

III Jornada d'Atenció Compartida en Oncologia i Hematologia

Àrea Integral de Salut Barcelona Esquerra

Diagnòstic i maneig de les síndromes limfoproliferatives cròniques

Julio Delgado
Especialista Sènior, Servei d'Hematologia
Barcelona, 21 de Març de 2014

¿Qué es un síndrome linfoproliferativo (linfoma)?

- Neoplasia, **siempre maligna**, que se origina en un linfocito, sea del tipo que sea.
- Las características clínicas dependen:
 - El tipo de linfocito (B, T o NK).
 - El estadio madurativo en el que esté en el momento de la transformación maligna (clasificación histológica -> la biopsia es **imprescindible**).
- La diferencia entre algunos tipos de linfomas y las leucemias linfoides es a veces muy sutil.

Table 1. WHO 2008: the mature B-cell neoplasms.

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable
*Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma**
*Hairy cell leukemia-variant**
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Heavy chain diseases
Alpha heavy chain disease
Gamma heavy chain disease
Mu heavy chain disease
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extraosseous plasmacytoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL)
Pediatric type nodal MZL
Follicular lymphoma
Pediatric type follicular lymphoma
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified
T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
DLBCL associated with chronic inflammation
Epstein-Barr virus (EBV)⁺ DLBCL of the elderly
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
Primary cutaneous DLBCL, leg type
ALK⁺ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

Hodgkin Lymphoma

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

Table 2. WHO 2008: the mature T-cell and NK-cell neoplasms.

T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells*
Aggressive NK cell leukemia
Systemic EBV⁺ T-cell lymphoproliferative disease of childhood (associated with chronic active EBV infection)
Hydroa vacciniforme-like lymphoma
Adult T-cell leukemia/ lymphoma
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorder
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
*Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ cytotoxic T-cell lymphoma**
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
*Primary cutaneous small/medium CD4⁺ T-cell lymphoma**
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK⁺
Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK⁻

Clasificación “práctica” de los linfomas

- En la práctica clínica, los distintos subtipos de linfomas se pueden dividir en:
 - Indolentes = crónico (asintomático), pero incurable.
 - Agresivos = agudo (sintomático), pero curable.
 - Muy agresivos = crecen en horas o días (muy sintomático), también curable si se superan las primeras horas/días.

Estadía de los linfomas (Ann Arbor)

- **Estadio I:** Una única región ganglionar o extraganglionar.
- **Estadio II:** Dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma \pm una región extraganglionar por contiguidad.
- **Estadio III:** Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma \pm una región extraganglionar por contiguidad.
- **Estadio IV:** Afectación difusa o diseminada de una o más regiones extraganglionares (p.e. médula ósea o hígado).

Síntomas B: fiebre, sudación profusa o pérdida de peso ($>10\%$ en 6 meses).

No confundir

el **diagnóstico-grado histológico** (que refleja la agresividad de la enfermedad)

con el **estadio clínico** (que refleja la extensión de la misma).

Linfoma difuso de células grandes B (agresivo)

- El paciente va a **urgencias** porque se encuentra mal.
- Paciente frecuentemente **sintomático** al diagnóstico.
- Puede estar localizado (relativamente frecuente).
- **Peor pronóstico** si se deja a su libre evolución, pero **curable** en un 40% de casos.
- Se tratan siempre, y el tratamiento es **relativamente urgente**.

Tratamiento del LDCGB (agresivo)

- Localizado: Poca quimioterapia, seguida de radioterapia.
- Avanzado: Mucha quimioterapia.
- Recaída: Más quimioterapia todavía, seguida de trasplante autólogo.

SIEMPRE tratamiento sistémico (quimioterapia), aunque sólo tenga un ganglio afecto, incluso si se lo ha quitado el cirujano.

Linfoma folicular (indolente)

- El paciente va al **médico de cabecera** porque le ha salido un **bulto**, o porque hay una **alteración del hemograma**.
- Paciente frecuentemente **asintomático** al diagnóstico.
- Estadio **avanzado** al diagnóstico (85-90% de los casos), con frecuente afectación medular. Muy raros los casos localizados.
- **Buen pronóstico** dejado a su libre evolución, pero **incurable**.
- Se tratan sólo en determinadas situaciones.

Tratamiento del linfoma folicular (indolente)

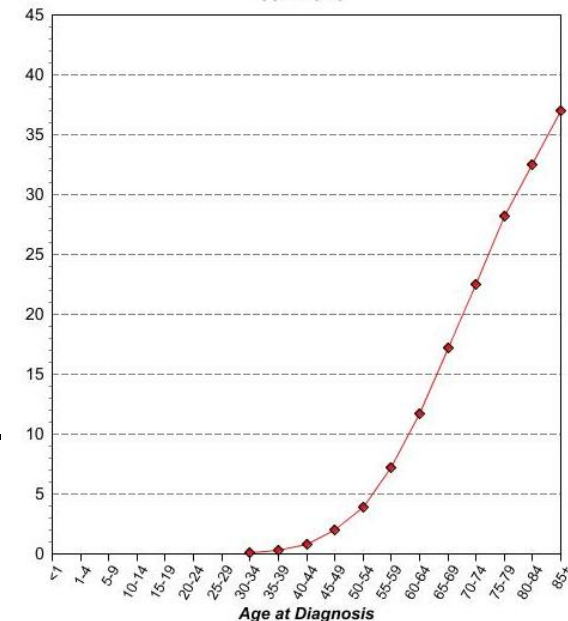
- Localizado (infrecuente): Radioterapia (anticuerpos monoclonales?).
- Avanzado:
 - Asintomático: **Observación** ya que no lo vamos a curar, mejor no provocarle efectos secundarios con el tratamiento
 - Sintomático: Quimioterapia.
- Recaída: Múltiples opciones.

¿Qué me hace sospechar que el paciente tiene un síndrome linfoproliferativo agresivo?

- Presencia de síntomas.
- Crecimiento rápido de las adenopatías.
- Cambios bruscos en el hemograma.
- Anomalías bioquímicas relevantes (transaminasas, función renal, **LDH, calcio, urato**).
- Síntomas compresivos: edema en un miembro, hidronefrosis, obstrucción biliar, obstrucción intestinal.

Y entonces, ¿qué pasa con la leucemia linfática crónica?

- Es un síndrome linfoproliferativo crónico (o linfoma **indolente**) -> el más frecuente de todos.
- Exige la presencia de linfocitosis (leucemia!) que dure al menos 3 meses.
- Como otras leucemias:
 - Nunca está localizada.
 - No requiere histología para su diagnóstico.
- Enfermedad “racista”, “machista” y “gerontocida”.



¿Por qué los hematólogos siempre hablamos en valores absolutos?

**Paciente A, remitido por
linfocitosis:**

Hb: 145 g/L.

Leu: $4 \times 10^9/L$ (Neu 10%, **Linf 80%**,
Mono 10%).

Plaq: $250 \times 10^9/L$.



Neu $0.4 \times 10^9/L$; Linf $3.2 \times 10^9/L$



NEUTROPENIA

**Paciente B, remitido por
linfocitosis:**

Hb: 145 g/L.

Leu: $16 \times 10^9/L$ (Neu 10%, **Linf 80%**,
Mono 10%).

Plaq: $250 \times 10^9/L$.

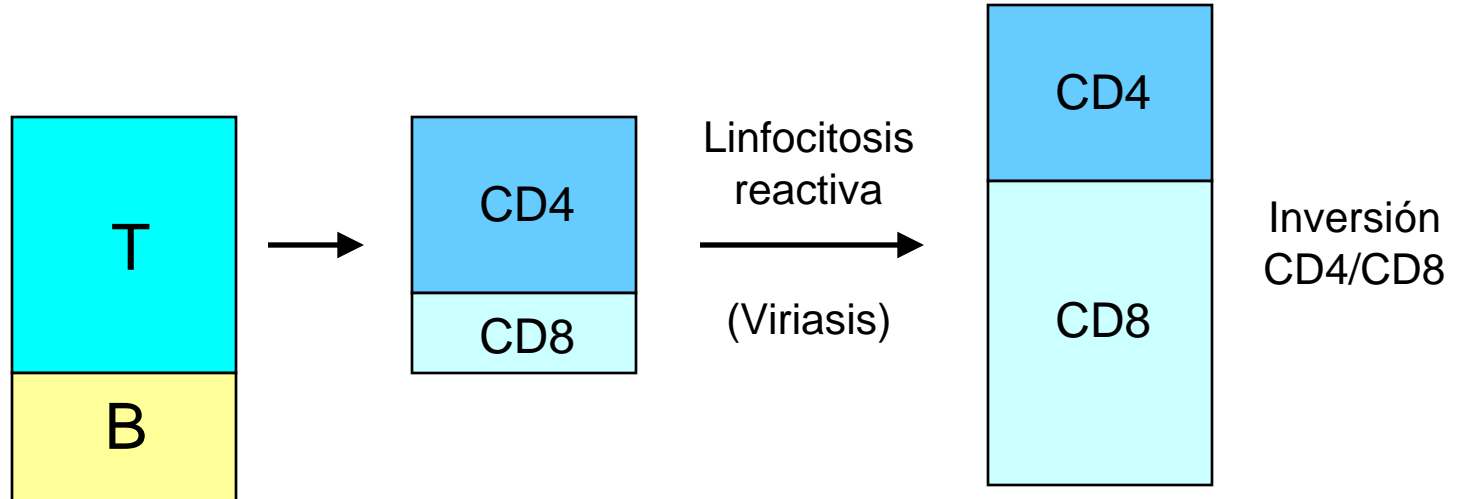


Neu $1.6 \times 10^9/L$; Linf $12.8 \times 10^9/L$



LINFOCITOSIS

Hablemos de linfocitos (I)



Hablemos de linfocitos (II)

- Las linfocitosis reactivas son T (inversión cociente CD4/CD8).
- Los síndromes linfoproliferativos T son muy raros.
- Los síndromes linfoproliferativos T CD8+ son todavía más raros.
- En niños, las linfocitosis reactivas son frecuentes, en adultos no tanto.
- Corolario:
 - Las linfocitosis T son raras, y casi siempre reactivas (¡paciencia!).
 - Las linfocitosis B son casi siempre malignas.

Generalidades de la LLC

- La gran mayoría se diagnostican por casualidad.
- La gran mayoría se diagnostican en estadio A (Binet) o 0 (Rai) -> <5% necesitan tratamiento en el momento del diagnóstico.
- Dado que la edad mediana al diagnóstico son 72 años:
 - Aproximadamente un 40% de los pacientes no se tratan **NUNCA**.
 - Los tratamientos son muy poco intensivos en la mayoría de los pacientes.

Estadíaaje de la LLC (Binet)

- **Estadio A:** Linfocitosis + menos de 3 regiones ganglionares (cuello, axilas, ingles, hígado y bazo) en la exploración física.
- **Estadio B:** Linfocitosis + 3 o más regiones ganglionares en la exploración física.
- **Estadio C:** Linfocitosis + anemia ($Hb < 100 \text{ g/L}$) y/o trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$).

Indicaciones de tratamiento en LLC

- Aparición o empeoramiento de anemia y/o trombocitopenia.
- Esplenomegalia sintomática, de gran tamaño o progresiva.
- Adenopatías sintomáticas, de gran tamaño o progresivas.
- Linfocitosis progresiva (LDT < 6 meses).
- AHAI o PTI refractarias a esteroides.
- Síntomas B.

¿Cuándo he de preocuparme por mi paciente con LLC (o con cualquier linfoma indolente)?

- En general, cuando tiene síntomas.
- Más concretamente:
 - Anemia -> síndrome anémico.
 - Trombocitopenia -> síndrome hemorrágico.
 - Adenopatías que provocan dolor o compresión de estructuras vecinas.
 - Esplenomegalia que provoca dolor o trastornos de la alimentación.
 - Pérdida de peso, sudación exagerada

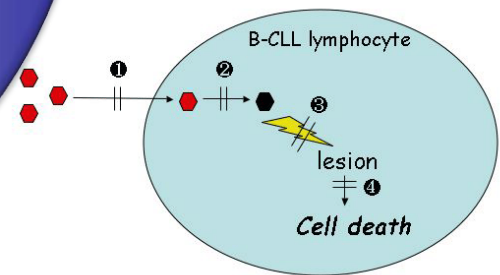
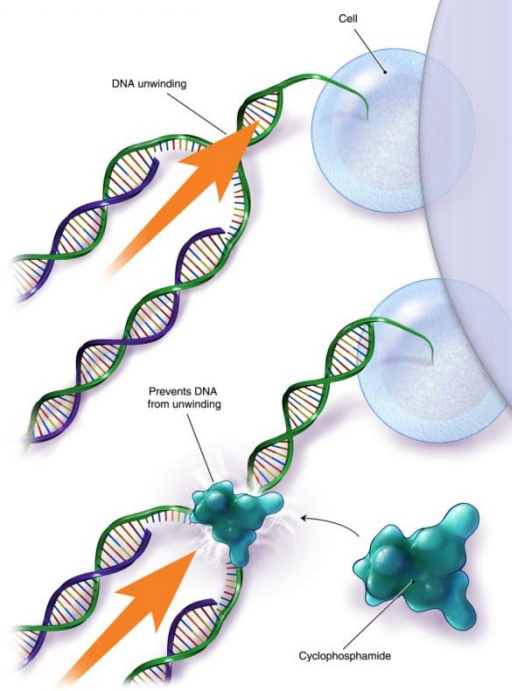
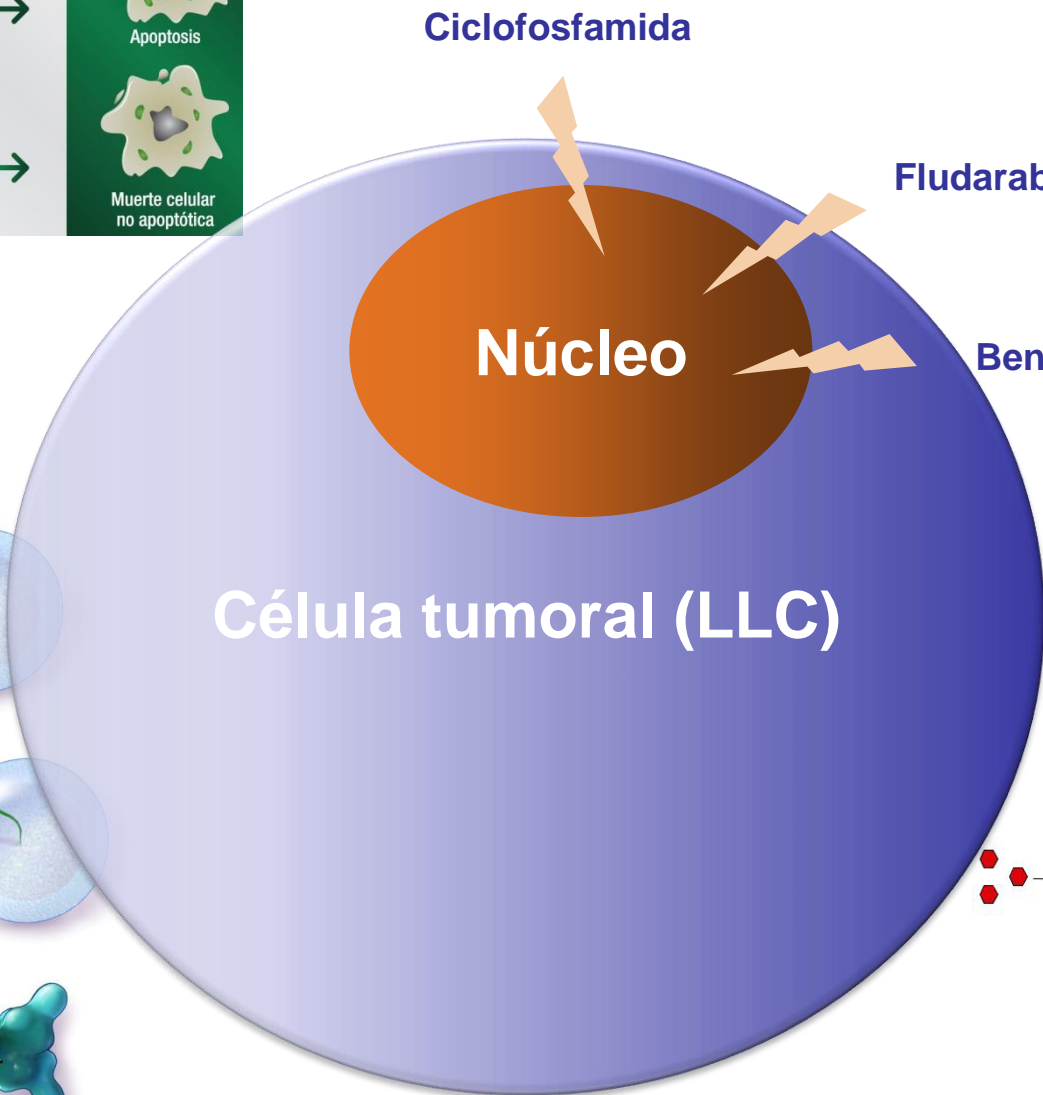
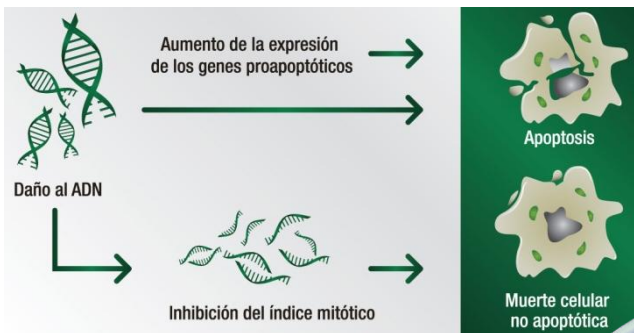
¿Cuándo **NO** he de preocuparme por mi paciente con LLC (o con cualquier linfoma indolente)?

- En general, cuando **NO** tiene síntomas.
- Más concretamente:
 - Cuando suben los linfocitos.
 - Cuando aparece un ganglio nuevo que no produce síntomas.
 - Cuando aumenta el tamaño del bazo, pero no le provoca síntomas.

Complicaciones frecuentes de los pacientes con LLC

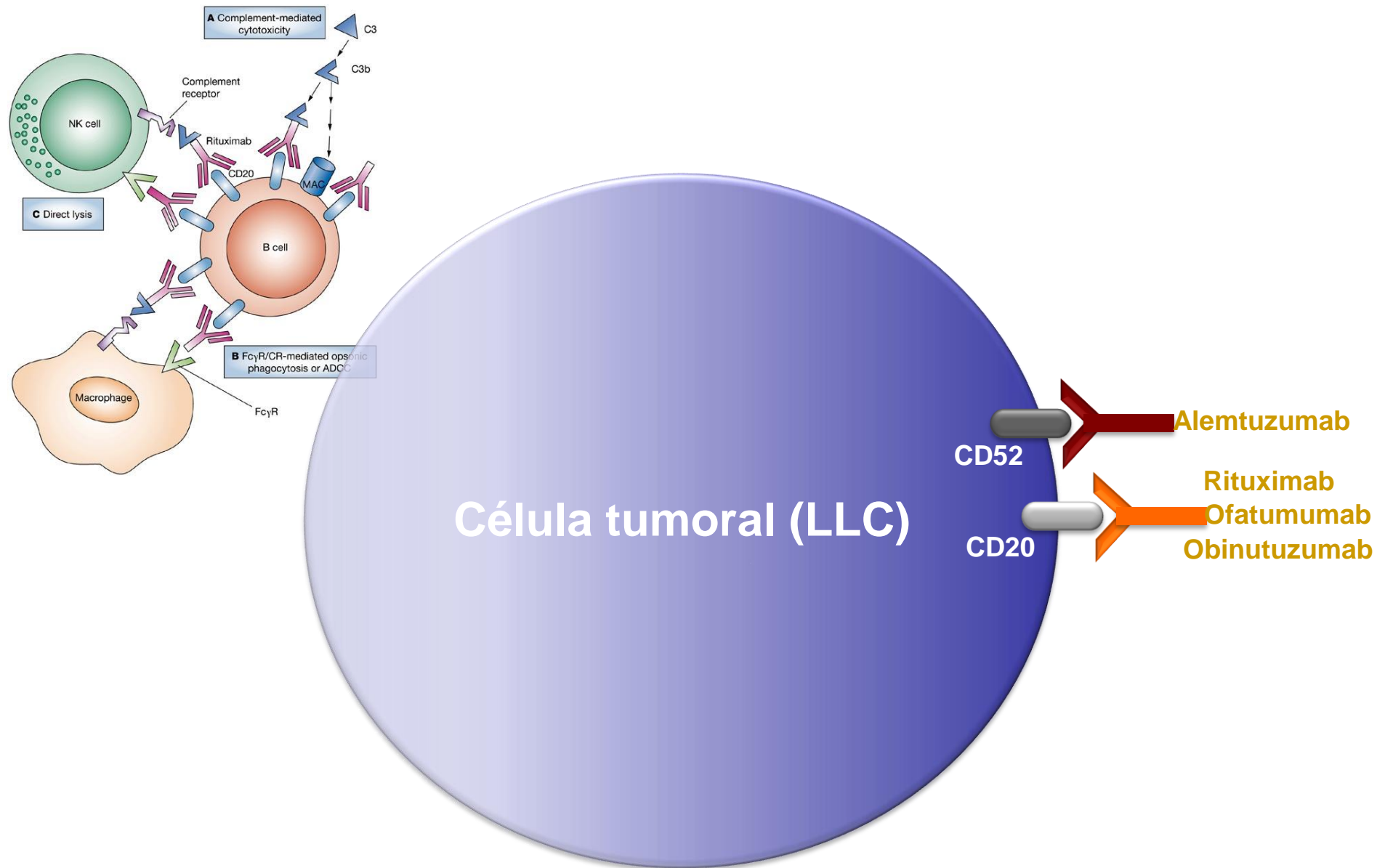
- Hipogammaglobulinemia, incluso en los que no han hecho tratamiento nunca -> infecciones bacterianas -> IGIV.
- Otros tipos de inmunodeficiencia, habitualmente los que sí han hecho tratamiento recientemente -> infecciones herpéticas, fúngicas, atípicas.
- Citopenias inmunes (anemia o trombocitopenia) -> sospechar ante anemia o trombocitopenia bruscas.
- Segundas neoplasias

Leucemia linfática crónica: Tratamiento convencional

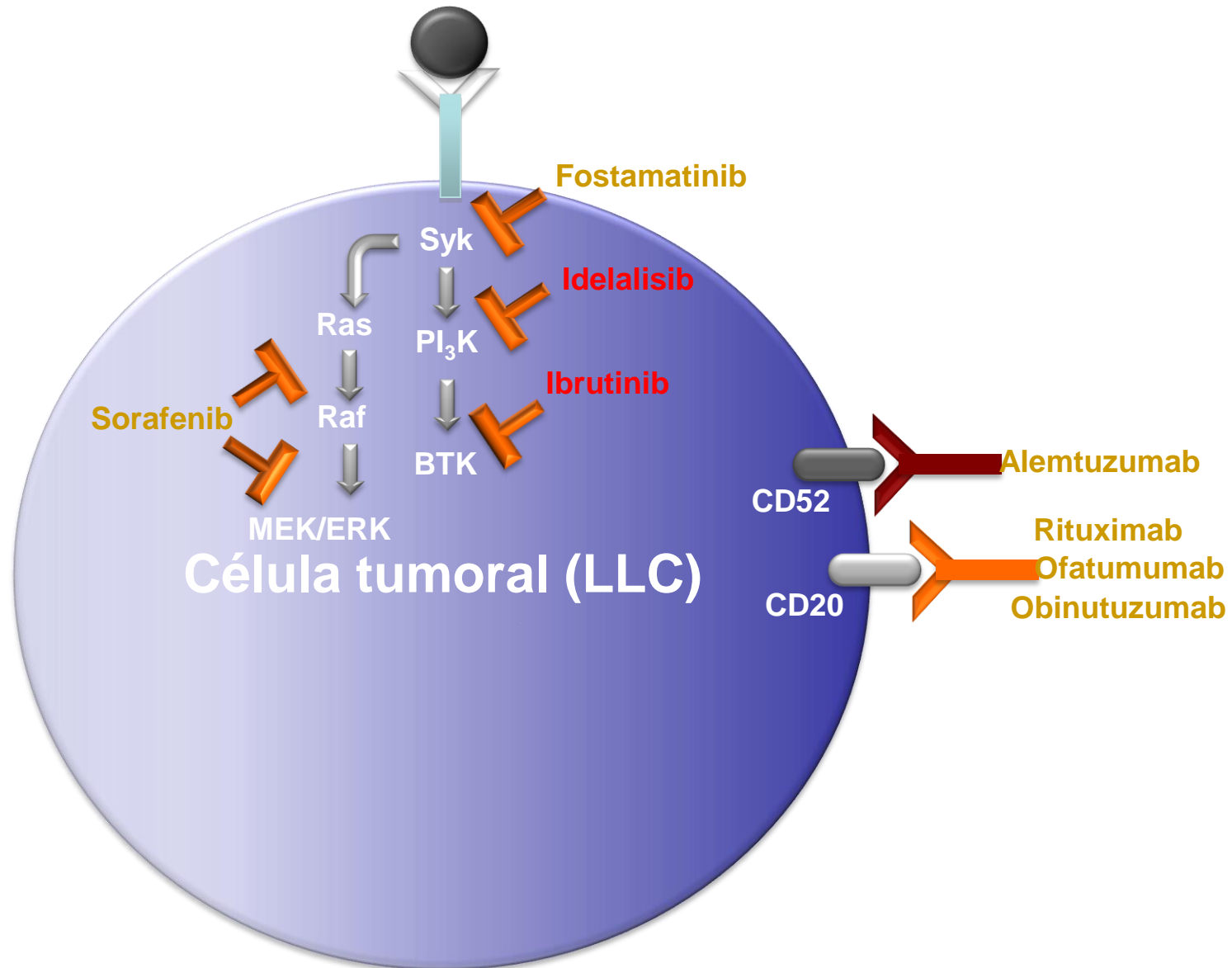


● = inactive drug ● = active drug

Leucemia linfática crónica: Anticuerpos monoclonales



Leucemia linfática crónica: El tratamiento del futuro



Leucemia linfática crónica: Ibrutinib

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

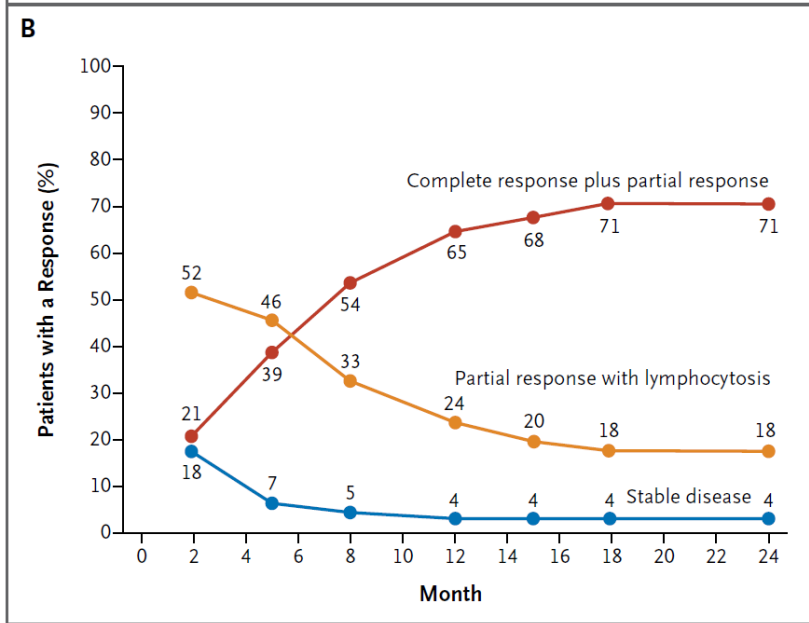
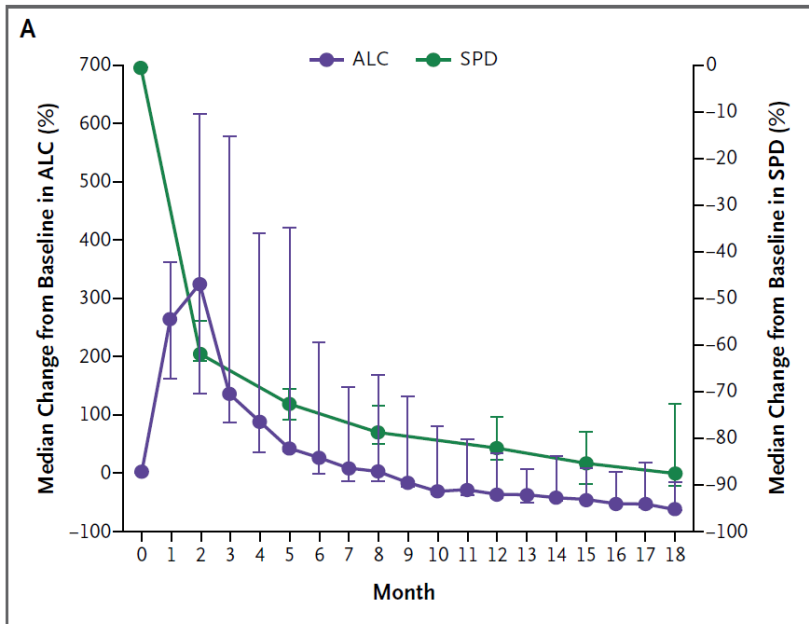
John C. Byrd, M.D., Richard R. Furman, M.D., Steven E. Coutre, M.D., Ian W. Flinn, M.D., Ph.D., Jan A. Burger, M.D., Ph.D., Kristie A. Blum, M.D., Barbara Grant, M.D., Jeff P. Sharman, M.D., Morton Coleman, M.D., William G. Wierda, M.D., Ph.D., Jeffrey A. Jones, M.D., M.P.H., Weiqiang Zhao, M.D., Ph.D., Nyla A. Heerema, Ph.D., Amy J. Johnson, Ph.D., Juthamas Sukbuntherng, Ph.D., Betty Y. Chang, Ph.D., Fong Clow, Sc.D., Eric Hedrick, M.D., Joseph J. Buggy, Ph.D., Danelle F. James, M.D., and Susan O'Brien, M.D.



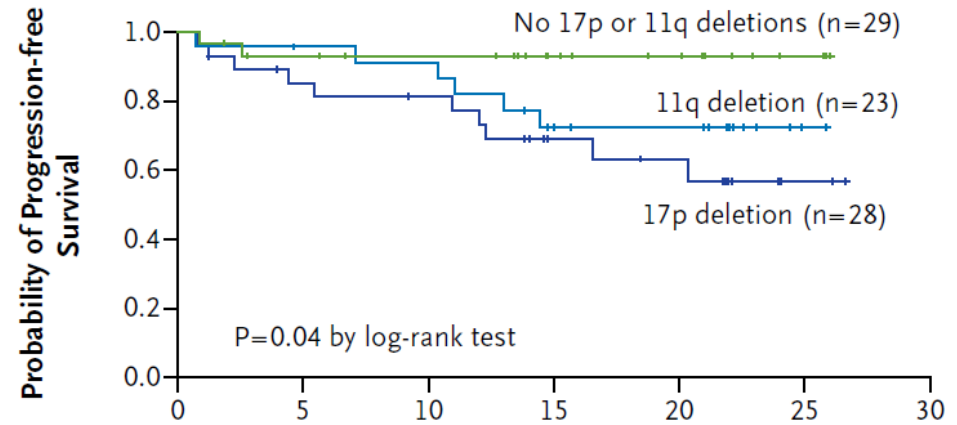
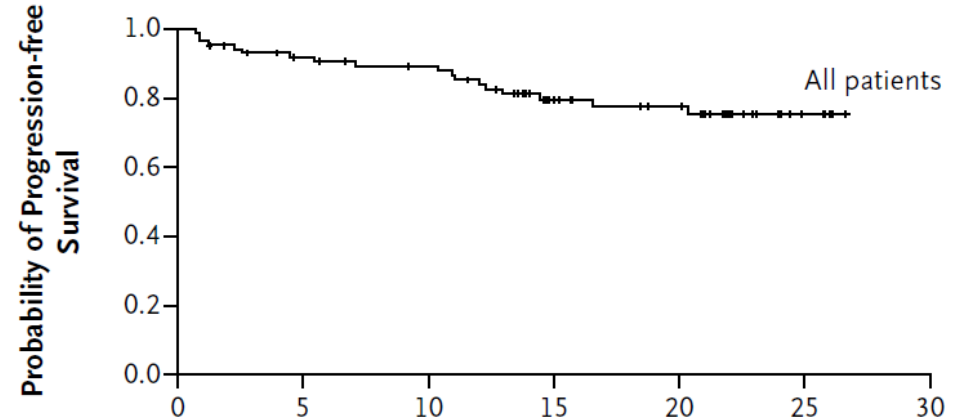
Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial

Susan O'Brien, Richard R Furman, Steven E Coutre, Jeff P Sharman, Jan A Burger, Kristie A Blum, Barbara Grant, Donald A Richards, Morton Coleman, William G Wierda, Jeffrey A Jones, Weiqiang Zhao, Nyla A Heerema, Amy J Johnson, Raquel Izumi, Ahmed Hamdy, Betty Y Chang, Thorsten Graef, Fong Clow, Joseph J Buggy, Danelle F James, John C Byrd

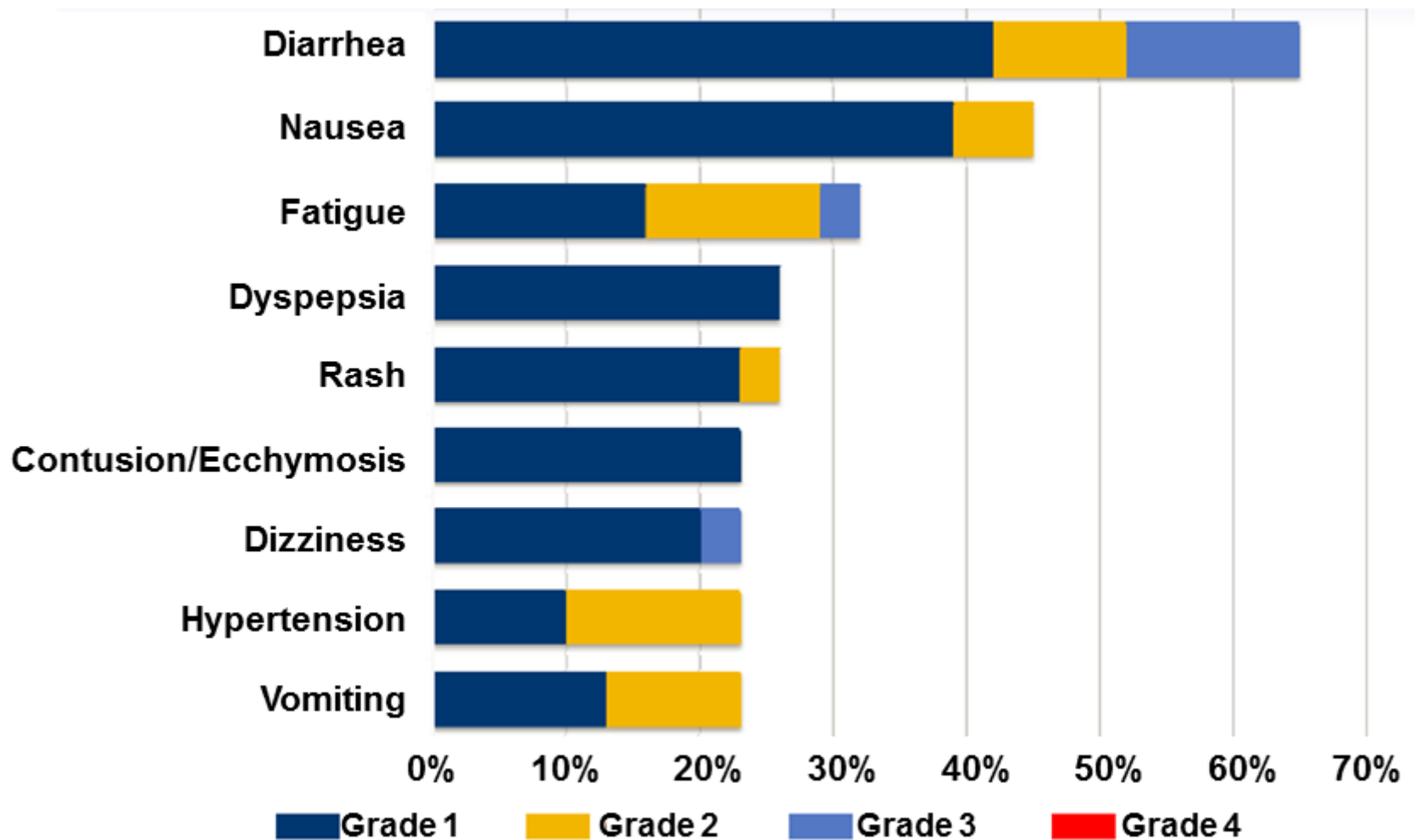
Leucemia linfática crónica: Ibrutinib



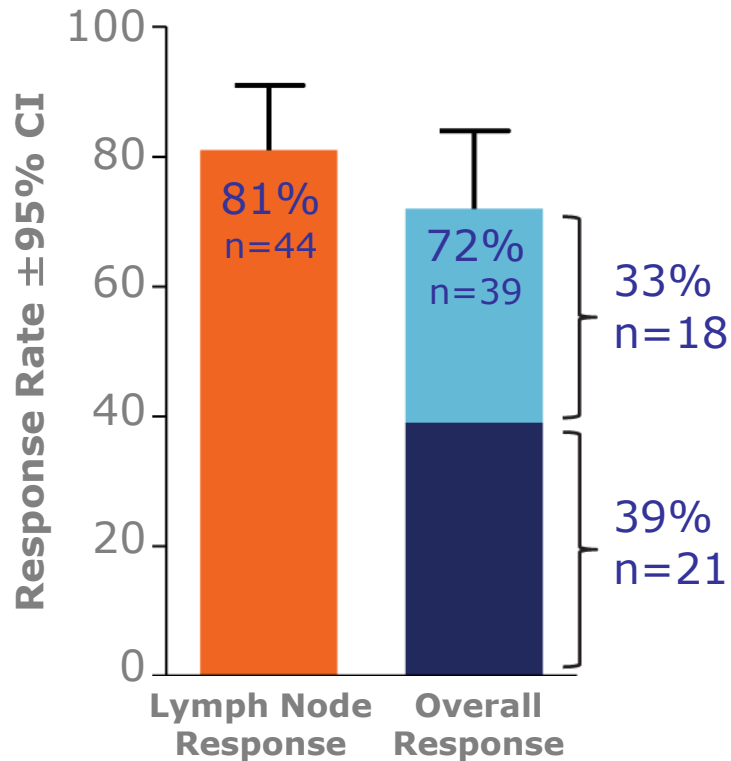
A Progression-free survival



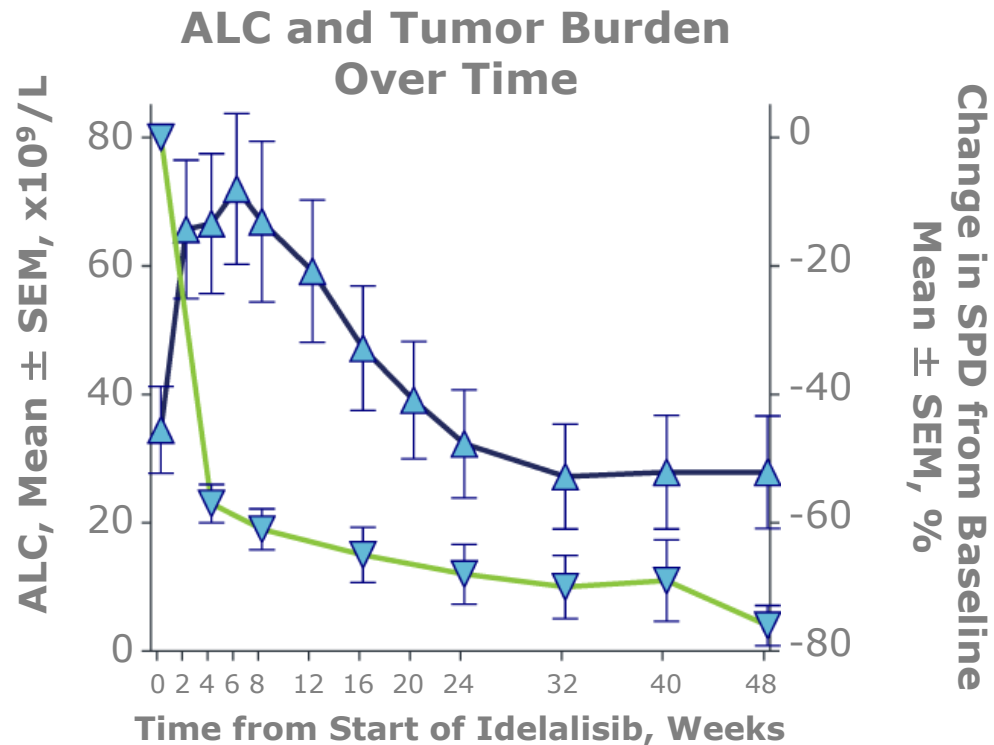
Leucemia linfática crónica: Ibrutinib



Leucemia linfática crónica: Idelalisib



- Decrease by $\geq 50\%$ of nodal SPD
- PR with lymphocytosis (Cheson 2012)
- PR by IWCLL criteria (Hallek 2008)



- ▲ ALC (N=54)
- ▼ SPD (N=51)

Leucemia linfática crónica: Idelalisib

Event (n = 54)	Any grade	Grade ≥ 3
Fatigue	31.5%	1.9%
Diarrhea	29.6%	5.6%
Pyrexia	29.6%	3.7%
Pneumonia	20.4%	18.5%
Neutropenic fever	11.1%	11.1%
Vomiting	11.1%	1.9%
Increased AST*	24.1%	1.9%
Increased ALT*	18.5%	1.9%

* In total, 15 patients experienced elevated transaminases.

- Serious AEs included cellulitis (6%), colitis (6%), bronchitis (4%), infection (4%) and sepsis (4%).

Conclusiones

- La mayoría de las linfocitosis persistentes en adultos son malignas.
- La mayoría de los síndromes linfoproliferativos que se presentan con linfocitosis son indolentes.
- Si el paciente está asintomático, no tiene anemia y/o trombocitopenia, la bioquímica general está OK -> no hace falta correr.
- La LLC es una excepción, porque no hace falta biopsia tisular (¡¡¡pero el resto sí!!!).
- El tratamiento de la enfermedad está a punto de sufrir una auténtica **REVOLUCIÓN**.