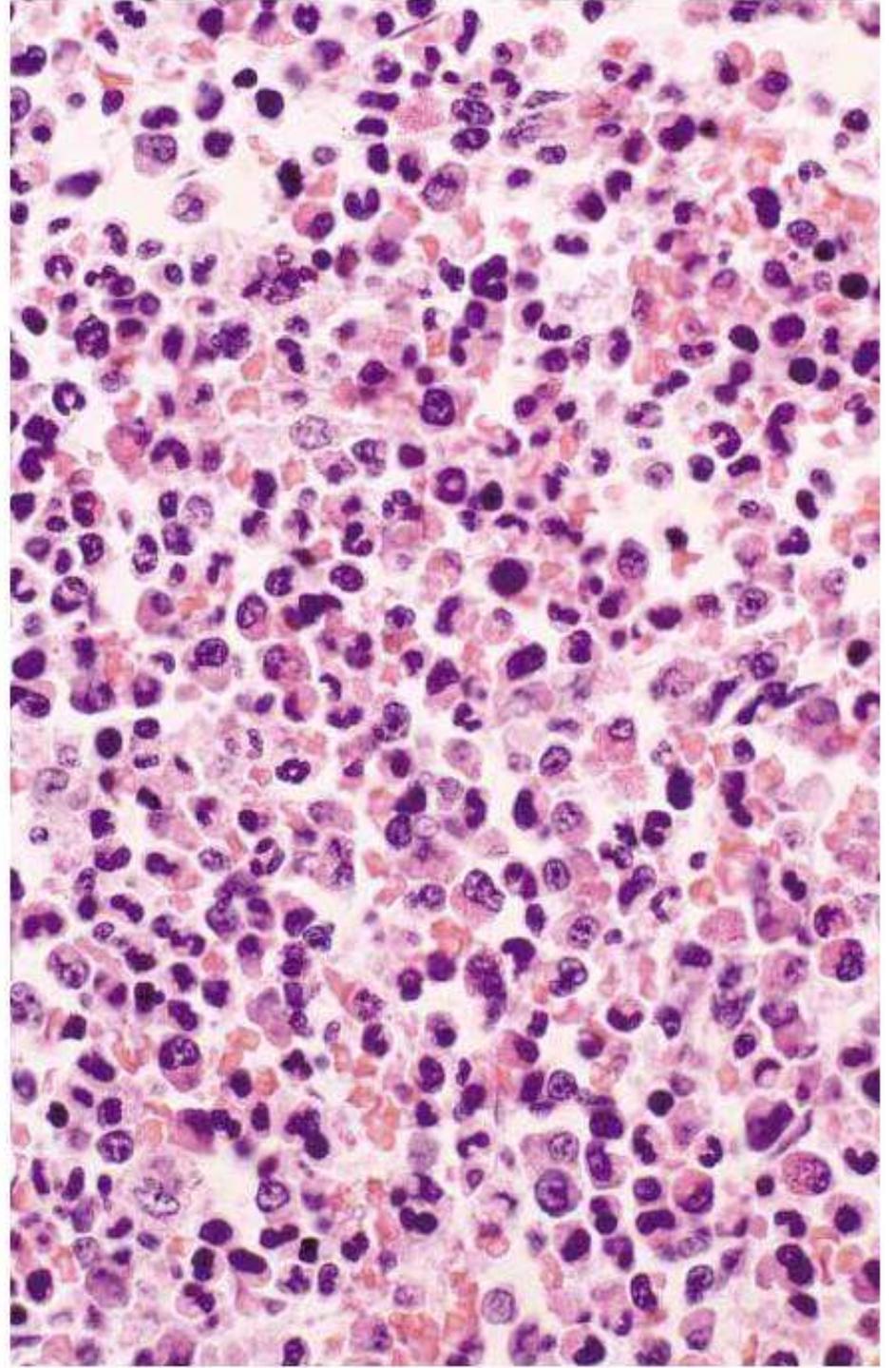
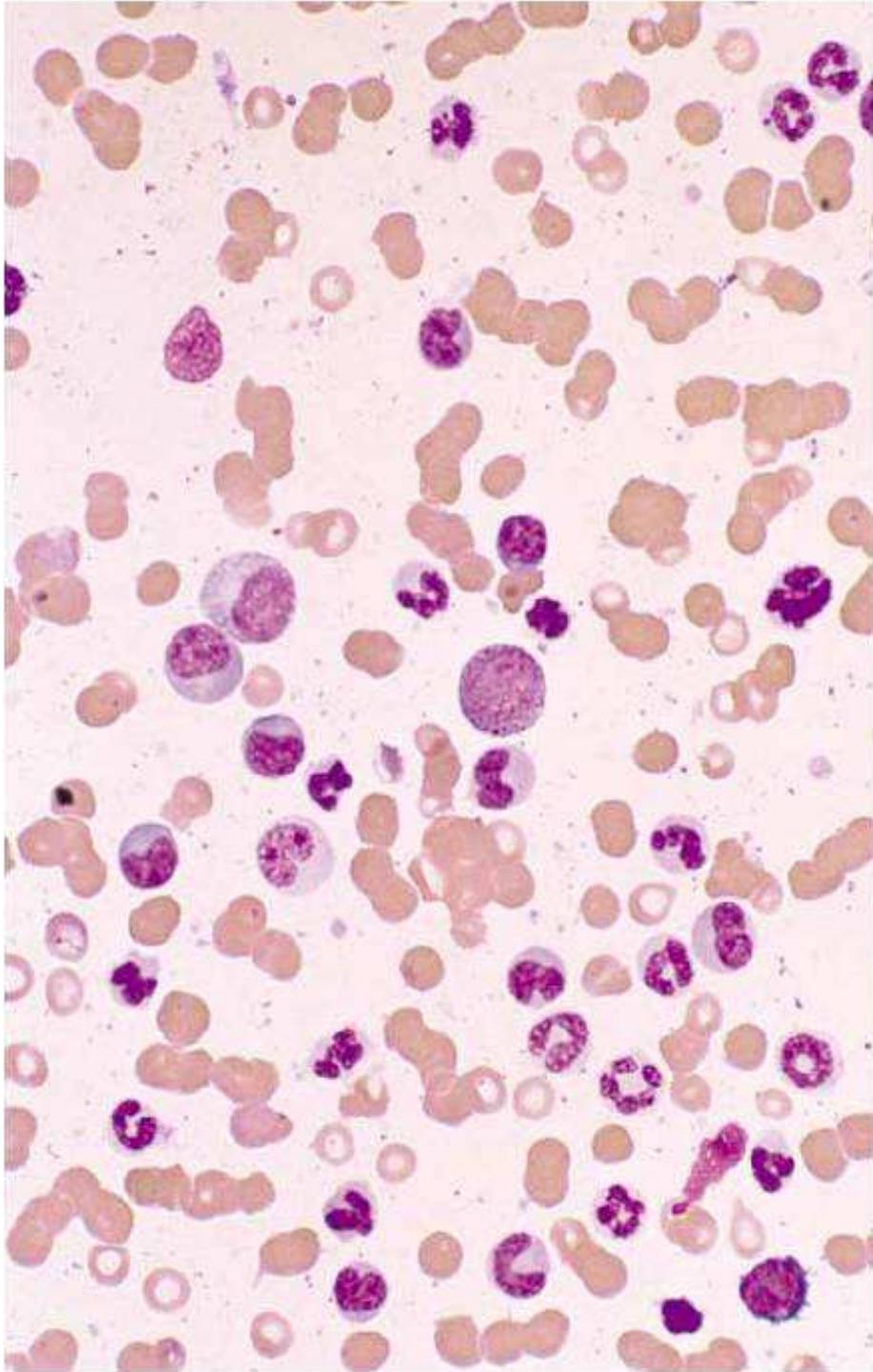
Leucemia Mieloide Crónica

Manifestaciones clínicas de la fase crónica

- 20-50% de diagnóstico incidental.
- Síntomas
 - Sistémicos: diaforesis, fatiga, malestar general.
 - Por esplenomegalia: malestar abdominal, saciedad temprana.
 - Síntomas por hiperviscosidad por cifras leucocitarias altas (raro): gota, priapismo.
 - Síntomas por afección extramedular: adenomegalia, priapismo

Laboratorio

- Leucocitosis: neutrofilia, basofilia, eosinofilia.
- Incremento de mielocitos y metamielocitos en sangre periférica y médula ósea.
- Plaquetas normales o elevadas
- Anemia
- DHL y ácido úrico incrementado



Evolución de la LMC

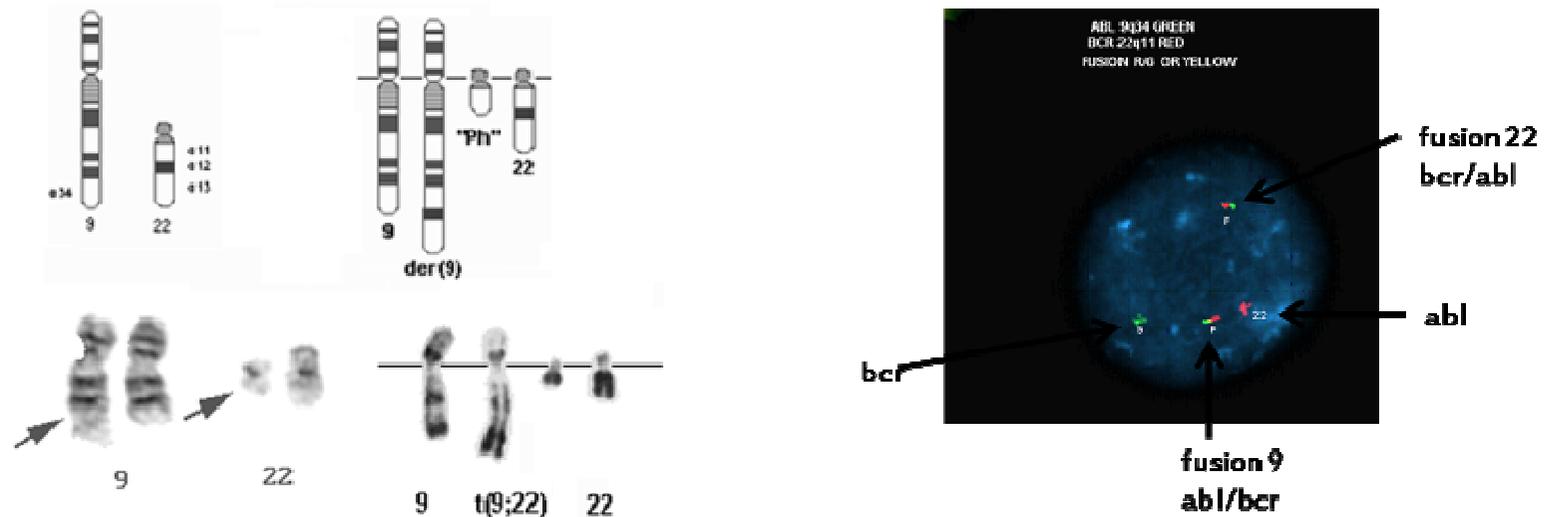
- Fase acelerada
 - 10%-19% blastos
 - Basófilos > 20%
 - Plaquetas <100 x 10⁹/L
 - Plaquetas >100 x 10⁹/L
 - Esplenomegalia
 - Leucocitosis
 - Alteraciones citogenéticas
- Fase blástica
 - Blastos >20%
 - Proliferación blástica extramedular
 - Cantidad aumentada de blastos en biopsia de médula ósea.

Cortes, JE, Talpaz, M, O'Brien, S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer* 2006; 106:1306.

Vardiman, JW, Harris, NL, Brunning, RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100:2292.

Diagnóstico

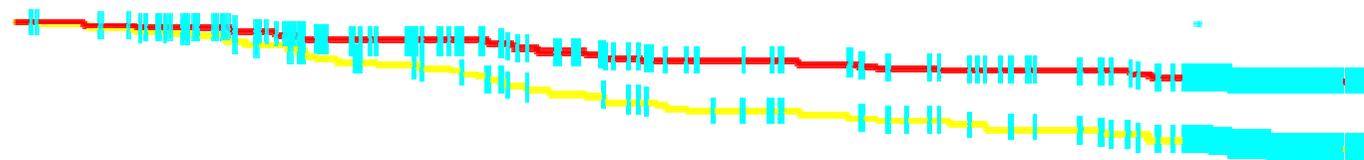
- Alteraciones de laboratorio
- Hiperplasia granulocítica, vascularidad aumentada y fibrosis en aspirado de médula ósea.
- Cromosoma Filadelfia
- FISH t(9;22)
- gen BCR-ABL. Tirosin kinasa patogénica de la LMC



Bueso-Ramos, CE, Cortes, J, Talpaz, M, et al. Imatinib mesylate therapy reduces bone marrow fibrosis in patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2004; 101:332

LMC fase crónica.

Sobrevida global con imatinib (400 mg/día)



— 94%

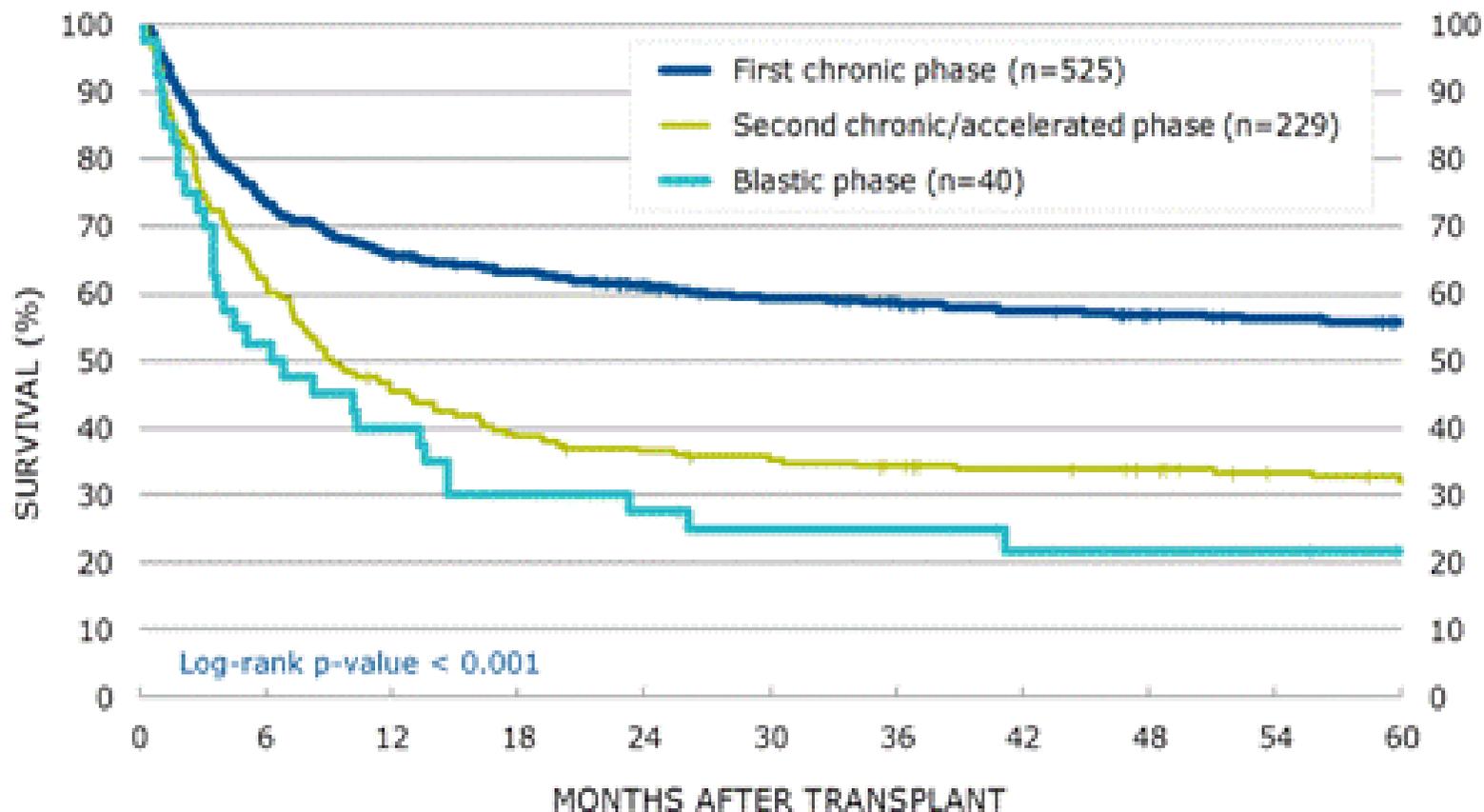
— 86%

Imatinib vs Inhibidores de kinasas de 2nda generación

Imatinib	Dasatinib (BMS)	Nilotinib (AMN107)	Bosutinib (SKI-606)
X 1	X 300	X 20	X 30
-	+++	-	+++
+	+++	+	+++
+++	++	++	+++
++	++	+	-
-	+++	+	-
-	++	-	++++
Multiple	T315I	-	+++
Rash, Fatigue	Pleural effusion	T315I, E255V	T315I, V299L
-	+?	LFTs/lipase	Diarrhea
		-	NA
Approved	Approved	Approved	Phase 2-3

Chronic Myelogenous Leukemia Overall Survival

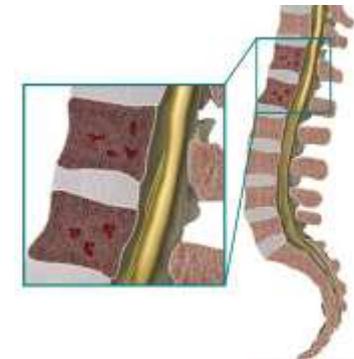
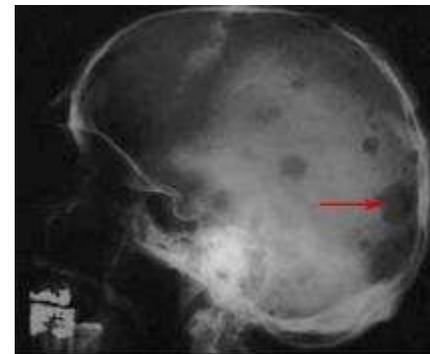
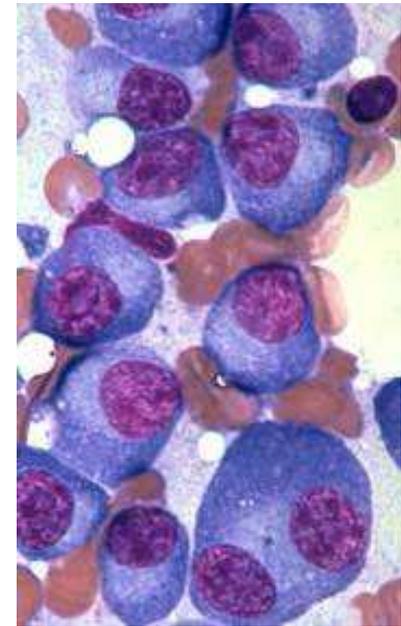
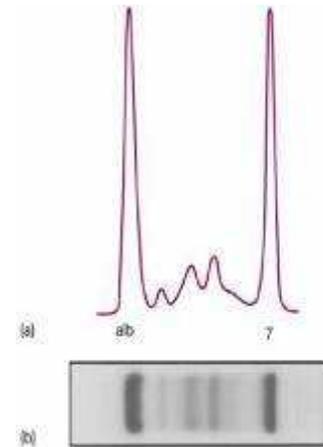
Unrelated Transplantation with Bone Marrow for Adult Patients, by Disease Status at Transplant (1999–2008)



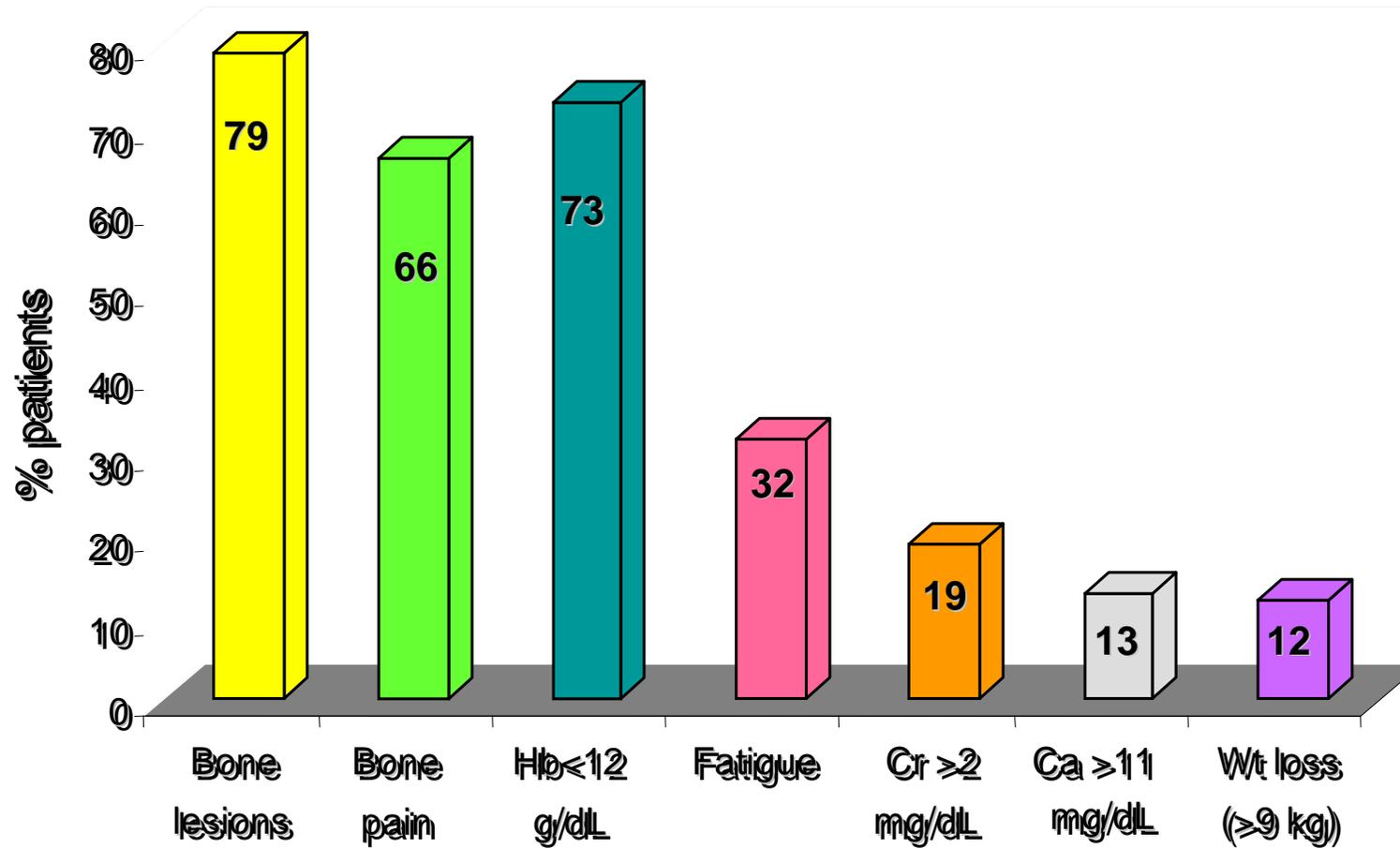
SOURCE: Data and analysis on NMDP-facilitated transplants through [CIBMTR](#)[®], the research arm of the NMDP.

Mieloma múltiple

- Proteína monoclonal presente en suero u orina.
- Cel. Plasmáticas monoclonales > 10% en M.O. o biopsia de plasmocitoma.
- Disfunción orgánica relacionada :
 - C** • **C**alcio elevado en suero (>10.5 mg/L).
 - R** • **R**insuficiencia Renal (Creatinina > 2 mg/dl).
 - A** • **A**nemia (Hb < 10 gr/dl o <2 gr el Valor Normal).
 - B** • **B**lesión ósea (**B**one) lítica u osteoporosis.
- Otras disfunciones: síndrome hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (> 2 episodios en 12 meses).
- Otras alternativas: en MM "no secretor" o plasmocitoma solitario o solamente osteoporosis: Cel. Plasmáticas > 30 % en MO.



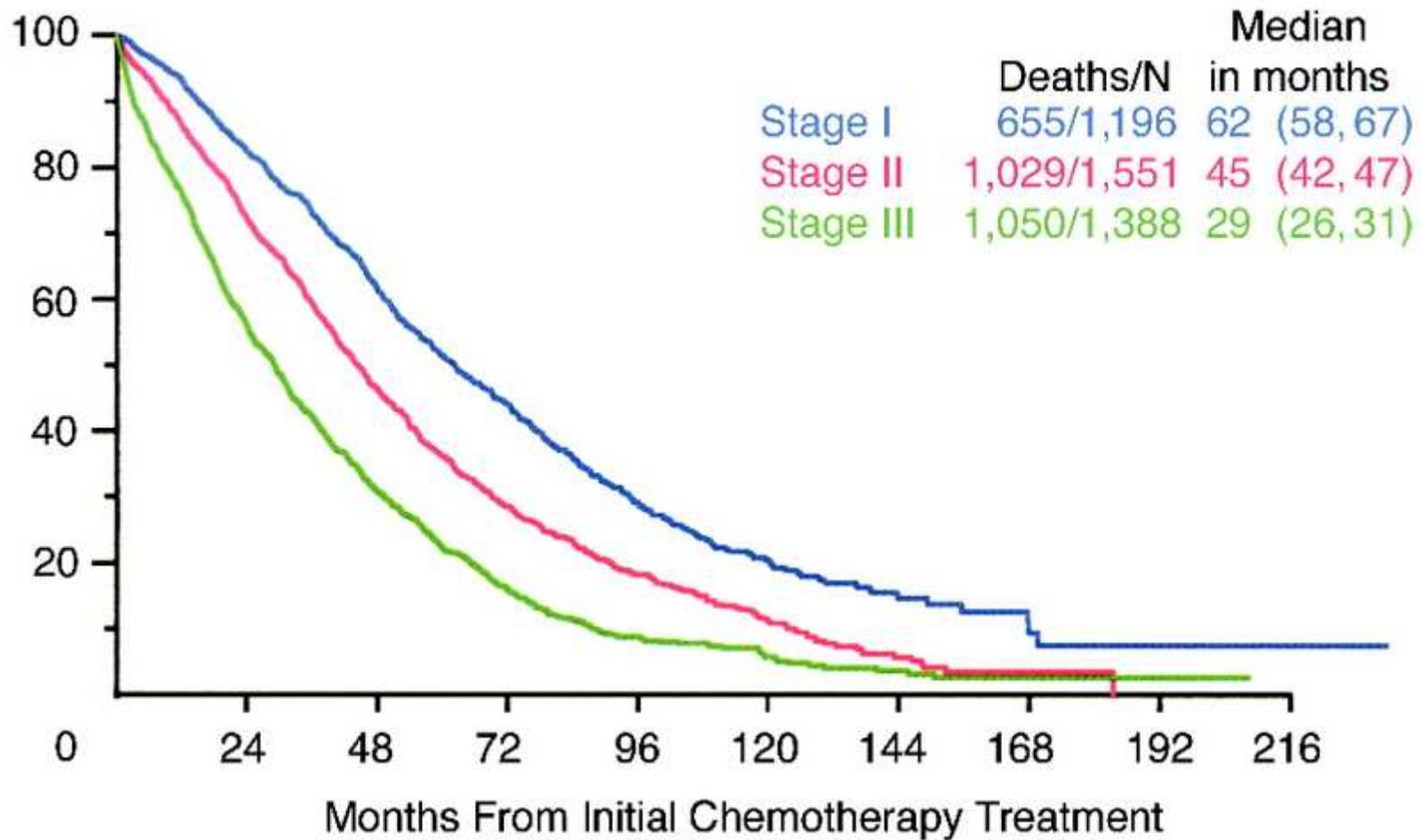
Signos y síntomas en mieloma múltiple

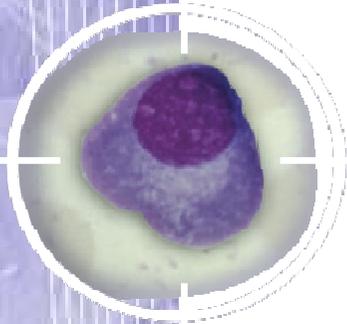


Estadificación del MM (Criterios de Durie y Salmón)⁽¹³⁾

Estadio	Criterios
I. Baja Masa Tumoral	Todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">○ Hemoglobina >10 gr/dl.○ Calcio sérico normal o <10.5 mg/dl.○ Radiología ósea normal (grado 0) o plasmocitoma solitario único.○ Bajo nivel de producción de proteína monoclonal.<ul style="list-style-type: none">• IgG <5.000 mg/dl.• IgA <3.000 mg/dl.• Cadenas ligeras en orina <4 gr/24 horas.
II. Masa tumoral intermedia	No cumple criterios de estadio I y III.
III. Alta masa tumoral	Uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">○ Hemoglobina <8.5 gr/dl.○ Calcio sérico >12 mg/dl.○ Lesiones óseas avanzadas (grado 3).○ Alto nivel de producción de paraproteína monoclonal:<ul style="list-style-type: none">• IgG >7.000 mg/dl.• IgA >5.000 mg/dl.• Cadenas ligeras en orina >12 gr/24 hs.

MM. Sobrevida

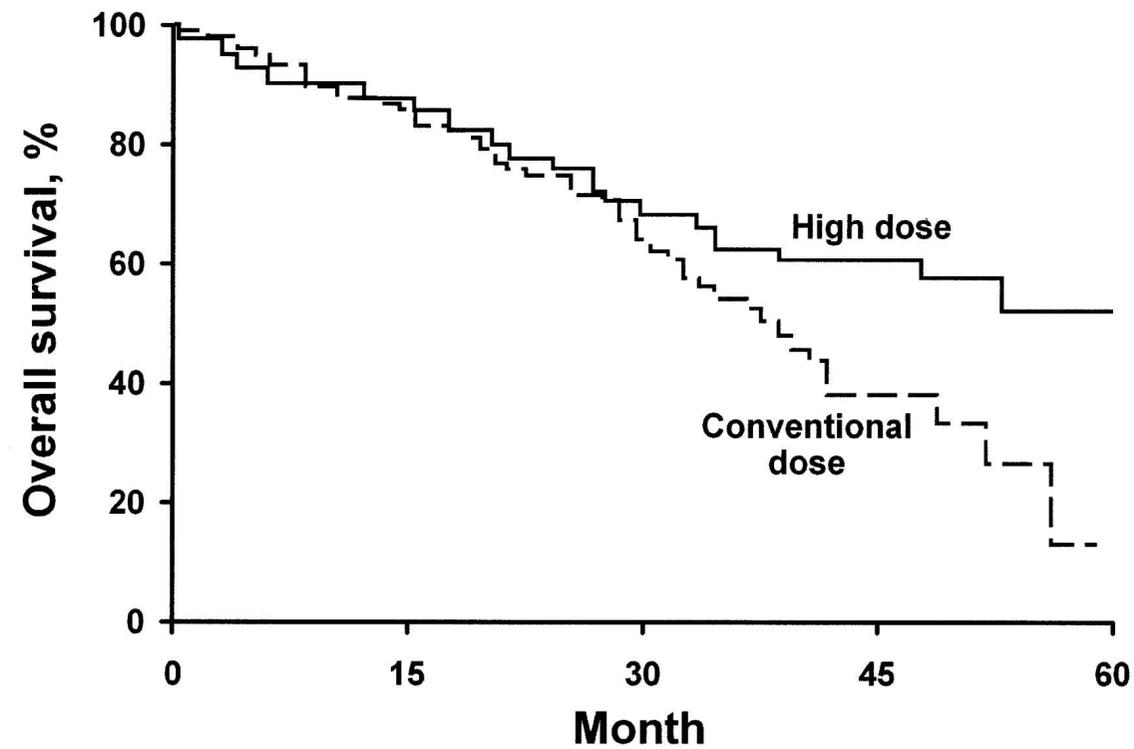
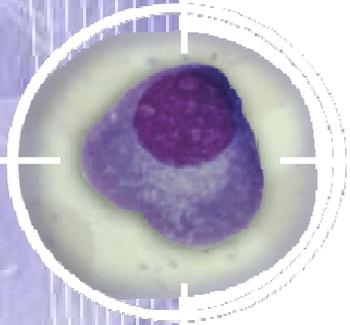




Factores de pronóstico MM

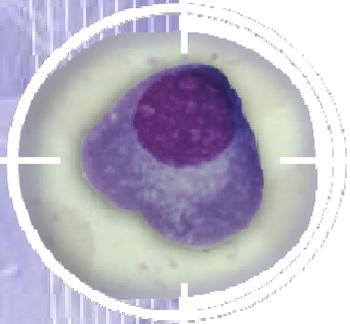
- β 2 microglobulina
- Citogenética - del13 or 13q-, t(4;14), 17p-, hipodiploidía
- Proteína C-reactiva
- LDH
- Morfología Plasmablástica
- Leucemización plasmática

Autotrasplante en Mieloma Múltiple



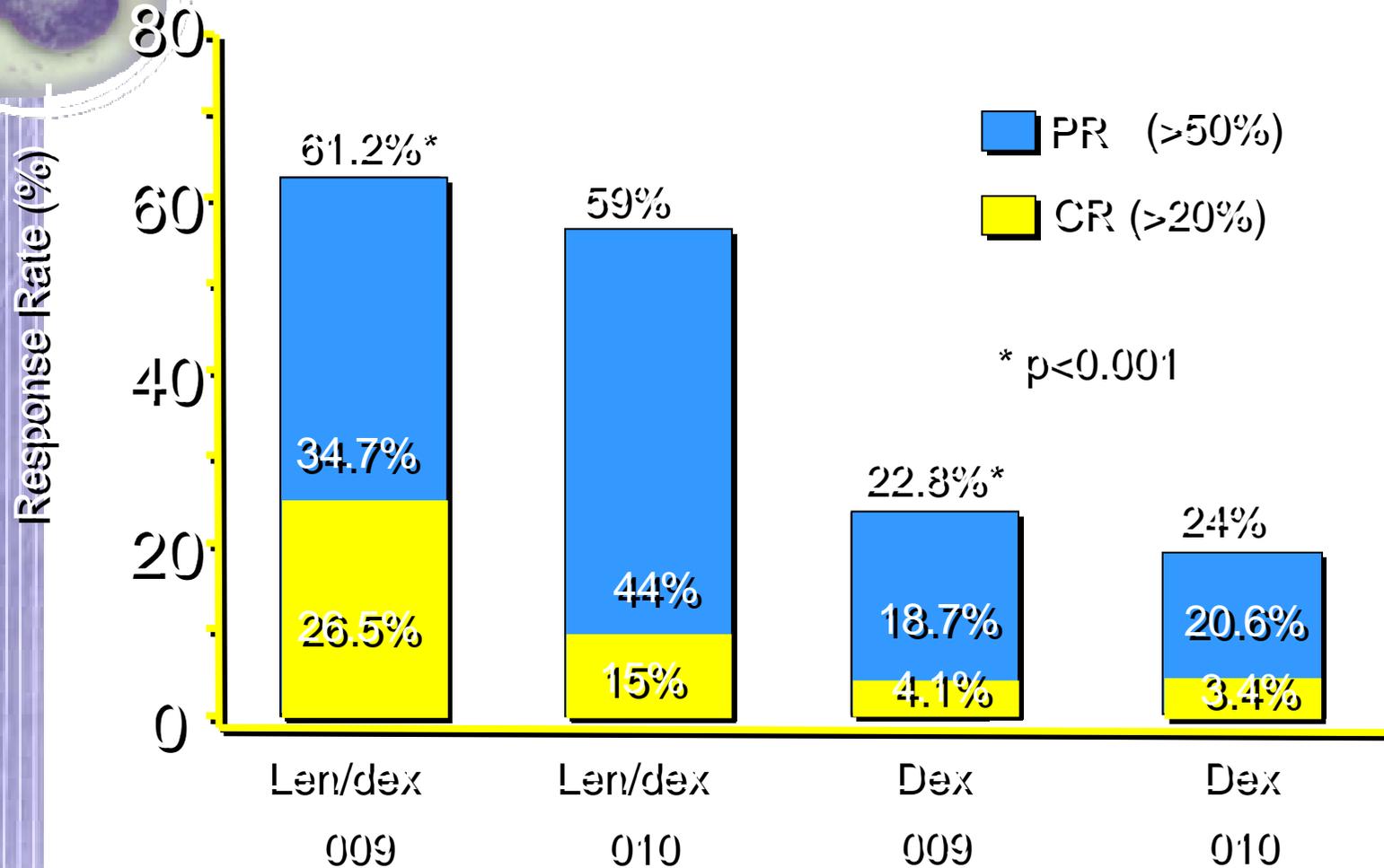
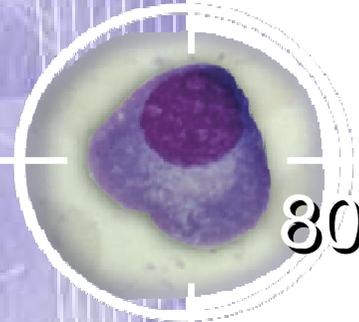
Conventional dose	63 (53-73)	35 (22-50)	12 (1-40)
High dose	69 (58-78)	61 (50-71)	52 (36-67)

Tratamiento en MM



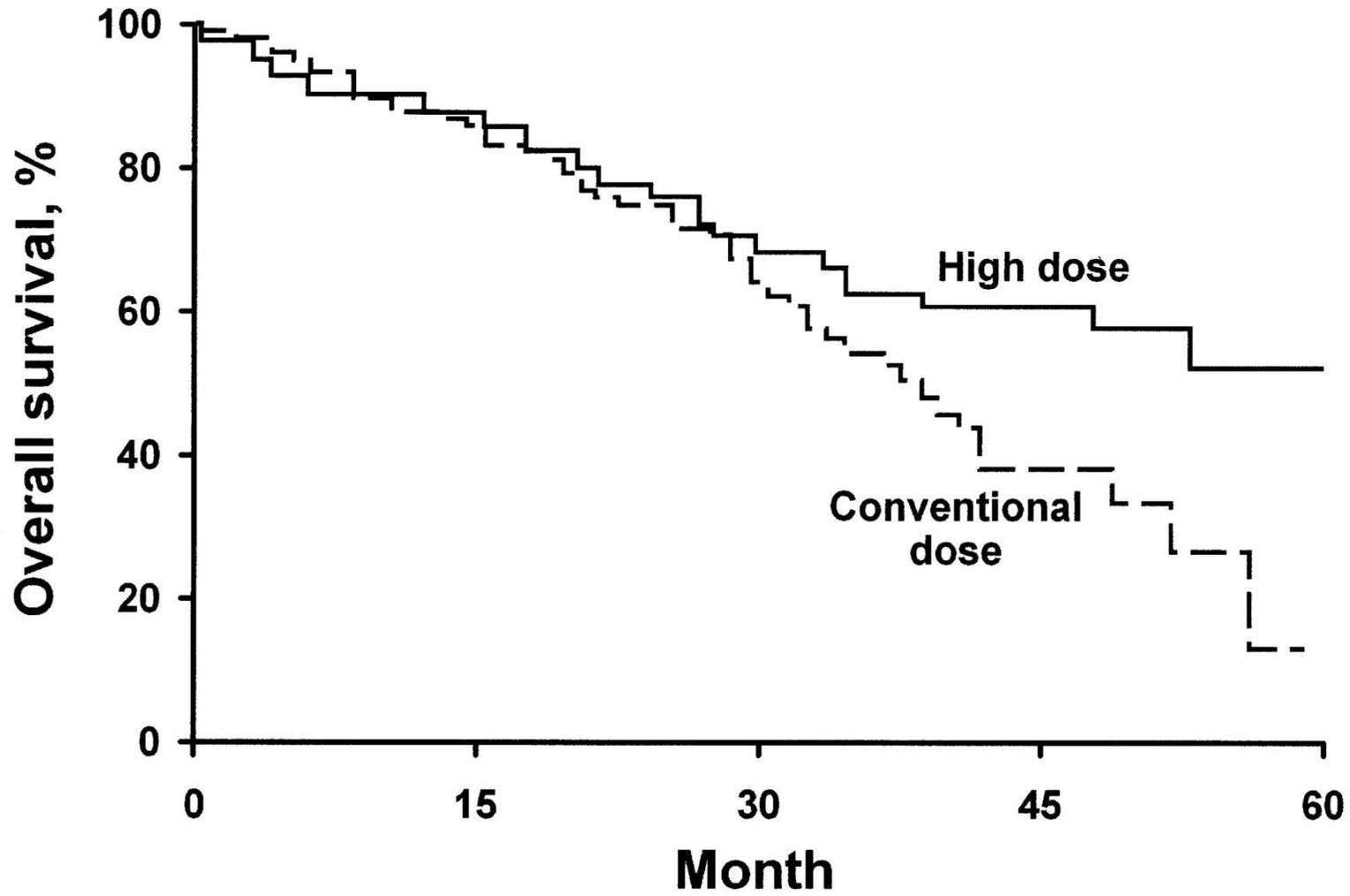
- Pacientes no elegibles para trasplante autólogo como consolidación
 - Melfalan/prednisona
- Pacientes elegibles para consolidación TAMO
 - Dexametasona/talidomida
 - Nuevas drogas
 - Bortezomib (combinado con alquilantes)
 - Lenalidomida (combinado con alquilantes)

Respuesta: Dex vs. Len-Dex



VMP vs MP: Respuesta

	VMP (n=336)	MP (n=331)	
Criterio de respuesta**	M-proteína*	M-proteína	P



Conventional dose
High dose

63 (53-73)
69 (58-78)

35 (22-50)
61 (50-71)

12 (1-40)
52 (36-67)

Leucemias agudas

Leucemia Aguda

Clínica y Laboratorio

S. ANEMICO: constante Hb < 8 g/dl

TROMBOPENIA: <50.000 plt, y el 30% presentan signos de sangrado mínimo. Hipofibrinogenemia

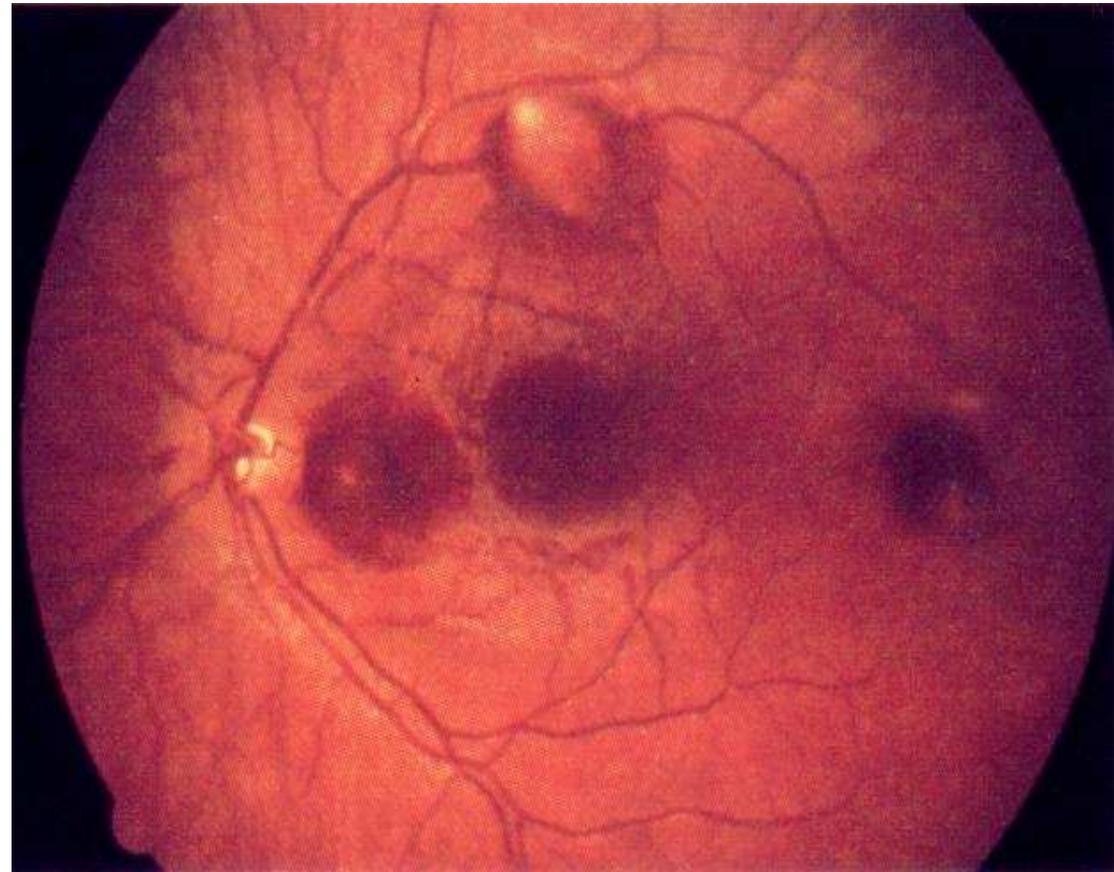
LEUCOCITOSIS: GB >20.000 muchas veces superan 100.000 con blastos. El 27% leucopenia

Hiperuricemia y LDH ↑

Clínica en LLA

- 50% linfadenopatías especialmente cervicales y esplenomegalia
- 50% hepatomegalia
- 15% masa mediastínica
- 5 a 10% signos de afección neuromeníngea (cefaleas papiledema, parálisis de los nervios craneales)
- 2 a 3% de los pacientes tienen afección de SNC sin clínica
- lesiones óseas, dolor pseudoreumático e infiltración testicular

Leucemia Aguda, púrpura cutánea y manchas de Roth



Leucemia monocítica. Infiltrado de encías



LMA, infiltrados cutáneos



- Frecuencia: 10%
- violáceas, sobreelevadas, no dolorosas, en ocasiones diseminadas

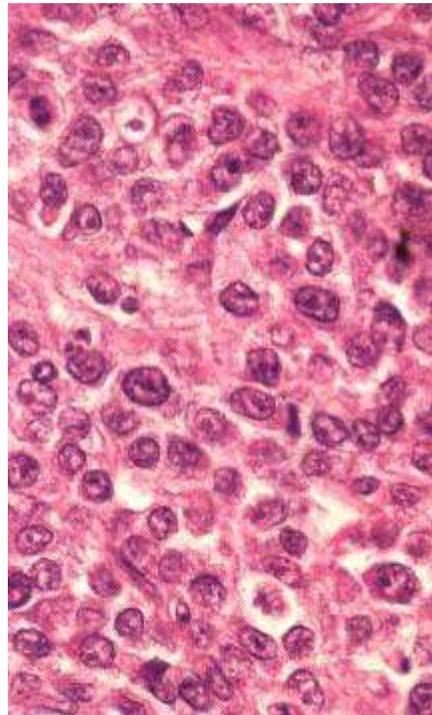
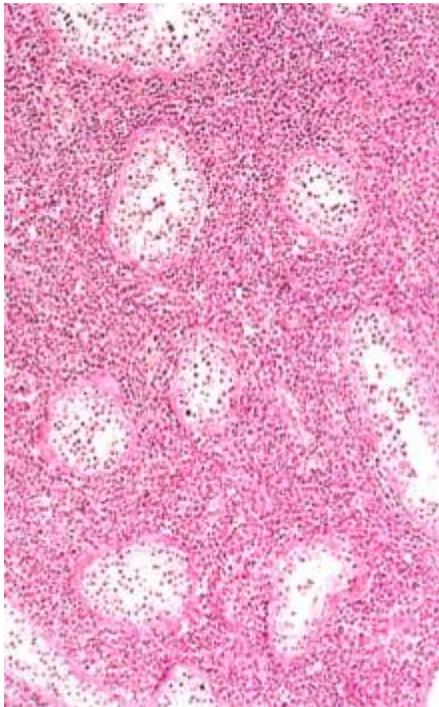


Leucemia aguda, Síndrome de Sweet



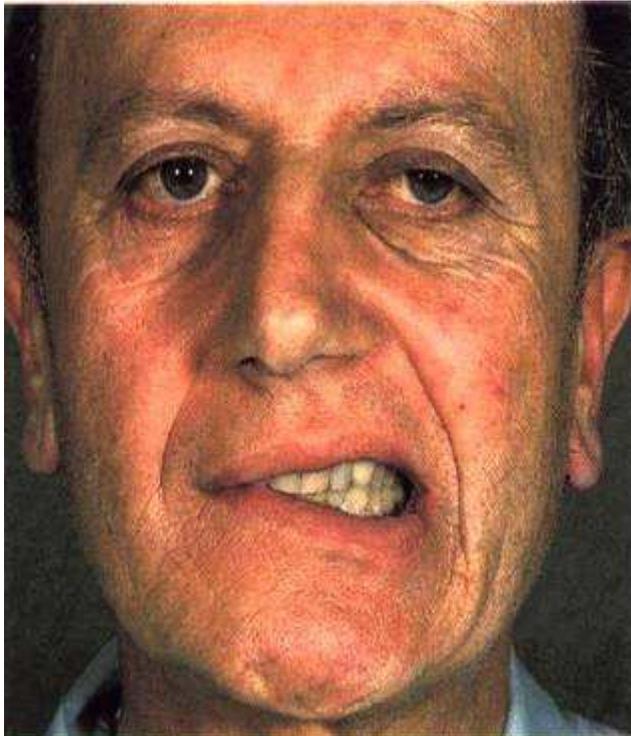
- Dermatitis neutrofílica aguda
- paraneoplásica
- probablemente mediada por citocinas
- es independiente del n° de leucocitos
- se presenta en otras enfermedades (LLA linfoproliferativos)

LLA. Infiltrado testicular



- Rara: 1-2% al inicio
- 10-15% en las recaídas
- infiltración intersticial predominante

LLA, infiltración de SNC



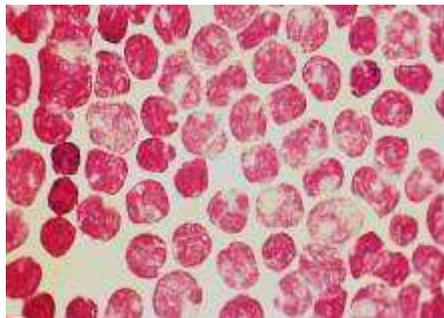
<5% de los niños, 10-15% de los adultos al inicio.

30% de las recaídas

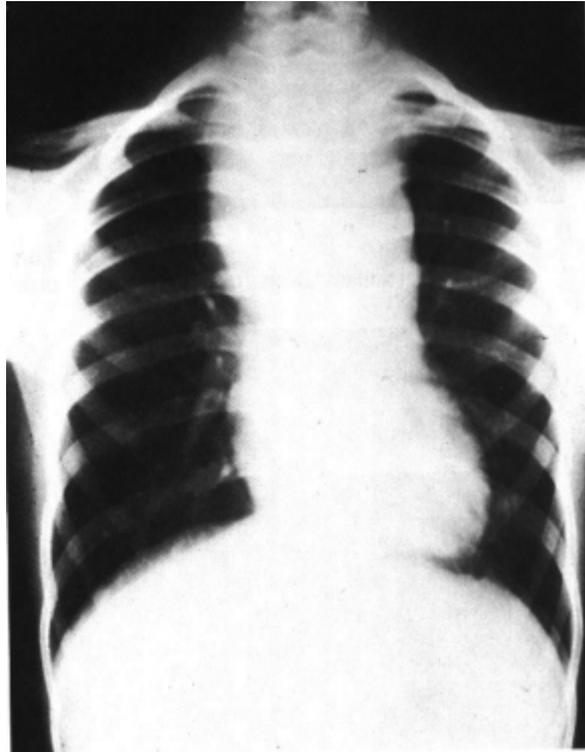
Meiningea, base de cráneo

Parálisis de nervios craneanos:
VII, III, IV y VIII.

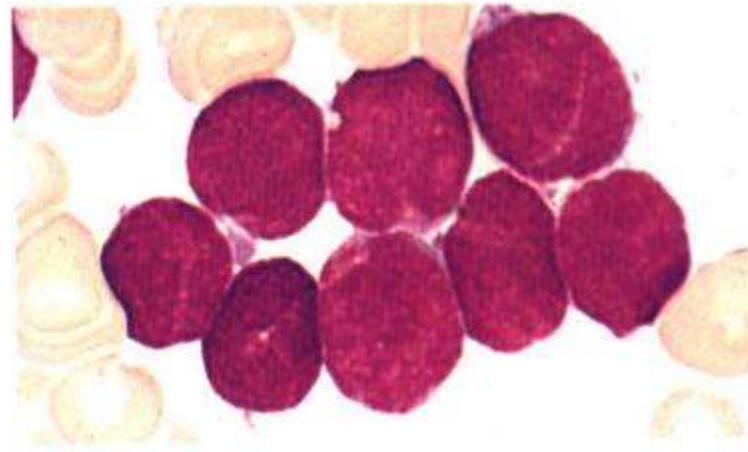
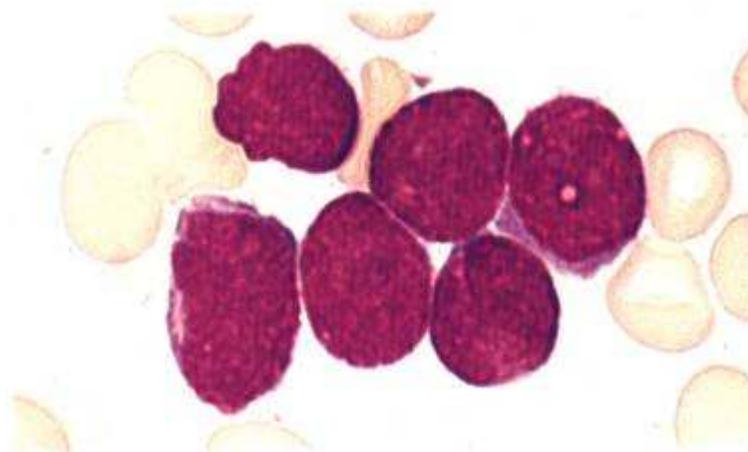
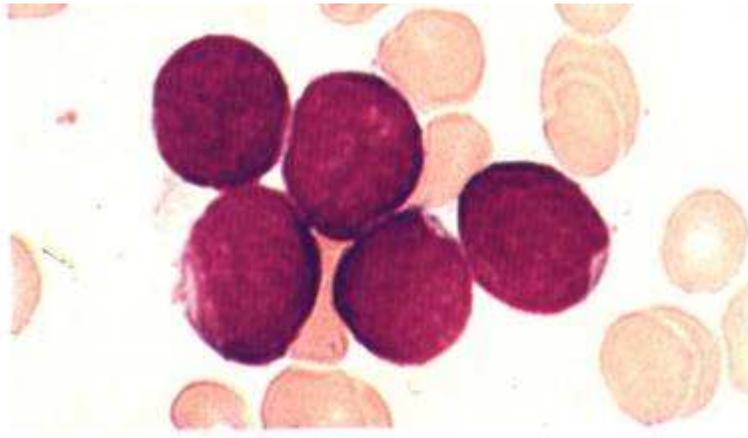
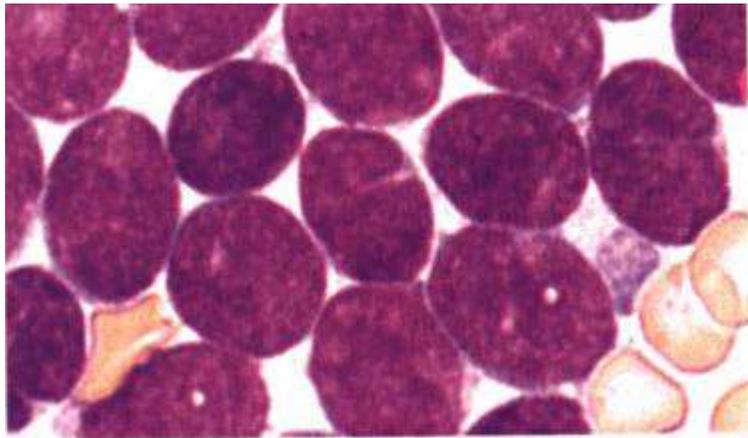
Método: punción lumbar y
citocentrifugación, citomrtría de
flujo de LCR



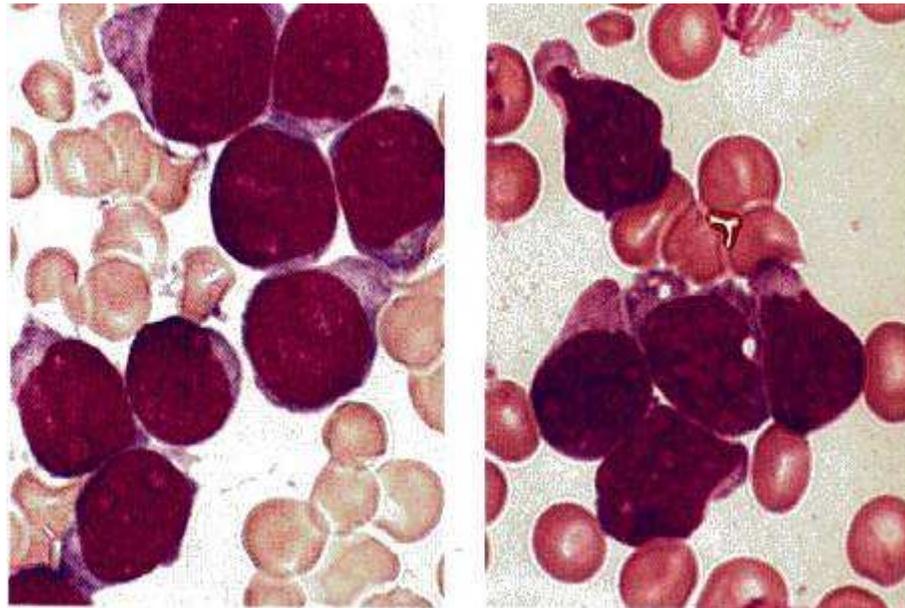
LLA-T, tumor mediastinal



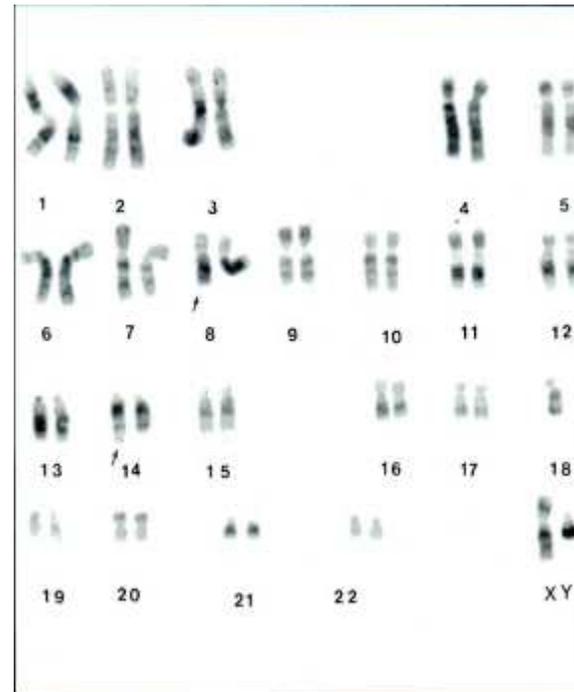
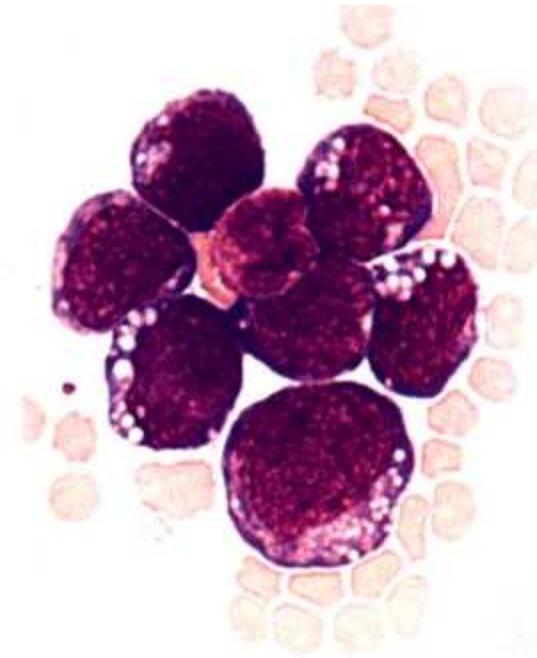
LLA, FAB L1



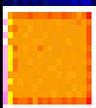
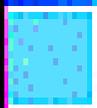
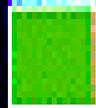
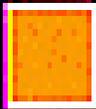
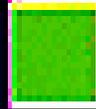
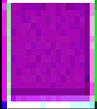
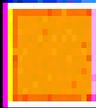
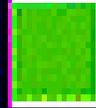
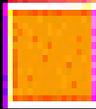
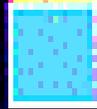
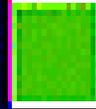
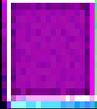
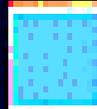
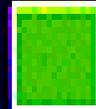
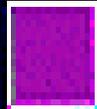
LLA FAB L2



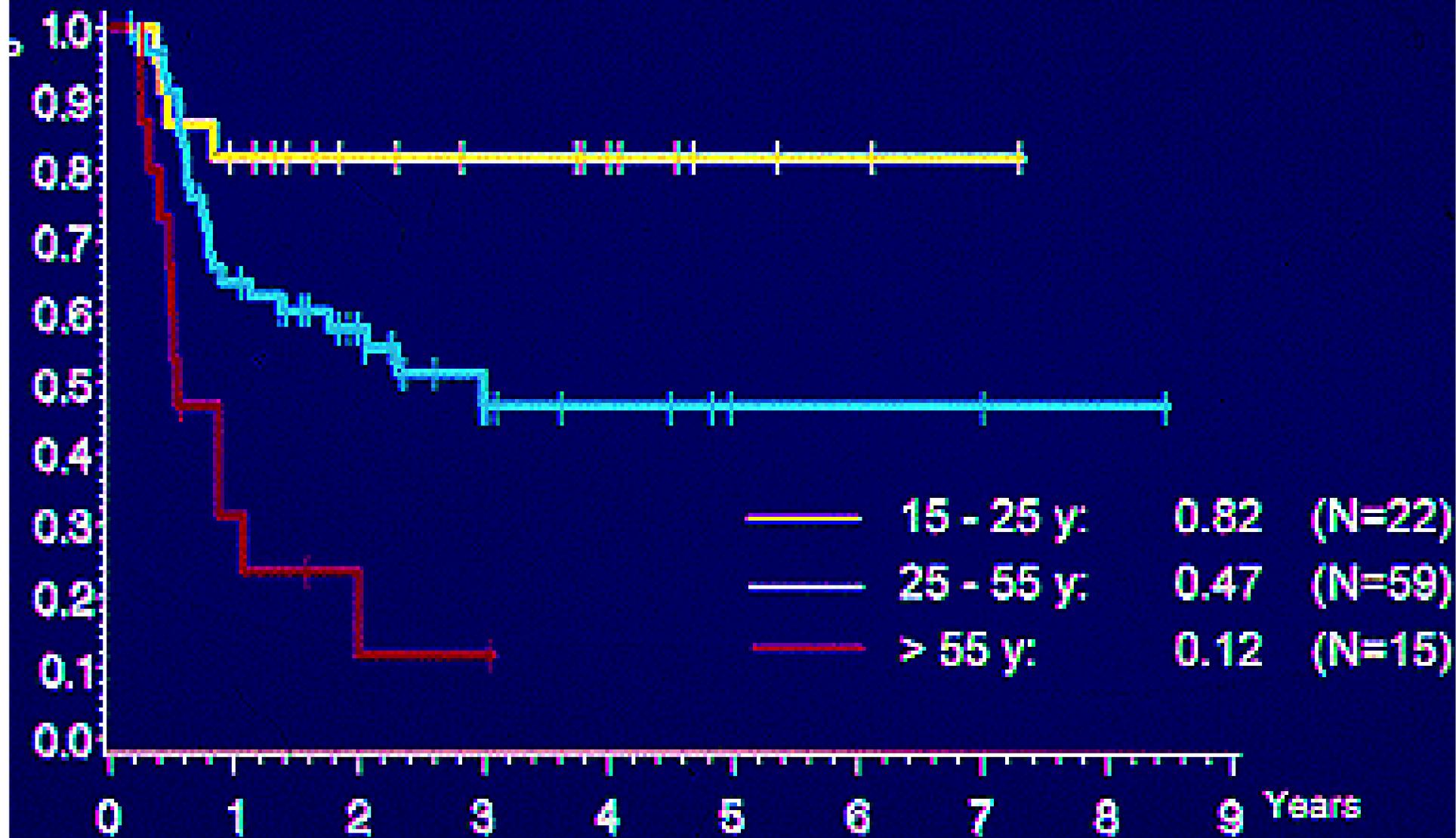
LLA L3, t(8;14)



Agentes quimoterápicos en inducción de LLA (adultos)

	N	Med Age	Vcr	Pred Dex	Dnr/ Acr	Asp	Cy	CR (%)	Median Survival
GMALL	368	25						74	28 mo
GIMEMA	541	30						80	
LALA 87	511	33						76	18
CALGB	197	32						85	36
MDA	128	39						91	36

LLA-B. Sobrevida de los pacientes con RC. GMALL



Factores pronósticos desfavorables.

Presencia de t(9;22) en 30% de los adultos.

Edad : mayor a 35 años

Sexo : masculino

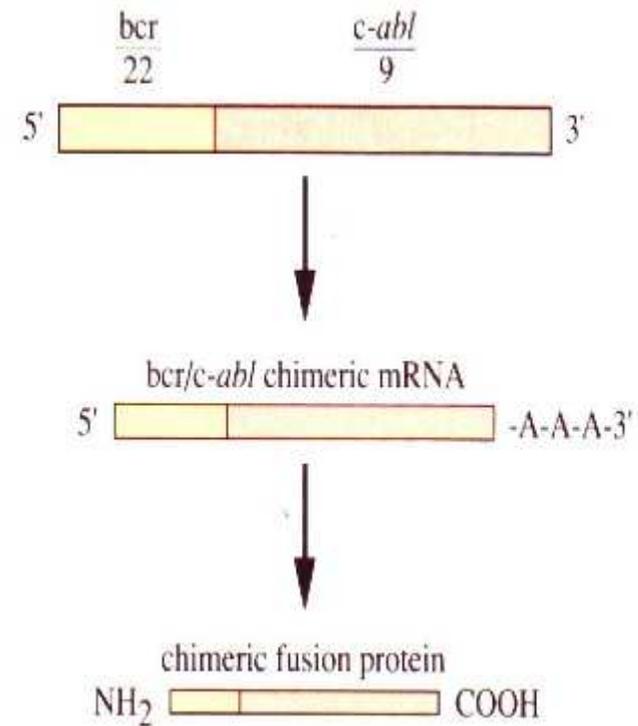
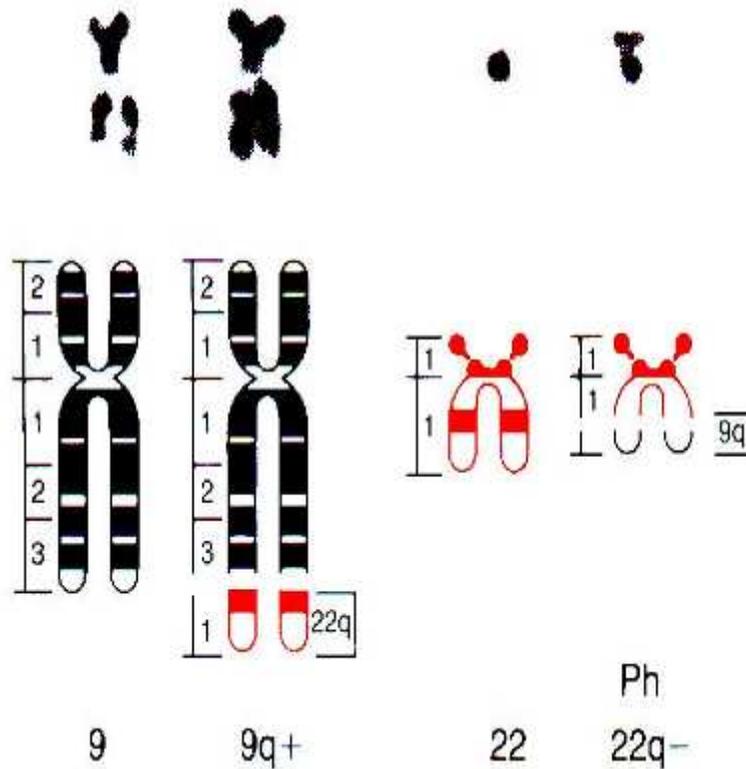
Recuento leucocitario mayor a 35.000 x mm³

Presencia de hepato esplenomegalia.

Elevación de LDH.

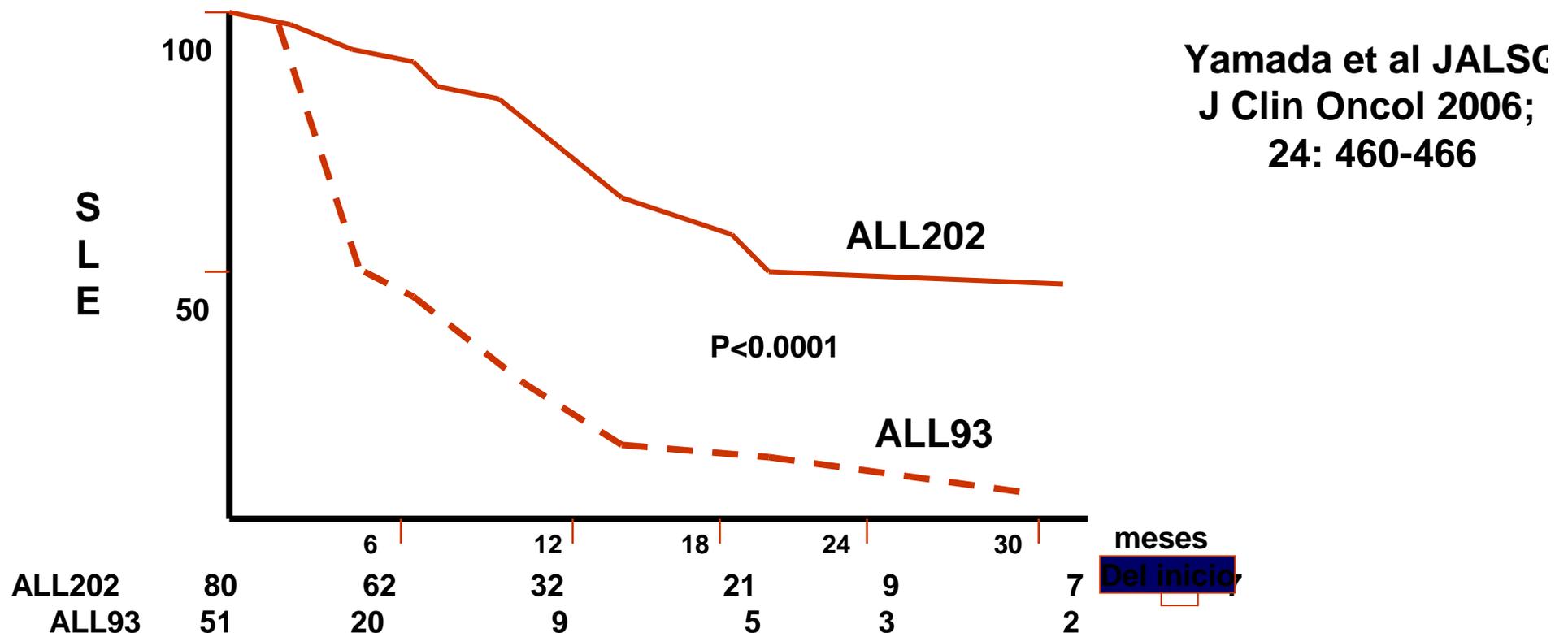
Cariotipo anormal.

LLA, t(9;22), bcr/abl



Imatinib con quimioterapia intensiva en LLA Ph'+ de novo

JALSG en fase II desde 2002, trató 80 ptes con imatinib en Inducción combinado con quimioterapia, seguido de ciclos alternos de imatinib y consolidación intensiva: RC 96%, ERM neg. 71%, en 61% se realizó TAMO. SLE 60% al año



Clasificación FAB LMA

M0	LMA con mínima diferenciación mieloide	2% a 5%
M1	LMA sin maduración	15% a 20%
M2	LMA con maduración	25% a 30%
M3	LMA Promielocítica	10% a 15%
M3v	LMA Promielocítica microgranular	
M4	LMA Mielomonocítica Aguda	25% a 30%
M4e	M4 variante con eosinofilia	
M5a	LMA Monoblastica Aguda	10% a 15%
M5b	LMA Monocítica	
M6	Eritroleucemia	3% a 4%
M7	Megacarioblástica	1%

Citogenética y LMA

<i>Pronóstico</i>	<i>Citogenética</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
Favorable	t(8;21)	8
	t(15;17)	10-15
	inv(16)	10
Intermedio	Cariotipo normal	40
	Insuficientes mitosis para el estudio	10
	Resto anomalías	15
Desfavorable	Anomalías 3q	3
	Anomalías 5 o 7	5-10
	Anomalías 11q*	3-5
	Cariotipo complejo (≥ 3 alteraciones)	3-5

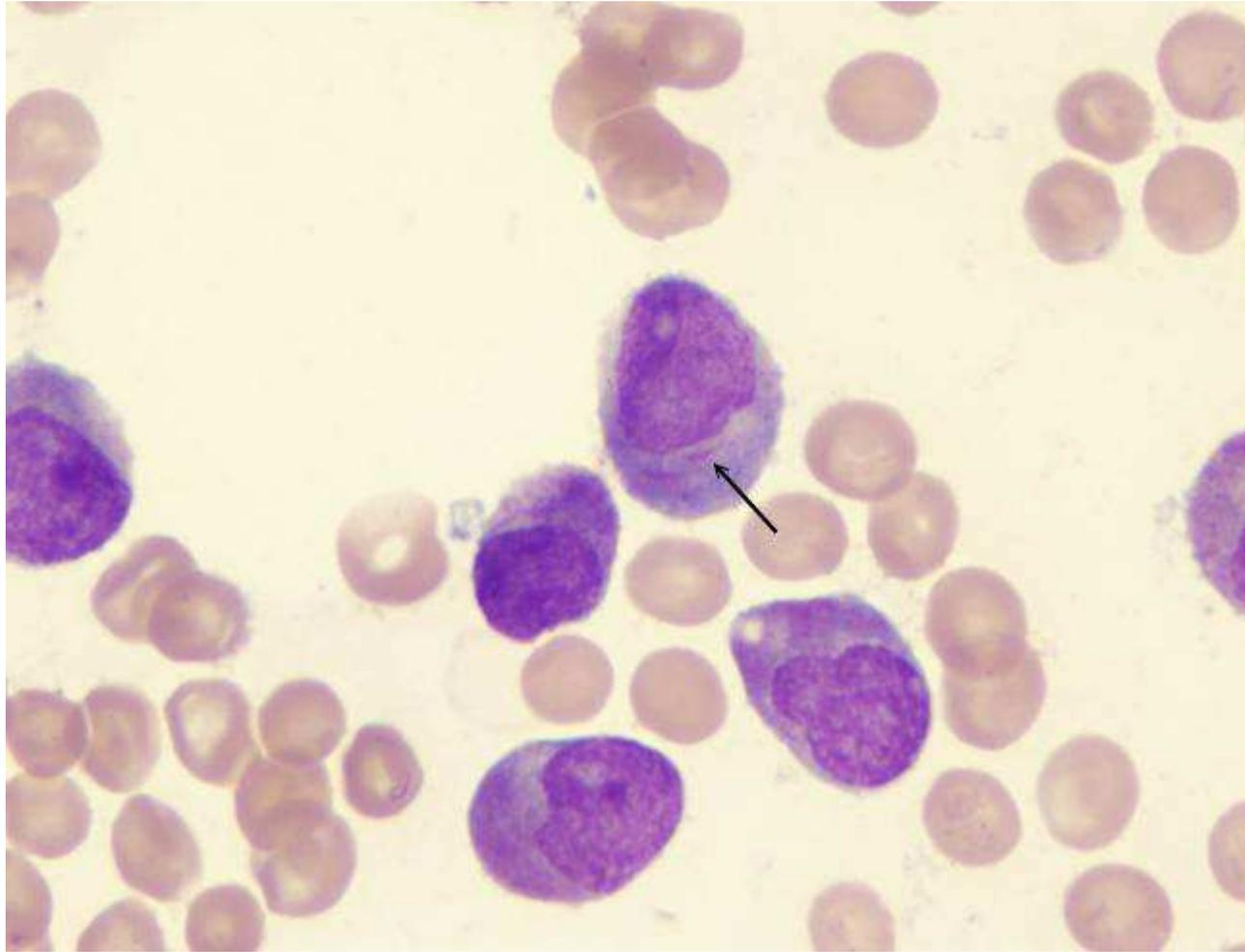
*Algunos autores excluyen la t(9;11), que podría tener pronóstico intermedio.

Antayer domingo a las 16 hs en Emergencias

- Mujer de 32 años con metrorragia (β GCH-)
- Ecogineco NL, sin líquido en peritoneo
- Hto 23%, blancos 4300/mm³, plaquetas 27500/mm³ (Fórmula de máquina: 20 % seg, 68% linf, 10% mono, 2% eos)
- Ure: 58 mg%, creat: 1.28 mg%, glu: 100 mg%. Iono normal.
- Orina hematuria macro

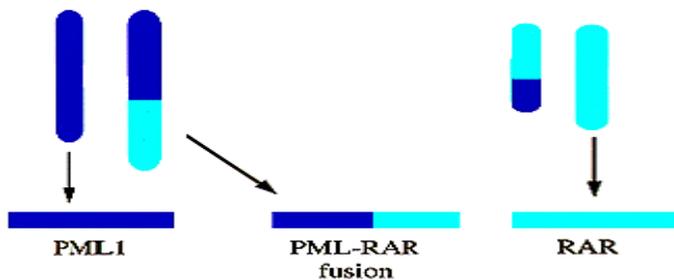
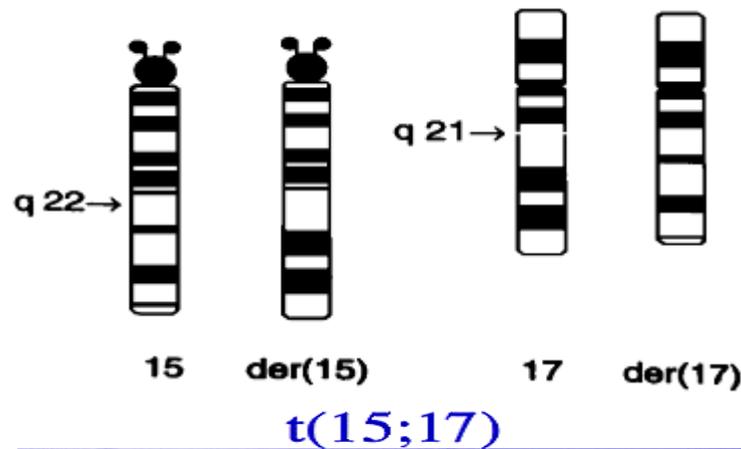
Mientras tanto

- La paciente estaba estable, la metrorragia moderada
 - 2 unidades de GR y 6 de plaquetas
- Recibo algunos resultados
 - Bilirrubina normal, coombs directa negativa, reticulocitos 2%
 - El técnico mira el frotis y dice que no tiene esquistocitos
 - Quick 50% KPTT 50". Consumió?
- Le digo que deje el frotis para Hematología mañana
- Termino la guardia a las 20



Muchas granulaciones y Bastones de Auer

Leucemia Promielocítica Aguda (LPA, FAB-M3)



t(15;17)

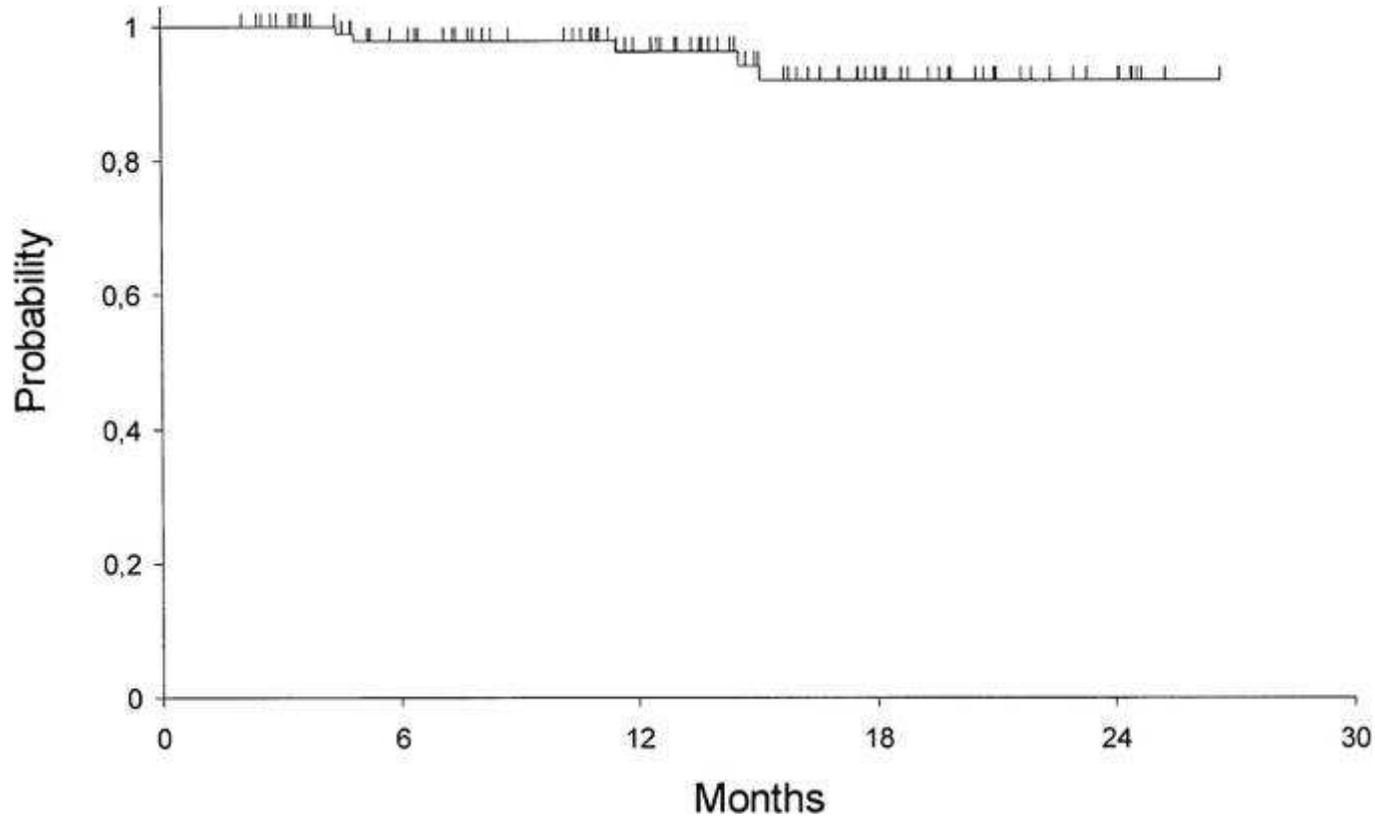
t(11;17)(q23;q21);
t(5;17)(q35;q21);
t(11;17)(q13;q21)
der(17)

PML-RAR

PLZF-RAR
NPM-RAR
NUMA-RAR
STAT5b-RAR

- Mas frecuente en la población Hispanoamericana
- Coagulación intravascular diseminada/fibrinólisis primaria
- Respuestas completas 80-95% con ATRA (ácido trans retinoico) + Antraciclinas
- 2das respuestas (80-95%) con AsO3

Duración de la remisión completa en LMA M3



CUADRO GENERAL DE TÁCTICAS TERAPÉUTICAS EN LMA

INDUCCIÓN



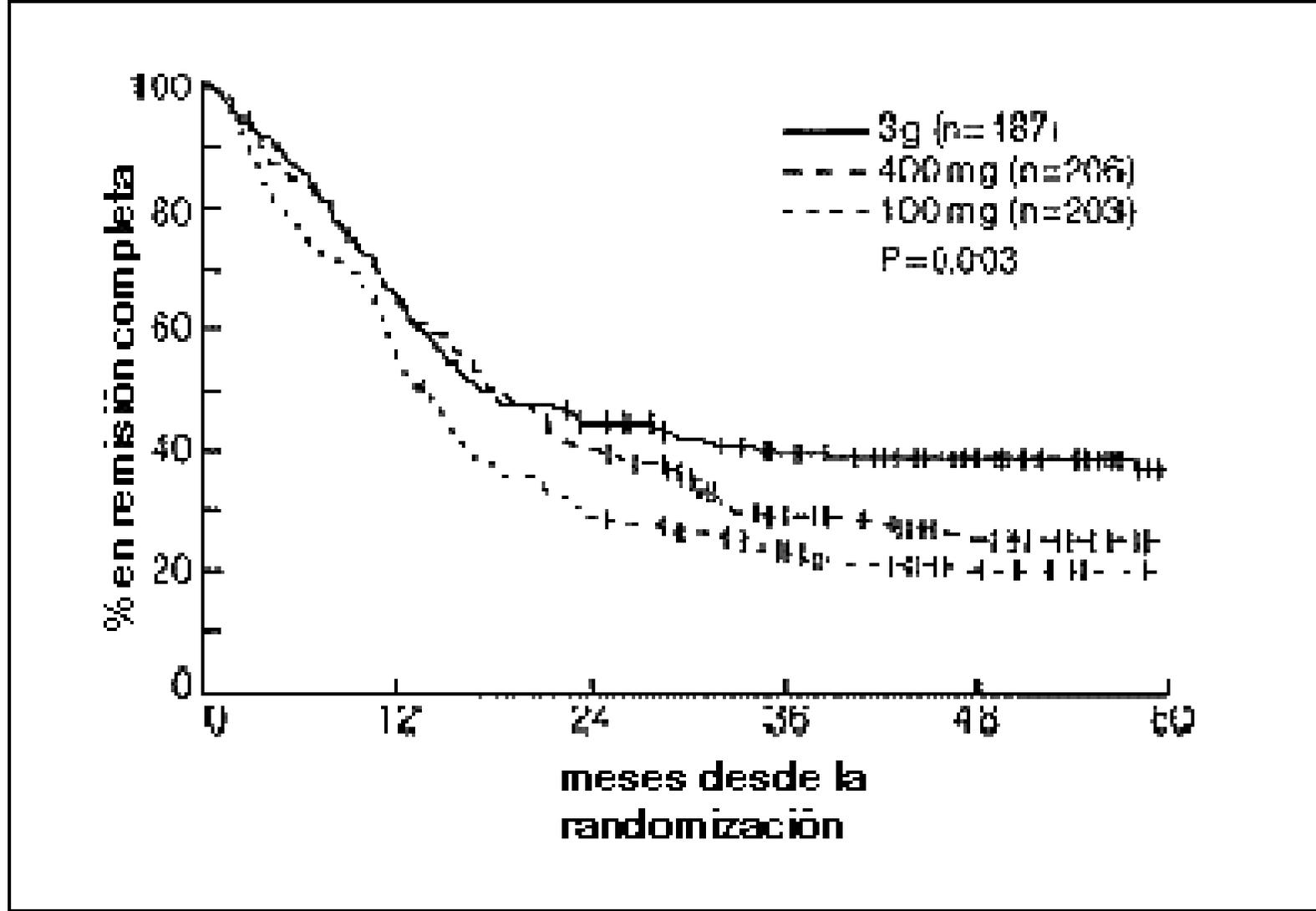
- 3/7 DNR ó IDA + ARAC(dosis standard)
- DNR ó IDA + HDARAC
- + - Factores de crecimiento

CONSOLIDACIÓN

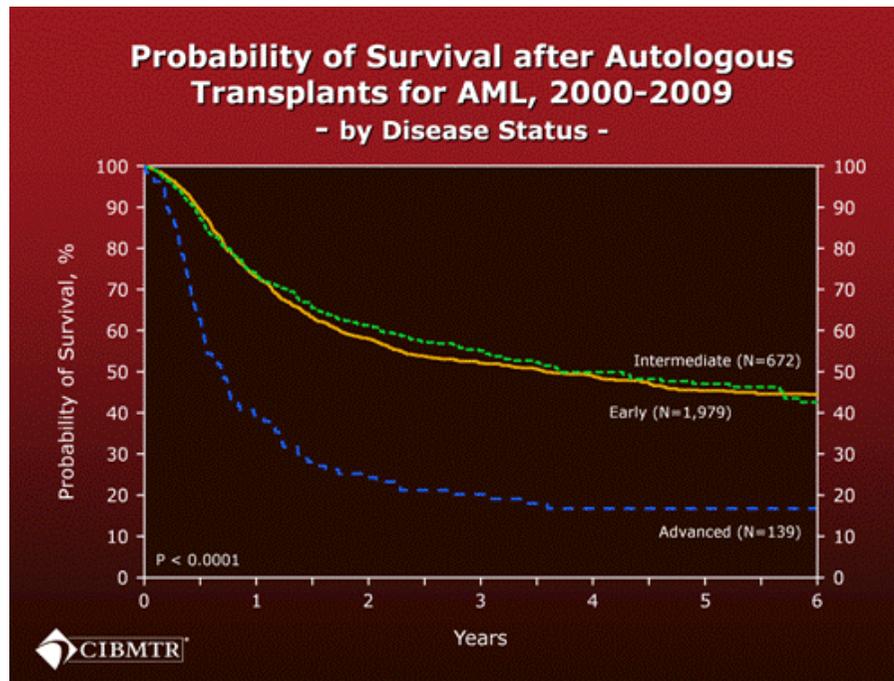


- HDARAC + ó - VP16
- Autotrasplante
- Trasplante alogénico (en HLA compatible)

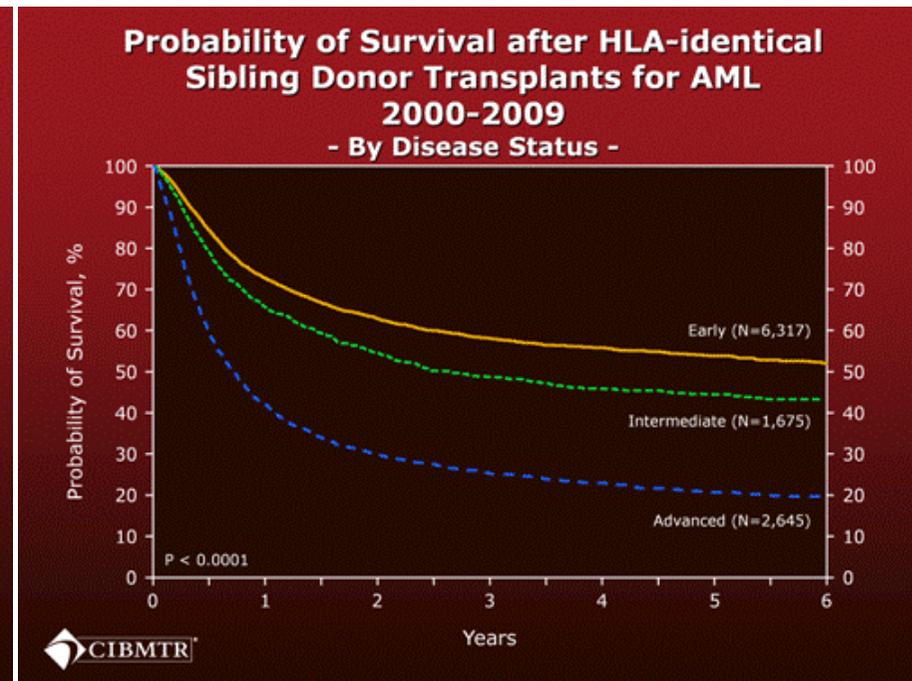
MANTENIMIENTO : Sí vs. No



Trasplante autólogo



Trasplante alogénico



Leucemia Mieloblástica Aguda

- Enfermedad neoplásica de las 3 series hematopoyéticas
- Prevalencia 3/100000/año
- t(15;17), t(8;21), inv/del(16), pronóstico favorable
- Edad, leucocitosis, SMD previo, tratamientos oncológicos, -7, -5, alteraciones complejas
- Tratamiento 7/3 con consolidación HDARAC
- Promielo ATRA/IDA
- Trasplante alogénico en enfermedad refractaria o recaída y en “alto riesgo” como primera consolidación
- Misceláneas

Repaso Neoplasias Hematológicas

- Linfomas
 - Ganglionares y extraganglionares
 - Nodulares y difusos
 - Quimioinmunoterapia
 - Autotrasplante
- Leucemias crónicas
 - Linfática
 - Mieloide
- Mieloma múltiple
- Leucemias Aguda
 - Linfoblástica
 - Mieloblástica