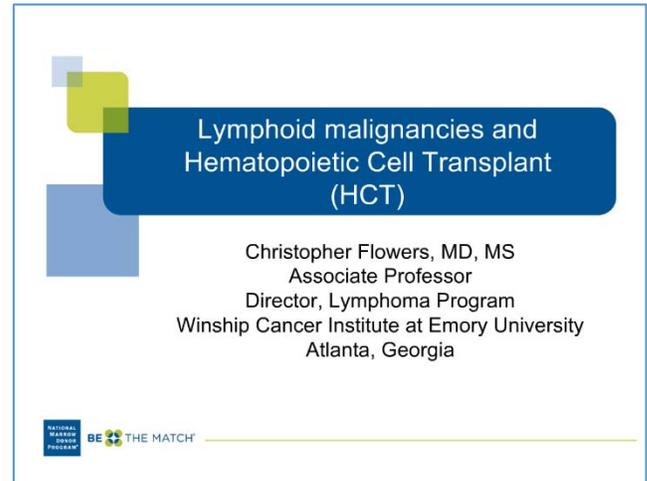


Lymphoid Malignancies and HCT

Diapositiva 1

CHRISTOPHER FLOWERS, M.D.: Hola. Me llamo Christopher Flowers. Soy profesor adjunto en Winship Cancer Institute de Emory University y director del Programa de Linfoma y miembro del equipo de Trasplante de Médula Ósea y Células Madres de la Facultad de Medicina de Emory University. Voy a hablar hoy sobre los cánceres linfoides y la función y los usos del trasplante de células madres hematopoyéticas.



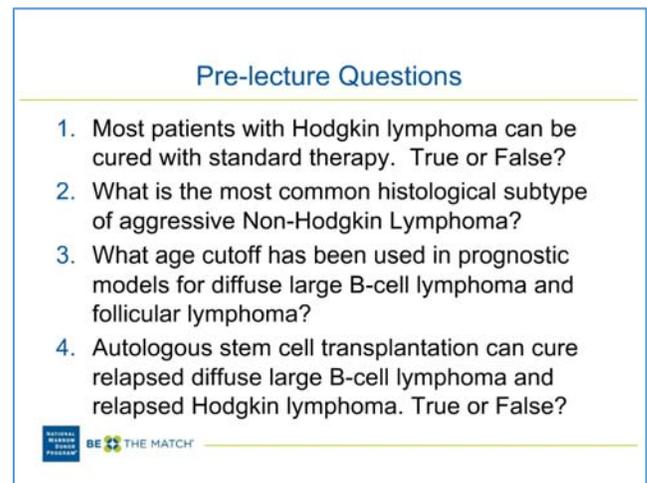
Lymphoid malignancies and Hematopoietic Cell Transplant (HCT)

Christopher Flowers, MD, MS
Associate Professor
Director, Lymphoma Program
Winship Cancer Institute at Emory University
Atlanta, Georgia

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM® BE  THE MATCH®

Diapositiva 2

Surgen varias preguntas en cuanto al tratamiento de pacientes con cánceres linfoides. Algunas de ellas son: 1. La mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin se pueden curar con el tratamiento estándar. ¿Verdadero o falso? 2. ¿Cuál es el subtipo histológico más común del linfoma no hodgkiniano agresivo? 3. ¿Cuál es el límite de edad que se ha usado en los modelos pronósticos para el linfoma difuso de linfocitos B grandes y el linfoma folicular? 4. Los trasplantes autólogos de células madres pueden curar la recidiva del linfoma difuso de linfocitos B grandes y el linfoma de Hodgkin recidivante. ¿Verdadero o falso?



Pre-lecture Questions

1. Most patients with Hodgkin lymphoma can be cured with standard therapy. True or False?
2. What is the most common histological subtype of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma?
3. What age cutoff has been used in prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma?
4. Autologous stem cell transplantation can cure relapsed diffuse large B-cell lymphoma and relapsed Hodgkin lymphoma. True or False?

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM® BE  THE MATCH®

Diapositiva 3

La exposición del día de hoy tiene una serie de objetivos de aprendizaje. El primero es conocer los subtipos histológicos más comunes del linfoma no hodgkiniano y en qué se diferencian. Segundo, quisiera que entiendan los principios básicos del tratamiento del linfoma de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos y la leucemia linfocítica crónica. Quisiera también que sepan cuáles son los factores clínicos que predicen la supervivencia en los pacientes con cánceres linfoides y que puedan definir el papel del trasplante de células madres hematopoyéticas en el tratamiento de los linfomas y la leucemia linfocítica crónica, o CLL.

Learning Objectives

- Know the most common histological subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma and how they differ
- Understand the basic principles of the treatment of Hodgkin Lymphoma, NHL, and Chronic Lymphocytic Leukemia
- Understand the clinical factors that predict survival in patients with lymphoid cancers
- Define the role of Hematopoietic Cell Transplant in the treatment of lymphomas and CLL



Diapositiva 4

Comencemos con un paciente. Tenemos un paciente de 23 años que dice que en los últimos tres meses comenzó a sentirse mucho más cansado que de costumbre. Ahora ha llegado al punto que no puede ir a trabajar ni realizar sus actividades cotidianas habituales que consistían en correr con regularidad. También notó que cuando va a dormir a la noche, transpira y necesita cambiarse el pijama, y que bajó 17 libras en el último mes y medio. Además de eso, recientemente notó un bulto en el lado derecho del cuello que sigue creciendo y ahora nota otro bulto en la axila izquierda, y también otro en el lado izquierdo del cuello. Le pica todo y la comezón no se alivia con ninguna de las lociones o cremas que ha probado.

Your Patient

A 23 year-old man reports that over the last 3 months:

- Feeling worn down, unable to go to work
- Sweats at night that require him to change his clothes
- Lost 17 lbs
- Noticed a lump in his right neck that keeps getting bigger
 - Now has lumps under left arm and left neck too
- Feels itchy all over



Diapositiva 5

¿Qué cosas les parece que habría que hacer para comenzar a tratar a este paciente? Muchos de los síntomas que tiene son manifestaciones clínicas del linfoma. Los síntomas más frecuentes del linfoma son hinchazón indolora de los ganglios linfáticos, generalmente del cuello y la nuca, las axilas o las ingles, que son lugares que el paciente puede ver y sentir y son fáciles de determinar mediante un examen físico, si bien la hinchazón puede aparecer en muchos otros lugares más profundos del cuerpo que pueden o no producir síntomas.

Estos ganglios linfáticos típicamente se mueven y son indoloros a la palpación. Los pacientes con linfoma pueden tener cansancio constante, comezón en la piel, fiebre idiopática, sudoraciones nocturnas profusas y pérdida de peso sin causa aparente que, para ser notable, debe exceder el 10% del peso corporal.

Clinical Manifestations of Lymphoma

The most common symptoms:

- Painless swelling of the lymph nodes in the neck, occiput, underarm, or groin.
- Nodes are movable and nontender.
- Constant fatigue
- Itchy skin
- Unexplained fever
- Drenching night sweats
- Unexplained weight loss (>10% body weight)



Diapositiva 6

Estos últimos tres síntomas (fiebre idiopática, sudoraciones nocturnas profusas y pérdida de peso sin causa aparente) constituyen los síntomas del linfoma llamados “síntomas B”.

Clinical Manifestations of Lymphoma

The most common symptoms:

- Painless swelling of the lymph nodes in the neck, occiput, underarm, or groin.
- Nodes are movable and nontender.
- Constant fatigue
- Itchy skin
- Unexplained fever
- Drenching night sweats
- Unexplained weight loss (>10% body weight)



Diapositiva 7

Hoy voy a repasar los linfomas de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos, y la leucemia linfocítica crónica. El linfoma de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos son un grupo heterogéneo de cánceres con muy diferentes patrones de crecimiento y respuestas a la terapia. El pronóstico para cada uno de estos tipos de cáncer depende exclusivamente del subtipo de tejido, el estadio al momento del diagnóstico y otros factores clínicos, así como de los tratamientos que se administran a los pacientes.

Lymphoma Overview

- Hodgkin and Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are a heterogeneous group of neoplasms with differing patterns of growth and response to treatment
- Prognosis depends on histologic type, stage, other clinical factors, and treatment



Diapositiva 8

En términos generales, los linfomas se pueden clasificar en linfoma de Hodgkin, que se caracteriza por las células de Reed-Sternberg y por una diseminación contigua del cáncer a tejidos linfáticos y estructuras adyacentes, y finalmente puede diseminarse a estructuras no linfáticas e invadirlas. Los linfomas no hodgkinianos, por otra parte, son cánceres que se originan en los tejidos linfáticos y que no se diagnostican como linfoma de Hodgkin, según la definición original.

Este tipo de cáncer linfoide tiene muchos subtipos y estos varían drásticamente en su presentación y desenlace.

En general, los linfomas de escasa malignidad tienden a progresar con relativa lentitud, y generalmente no se curan con los tratamientos estándar. Por otro lado, los linfomas de gran malignidad o malignidad intermedia, tienden a ser tumores bastante agresivos pero responden mucho más a la quimioterapia y la quimioinmunoterapia.

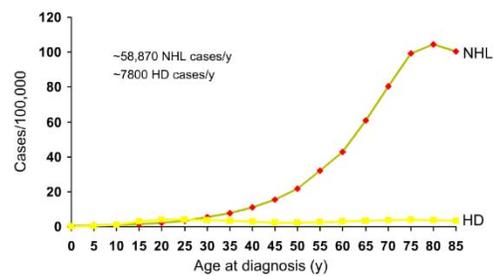
Broad Classification of Lymphomas

- Hodgkin
 - Reed-Sternberg cells
 - Contiguous spread to other nearby lymphoid structures & eventually invades nonlymphoid tissues
- Non-Hodgkin
 - All cancers originating from lymphoid tissues not diagnosed as Hodgkin
 - Many subtypes
 - Low grade lymphomas
 - Progress slowly
 - High grade lymphomas
 - Aggressive tumors
 - More responsive to chemotherapy

Diapositiva 9

En cuanto a la caracterización de estos linfomas: los linfomas no hodgkinianos son mucho más comunes que el linfoma de Hodgkin, que antes se llamaba enfermedad de Hodgkin. En los Estados Unidos se diagnostican cerca de 58,000 a 60,000 casos de linfoma no hodgkiniano por año. Aquí vemos la edad de presentación de los linfomas no hodgkinianos y el linfoma de Hodgkin y, como pueden ver, los linfomas de Hodgkin son más frecuentes entre los veinte y los cuarenta años, mientras que la incidencia de los linfomas no hodgkinianos aumenta con la edad, llegando al punto máximo entre los sesenta y los ochenta.

Age at Diagnosis for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma



Diapositiva 10

En cuanto a la epidemiología del linfoma de Hodgkin, como vimos en la diapositiva anterior, es mucho menos común que los linfomas no hodgkinianos. Ocurre con más frecuencia entre los veinte y los cuarenta años, y está asociado con el virus de Epstein-Barr. Al presentarse la enfermedad, los pacientes suelen tener linfadenopatía asimétrica, es decir, los ganglios linfáticos de un lado se agrandan más que del otro, en más del 90% de los pacientes. Estos ganglios linfáticos suelen ser firmes y de consistencia gomosa, y es frecuente que aparezcan en la fosa supraclavicular. El bazo y el hígado también pueden verse afectados y un tercio de los pacientes presenta síntomas inespecíficos como fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, falta de apetito o debilidad.

Hodgkin Lymphoma

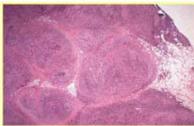
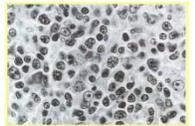
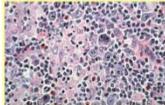
- Epidemiology
 - Less common than NHL
 - More frequently in 20s-30s y/o population
 - Association with EBV
- Presentation
 - Asymmetric lymphadenopathy—90%
 - Firm, rubbery
 - Supraclavicular fossa
 - Spleen, liver
 - Constitutional symptoms—1/3 of cases
 - Fever, night sweats, anorexia, weakness, weight loss



Diapositiva 11

Estos son algunos de los subtipos del linfoma de Hodgkin. El linfoma de Hodgkin nodular esclerosante, que se ve arriba a la izquierda. Esta es una imagen del patrón esclerosante visto al microscopio con poco aumento. En la imagen de la derecha arriba vemos un linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico, y un linfoma de Hodgkin con celularidad mixta. En el panel de abajo a la izquierda vemos otro subtipo. El linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos no tiene tan pocos linfocitos como se observa en esta imagen, pero es un subtipo de linfoma tan poco común que rara vez se ven imágenes.

Hodgkin Lymphoma Histological Subtypes

- Nodular Sclerosing 
- Lymphocyte Predominant 
- Mixed Cellularity 
- Lymphocyte Depleted 



From, Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, W.B.Saunders, p 750 & 764.

Diapositiva 12

Cuando pensamos en el tratamiento inicial de los linfomas, podemos aplicar los mismos tipos de regímenes de tratamiento tanto al linfoma de Hodgkin como a los linfomas no hodgkinianos. En el momento del diagnóstico se debe someter al paciente a una exploración física completa que incluya un examen detallado de los ganglios linfáticos y el bazo, con palpación de todas las zonas donde hay ganglios linfáticos, desde el occipucio hasta las regiones epitrocleares, las axilas y las regiones inguinales, donde es fácil palpar estos ganglios linfáticos cuando están agrandados.

Lo que es absolutamente esencial para diagnosticar un linfoma es obtener tejido adecuado, y esto se logra de manera óptima haciendo una biopsia por escisión del ganglio linfático. Ahora bien, a veces es difícil realizar una biopsia por escisión cuando no se puede llegar al ganglio linfático mediante un acceso quirúrgico fácil, ni siquiera con laparoscopia. En este caso, puede resultar aceptable obtener varias biopsias con sacabocados, pero la aspiración con aguja fina suele ser inaceptable, como explicaré más adelante.

Para el diagnóstico, un hematopatólogo experto debe examinar el tejido extirpado y realizar tinciones inmunohistoquímicas en el tejido para hacer un diagnóstico específico de un subtipo preciso de linfoma. Esto permite una inmunofenotipificación adecuada de cortes en parafina. Además, se puede realizar una citometría de flujo para detectar los marcadores de superficie celular que ayudan a caracterizar ciertos linfomas y, en algunos casos, se pueden usar análisis citogenéticos e hibridación fluorescente in situ, o FISH, para ayudar a detectar anomalías genéticas que están asociadas con ciertos subtipos particulares de linfoma.

Lymphoma Initial Management

- Physical examination: Lymph nodes, Spleen
- Biopsy: Adequate tissue is critical for diagnosis
 - Excisional biopsy (optimal)
 - Multiple core biopsies may be acceptable
 - Fine needle aspiration most often is unacceptable
- Adequate immunophenotyping
 - Immunohistochemistry of paraffin sections
 - Flow cytometry to detect cell surface markers
- Cytogenetics/FISH to detect genetic abnormalities when appropriate

   FISH = fluorescence in situ hybridization.
Ansell and Armitage. Mayo Clin Proc. 2005;80:1087.
National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. v.1. 2013

Diapositiva 13

El sistema de estadificación para los linfomas se puede aplicar tanto al linfoma de Hodgkin como a los linfomas no hodgkinianos. Sigue el sistema de estadificación de Ann Arbor modificado. En este sistema, el estadio I significa que está afectada una sola zona de ganglios linfáticos o un único ganglio linfático. El estadio II es cuando hay más de una sola zona de ganglios linfáticos afectada pero están confinadas del mismo lado del diafragma, ya sea en la mitad superior o en la mitad inferior del cuerpo. En el estadio III, el linfoma afecta ambos lados del diafragma, y en el estadio IV, el linfoma afecta sitios fuera de las zonas de ganglios linfáticos con una afectación difusa y diseminada de órganos extralinfáticos que pueden incluir el hígado, la médula ósea o los pulmones.

Lymphoma Staging: Modified Ann Arbor

Stage	Description
Stage I	1 lymph node or 1 LN area
Stage II	> 1 lymph node area confined to one side of the diaphragm
Stage III	Lymphoma on both sides of the diaphragm
Stage IV	diffuse or disseminated involvement of one or more extralymphatic organs, including liver, bone marrow, or lungs



Diapositiva 14

Cuando miramos el pronóstico asociado con el linfoma de Hodgkin, para los pacientes que no reciben tratamiento, es una enfermedad que puede ser progresiva en su evolución y afectar muchas zonas del cuerpo con una diseminación contigua, como dijimos anteriormente. Con el tiempo, el paciente baja de peso y puede tener infecciones y la anemia se agudiza. Los pacientes generalmente fallecen al cabo de uno a tres años sin tratamiento. Sin embargo, con tratamiento, una supervivencia de cinco años es bastante favorable.

Aquí se ven las supervivencias previstas para los pacientes a los cinco años tras un diagnóstico de linfoma de Hodgkin por estadio, y vemos que la gran mayoría de los pacientes, incluso en un estadio avanzado, están vivos y bien después de cinco años con los tratamientos estándar para el linfoma de Hodgkin. Es decir, es un linfoma que normalmente se cura con los tratamientos estándar que se usan.

Hodgkin Lymphoma Prognosis

- **Untreated**
 - Progressive in its course; the patient loses wt, infection develops, anemia becomes marked
 - Death is likely in 1 to 3 years w/ out treatment
- **5-year relative survival rate by Stage**
 - I 90% to 95%
 - II 90% to 95%
 - III 85% to 90%
 - IV about 80%



Diapositiva 15

Cuando vemos la evolución del tratamiento para el linfoma de Hodgkin avanzado, antes de la década de 1960, al igual que en los pacientes no tratados, la quimioterapia lograba resultados relativamente deficientes con una supervivencia prevista sin enfermedad a cinco años de menos del 10% con un único quimioterápico. En la década de 1960, los Institutos Nacionales de Salud desarrollaron una quimioterapia con múltiples fármacos llamada MOPP que produjo tasas de respuesta global elevadas del 80%, y una supervivencia a largo plazo sin la enfermedad de más del 50%.

En 1975, el grupo de Milán desarrolló un régimen de quimioterapia combinada de ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y decarbacina), que aventajaba a la quimioterapia con MOPP en que tenía menos tendencia a causar esterilidad, menos tendencia a causar menopausia prematura, y menos tendencia a causar leucemia como cáncer secundario después del tratamiento del linfoma de Hodgkin. Tenía tasas de respuesta completa muy elevadas del 75%, como se ve en este artículo de las primeras épocas, que era equivalente a MOPP, y también podía lograr curas en el linfoma de Hodgkin.

Este tratamiento que se desarrolló a comienzos de la década de 1970 se ha probado en comparación con múltiples regímenes de quimioterapia y ha pasado la prueba del tiempo y continúa hoy siendo el tratamiento estándar que se usa en los Estados Unidos en los pacientes con linfoma de Hodgkin recién diagnosticado.

Evolution of Therapy for Advanced HL

- Prior to 1960s single agent chemotherapy produced 5yr DFS <10%.
- 1964 NIH MOPP ORR 80%, Long-term DFS >50%

(Devita VT et al. Ann Intern Med 1970; Devita VT et al. Ann Intern Med 1980; Longo et al. J Clin Oncol 1986)

- 1975 Milan Group ABVD (Bonadonna G et al. Cancer 1975;36:252-259)
 - CR 75% equivalent to MOPP
 - Advantages: less to cause sterility, premature menopause, or leukemia

COMBINATION CHEMOTHERAPY OF HODGKIN'S DISEASE WITH ADRIAMYCIN, BLEOMYCIN, VINBLASTINE, AND IMIDAZOLE CARBOXAMIDE VERSUS MOPP

GIANNI BONADONNA, MD,* ROBERTO ZUCALI, MD,¹ SILVIO MONFARDINI, MD,¹ MARIO DE LENA, MD,¹ AND CARLO ULENGHI, MD¹

This paper reports the preliminary results of a controlled study randomizing MOPP vs. a new four-drug combination (ABVD) in advanced Hodgkin's disease. ABVD consists of 6 cycles of adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide. The purpose for designing this new combination was two-fold: to compare the efficacy of ABVD with MOPP, and to demonstrate absence of cross-resistance between the two regimens. Of 60 patients entered



Diapositiva 16

Ahora regresemos a nuestro paciente. A nuestro paciente se le hizo una biopsia de los ganglios linfáticos que se examinó, y se encontró evidencia de linfoma de Hodgkin. A continuación se siguió con un régimen combinado de ABVD y el paciente terminó seis ciclos de ABVD. Una vez finalizado el tratamiento, se le hicieron estudios por imágenes de control que demostraron la existencia de una masa mediastínica de 5 cm por 2.5 cm, y la tomografía PET después de eso no reveló indicios de una mayor recaptación, lo que sugiere que se trató de una remisión completa, con resultados negativos en la PET.

Se continuó el seguimiento y siguió bien hasta aproximadamente un año y medio después, cuando una tomografía de confirmación mostró un aumento en el ganglio linfático hiliar derecho, que ahora estaba agrandado a un tamaño de 2.5 centímetros. Una biopsia de ese ganglio mostró que el linfoma de Hodgkin había recidivado. ¿Qué se debe planear ahora para este paciente?

Your Patient with Hodgkin Lymphoma

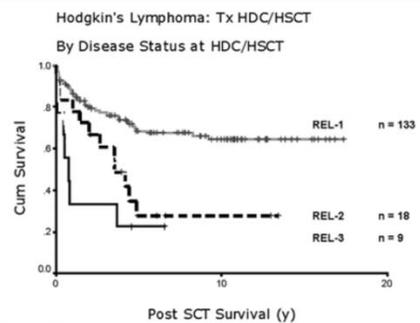
- Finished ABVD x 6 cycles
- CT scan showed 5x 2.5 cm mediastinal mass
- PET scan no increased uptake
- He was followed and a CT scan 1.5 yrs later showed increase in right hilar adenopathy and a biopsy showed this to be relapsed Hodgkin lymphoma
- What should you plan next?



Diapositiva 17

Cuando tenemos que tratar un linfoma de Hodgkin recidivante, esta es una enfermedad que se cura frecuentemente con un trasplante autólogo de células madres de sangre periférica u otras formas de trasplante de células madres hematopoyéticas. Aquí vemos varias curvas de supervivencia donde se comparan pacientes sometidos a trasplante autólogo de células madres ya sea en la primera recaída, como se ve en la curva de arriba donde dice REL-1, o en la segunda recaída o en la tercera recaída. Lo que pueden ver es que en los pacientes sometidos a trasplantes autólogos de células madres en la primera recaída es que es un régimen curativo que puede producir una supervivencia a largo plazo sin la enfermedad sin indicios de recaída, lo que es muy significativo 10 y 20 años después del tratamiento.

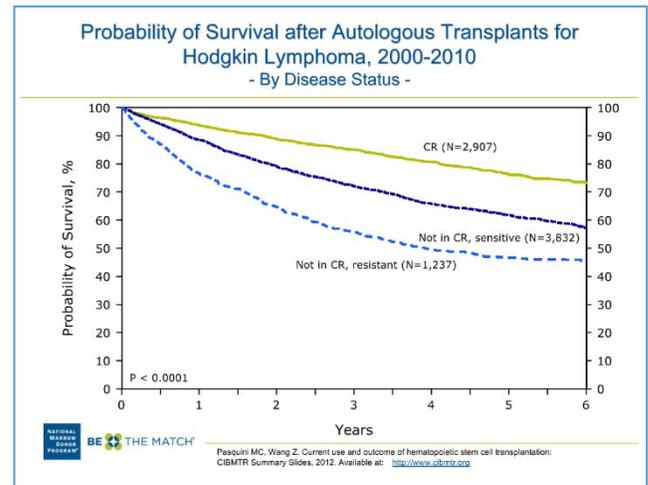
Relapsed Hodgkin Lymphoma Can Be Cured by Autologous HCT



Diehl et al. ASH Education Program Book 2003

Diapositiva 18

Aquí vemos curvas de pacientes que recibieron trasplantes autólogos de células madres en el Registro CIBMTR, por estadio de la enfermedad en el momento de la recaída o en el momento del trasplante, lo que sugiere que los pacientes que tuvieron una mejor respuesta al tratamiento tienen mejores desenlaces clínicos. Quienes habían logrado la remisión completa (o CR) obtuvieron los mejores resultados. Quienes no lograron la remisión completa, pero que igual tenían una enfermedad que era sensible a la quimioterapia, lograron resultados intermedios; pero como pueden ver incluso los pacientes con enfermedad resistente a la quimioterapia obtuvieron resultados razonablemente favorables con un trasplante autólogo de células madres para el linfoma de Hodgkin, lo que sugiere que esta es una enfermedad que con frecuencia se puede curar con un tratamiento en dosis alta y trasplante autólogo de células madres, incluso en algunos casos en los que la enfermedad antes había sido resistente a la quimioterapia.



Diapositiva 19

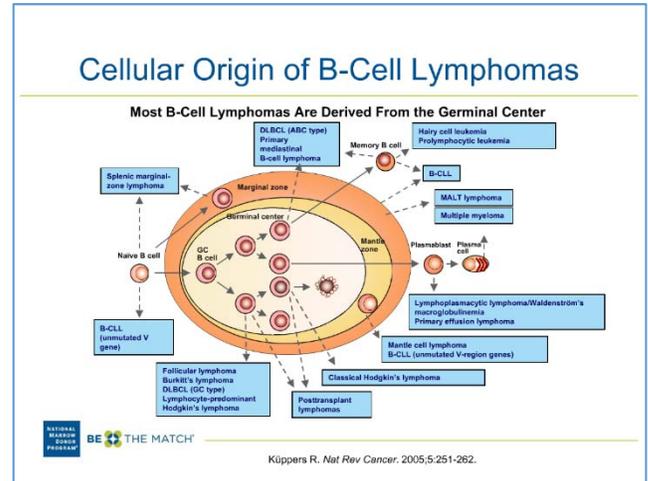
Ahora veremos los linfomas no hodgkinianos. Aquí vemos un esquema de la clasificación de los linfomas no hodgkinianos de la Organización Mundial de la Salud que puede dividirse, en líneas generales, en linfomas de linfocitos B y linfomas de linfocitos T/citotóxicos. Esta no pretende ser una lista completa de todos los linfomas que incluye esta clasificación. De hecho, la clasificación de 2008 incluye muchas más entidades tanto bajo linfoma de linfocitos B como de linfocitos T, pero esto sugiere que cada una de estas son subgrupos particulares de linfomas, cada uno de los cuales tiene una presentación característica particular y cada uno sus regímenes de tratamiento particulares y cada uno sus resultados del tratamiento particulares.

En las próximas diapositivas, hablaremos de algunas de las entidades más frecuentes incluidas en el esquema de linfomas no hodgkinianos de la Organización Mundial de la Salud, pero se necesita un examen más detallado de cada uno de estos linfomas para desarrollar tratamientos específicos para cada uno.



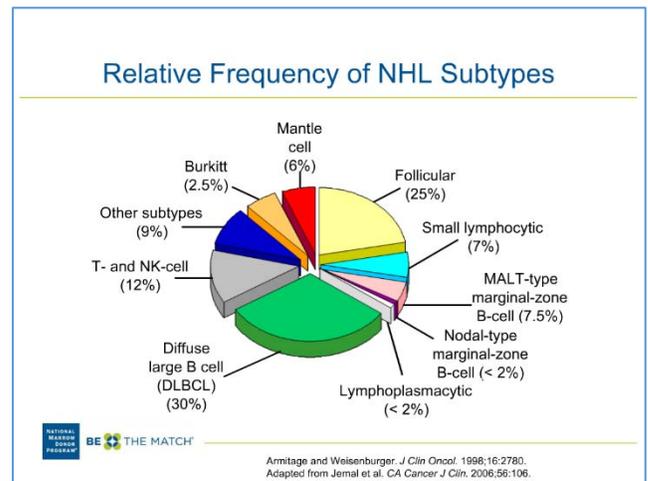
Diapositiva 20

Cuando tomamos en consideración los linfomas de linfocitos B en conjunto, son linfomas que surgen de componentes normales de la biología de los linfocitos B. Aquí en este dibujo vemos los tipos de linfomas que pueden surgir de estos precursores normales. Dos linfomas de los que hablaremos, el linfoma folicular y el linfoma difuso de linfocitos B grandes, pueden surgir de células que tienen el aspecto de células del centro germinal normales. Algunas veces, puede surgir un linfoma difuso de linfocitos B grandes de células que tienen un aspecto más similar al de los linfocitos B activados, el llamado linfoma difuso de linfocitos B grandes similar a ABC, pero pueden ver aquí que los otros linfomas que se ven en la diapositiva anterior tienen cada uno un precursor normal.



Diapositiva 21

Aquí vemos las frecuencias relativas de los subtipos de linfoma no hodgkiniano. El linfoma difuso de linfocitos B grandes representa el tipo más común de linfoma de linfocitos B y el tipo más común de linfoma no hodgkiniano y el subtipo más común de linfoma en general. El linfoma folicular, que se ve en amarillo en este diagrama circular, es probablemente el segundo tipo más común de linfoma y representa el tipo más común de linfoma indolente o de escasa malignidad.



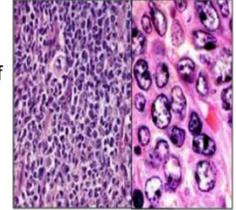
Diapositiva 22

El linfoma difuso de linfocitos B grandes es un tipo de cáncer cuya incidencia máxima es en la sexta década de vida. Al igual que el linfoma de Hodgkin, este linfoma es casi universalmente mortal si no se lo trata, con una supervivencia media prevista de semanas o meses. No obstante, al igual que el linfoma de Hodgkin, cuando el linfoma difuso de linfocitos B grandes se trata con la quimioterapia estándar, en la mayoría de los casos se puede curar.

Los desenlaces clínicos y las características moleculares del linfoma difuso de linfocitos B grandes pueden ser muy heterogéneos y ahora se sabe que esos desenlaces clínicos dependen de las características moleculares del linfoma difuso de linfocitos B grandes. La presentación típica del linfoma difuso de linfocitos B grandes bajo el microscopio muestra células grandes con pérdida de la arquitectura folicular normal en el ganglio linfático. Clínicamente, entre el 30% y el 40% de los pacientes presentan un ganglio linfático que se agranda rápidamente con masas sintomáticas y presencia de síntomas B.

Diffuse Large B-Cell Lymphoma

- Most common NHL: 30%
 - Peak incidence in 6th decade
- Median survival: weeks to months if not treated
- Curable in >50% of cases
- Clinical outcomes and molecular features highly heterogeneous
- Large cells with loss of follicular architecture of node
 - 30% to 40% present with rapidly enlarging, symptomatic mass with B symptoms



Michallet AS, et al. Blood Rev. 2009;23:11-23.

Diapositiva 23

Cuando vemos los factores pronóstico asociados con el linfoma difuso de linfocitos B grandes hay factores de riesgo identificables que se han asociado con la respuesta a la quimioterapia y con la supervivencia. Estos factores se tienen en cuenta juntos para formar el Índice Pronóstico Internacional, o sistema de puntuación IPI. Los factores que se sabe predicen la tasa de respuesta completa y la supervivencia global a 5 años son: edad, lactato deshidrogenasa, grado de actividad según la escala ECOG, estadio según Ann Arbor y afectación extranglionar.

Aquí vemos los factores que están asociados con un pronóstico desfavorable. Cada uno de estos factores individuales otorga un punto para un factor de riesgo desfavorable cuando está presente. Para calcular la puntuación IPI, se suman todos los factores y se define el grupo de riesgo IPI como se muestra en la parte inferior de la diapositiva. Para los pacientes que entran en el grupo de riesgo IPI bajo, la tasa de respuesta completa prevista con regímenes de quimioterapia más antiguos era del 87% y la supervivencia global a 5 años, 73%. Quienes entran en grupos de riesgo más alto tienen una tasa de respuesta completa prevista y una supervivencia global mucho más desfavorables. Para quienes tienen factores de riesgo de cuatro a cinco, la tasa de respuesta completa, o CR, con la quimioterapia normal era de 44% con una supervivencia global a 5 años de 26%.

DLBCL: Prognostic Factors

Risk factors associated with response to chemotherapy and survival

- Age >60 years
- Ann Arbor stage III/IV
- LDH > normal
- Extranodal involvement > 1 site
- ECOG PS \geq 2

Risk Group	# Risk Factor	CR, %	5-Yr OS, %
Low	0-1	87	73
Low intermediate	2	67	51
High intermediate	3	55	43
High	4-5	44	26



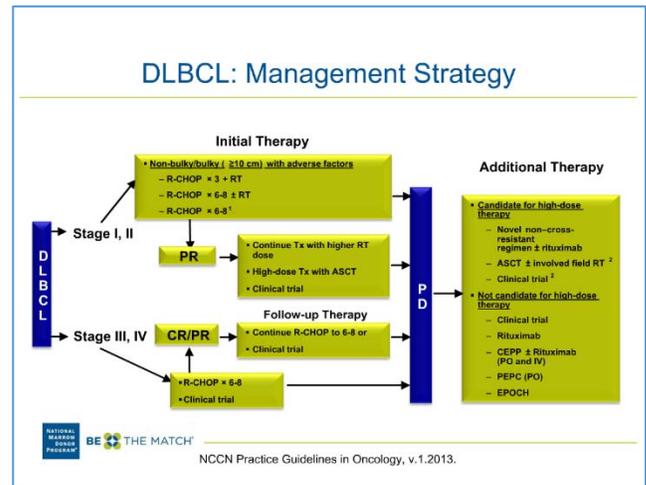
BE THE MATCH

International NHL Prognosis Factors Project. N Engl J Med. 1993;329:987-994.

Diapositiva 24

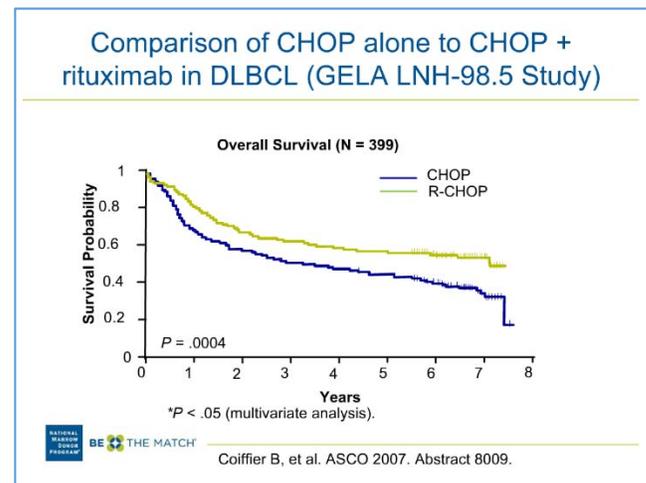
Aquí vemos una estrategia de tratamiento para el linfoma difuso de linfocitos B grandes basado en las Recomendaciones para la Práctica de Oncología de la Red Nacional Integral de Centros de Cáncer. Para los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes de estadio limitado, es decir en estadio I o II, los tratamientos estándar serían quimioterapia compuesta por quimioterapia CHOP con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 durante un ciclo abreviado seguido de radioterapia, o un ciclo más prolongado sin radioterapia.

Para los pacientes en un estadio más avanzado, R-CHOP es claramente el tratamiento estándar que típicamente se administra durante seis ciclos en los Estados Unidos y normalmente durante ocho ciclos en Francia. Con todos los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes que recidivan después del tratamiento inicial, se debe considerar un trasplante autólogo de células madres a fin de potencialmente curar a los pacientes con recaída confirmada.



Diapositiva 25

Aquí vemos las curvas de supervivencia de pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes sometidos a tratamiento CHOP estándar o a quimioterapia R-CHOP. Estos datos son de un ensayo clínico controlado aleatorizado que comparó estos dos regímenes y que fue dirigido por el grupo francés. Lo que vemos con estas curvas es que los pacientes que recibieron rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, con su quimioterapia CHOP es que su supervivencia global mejoró. Lo que también pueden ver con estas curvas y con las curvas de supervivencia sin enfermedad y sin progresión es que los pacientes que sobreviven más de cinco años después del tratamiento inicial tienden menos a que les regrese el linfoma difuso de linfocitos B grandes y por lo tanto se pueden considerar curados con la quimioterapia de inducción estándar.



Diapositiva 26

Lo que surge ahora en el tratamiento del linfoma difuso de linfocitos B grandes es que podemos definir los subgrupos de este tipo de linfoma, así que incluso este subtipo tiene información para subtipificarlo aún más. Mediante perfiles de expresión genética, probablemente podemos definir subtipos más diferenciados que pueden caracterizarse como linfoma difuso de linfocitos B grandes mediastínico primario, linfoma difuso de linfocitos B grandes semejantes a los del centro germinal y linfoma difuso de linfocitos B grandes similares a los linfocitos B activados. En cuanto a estas dos últimas categorías, estos grupos se han definido porque su perfil de expresión genética es como el de las contrapartes normales que se han descrito.

Lo que también podemos ver es que estos perfiles de expresión génica predicen la supervivencia global para estos pacientes, siendo que los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes semejantes a los del centro germinal tienen una supervivencia global a 5 años más favorable con tratamientos más antiguos de aproximadamente el 60%. Los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes semejantes a los linfocitos B activados tienen resultados mucho más desfavorables, con una supervivencia global a 5 años de tan solo el 30%. Si bien todos estos linfomas difusos de linfocitos B grandes tienen el mismo aspecto bajo el microscopio, tienen pronósticos muy distintos según su perfil de expresión génica y estrategias nuevas están comenzando a utilizarlo para probar e identificar tratamientos específicos para cada subtipo de molécula.

Gene Expression Defines Molecularly and Clinically Distinct Subgroups in DLBCL

DLBCL Subgroup	5-Yr OS, %
PMBL	64
GCB DLBCL	59
ABC DLBCL	30



Rosenwald A, et al. J Exp Med. 2003;198:851-862.

Diapositiva 27

En el linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante, los tratamientos estándar en segunda línea consisten en el uso de quimioterapia en dosis alta y trasplante autólogo de células madres. Esto puede incluir varios regímenes de quimioterapia que típicamente se dan junto con rituximab y también hay otras alternativas para los pacientes que no son buenos candidatos para la quimioterapia en dosis alta y trasplante de células madres.

Guideline Recommendations for Treatment of Relapsed DLBCL

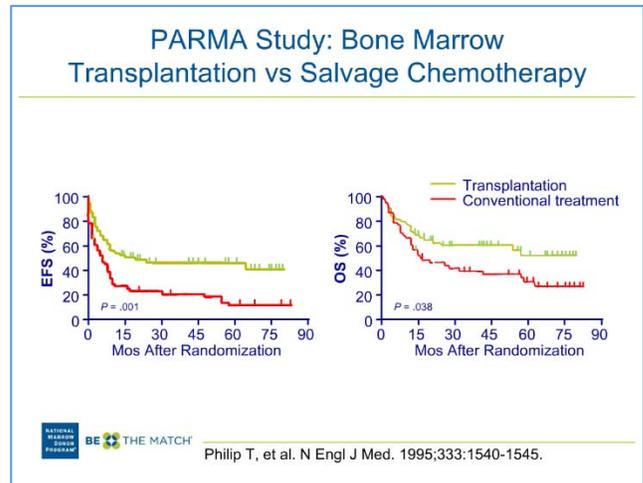
- Second-line therapy in candidates for high-dose therapy + ASCT
 - DHAP ± rituximab
 - ESHAP ± rituximab
 - GDP ± rituximab
 - GemOx ± rituximab
 - ICE ± rituximab
 - miniBEAM ± rituximab
 - MINE ± rituximab
- Second-line therapy for patients who are not candidates for high-dose therapy
 - Clinical trial
 - Rituximab
 - CEPP ± rituximab
 - PEPC
 - EPOCH ± rituximab



NCCN practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphomas. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf. Accessed November 23, 2012.

Diapositiva 28

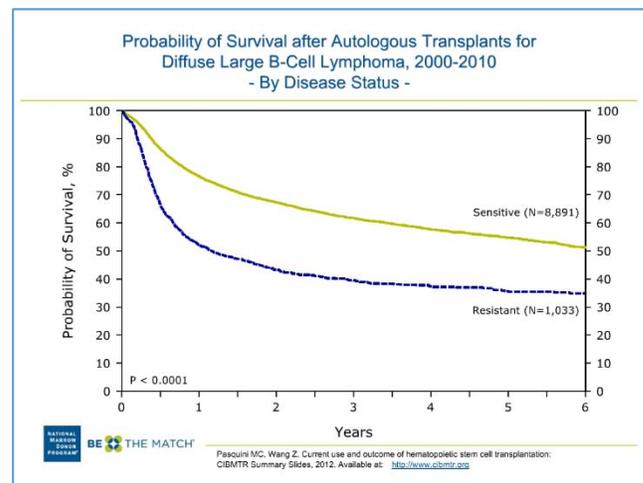
En cuanto a los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante, se han comparado dos estrategias. Estas se compararon en el ensayo llamado PARMA que estudió el trasplante de células madres con una quimioterapia de último recurso, en comparación con quimioterapia de último recurso sola. En estas figuras se ven las curvas de supervivencia libre de eventos y de supervivencia global que comparan los dos grupos de este ensayo aleatorizado. En rojo se ven los pacientes que recibieron un régimen de quimioterapia de último recurso tradicional y en verde los pacientes que recibieron quimioterapia de último recurso seguida de consolidación con un trasplante autólogo de células madres.



Diapositiva 29

Lo que pueden ver es que los pacientes que pudieron recibir el trasplante de células madres tuvieron tasas mejoradas de supervivencia sin eventos y de supervivencia global que persistieron a lo largo del tiempo. También vemos a partir de la curva de supervivencia sin eventos que relativamente pocos pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes habían recidivado después de cinco años, lo que sugiere que, después de ese punto, la gran mayoría de esos pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes se curan de la enfermedad con un trasplante autólogo de células madres. Los pacientes en quienes la enfermedad recaída deben someterse a un trasplante autólogo de células madres para su linfoma difuso de linfocitos B grandes.

Aquí vemos los datos del CIBMTR que comparan pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes sensible al momento del trasplante autólogo de células madres, en comparación con los que tenían linfoma difuso de linfocitos B grandes resistente al momento del trasplante, y muestran que el trasplante puede lograr una supervivencia significativa para los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante.



Diapositiva 30

Aquí vemos la clasificación de los cánceres linfoides de linfocitos T según la Organización Mundial de la Salud. Como vimos en una diapositiva anterior, estas son entidades menos comunes. También son enfermedades muy heterogéneas, cada una de las cuales debe tratarse de manera ligeramente diferente.

World Health Organization Classification of T-cell Lymphoid Malignancies

T-cell prolymphocytic leukemia	Mycosis fungoides
T-cell large granular lymphocytic leukemia	Sezary syndrome
Chronic lymphoproliferative NK cells	Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative
Aggressive NK-cell leukemia	Primary cutaneous anaplastic large cell
Adult T-cell lymphoma/leukemia	Lymphomatoid papulosis
Systemic EBV-positive T-cell lymphoma	Borderline lesions
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	Subcutaneous panniculitis-like T-cell
Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma	Primary cutaneous gamma-delta T-cell
Hepatosplenic T-cell lymphoma	Hydroa vacciniforme lymphoma
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)	Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphoma (provisional)
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	

NATIONAL CANCER INSTITUTE BE THE MATCH

Diapositiva 31

Cuando observamos la frecuencia de estos subtipos de linfoma no hodgkiniano, los cánceres linfoides de linfocitos T varían por lugar geográfico. El “linfoma periférico de linfocitos T no clasificado de otra manera”, o “PTCLU, inespecificado”, dos nombres distintos para la misma enfermedad, ocurre en América del Norte y Europa y constituye aproximadamente el 34% de todos los cánceres de linfocitos T, pero es menos común en el Lejano Oriente; mientras que los linfomas de linfocitos T citotóxicos y el linfoma/la leucemia de linfocitos T del adulto son entidades muy poco comunes en América del Norte y Europa, pero son mucho más comunes en el Lejano Oriente.

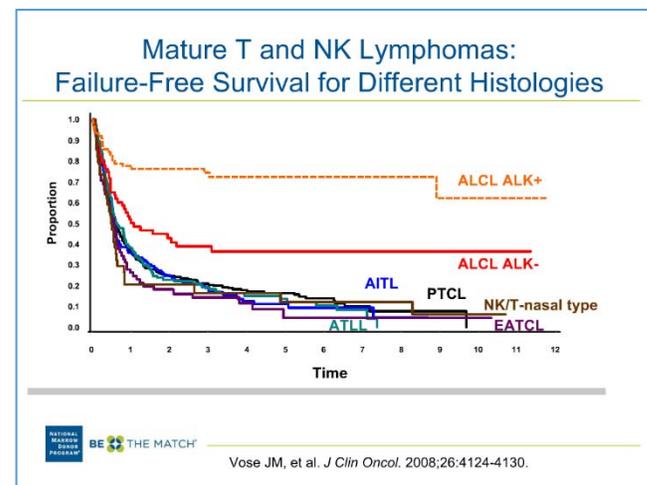
World Health Organization Classification of T-cell Lymphoid Malignancies

Percent	NA	EU	FE
PTCL, unspecified	34.4	34.3	22.4
Angioimmunoblastic	16.0	28.7	17.9
Anaplastic, ALK+	16.0	6.4	3.2
Anaplastic, ALK-	7.8	9.4	2.6
NK/T-cell	5.1	4.3	22.4
ATLL	2.0	1.0	25.0

NATIONAL CANCER INSTITUTE BE THE MATCH
Vose JM, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:4124-4130.

Diapositiva 32

Como se mencionó antes con respecto a los linfomas no hodgkinianos como grupo en su totalidad, entre los linfomas de linfocitos T estos distintos subtipos histológicos tienen características de supervivencia muy distintas. Los linfomas anaplásicos de células grandes ALK-positivos que se muestran en este gráfico en la línea punteada color naranja tienen un pronóstico favorable y desenlaces favorables con los tratamientos estándar, y la gran mayoría de los pacientes se cura. El linfoma anaplásico de células grandes ALK-negativo tiene un pronóstico más o menos intermedio, pero la gran mayoría de los pacientes que han recibido un diagnóstico de linfoma de linfocitos T tiene un pronóstico desfavorable tanto con tratamientos convencionales como agresivos.

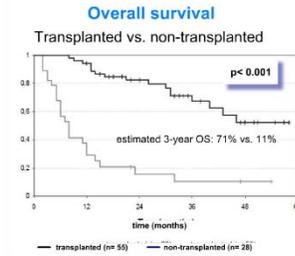


Diapositiva 33

Continúa habiendo controversia en cuanto al papel del trasplante autólogo de células madres como primera línea de tratamiento para los linfomas de linfocitos T. Aquí vemos un ejemplo de curva de supervivencia de un estudio que sugiere que someterse a un trasplante autólogo de células madres durante la primera remisión completa produce beneficios en la supervivencia global, en comparación con los pacientes que no reciben un trasplante. Sin embargo, existe un sesgo de selección al determinar quiénes se someten al trasplante de células madres. Esto representa un grupo pequeño de pacientes ya que se comparan solo 55 pacientes sometidos a trasplante con 28 pacientes que no recibieron trasplante y, hasta ahora, no se han proporcionado datos concluyentes en cuanto al papel del trasplante autólogo de células madres para los linfomas de linfocitos T en general.

Como también se imaginarán, estos estudios combinan una serie de subtipos diferentes de linfomas y, como les mostré en la curva anterior, algunos tienen un pronóstico mucho más favorable que otros. Los resultados del estudio podrían estar sesgados, sencillamente por las características de los subtipos de linfoma que se incluyeron en el estudio.

Controversy: Autologous HCT as first-line therapy for T-cell Lymphomas



Reimer, P. et al. J Clin Oncol; 27:106-113 2009

Diapositiva 34

El linfoma folicular es un linfoma de linfocitos B que es el tipo de linfoma indolente más común. Puede clasificarse morfológicamente en grados 1, 2 y 3, pero ahora es más común agrupar los grados 1 y 2 juntos. Clínicamente, los pacientes con linfoma folicular suelen presentar afectación de la médula ósea; este y otros cánceres de linfocitos B de escasa malignidad pueden transformarse en un linfoma más agresivo, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes. El riesgo de que se transforme es de aproximadamente entre un 2% y quizás tanto como un 5% por año. En los pacientes que viven con linfoma folicular durante mucho tiempo, su riesgo puede llegar a más del 50%.

También existe el fenómeno de las regresiones espontáneas pasajeras del linfoma folicular, porque esta es una enfermedad que puede verse afectada por el sistema inmunitario. En cuanto al inmunofenotipo, los pacientes con linfoma folicular suelen expresar los marcadores CD10, CD19, CD20 y CD22 en la superficie celular, pero no expresan el marcador CD5. La característica genética que distingue al linfoma folicular es la traslocación 14;18 en la que hay reordenamientos oncogénicos del gen Bcl-2 y esto ocurre en el 70% o más de los casos. Aquí vemos en la parte inferior de la diapositiva las características inmunohistoquímicas del linfoma folicular que tiende a ser positivo para CD20 y Bcl-2 pero no para Ki-67 o Bcl-6.

Follicular Lymphoma Characteristics

Morphology	Grades 1, 2, and 3
Clinical features	70% Present with bone marrow involved (Stage IV) • Risk of transformation to DLBCL up to 50% • Temporary spontaneous regression in 5%-15%
Immunophenotype	CD10 ⁺ , CD19 ⁺ , CD20 ⁺ , CD22 ⁺ , CD5 ⁻ , CD43 ⁻ , and CD11c ⁻
Genetic features	t(14;18) (q32;q21) in ~70%-95% of cases (<i>bcl-2</i> oncogene rearrangement)



CD20



Bcl-2



Bcl-6



Ki-67

NATIONAL CANCER INSTITUTE
BE THE MATCH

Harris NL et al. Ann Oncol. 1999;10:1419-1432.
Skarin AT, Dorfman DM. CA Cancer J Clin. 1997;47:351-372.

Diapositiva 35

Los pacientes a quienes se diagnostica linfoma folicular no necesariamente deben recibir tratamiento en el momento del diagnóstico. Como resultado, se han establecido criterios para determinar qué pacientes necesitan que se inicie el tratamiento en el momento del diagnóstico y quiénes después de un período de espera lógico. Las características definidas por el grupo francés GELA, que he descrito en el estudio del linfoma difuso de linfocitos B grandes, y que son conocidos como los criterios GELF, están representados a la izquierda de la diapositiva. También existen otros criterios, aquellos definidos por el grupo británico, conocidos como criterios BNLI, y los definidos por la Red Nacional Integral de Centros de Cáncer, o NCCN, que aparecen a la derecha de la diapositiva.

Cuando los pacientes cumplen alguno de estos criterios, debe iniciárseles el tratamiento del linfoma folicular. Sin embargo, los patrones de práctica varían ampliamente en cuanto al tratamiento del linfoma folicular, y estos también están cambiando rápidamente y hay varios tratamientos que se pueden instituir cuando es necesario.

Criteria for Initiation of Treatment: Indolent NHL

GELF	NCCN
<ul style="list-style-type: none"> Any nodal/extranodal mass with diameter ≥ 7 cm ≥ 3 nodal sites each with diameter ≥ 3 cm B symptoms (fevers, night sweats, weight loss) Enlarged spleen Pleural effusions/ascites WBC $< 1.0 \times 10^9/L$ or platelets $< 100 \times 10^9/L$ Leukemia ($> 5.0 \times 10^9/L$ malignant cells) 	<ul style="list-style-type: none"> GELF criteria Symptoms (fatigue, pain, fevers...) Threatened end-organ function/compressive syndrome Steady progression Elevated LDH or $\beta 2$-microglobulin Patient preference

NATIONAL Lymphoma RISK GROUP BE THE MATCH National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. v.1. 2013

Diapositiva 36

Al igual que el linfoma difuso de linfocitos B grandes y algunos otros linfomas, el linfoma folicular también tiene un índice pronóstico, el llamado FLIPI, o Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular. En la parte superior de esta diapositiva vemos los criterios empleados para identificar un punto FLIPI, donde todos los factores situados a la derecha de 'versus' en los paréntesis suman un punto en la escala FLIPI, y al igual que con el Índice Pronóstico Internacional, estos factores pueden sumarse para definir grupos de riesgo FLIPI.

La supervivencia global a 5 años para los pacientes que entran en el grupo de riesgo favorable según FLIPI es del 91%, con una supervivencia global a 10 años del 71%. Esto en comparación con los pacientes que entran en el grupo de riesgo desfavorable según FLIPI que tienen una puntuación FLIPI de tres o más, y cuya supervivencia global prevista a 5 años es solo del 53%, con una supervivencia global a 10 años del 36%.

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Criteria

- Nodal sites (≤ 4 vs > 4)
- LDH (\leq normal vs $>$ normal)
- Age (≤ 60 vs > 60 years)
- Stage (I or II vs III or IV)
- Hemoglobin (≥ 12 g/dL vs < 12 g/dL)

Prognosis	Number of Factors	Patients (%)	5-Year OS (%)	10-Year OS (%)
Good	0-1	36	91	71
Intermediate	2	37	78	51
Poor	≥ 3	27	53	36

NATIONAL Lymphoma RISK GROUP BE THE MATCH Solal-Célligny P et al. Blood. 2004;104:1258-1265.

Diapositiva 37

El anticuerpo monoclonal rituximab que describí cuando hablé del linfoma difuso de linfocitos B grandes fue desarrollado en 1997 y se usó primero en el linfoma folicular tras su aprobación por parte de la FDA ese mismo año. Con el tiempo, hemos descubierto que el agregado de rituximab a la quimioterapia mejora los resultados, en comparación con la quimioterapia sola.

Aquí vemos las comparaciones de la quimioterapia administrada sola con la misma quimioterapia administrada con el anticuerpo monoclonal rituximab, y pueden ver que en estos estudios rituximab sumado a quimioterapia mejora los resultados, en comparación con la quimioterapia sola en cuanto a tasas de respuesta completa, supervivencia sin progresión y supervivencia global en algunos casos. El punto de valoración para la supervivencia sin progresión y la supervivencia global en la porción derecha de la curva aparece en la columna del medio.

Adding Rituximab to Front-Line Chemo Improves Response Rates, PFS, and OS

Regimen	N	CR %		Endpoint Years	PFS, %		OS, %	
		R-Chemo	Chemo		R-chemo	Chemo	R-chemo	Chemo
CHOP ¹	428	44	35	2	82*	64	95*	90
CHVP-IFN ²	358	63*	34	5	52*	37	84	79
CVP ³	321	41*	10	4	54*	17	83*	77
MCP ⁴	201	50*	25	4	71*	40	87*	74

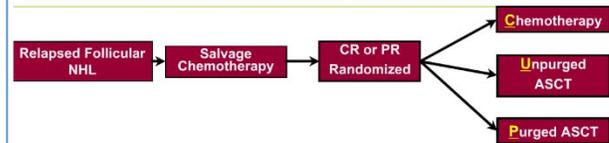
*Statistically significant difference for R-chemo vs chemo.
 1. Hiddemann et al. Blood. 2005;106(12):3725-3732.
 2. Salles et al. Blood. 2008;112(13):4824-4831.
 3. Marcus et al. J Clin Oncol. 2008;26(28):4579-4586.
 4. Herold et al. J Clin Oncol. 2007;25(15):1986-1992.

Diapositiva 38

En el caso de los pacientes con linfoma folicular que recidivan tras un régimen de quimioterapia o de quimioinmunoterapia, también se puede considerar el trasplante autólogo de células madres. Esto se basa en los datos del ensayo europeo CUP, un ensayo que comparó a pacientes recidivantes que recibieron quimioterapia, trasplante autólogo de células madres no purgado o trasplante autólogo de células madres purgado. Aquí se muestran los resultados de estos distintos grupos del ensayo.

Este ensayo en última instancia comparó el trasplante de células madres como grupo unificado de los pacientes que recibieron trasplante purgado y no purgado con los que recibieron quimioterapia y demostró que sí había un beneficio en cuanto a la supervivencia para los pacientes sometidos a trasplante autólogo de células madres frente a quimioterapia, y este es un enfoque que debe tenerse en cuenta para los pacientes con linfoma folicular recidivante.

European CUP Trial



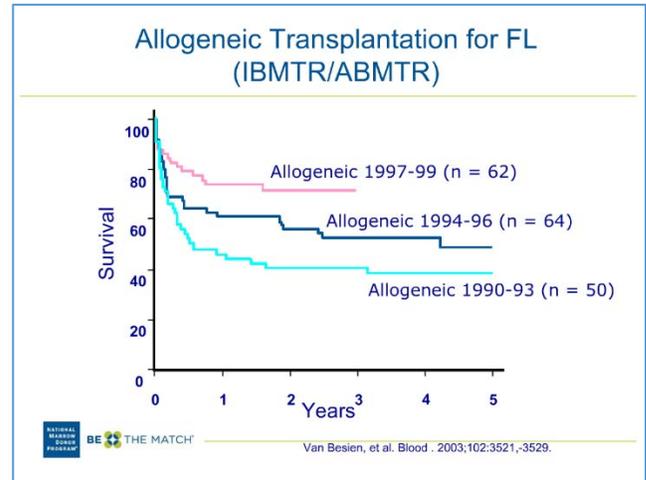
Treatment Group	2-year PFS	4-year OS
Chemotherapy	26%	46%
Unpurged ASCT	58%	71%
Purged ASCT	55%	77%



Schouten HC, et al. J Clin Oncol. 2003;21:3918-3927.

Diapositiva 39

El trasplante alogénico de células madres también es una modalidad de tratamiento que debe considerarse para los pacientes con linfoma folicular que ha recidivado múltiples veces, porque es una opción potencialmente curativa para ciertos pacientes con esta enfermedad. Aquí vemos comparaciones de trasplantes alogénicos de células madres para el linfoma folicular a lo largo de distintas épocas, y esto sugiere que, con el transcurso del tiempo, hemos mejorado los resultados con nuestras técnicas avanzadas de tratamiento complementario y modalidades de trasplante alogénico de células madres que pueden beneficiar a los pacientes con linfoma folicular. Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes con enfermedad que mostró resistencia múltiples veces, cuyo estado físico es lo suficientemente bueno como para considerar esta modalidad de tratamiento.



Diapositiva 40

La leucemia linfocítica crónica es el tipo más prevalente de leucemia en los Estados Unidos, con unos 10,000 casos por año. Esta es una enfermedad que es más frecuente en la población anciana, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de más de 70 años. Con mucha frecuencia, los pacientes presentan linfocitosis asintomática que se descubre por un hemograma completo de rutina.

El sistema de estadificación para la leucemia linfocítica crónica difiere un poco del de los linfomas y puede definirse por el sistema de estadificación Rai o Binet. En el sistema de estadificación Rai, los pacientes con riesgo bajo (Rai 0) tienen una mediana de supervivencia de más de 10 años, mientras que los que entran en una categoría de riesgo alto tienen una supervivencia menor, si bien la supervivencia en todos los estadios de Rai está mejorando drásticamente con el correr del tiempo gracias a los avances en los tratamientos para los pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

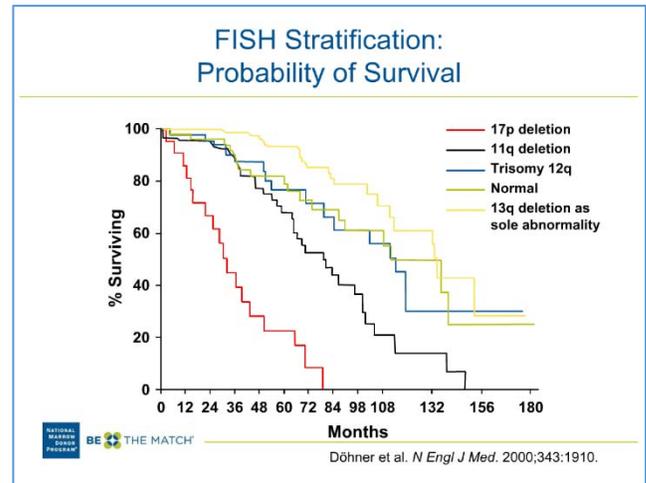
- Most common type of leukemia (~10,000 cases/year)
- Common in the elderly, median age in the 7th decade of life
- Often asymptomatic
- Median survival
 - Low risk (Rai 0): >10 years
 - Intermediate risk (Rai I/II): 5-7 years
 - High risk (Rai III/IV): 1-3 years

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE THE MATCH Stilgenbauer. Hematology. 2004;1:164.

Diapositiva 41

Además de la estadificación tradicional con los sistemas Rai o Binet, los pacientes con leucemia linfocítica crónica pueden estratificarse en distintas categorías mediante pruebas genéticas. Aquí vemos resultados de pruebas de hibridación fluorescente in situ, o FISH, para estratificar a pacientes con leucemia linfocítica crónica. Los pacientes con la delección 17p según FISH, una delección que afecta el gen p53, tienen un pronóstico sumamente desfavorable, en comparación con los pacientes cuyos estudios FISH son normales, que se ven en verde, o los que tienen otras características.

Del mismo modo, los pacientes con la delección 11q también tienen un pronóstico desfavorable, en comparación con los pacientes estándar. Estas nuevas modalidades de pronóstico pueden usarse para ayudar a los médicos a saber qué resultados se pueden esperar con cada paciente, pero, hasta la fecha, no sirven como guía para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

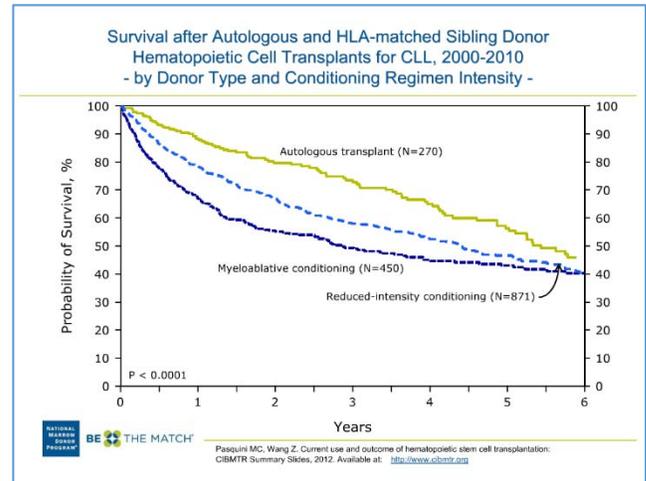


Diapositiva 42

El trasplante autólogo de células madres se ha usado muy poco en pacientes con leucemia linfocítica crónica. Como pueden ver aquí, con el tiempo, los pacientes que reciben un trasplante autólogo de células madres tienen una tendencia descendente en cuanto a supervivencia. Esto tiene un paralelo en la tendencia descendente en la supervivencia sin enfermedad debido a que la amplia mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, con el tiempo, tendrán una recaída después de un trasplante autólogo de células madres.

Es posible que el trasplante alogénico de células madres tenga un papel en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, ya sea usando un régimen de acondicionamiento mieloablativo, que se utiliza poco porque esa forma de quimioterapia en dosis alta no puede aplicarse con facilidad a pacientes de edad, que normalmente son quienes enferman de leucemia linfocítica crónica.

Se necesitaban otros tipos de acondicionamiento para el trasplante alogénico de células madres y estos ahora se han usado. Se han usado regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida en la última década para tratar la leucemia linfocítica crónica y puede que ofrezcan un nuevo mecanismo para realizar el trasplante alogénico de células madres en esta población de pacientes en los que se está probando en estudios en curso.



Diapositiva 43

En conclusión, el linfoma de Hodgkin afecta mayormente a personas jóvenes y se puede curar con un tratamiento inicial con ABVD como inducción, que es el tratamiento usado con mayor frecuencia en los Estados Unidos, y con el trasplante autólogo de células madres en los pacientes que tienen linfoma de Hodgkin y recidivan.

En términos generales, los linfomas no hodgkinianos son un grupo muy heterogéneo de cánceres linfoides que varían enormemente en su presentación y en los resultados según el subtipo histológico. Como se mostró con el linfoma difuso de linfocitos B grandes, también puede haber diferencias moleculares dentro de los subtipos histológicos, lo que hace que estos linfomas varíen incluso dentro de un subtipo. En el caso de los pacientes con linfoma, una biopsia por escisión es la modalidad óptima para obtener un diagnóstico y distinguirlo entre los distintos subtipos.

El linfoma difuso de linfocitos B grandes es el subtipo más común de linfoma no hodgkiniano y típicamente afecta a personas de edad y se puede curar con un tratamiento inicial con quimioterapia R-CHOP y, en el caso de los pacientes que tienen linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante, se puede curar con un trasplante autólogo de células madres en la primera recaída. El debate continúa en la actualidad sobre el momento y el papel del trasplante alogénico de células madres para varios cánceres linfoides, pero a medida que continúan los estudios, vamos sabiendo más sobre el tratamiento de estos cánceres y los posibles riesgos y beneficios del trasplante alogénico de células madres y las maneras de mejorar este tratamiento.

Diapositiva 44

Regresemos ahora a las preguntas que formulamos al principio.

Conclusions

- Hodgkin lymphoma most commonly affects younger individuals and can be cured with initial therapy and with autologous transplantation at first relapse
- NHLs are heterogeneous diseases that vary in presentation and outcome by histological subtype
- Excision biopsy is the optimal approach for diagnosing lymphoma and to distinguish different subtypes
- Diffuse large B-cell lymphoma affects older individuals and can be cured with initial therapy and with autologous transplantation at first relapse
- Debate continues regarding the timing and role of allogeneic transplantation for lymphoid malignancies



Post-lecture Questions

1. Most patients with Hodgkin lymphoma can be cured with standard therapy.
2. What is the most common histological subtype of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma?
3. What age cutoff has been used in prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma?
4. Autologous stem cell transplantation can cure relapsed diffuse large B-cell lymphoma and relapsed Hodgkin lymphoma.



Diapositiva 45

Como han aprendido en esta exposición, es verdad que la mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin, más del 80%, se cura con el tratamiento estándar con ABVD y entre esos pacientes que recidivan, una fracción de ellos también se cura.

Post-lecture Questions

1. Most patients with Hodgkin lymphoma can be cured with standard therapy. **True**
2. What is the most common histological subtype of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma?
3. What age cutoff has been used in prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma?
4. Autologous stem cell transplantation can cure relapsed diffuse large B-cell lymphoma and relapsed Hodgkin lymphoma.



Diapositiva 46

¿Cuál es el subtipo histológico más común del linfoma no hodgkiniano agresivo?

Post-lecture Questions

1. Most patients with Hodgkin lymphoma can be cured with standard therapy. **True**
2. What is the most common histological subtype of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma?
3. What age cutoff has been used in prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma?
4. Autologous stem cell transplantation can cure relapsed diffuse large B-cell lymphoma and relapsed Hodgkin lymphoma.



Diapositiva 47

Como han visto, es el linfoma difuso de linfocitos B grandes, o DLBCL.

Post-lecture Questions

1. Most patients with Hodgkin lymphoma can be cured with standard therapy. **True**
2. What is the most common histological subtype of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma? **DLBCL**
3. What age cutoff has been used in prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma?
4. Autologous stem cell transplantation can cure relapsed diffuse large B-cell lymphoma and relapsed Hodgkin lymphoma.



Diapositiva 48

¿Cuál es el límite de edad que se ha usado en los modelos de pronóstico para el linfoma difuso de linfocitos B grandes y el linfoma folicular?

Post-lecture Questions

1. Most patients with Hodgkin lymphoma can be cured with standard therapy. **True**
2. What is the most common histological subtype of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma? **DLBCL**
3. What age cutoff has been used in prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma?
4. Autologous stem cell transplantation can cure relapsed diffuse large B-cell lymphoma and relapsed Hodgkin lymphoma.



Diapositiva 49

Tanto el Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular, o FLIPI, como el Índice Pronóstico Internacional, el IPI, indican una edad de más de 60 años como límite de edad para los pacientes con riesgo desfavorable.

Post-lecture Questions

1. Most patients with Hodgkin lymphoma can be cured with standard therapy. **True**
2. What is the most common histological subtype of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma? **DLBCL**
3. What age cutoff has been used in prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma? **Age 60 years**
4. Autologous stem cell transplantation can cure relapsed diffuse large B-cell lymphoma and relapsed Hodgkin lymphoma.



Diapositiva 50

¿Pueden los trasplantes autólogos de células madres curar el linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante y el linfoma de Hodgkin recidivante?

Post-lecture Questions

1. Most patients with Hodgkin lymphoma can be cured with standard therapy. **True**
2. What is the most common histological subtype of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma? **DLBCL**
3. What age cutoff has been used in prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma? **Age 60 years**
4. Autologous stem cell transplantation can cure relapsed diffuse large B-cell lymphoma and relapsed Hodgkin lymphoma.



Diapositiva 51

Como han aprendido en esta exposición, esto es verdad. Los trasplantes de células madres pueden curar tanto el linfoma difuso de linfocitos B grandes como el linfoma de Hodgkin recidivantes en la primera recaída.

Espero que esta exposición les haya dado conocimientos un poco más amplios sobre los linfomas y los cánceres linfoides y que les despierte el interés en el trasplante de células madres y su papel en el tratamiento de estas enfermedades. Gracias por su atención.

Post-lecture Questions

1. Most patients with Hodgkin lymphoma can be cured with standard therapy. **True**
2. What is the most common histological subtype of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma? **DLBCL**
3. What age cutoff has been used in prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma? **Age 60 years**
4. Autologous stem cell transplantation can cure relapsed diffuse large B-cell lymphoma and relapsed Hodgkin lymphoma. **True**

