

## HEMOPATIAS MALIGNAS

### LINFOMAS

#### CONSIDERACIONES GENERALES

Toda adenopatía sin justificación regional, cualquiera sea la región donde se presente, de más de tres semanas de evolución, estable o en progresión, es indicación de biopsia quirúrgica.

El material ganglionar obtenido, deberá ser remitido al patólogo en forma inmediata, sin fijar y sin seccionar.

- **LINFOMA HODGKIN**

#### ANATOMIA PATOLOGICA

Las secciones histológicas del ganglio linfático son estudiadas con técnicas de rutina (hematoxilina-eosina), dividiéndose los linfomas de Hodgkin, de acuerdo a la clasificación REAL y de la Organización Mundial de la Salud (WHO), en las siguientes variantes:

- **Predominio linfocítico nodular**
- **Hodgkin clásico**
  - **Esclerosis nodular**
  - **Celularidad mixta**
  - **Rico en linfocitos**
  - **Depleción linfocitaria**

El diagnóstico del linfoma Hodgkin se basa en la identificación de las células de Reed-Sternberg y sus variantes, las cuales están acompañadas por linfocitos pequeños en diferentes proporciones.

Se considera que hay un grupo inclasificable donde se encuentran aquellos casos que no cumplen con los requisitos para su subclasificación. En estos casos, y en aquellos en los que debe hacerse diagnóstico diferencial con otras patologías, son de utilidad las técnicas de inmunomarcación para definir fenotipo.

- Las células neoplásicas del predominio linfocitario nodular son CD 45 +, CD 20 +, CD 30 – y CD 15 –

- Las células neoplásicas en todas las variantes de la forma clásica son CD 15 +, CD 30+, CD 45 – y CD 20 -. En estas variantes la mayoría de los linfocitos acompañantes son CD 45 +, CD 45 RO+, CD 3 + y CD 4 +.

#### ESTADIFICACION DEL LINFOMA HODGKIN

**a. Historia clínica completa.** Interrogar sobre presencia de síntomas B y prurito. Estado funcional (P.S.) (ANEXO A). Información detallada de los tamaños y localizaciones de las masas tumorales.

**b. Biopsia de un ganglio o de un grupo ganglionar patológico**

- Elección del ganglio a biopsiar (adenopatía más representativa dentro un conglomerado ganglionar, ganglio no punzado previamente, evitar biopsia de adenopatías inguinales).

- Estudio histopatológico

- Estudio inmunopatológico que incluya CD 45, CD 19, CD 15, CD 30.

- Clasificación de acuerdo a clasificación REAL y clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO)

- Predominio linfocitario (Nodular o difuso)
- Linfoma Hodgkin clásico
  - Esclerosis nodular (Tipos 1, 2 y 3)

- Celularidad mixta
- Rico en linfocitos
- Depleción linfocitaria

### **c. Laboratorio**

Hemograma completo con recuento de plaquetas, eritrosedimentación (VSG), glucemia, uremia, uricemia, creatinemia, hepatograma, proteinograma electroforético, LDH, beta 2 microglobulina. Estudio de coagulación: KPTT, Quick. Ionograma plasmático, calcemia, fosfatemia. Examen de orina con sedimento. Serologías: HIV, hepatitis B y C, Epstein Barr. Examen parasitológico (para pacientes provenientes de área rural).

### **d. Punción aspirativa de medula ósea (PAMO) y punción biopsia de medula ósea (PBMO)**

- Se realizará en pacientes en estadio > de II o en pacientes con síntomas.
- Bilateral cuando exista fuerte sospecha de compromiso de MO (estadio IV, fosfatasa alcalina elevada)

### **e. Rx de tórax**

**f. TAC de tórax, abdomen y pelvis** (con y sin contraste)

**g. Fracción de eyección ventricular (fev) radioisotópica en reposo**

**h. Centellograma corporal total con galio 67 (10 milicurios) y spect**

- De ser posible se realizará en todos los pacientes.
- No dejará de efectuarse en los pacientes con masa abultada\* (por el mayor riesgo de masa residual post-tratamiento)

**i.** Todos aquellos otros estudios complementarios que se consideren necesarios de acuerdo a sospecha clínica.

**j. Criopreservación de espermatozoides:** previa al inicio de la quimioterapia (QT), en aquellos pacientes que desean asegurar sus posibilidades de procreación.

\* Se considera gran masa mediastinal la que mide más de 1/3 del diámetro mayor del tórax (medido en el borde inferior del tórax).

## **CLASIFICACION EN ESTADIOS (COTSWOLDS) - LINFOMAS HODGKIN**

### **ESTADIO I**

Compromiso de un solo grupo ganglionar o una sola estructura linfóide (I) o compromiso localizado de un sólo órgano extralinfático (I E)

### **ESTADIO II**

Compromiso de dos o más grupos ganglionares en uno de los lados del diafragma, o compromiso localizado de un órgano extralinfático único junto con sus ganglios regionales, con o sin compromiso de otras regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II E)

Los hilios pulmonares se consideran separadamente del mediastino.

Se indica con un sufijo en números arábigos la cantidad de áreas comprometidas.

### **ESTADIO III**

Compromiso de grupos ganglionares en ambos lados del diafragma, lo cual puede estar acompañado del compromiso localizado de un órgano extralinfático asociado (III E), o del bazo (III S) o de ambos (III ES).

**III 1:** (con o sin compromiso del bazo) ganglios celíacos, portales o del hilio esplénico.

**III 2:** con compromiso de ganglios para-aórticos e ilíacos.

## ESTADIO IV

Compromiso diseminado (multifocal), de uno o más sitios extraganglionares, con o sin ganglios asociados comprometidos, o compromiso extralinfático aislado con compromiso ganglionar no regional.

**A:** asintomáticos

**B:** Fiebre > de 38 grados, sudoración nocturna, pérdida de peso > del 10 % del peso corporal en los últimos 6 meses.

**E:** compromiso por contiguidad

**X:** enfermedad abultada.

El compromiso hepático se define por hepatomegalia + fosfatasa alcalina alta en dos hepatogramas, o por hígado anormal en un estudio de imágenes + un hepatograma anormal.

Se considera estructura ganglionar a las siguientes: ganglios, anillo de Waldeyer, bazo, apéndice, timo, placas de Peyer.

## TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN

La elección del protocolo de tratamiento se basa en el estadio y en la presencia de factores pronósticos, de acuerdo a protocolo BALG de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH).

Para pacientes menores de 60 años se sugiere:

### • Estadios I y II a - Sin factores de mal pronóstico

1. A.B.V.D. x 4 ciclos (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina)
2. Radioterapia (RT) en campos comprometidos, 3000 a 3600 cgy en 3 a 4 semanas.

### Factores de mal pronóstico:

- más de dos sitios de compromiso ganglionar
- compromiso hilar pulmonar
- compromiso de mediastino posterior e inferior
- masa abultada
- compromiso extenso del bazo
- VSG > de 70 mm
- HIV +
- Albúmina < de 3.5 gramos %

En la variedad histológica de predominio linfocitario recientemente se ha sugerido el tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD 20.

### • Estadios I y IIa con factores de mal pronóstico, estadios I y IIb (no incluye a estadio IIb<sub>x</sub>)

1. A.B.V.D. x 6 ciclos
2. RT en los sitios de gran masa inicial o en enfermedad residual
  - 3000 a 3600 cgy si no quedó enfermedad macroscópica luego de la QT
  - 3600 a 4000 cgy si quedó enfermedad macroscópica luego de la QT.

### estadios II b<sub>x</sub>, III y IV

1. BEACOPP x 8 ciclos (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona).

Los dos primeros ciclos corresponden a BEACOPP "reforzado" (dosis más altas de ciclofosfamida, etopósido y doxorrubicina), seguido de 6 ciclos de BEACOPP "basal".

Según criterio del médico tratante, cuando exista mal estado funcional (PS), el esquema BEACOPP podrá ser reemplazado por otros esquemas: ABVD, COPP/ABV híbrido (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina, bleomicina, vinblastina).

En pacientes mayores de 70 años, se evaluará individualmente el uso de esquemas tipo ABVD, o de esquemas que no incluyan bleomicina, a fin de minimizar los riesgos de toxicidad pulmonar.

### **Evaluación intra-tratamiento y post-tratamiento.**

Siguiendo el protocolo del BALG de la SAH.

- a. Hemograma antes de cada ciclo de QT
- b. Hemograma semanal durante el tratamiento radiante
- c. Reevaluación de laboratorio y de imágenes igual a la inicial: al promediar y al completar el tratamiento.
- d. Toda masa residual será evaluada con centellograma con Galio 67 con Spect, y de ser posible, con resonancia magnética nuclear (RMN). La conducta de acuerdo a los resultados es la siguiente:
  - Galio negativo y RMN negativa: no enfermedad residual
  - Galio positivo y RMN positiva: enfermedad residual
  - Discordancia: Se considerará la posibilidad de exploración anatomopatológica para diagnóstico diferencial

### **Tratamiento del linfoma hodgkin en recaída**

Los pacientes con linfoma Hodgkin en recaída o refractarios a los esquemas de QT de primera línea serán considerados para QT de rescate.

En los casos en los que se demuestre quimiosensibilidad se considerará la consolidación con QT en altas dosis seguida de infusión de células progenitoras de sangre periférica y/o médula ósea (transplante autólogo de MO o TAMO).

Los esquemas de QT de rescate incluyen:

- ESHAP (etopósido, corticoides, altas dosis de citosina arabinósido, cisplatino)
- Mini BEAM (BCNU, etopósido, citosina arabinósido, melfalán)
- MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrona, etopósido), MIZE (mesna, ifosfamida, idarrubicina, etopósido) o MIDE (mesna, ifosfamida, corticoides, etopósido)
- ICE (idarrubicina, citosina arabinósido, etopósido)

En pacientes jóvenes, con donante familiar histoiéntico y con enfermedad de Hodgkin refractaria o en recaída temprana, se considerará la posibilidad de transplante alogénico de MO, en sus variantes convencional (mieloablativa) y no mieloablativa (minitransplante)

### **• LINFOMAS NO HODGKIN**

### **ANATOMIA PATOLOGICA. INMUNOPATOLOGIA**

La clasificación anatomopatológica de los linfomas no Hodgkin utilizada actualmente es la clasificación R.E.A.L (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) de 1994 (Tabla 1.2), y sus modificaciones de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO) de 1999.

### **CLASIFICACION R.E.A.L. - LINFOMAS B**

**a. Neoplasias de precursores B:** Linfoma linfoblástico B

**b. Neoplasias de células B periféricas**

1. Leucemia linfática crónica B, leucemia prolinfocítica B  
Linfoma linfocítico de pequeñas células
2. Linfoma linfoplasmacítico / Inmunocitoma
3. Linfoma del manto

4. Linfomas foliculares. Grado I (pequeñas células), Grado II (mixto), Grado III (grandes células)
5. Linfoma de la zona marginal B  
Extraganglionar: Linfoma del MALT  
Ganglionar: Linfoma B monocitoide
6. Linfoma marginal del bazo (con o sin linfocitos vellosos)
7. Leucemia de células vellosas
8. Plasmocitoma / mieloma
9. Linfoma difuso a células grandes  
Subtipo: difuso a células grandes con esclerosis, primario de mediastino (tímico)
10. Linfoma de Burkitt

## LINFOMAS T y NK

### a. Linfoma de células T precursoras

linfoma linfoblástico T

### b. Linfoma de células T periféricas y neoplasias de células nk

1. Leucemia linfática crónica T y leucemia prolinfocítica T
2. Leucemia de células grandes granulares T y NK
3. Micosis fungoide / Síndrome de Sezary
4. Linfoma T periférico no especificado: entidades provisionales
5. Entidades específicas:
  - Linfoma angioinmunoblástico
  - Linfoma angiocéntrico
  - Linfoma intestinal con o sin enteropatía
6. Linfoma hepatoesplénico T Gamma-Delta
7. Linfoma paniculítico subcutáneo
8. Linfoma leucemia T del adulto (HTLV 1 +)
9. Linfoma anaplásico difuso a células T y nulo CD 30 +

Tabla Nº 1: Correlación entre la clasificación REAL y la de la Fórmula de Trabajo (WF)

CLASIFICACION R.E.A.L.	FORMULA DE TRABAJO (WF)
<b>LINFOMAS B</b>	<b>LINFOMAS</b>
<b>A. Neoplasias de precursores B:</b> Linfoma linfoblástico B	-----
<b>B. Neoplasias de celulas B perifericas</b>	-----
1. LLC B, leucemia prolinfocítica B Linfoma linfocítico de pequeñas células	1. L.M. cél. pequeñas linfocítico/LLC
2. Linfoma linfoplasmaítico / inmunocitoma	2. L.M. cél. pequeñas plasmocitoide
3. Linfoma del manto	3. L.M. difuso cel. pequeñas clivadas
4. Linfomas foliculares	4. Linfomas foliculares
• Grado I	* Células pequeñas
• Grado II	* Mixto
• Grado III	* Células grandes
5. Linfoma de la zona marginal B	5. Linfoma linfocítico cel. pequeñas
• Extraganglionar: Linfoma del MALT	
• Ganglionar: Linfoma B monocitoide	

6. Linfoma marginal del bazo (con o sin linfocitos vellosos) 7. Leucemia de células vellosas 8. Plasmocitoma / mieloma 9. Linfoma difuso a células grandes Subtipo: difuso a cél. grandes c/esclerosis, primario de mediastino (tímico) 10. Linfoma de Burkitt	6. Linfoma linfocítico cel. pequeñas 7. ----- 8. Plasmocitoma extramedular 9. L.difuso cel. gdes. clivadas y no clivadas Linf. difuso inmunoblástico Linf. difuso mixto 10. Linf. maligno cél. peq. no clivadas
<b>LINFOMAS T y NK</b>	
<b>A. Linfoma de células T precursoras</b> linfoma linfoblástico T	-----
<b>B. Linfoma de células T periféricas y neoplasias de células nk</b>	-----
1. LLC T y leucemia prolinfocítica T 2. Leucemia de células grandes granulares T y NK 3. Micosis fungoide / Síndrome de Sesary 4. Linfoma T periférico no especificado: entidades provisionales 5. Entidades específicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma angioinmunoblástico</li> <li>• Linfoma angiocéntrico</li> <li>• Linfoma intestinal con o sin enteropatía</li> </ul> 6. Linfoma hepatoesplénico T Gamma-Delta 7. Linfoma paniculítico subcutáneo 8. Linfoma leucemia T del adulto (HTLV 1 +) 9. Linfoma anaplásico difuso a células T y nulo CD 30 +	1. Linf. cel. peq. linfocítico 2. Linf. cel. peq. linfocítico 3. ----- 4. L.M. de cel. peq. clivadas 5. <ul style="list-style-type: none"> <li>* L.M. cel. peq. clivadas y mixto</li> <li>* L.M. cel. peq. clivadas y mixto</li> <li>* L.M. cel. grandes</li> </ul> 6. ----- 7. ----- 8. ----- 9. L.M. cel. grandes inmunoblástico

La aplicación de la clasificación REAL requiere de una batería de anticuerpos a fin de definir la estirpe celular y los diferentes estadios de maduración. Mediante dichos estudios inmunopatológicos se puede discriminar entre linfomas B y T, así como entre linfomas de células precursoras y de células maduras o periféricas.

Para obtener óptimos resultados en la inmunomarcación, el material debe ser correctamente fijado (Bouin, B5 o formol neutro).

En primer lugar se colorea un corte con hematoxilina-eosina para su clasificación histológica preliminar.

Posteriormente se procede a la elección de los antisueros correspondientes de acuerdo a los probables diagnósticos diferenciales, a fin de obtener el fenotipo inmunológico de la neoplasia.

El estudio inmunopatológico permite:

- Diagnóstico diferencial entre los linfomas centrofoliculares y ciertas entidades no neoplásicas como la hiperplasia folicular reactiva, mediante la investigación del bcl-2 (+ en linfomas nodulares y – en los procesos reactivos).

- Determinación de clonicidad para el diagnóstico de neoplasia linfoide. Para ello se investigan cadenas kappa y lambda en cortes incluidos en parafina o congelados. También se puede

determinar la expresión de cadenas livianas mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional o in situ.

- Diagnóstico diferencial de los subtipos de linfomas B de células pequeñas (LLC / linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma marginal, linfoma del manto), mediante una batería de marcadores: CD 5, CD 23, CD 10, CD 43, bcl-1

Tabla Nº 2 perfil inmunofenotípico de los procesos linfoproliferativos B.

### INMUNOFENOTIPO DE LAS NEOPLASIAS B

- **LLA-B / Linfoma de células b precursoras**

Tdt +, CD 19 +, CD 10 +/-, CD 22 +

- **LLC-B / Linfoma linfocítico de células pequeñas**

CD 20 +, Ig S +, Ig cito +, CD 5 +, CD 10 -, CD 23 +, CD 43 +, bcl 1 -

- **Linfoma del manto**

Ig S +, CD 5 +, CD 10 -, CD 23 -, bcl-1 +, CD 43 +

- **Linfoma centrolímbico**

CD 20 +, Ig S +, CD 5 -, CD 10 +, CD 43 -, CD 23 +, bcl-2 +, bcl 1 -

- **Linfoma marginal nodal**

Ig S +, Ig cito +/-, CD 5 -, CD 10 -, bcl 2 +, bcl 1 -

- **Linfoma de células grandes**

Ig S +, Ig cito +, CD 5 -, CD 10 +/-, bcl +/-, CD 20 +

- **Linfoma burkitt**

Ig S +, CD 5 -, CD 10 +, CD 20 +, CD 19 +

Tabla Nº 3: Inmunofenotipo de las diversas neoplasias T.

### INMUNOFENOTIPO DE LAS NEOPLASIAS T

- **LLA-T / Linfoma de células t precursoras**

CD 7 +, CD 3 +, CD 2 +, Tdt +, CD 56 +

- **Linfoma T periférico no especificado**

CD 45 RO +, CD 43 +

- **Linfoma T angioinmunoblástico**

CD 3 +, CD 7 +, CD 4 +

- **Linfoma anaplásico a células grandes**

CD 45 +, CD 30 +, EMA +

- **Leucemia linfoma T del adulto**

CD 45 RO +, CD 43 +, CD 3 +

- **Micosis fungoide**

CD 2 +, CD 3 +, CD 5 +, CD 4 + y CD 8 - ó CD 4 - CD 8 -

### ESTADIFICACION DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN

a. Historia clínica completa. Especificar estadio según Ann Arbor (Tabla 4), índice pronóstico internacional (IPI) (Tabla 5), estado funcional (P.S.) (ANEXO A). Información detallada de los tamaños y localizaciones de las masas tumorales. Incluir examen de cavum en el caso de adenopatías cervicales altas.

b. Estudio histopatológico de ganglio y de área sospechosa en las localizaciones extraganglionares. Se incluirá estudio inmunopatológico.

c. PAMO y BMO con trocar tipo Jamshidi.

d. FEV izquierda en reposo y en cámara gamma.

e. Laboratorio: hemograma completo, VSG, glucemia, uremia, creatininemia, uricemia, hepatograma, proteinograma, LDH, beta-2 microglobulina, calcemia, fosfatemia, ionograma, Quick, KPTT, análisis completo de orina.

f. Serologías para HIV y hepatitis B y C. Parasitológico en materia fecal en los pacientes provenientes de área rural.

g. Rx de tórax

h. TAC de tórax, abdomen y pelvis (con y sin contraste)

i. Centellograma con galio 67 (10 milicurios) y SPECT en los pacientes con masa mediastinal, mesentérica o retroperitoneal (especialmente si es abultada).

j. Estudio físicoquímico y citológico del LCR en subgrupos de riesgo de infiltración de SNC (linfoblástico, Burkitt, compromiso de senos paranasales, linfoma del manto, linfoma difuso de células grandes con médula ósea infiltrada, masa paravertebral abultada y/o compromiso testicular)

k. Estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo (CMF) en el material histopatológico, y en la MO (opcional)

l. Estudio citogenético y molecular (en ganglio y/o MO) (opcional).

m. Criopreservación de espermatozoides: previa al inicio de la QT, en aquellos pacientes que desean asegurar sus posibilidades de procreación.

Los pacientes serán clasificados en estadios de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor (Tabla 4)

**Tabla Nº 4: Linfomas no hodgkin clasificación en estadios clínicos de Ann Arbor**

<b>ESTADIO I:</b>	Compromiso de un solo grupo ganglionar (I) o de un solo sitio extraganglionar (IE)
<b>ESTADIO II:</b>	Compromiso de dos o más grupos ganglionares (II) o de dos sitios extraganglionares (IIE) en uno de los lados del diafragma
<b>ESTADIO III:</b>	Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma
<b>ESTADIO IV:</b>	Compromiso visceral difuso.
<b>A:</b>	Asintomático
<b>B:</b>	Fiebre > de 38 grados, sudoración nocturna o pérdida inexplicable de más del 10 % del peso corporal en los seis meses previos al diagnóstico.

**Tabla Nº 5: Índice pronóstico internacional (IPI)**

Se otorgará un punto por cada factor pronóstico adverso:

Edad	< 60 años	vs	> 60 años
LDH	normal	vs	aumentada
Estado funcional (PS)	0 -1	vs	igual o > de 2
Compromiso extraganglionar	menos de 2 sitios	vs	2 ó más
Estadio	I y II	vs	III y IV

Grados de riesgo	Número de factores
Bajo	0 – 1
Intermedio bajo	2
Intermedio alto	3
Alto	4 - 5

## TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN

El 85 % de los linfomas no Hodgkin (LNH) se distribuyen entre dos categorías: los linfomas centrolímbicos, frecuentemente indolentes, y los linfomas difusos de células grandes, de pronóstico histológico desfavorable.

El 15 % restante comprende entidades tales como los linfomas linfoblásticos, el linfoma de Burkitt, el linfoma del manto, los linfomas de la zona marginal B, el linfoma linfoplasmocítico, y otras categorías especiales B y T, que al igual que ciertas condiciones particulares, tales como los linfomas extraganglionares o los linfomas en pacientes HIV +, requieren consideraciones terapéuticas específicas que escapan a los alcances de estas pautas generales.

## TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS DE PRONOSTICO HISTOLOGICO DESFAVORABLE

En nuestra Institución el tratamiento de primera línea de los linfomas no Hodgkin de pronóstico histológico desfavorable se diferencia de acuerdo a edad y a IPI (Tabla 5)

### LNH DE PRONOSTICO DESFAVORABLE CON IPI < DE 3 EN PACIENTES ADULTOS DE CUALQUIER EDAD Y LNH DE PRONOSTICO DESFAVORABLE CON IPI = ó > 3 EN PACIENTES MAYORES DE 60 ANOS

Esta categoría incluye a:

- Pacientes **adultos de cualquier edad** con Linfomas no Hodgkin, B o nulos, de pronóstico histológico desfavorable (linfoma difuso a grandes células, linfoma inmunoblástico, linfoma folicular a células grandes, linfoma difuso mixto), con **índice pronóstico internacional < de 3**.
- Pacientes **adultos de cualquier edad** con Linfomas no Hodgkin de fenotipo **T a grandes células anaplásicos CD 30 + o linfoma Ki 1** (buen pronóstico), independientemente del IPI.
- Pacientes **mayores de 60 años** con Linfomas no Hodgkin, B o nulos, de pronóstico histológico desfavorable (linfoma difuso a grandes células, linfoma inmunoblástico, linfoma folicular a grandes células, linfoma difuso mixto), con **índice pronóstico internacional = ó > de 3**.
- Pacientes **mayores de 60 años** con Linfomas no Hodgkin de **fenotipo T** independientemente del IPI

Tratamiento: **CHOP** (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona), cada 21 a 25 días (de acuerdo con los recuentos de GB y plaquetas) por ocho ciclos.

Se podrán utilizar factores estimulantes de colonias a fin de mantener la intensidad de dosis planificada y el intervalo entre los ciclos. Para ello se tendrá en consideración la edad, el estado funcional y la tolerancia hematológica en los ciclos de QT precedentes.

Si la remisión completa (RC) se alcanza luego del tercer ciclo, se completarán 8 ciclos de QT.

Si la remisión completa (RC) se alcanza antes del tercer ciclo, se podrá considerar la administración de sólo 6 ciclos de QT.

Estadios I y II (adenopatías superficiales) con ganglios menores de 5 cm, recibirán CHOP por 3 ciclos y RT de consolidación sobre las regiones comprometidas en dosis de 4000 cgy en cuatro semanas. Este tratamiento más breve sólo será considerado para pacientes con estadios localizados, no abultados, de linfomas de fenotipo B o nulo e IPI menor de 3.

En presencia de masa abultada (definida como masa  $> 0 = a 7$  cm), se administrará RT de consolidación (4000 cgy) en el sitio abultado luego de haber completado 8 ciclos de CHOP

Ciertos grupos cooperativos internacionales (ejemplo: grupo europeo GELA) han demostrado superioridad en las tasas de remisión completa y supervivencia libre de recaída en pacientes mayores de 65 años con el uso de CHOP + el anticuerpo monoclonal anti CD 20, así como con regímenes de QT cada dos semanas (CHOP-14) asociados a factores estimulantes de colonias.

#### NOTA:

- Los pacientes menores de 60 años, con IPI  $<$  de 3, pero con otras condiciones que a criterio del investigador constituyan factores desfavorables, podrán ser considerados en forma particular, e incluidos en protocolos de tratamiento más intensivo (ejemplo: Hyper CHOP, ver más adelante).
- Asimismo, los pacientes mayores de 60 años con IPI = ó  $>$  de 3, con buen estado funcional, podrán ser considerados para protocolos de tratamiento más intensivo según criterio del médico tratante.

#### LNH DE PRONOSTICO DESFAVORABLE CON IPI = ó $>$ de 3, EN PACIENTES $<$ DE 60 AÑOS

Esta categoría incluye a:

- Pacientes de **15 a 59 años** con Linfomas no Hodgkin, B o nulos, de pronóstico histológico desfavorable (linfoma difuso a grandes células, linfoma inmunoblástico, linfoma folicular a grandes células, linfoma difuso mixto), con **índice pronóstico internacional = ó  $>$  de 3**.
- Pacientes de **15 a 59 años** con Linfomas no Hodgkin de **fenotipo T** independientemente del IPI, con exclusión del linfoma T a grandes células anaplásico CD 30 + ó Ki 1.

No existe un acuerdo unánime acerca de la estrategia terapéutica de primera línea más apropiada para este grupo de pacientes de mal pronóstico, si bien la tendencia es utilizar esquemas de QT más intensivos que el CHOP.

Tampoco existen aún recomendaciones categóricas acerca que todos estos pacientes deban ser consolidados con altas dosis de QT seguidas de infusión de células progenitoras (TAMO) luego de haber obtenido la primera RC con el esquema de primera línea.

Nuestro protocolo de tratamiento de pacientes menores de 60 años con linfomas de pronóstico desfavorable e IPI igual o mayor de 3, contempla la utilización del esquema Hyper-CHOP (CHOP con dosis fraccionada de doxorubicina y dosis reforzada y fraccionada de ciclofosfamida), cada 21 a 25 días, de acuerdo con los recuentos de GB y plaquetas.

Se podrán utilizar factores estimulantes de colonias a fin de mantener la intensidad de dosis planificada y el intervalo entre los ciclos.

El protocolo contempla escalamiento de las dosis de ciclofosfamida y doxorubicina en ciclos sucesivos de acuerdo a la tolerancia hematológica.

Si la remisión completa (RC) se alcanza luego del tercer ciclo, se completarán 8 ciclos de QT.

Se considerará la posibilidad de consolidación con autotransplante de MO en los pacientes que hubiesen alcanzado la RC, dado el mal pronóstico global de este grupo de pacientes.

## **CONSIDERACIONES ESPECIALES**

### **RADIOTERAPIA**

Se podrá aplicar radioterapia adyuvante en pacientes seleccionados (sobre áreas de enfermedad abultada, compromiso de cavum), siempre que sea posible por toxicidad o mielosupresión. La dosis total de radioterapia será de 4000 cgy en cuatro semanas.

### **INFILTRACION DEL SNC**

Se aplicará QT intratecal dos veces por semana, hasta una semana después de aclarar el LCR. Luego se administrará una intratecal por ciclo hasta completar toda la QT.

Las intratecales se aplican con modalidad triple (citosina arabinósido + metotrexate + dexametasona)

Si el paciente tiene reservorio de Omayá se aplicará MTX a través del mismo en menor dosis. RT holocraneal (1500 a 2000 cgy) luego del tratamiento quimioterápico intratecal.

### **INFILTRACION LINFOMATOSA DE SP o MO:**

Si el paciente tenía compromiso de SP o MO por linfoma al diagnóstico, y se tratara de un caso que por edad e IPI podría ser considerado para consolidación con trasplante autólogo de células progenitoras, la recolección de las mismas sólo se realizará luego de haber completado la QT.

Para ello se confirmará negativización de la MO (por histopatología y CMF) y de sangre periférica (por citología y CMF) antes de proceder a la recolección de células progenitoras.

### **LINFOMA B PRIMARIO MEDIASTINAL**

Constituye un subtipo particular de los linfomas difusos de células grandes, que suele presentarse como una emergencia terapéutica.

Es un tumor infrecuente que representa el 6 a 13 % de todos los LNH de pronóstico desfavorable.

En realidad se trata de un linfoma extraganglionar ya que se origina a partir de precursores B de la médula del timo.

Desde el punto de vista anatomopatológico se trata de un linfoma de células grandes, con patrón de crecimiento difuso. Presenta bandas de fibrosis, siendo la esclerosis marcada en la mitad de los casos.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico es un tumor de fenotipo B, característicamente CD 21 negativo.

Predomina en el sexo femenino, con una edad media alrededor de la cuarta década.

Su curso clínico es agresivo.

Se consideran factores desfavorables: la enfermedad abultada, la LDH elevada, el derrame pericárdico y la calidad de la respuesta obtenida con el tratamiento inicial.

Para el mismo se recomienda el uso de esquemas de primera línea intensivos que incluyan antraciclinas. En pacientes con factores de buen pronóstico se sugiere el uso de CHOP seguido de RT sobre mediastino.

En los pacientes con factores de mal pronóstico (LDH elevada, masa tumoral abultada), se recomienda el uso de esquemas de QT de primera línea más intensivos (ejemplo: PROMACE CytaBOM) seguido de consolidación con dosis altas de QT y rescate de células progenitoras (TAMO) quedando reservada la radioterapia mediastinal para el postransplante.

### **LNH DE PRONOSTICO DESFAVORABLE EN RECAIDA**

En pacientes recaídos o refractarios a los esquemas de QT de primera línea convencionales que incluyen antraciclinas (tipo CHOP o similares) se considerará quimioterapia de rescate.

Los esquemas de rescate utilizados incluyen:

- ESHAP
- MINE, MIZE, o MIDE

- ICE
- Paclitaxel + topotecan
- Clorambucilo en altas dosis por VO en pacientes con mal estado funcional

En los casos en los que se demuestre quimiosensibilidad con los tratamientos de rescate, se considerará la posibilidad de consolidación con altas dosis de QT con infusión de células progenitoras de SP (autotransplante de MO - TAMO).

## **TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN CENTROFOLICULARES (TIPO I y II DE LA CLASIFICACION REAL)**

### **CUADRO CLINICO Y FACTORES PRONOSTICOS**

Representan aproximadamente el 30 % de los LNH. La edad media de presentación es entre los 50 y 60 años, y la mayoría se encuentra inicialmente en estadios avanzados, con compromiso de médula ósea (estadios III y IV).

Son de células pequeñas o mixtos, con inmunofenotipo Pan B +, CD 5 -, CD 10 +

Es frecuente que expresen la translocación (14;18), producto de la aposición del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas con el oncogen bcl-2, generando la hiperproducción de la proteína antiapoptótica bcl-2.

La estrategia terapéutica no está aún definida, y en ello pesan las tres características fundamentales de este grupo:

- larga sobrevida natural indolente con posibles remisiones espontáneas
- no curabilidad con tratamientos convencionales
- posibilidad de transformación histológica a formas de mayor agresividad.

De allí el amplio espectro de enfoques terapéuticos propuestos, que van desde la observación sin tratamiento, hasta las altas dosis de quimioterapia seguidas de transplante de progenitores hematopoyéticos.

La utilidad del IPI en este grupo de linfomas es de poco valor. Sólo algunos de sus parámetros pueden ser tenidos en cuenta.

Los **factores pronósticos desfavorables** para los linfomas centrofoliculares incluyen:

- Síntomas generales
- Estado funcional comprometido
- Tumores abultados (> de 5 cm)
- Compromiso extraganglionar, a excepción de la M.O.
- Signos de evolutividad

### **TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS CENTROFOLICULARES**

**Estadios I y II :** Radioterapia con o sin QT (clorambucilo ó COP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona). El tratamiento radiante se aplicará sobre las áreas ganglionares comprometidas en dosis de 3600 cgy en cuatro semanas.

#### **Estadios III y IV**

**a. Sin factores desfavorables:** Conducta expectante

**b. Con factores desfavorables:**

Se podrá optar entre:

- Clorambucilo con o sin prednisona (especialmente en paciente añosos)
- COP o CHOP
- Análogos de purinas, solos o asociados a mitoxantrona o ciclofosfamida y dexametasona
- Anticuerpo monoclonal anti CD 20 (concomitantemente con poliquimioterapia convencional o como consolidación de la misma)

- Alfa- Interferon, junto con quimioterapia o como mantenimiento
- QT en altas dosis con restitución de progenitores hematopoyéticos (en los infrecuentes casos de pacientes jóvenes, especialmente en los pacientes que hubiesen recaído a esquemas anteriores, luego de corto intervalo libre de enfermedad)

En investigación:

- Vacunas específicas (generan anticuerpos anti receptores B o T)
- Oligonucleótidos antisentido (anti bcl-2)
- Anticuerpos monoclonales radioligados
- Quimioterápicos: taxanos, inhibidores de las topoisomerasas, vinorelbine, suramina, briostatina.

## LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)

### INTRODUCCION

Expansión clonal de linfocitos B con bajo índice proliferativo y prolongada supervivencia celular.

El diagnóstico se basa en la morfología de los linfocitos en SP de aspecto maduro y en el inmunofenotipo (CD 19 +, CD 5 +, CD 23 +, CD 10 -, bcl-1 -)

El inmunofenotipo de la LLC puede compartir algunas características con el perfil inmunológico de otros procesos linfoproliferativos B. El sistema de puntuación de Matutes y colaboradores ayuda al diagnóstico diferencial (Tabla 2.1)

Tabla Nº 6: Sistema de puntuación (Matutes y colaboradores)

Puntaje	Marcador	Resultado
CD 5	+	1
CD 23	+	1
Ig superficie	suave	1
FMC 7	-	1
CD 79 b	+	1

Un puntaje igual o > de 3 permite hacer diagnóstico de LLC.

### EVALUACION INICIAL

**a. Historia clínica completa:** Interrogar sobre presencia de síntomas B y prurito. Estado funcional (P.S.) (ANEXO A). Información detallada de los tamaños y localizaciones de las masas ganglionares si las hubiera.

**b. Laboratorio:** Hemograma completo con recuento de plaquetas, eritrosedimentación (VSG), reticulocitos, prueba de Coombs directa. Glucemia, uremia, uricemia, creatinemia, hepatograma, proteinograma electroforético, cuantificación de inmunoglobulinas, LDH, beta 2 microglobulina.

Estudio de Coagulación: KPTT, Quick. Ionograma plasmático, calcemia, fosfatemia. Examen de orina con sedimento. Serologías: HIV, hepatitis B y C.

- c. **Puncion aspirativa de medula osea (PAMO) y puncion biopsia de medula osea (PBMO)**
- d. **Citometria de flujo de sangre periferica y/o medula osea**
- e. **Estudio citogenetico de sangre periferica**
- f. **Rx de torax**
- g. **TAC de torax, abdomen y pelvis (con y sin contraste)**

## CLASIFICACION EN ESTADIOS

- **Clasificacion de RAI**

<b>Bajo riesgo</b>	Estadio 0	Sólo linfocitosis ( $> 15.000/mm^3$ en sangre periférica, $> 40\%$ linfocitos en aspirado de MO).
<b>Riesgo intermedio</b>	Estadio I	Linfocitosis y adenomegalias
	Estadio II	Linfocitosis y hepato y/o esplenomegalia
<b>Riesgo alto</b>	Estadio III	Linfocitosis y anemia (Hb $< 11$ gr %)
	Estadio IV	Linfocitosis y plaquetopenia (plaquetas $<$ de $100.000/mm^3$ )

- **Clasificacion de Binet**

<b>Estadio A</b>	No anemia, no plaquetopenia, menos de tres áreas linfoides comprometidas
<b>Estadio B</b>	No anemia, no plaquetopenia, 3 ó más áreas linfoides comprometidas
<b>Estadio C</b>	Anemia (Hb $< 10$ gr %), plaquetas $< 100.000$ por $mm^3$

## FACTORES DE MAL PRONOSTICO

- Estadio clínico avanzado
- Compromiso difuso de médula ósea (biopsia)
- Tiempo de duplicación linfocitaria menor de 12 meses
- Perfil mutacional de genes de Ig
- Alteraciones citogenéticas de mal pronóstico (delección del 11q, trisomía 12)

## TRATAMIENTO

El diagnóstico de LLC no implica siempre que deba iniciarse tratamiento.

Se consideran indicaciones de tratamiento las siguientes:

- Categorías de alto riesgo (RAI III/IV o Binet C)
- Signos de progresión de enfermedad (aumento progresivo del tamaño ganglionar, bazo o hígado)
- Síntomas B
- Tiempo de duplicación linfocitaria menor a 12 meses
- Citopenias inmunes refractarias

a. En pacientes menores de 70 años con estado funcional < de 3, se considerará el tratamiento convencional con alquilantes (clorambucilo con o sin corticoides), así como el uso de fludarabina en esquemas de 5 días de tratamiento, o la asociación de fludarabina con ciclofosfamida en esquemas de 3 días de tratamiento. Los esquemas que incluyen nucleósidos análogos parecen asociarse a una sobrevida libre de eventos más prolongada, si bien no es claro aún si ello implica una sobrevida global más prolongada.

Si con cualquiera de ellos se logra respuesta luego de 3 ciclos, se completarán 6 ciclos del mismo.

La combinación de fludarabina + ciclofosfamida también puede ser usada en pacientes refractarios a fludarabina.

b. En pacientes añosos o con mal estado funcional, sugerimos tratamiento con clorambucilo con o sin corticoides.

c. Las citopenias inmunes son tratadas con corticoides.

d. En pacientes con infecciones recurrentes e Ig G menor de 400 mg %, se recomienda el uso de Ig G EV (200 a 250 mg/kg cada 21 días)

## LEUCEMIA DE CELULAS VELLOASAS (LCV)

### INTRODUCCION

Es un síndrome linfoproliferativo B, caracterizado por la presencia de linfocitos vellosos en sangre periférica y un patrón típico de infiltración en MO y bazo.

Es poco frecuente y afecta principalmente a hombres mayores de 40 años.

La enfermedad es generalmente indolente y los pacientes suelen estar asintomáticos, pero en algunos casos se desarrolla pancitopenia severa, esplenomegalia sintomática, infecciones o síntomas constitucionales.

Hay dos formas de presentación: la LCV clásica (85 a 90 % de los casos) y la LCV variante (10 a 15 %).

### DIAGNOSTICO

- **Frotis de sangre periférica:** linfocitos con citoplasma amplio, bordes desflecados y núcleo ovoide o convoluto
- **PAMO:** frecuentemente el aspirado es seco
- **PBMO.** Es esencial para el diagnóstico. Infiltración de linfocitos con halo citoplasmático, rodeados por fibras de reticulina.
- **Citoquímica:** fosfatasa ácida resistente al tartrato + (isoenzima 5)
- **Inmunofenotipo**

#### - LCV clásica

- CD 19, 20, 22     +++
- CD 11c            +++
- CD 25             +
- CD 103            +
- Ig Sm              +
- HC2                +
- FMC 7             +
- DBA 44            +
- CD 5                -

- **LCV variante**
  - CD 19, 20, 22     +++
  - CD 25                -
  - CD 103              +
  - HC2                  -
  - CD 11c               +

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- LLC
- Linfoma esplénico con linfocitos vellosos
- Leucemia prolinfocítica
- LCV variante
- Aplasia de MO

### TRATAMIENTO

Muchos pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento durante cierto período de tiempo.

El tratamiento se indica cuando el paciente desarrolla citopenias significativas (neutrófilos menor de 1000 por  $\text{mm}^3$ , Hb menor de 11 gr %, plaquetas < de 100.000 por  $\text{mm}^3$ ), esplenomegalia sintomática, infecciones a repetición o síntomas constitucionales.

### OPCIONES TERAPÉUTICAS:

a. **Análogos de purinas.** Como tratamiento de elección sugerimos la 2 clorodeoxiadenosina (2-Cda), en tratamiento de 5 días, EV, en un único ciclo. Con dicho tratamiento se obtiene remisión hematológica completa (RHC) en el 85 % y remisión hematológica parcial (RHP) en el 12 %. Las recaídas alcanzan al 10 % a los 3 años. En pacientes en recaída se puede repetir un curso de 2 Cda.

b. **Interferón  $\alpha$ :** en la actualidad se reserva para pacientes que no hayan respondido a análogos de purinas o que tengan contraindicaciones para su uso. El tratamiento se administra tres veces por semana por 12 a 18 meses. RHP en el 70 a 80 %, y RHC en el 9 %. Es frecuente la recaída luego de 1 a 2 años de su suspensión.

c. **Esplenectomía.** Se indica en casos de esplenomegalia masiva sintomática o ruptura esplénica. También en los casos en los que persiste esplenomegalia sintomática y pancitopenia luego de la quimioterapia.

## MIELOMA MULTIPLE (MM)

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS

#### Criterios mayores

- I. Plasmocitoma en el tejido biopsiado
- II. Plasmocitosis en médula ósea (MO) mayor del 30 %
- III. Pico monoclonal: Ig G > 3.5 gr/dl, Ig A > 2 gr/dl, o más de 1 gramo/24 horas de cadenas livianas en orina.

#### Criterios menores

- a. Plasmocitosis en MO entre 10 y 30 %
- b. Pico monoclonal < de 3.5 gr/dl de Ig G, < 2 gr/dl de Ig A
- c. Lesiones osteolíticas sin otras causas que las justifiquen
- d. Reducción de las Ig normales: Ig M < 50 mg/dl, Ig A < 100mg/dl o Ig G < 600 mg/dl.

El diagnóstico requiere como mínimo (en pacientes sintomáticos y con enfermedad progresiva) de 1 criterio mayor + 1 criterio menor, o tres criterios menores (que deben incluir a los criterios a + b)

También pueden utilizarse los **criterios diagnósticos mínimos de Kyle**:

Más de 10 % de células plasmáticas en M.O. o plasmocitoma en biopsia, más uno de los siguientes:

- pico monoclonal en suero (usualmente > de 3 gr/dl)
- pico monoclonal en orina
- lesiones osteolíticas

Frente a estos criterios mínimos deberán descartarse las plasmocitosis reactivas (carcinomas, metástasis, linfomas, conectivopatías o infección crónica).

## ESTUDIO DEL PACIENTE

- a. Historia clínica y examen físico completos
- b. Hemograma
- c. PAMO y/o BMO
- d. Proteinograma electroforético
- e. Inmunolectroforesis de suero y de orina investigando proteinuria de Bence Jones con sueros específicos anti kappa o lambda.
- f. Cuantificación de inmunoglobulinas normales y del componente monoclonal.
- g. Calcemia, fosfatemia, urea, creatinina, clearance, ionograma en sangre y orina
- h. Radiología ósea completa (columna, parrilla costal, huesos largos, cráneo, cadera)
- i. Dosaje de beta 2 microglobulina y eventualmente proteína C reactiva cuantitativa para evaluación pronóstica.
- j. Citometría de flujo de MO (opcional)
- k. Citogenético de MO (opcional)
- l. Resonancia magnética nuclear de MO (opcional)

## ESTADIFICACION Y EVALUACION PRONOSTICA

### • Estadios de Durie- Salmon

#### Estadio I (Baja masa celular: < de $0.6 \times 10^{12}/m^2$ )

Deben reunirse todos los siguientes criterios:

1. Hemoglobina > de 10 gr/litro
2. Calcemia normal
3. Radiografías óseas normales o hasta 1 sola lesión osteolítica
4. Ig G < de 5 gr/dl, Ig A < 3 gr/dl, cadenas livianas en orina < de 4 g/día.

#### Estadio II (Masa celular intermedia: $0.6$ a $1.2 \times 10^{12}/m^2$ ).

No cumple criterios de estadio I y III

#### Estadio III (Masa celular alta: > $1.2 \times 10^{12}/m^2$ )

Debe tener uno o más de los siguientes criterios:

1. Hemoglobina menor de 8.5 gr/dl
2. Calcemia > de 12 mg/dl
3. Múltiples lesiones osteolíticas
4. Ig G > de 7 gr/dl, Ig A > 5 gr/dl, cadenas livianas en orina > de 12 gr/día.

## SUBCLASIFICACION DE CADA ESTADIO

“A” Creatinina < de 2 mg/dl

“B” Creatinina > de 2 mg/dl

## FACTORES PRONOSTICOS

Aparte de los estadios de Durie-Salmon, se han propuesto otras combinaciones pronósticas como la de Bataille (1992) que combina los valores de beta 2 microglobulina (B<sub>2</sub>m) con los de la proteína C reactiva (PCR) cuantitativa.

RIESGO	CRITERIO	SOBREVIDA EN MESES
Bajo	B <sub>2</sub> m y PCR < 6	54
Intermedio	B <sub>2</sub> m ó PCR > 6	27
Alto	B <sub>2</sub> m y PCR >	6

## TRATAMIENTO

Las siguientes variantes clínicas de mieloma múltiple no recibirán tratamiento por ser asintomáticas, tener baja masa tumoral y exhibir comportamiento indolente.

### a. Mieloma Indolente

1. Componente M: Ig G < 7 gr/dl, Ig A < 5 gr/dl, cadenas livianas en orina < de 1 gr/día.
2. Plasmocitosis medular 20 a 30 %
3. Dos o tres lesiones osteolíticas pequeñas, sin fracturas
4. Anemia leve (Hb > de 10 gr/dl)
5. Calcemia y función renal normales. No infecciones.

### b. Mieloma Quiescente (Smouldering Mieloma)

1. Componente M: Ig G > de 3.5 g/dl, Ig A > de 2 gr/dl, cadenas livianas en orina > de 1 gr/día.
2. Plasmocitosis medular 10 a 20 %
3. Ausencia de lesiones óseas
4. Sin anemia, insuficiencia renal o hipercalcemia.

## MEDIDAS GENERALES DE TRATAMIENTO

Administración mensual de difosfonatos (pamidronato 45 a 90 mg o zoledronato 4 a 8 mg). Evitar el reposo y la deshidratación.

## QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

El esquema de Alexanian que combina **melfalán** con **prednisolona** por vía oral proporciona un 60 % de respuestas globales, con una sobrevida media de 36 a 38 meses. Los criterios de respuesta habituales se basan en la disminución de la concentración del componente M sérico en 50 % o más, o bien en la obtención de una fase estable (meseta) clínico-biológica de por lo menos 3 meses de duración, independientemente de la modificación cuantitativa del componente M sérico o urinario.

El protocolo **VAD (vincristina, doxorrubicina, dexametasona)**, se prefiere en:

- a. los casos que progresan luego de melfalán – prednisolona
- b. en primera línea en los pacientes con insuficiencia renal
- c. como primera opción terapéutica, cuando se proyecta un procedimiento de consolidación con altas dosis (autotransplante de MO), dado que es menos tóxico para las células progenitoras medulares.

Otros protocolos más intensivos no han demostrado mejores resultados que el de melfalán-prednisolona en cuanto a sobrevida, aunque pueden inducir respuestas más rápidas y mejores en lo inmediato.

Luego de haber observado la eficacia de la talidomida en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple recaídos post.-TAMO, recientemente se ha propuesto, en lo enfermos que por edad o estado funcional no son considerados candidatos para QT intensiva (VAD) seguida de consolidación con TAMO, el tratamiento de primera línea con talidomida + dexametasona.

Asimismo la talidomida está siendo evaluada en combinación con drogas quimioterápicas, en esquemas de primera línea a fin de aprovechar su actividad antiangiogénica.

## **RADIOTERAPIA EN MIELOMA**

La radioterapia está indicada como tratamiento primario en la enfermedad localizada, como el plasmocitoma solitario óseo y el plasmocitoma extramedular.

En la enfermedad diseminada, la radioterapia está indicada en el dolor óseo no controlado por la quimioterapia, en la prevención de las fracturas patológicas y para aliviar la compresión de la médula espinal.

La dosis utilizada es de 4000 cgy en cuatro semanas en caso de tratamiento radical, y de 3000 cgy en dos semanas en caso de tratamiento paliativo.

## **QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA CON TRANSPLANTE AUTOLOGO O ALOGENICO**

Estas formas de tratamiento producen mayores tasas de remisión completa y según los diversos ensayos efectuados contribuyen a una moderada prolongación de la supervivencia media en comparación con el tratamiento convencional. Sin embargo, no ha sido solucionado aún el problema de la persistencia de enfermedad residual, y por esta razón puede considerarse que el trasplante medular en el MM no tiene por ahora carácter curativo y tampoco sus indicaciones están sistematizadas.

## **SINDROMES MIELOPROLIFERATIVOS**

### **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)**

#### **CRITERIOS DIAGNOSTICOS**

- a. Leucocitosis con desviación a la izquierda
- b. Score de fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) < de 20
- c. Citogenético: presencia de cromosoma Philadelphia y/o reordenamiento molecular bcr-abl

#### **FASES DE LA ENFERMEDAD**

- a. **Fase crónica:** se caracteriza por una evolución clínica pauci-sintomática y la presencia de menos de 15 % de blastos en la médula ósea.
- b. **Fase acelerada:** se caracteriza por la presencia de más de 15 % de blastos, ó 30 % entre blastos y promielocitos en sangre periférica, basofilia mayor de 20 %, refractariedad al tratamiento, síntomas generales y/o citogenético con alteraciones adicionales (ejemplo: isocromosoma q 17)
- c. **Crisis blástica:** se caracteriza por la presencia de más de 30 % de blastos en MO.

#### **CLASIFICACION PRONOSTICA DE LA ENFERMEDAD**

Los diversos tipos de estadificaciones incluyen parámetros que permiten categorizar a los pacientes en distintos grupos de riesgo: modelo de Sokal, sistema de estadificación según factores pronósticos, etc.

Tabla Nº 7: Sistema de estadificación según factores pronósticos

FACTORES PRONÓSTICOS FASE CRONICA	NÚMERO DE FACTORES PRONÓSTICOS	ESTADÍO- RIESGO
Edad > 60 años	0-1 factor	<b>1-Bajo</b>
Bazo > 10 cm debajo reborde costal	2 factores	<b>2.Intermedio</b>
Blastos > 3 % en SP ó > 5 % en MO	3 factores	<b>3. Alto</b>
Basófilos > 7 % en SP ó > 3 % en MO		
Plaquetas > 700.000		
FACTORES PRONOSTICOS FASE ACCELERADA	NÚMERO DE FACTORES PRONÓSTICOS	ESTADÍO- RIESGO
Citogenético con marcadores adicionales de evolución	1 factor o más	<b>4. Alto</b>
Blastos > 15 % en SP ó		
Blastos + PM > 30 %		
Basófilos > 20 % en SP		
Plaquetas < 100.000		

La sobrevida estimada para estos grupos de riesgo, cuando se utiliza tratamiento con interferon, es de 9, 7.5 y 5 años para los grupos bajo, mediano y de alto riesgo respectivamente.

#### TRATAMIENTO DE LA FASE CRONICA

##### PACIENTES CON DONANTE DE MO HLA IDENTICO RELACIONADO

El trasplante alogénico de MO puede ofrecer ventajas en cuanto a sobrevida comparado con otros tratamientos cuando se indica a:

- Pacientes con alto score de Sokal
- Fase temprana de la enfermedad (1 a 2 años)
- Pacientes jóvenes

Si bien existe un consenso general de restringir el trasplante alogénico a pacientes menores de 50 años, este procedimiento se ha aplicado hasta los 65 años sin que exista criterio sobre la edad máxima hasta la cual es utilizable con beneficio.

##### PACIENTES SIN DONANTE HLA IDENTICO RELACIONADO

Se propone citorreducción con hidroxiurea, seguida de Interferón (IFN) utilizado como monoquimioterapia o asociado a dosis bajas de Ara-C

Con la asociación de IFN-Ara-C se obtienen remisiones hematológicas completas (RHC) en un 54 a 95 % y remisiones citogenéticas mayores en el 25 a 53 %.

Cuando el IFN se inicia en pacientes de más de un año de evolución, los resultados son más pobres, alcanzándose la RHC en el 50 % de los casos y remisión citogenética mayor en el 8 %.

Se recomienda efectuar estudios citogenéticos durante el tratamiento con IFN con una periodicidad de seis meses, a fin de evaluar la respuesta citogenética.

Si el paciente no presentara respuesta citogenética al cabo de un año de tratamiento con dosis adecuadas de IFN (las suficientes para mantener una cifra de GB entre 3000 a 4000 x mm<sup>3</sup>), se hubiese producido pérdida de la respuesta citogenética obtenida o presentara intolerancia a dicho tratamiento, se iniciará tratamiento con inhibidores de tirosin-kinasa (imatinib) en dosis de 400 mg/día.

Se hallan en curso múltiples ensayos randomizados para pacientes en fase crónica de LMC sin donante histoiéntico, donde se compara el uso en primera línea de imatinib como monodroga, o combinado con interferon o con ara-C, versus tratamiento convencional con IFN + citosina arabinósido. Los resultados de dichos estudios randomizados se hallan aún en evaluación.

### **TRATAMIENTO DE LA FASE ACELERADA Y DE LA CRISIS BLASTICA**

Estos pacientes recibirán inhibidores de tirosin-kinasa (imatinib) en dosis mayores a las utilizadas en fase crónica refractaria o intolerante a IFN (600 mg/día).

Puede intentarse su uso en combinación con IFN y/o hidroxiurea, especialmente si el paciente desarrolla la fase acelerada o la crisis blástica intra-tratamiento con imatinib .

Frente a la falta de respuesta podrán intentarse protocolos de QT para leucemia aguda, clorodeoxiadenosina en dosis altas, etc., además de las medidas de sostén. En estos pacientes, los resultados son habitualmente desalentadores.

### **TROMBOCITEMIA ESENCIAL (T.E.)**

#### **DEFINICION**

Trastorno clonal de las células pluripotenciales de la médula ósea fenotípicamente expresado como un aumento de la diferenciación y proliferación de la serie trombocitopoyética, con aumento del recambio plaquetario y trombocitosis persistente mayor de 600.000/microlitro.

#### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

- Recuento plaquetario > de 600.000/microlitro
- Hemoglobina menor de 13 gr/dl y/o masa eritrocítica normal
- Exclusión de ferropenia
- Ausencia de cromosoma Philadelphia y/o reordenamiento bcr/abl negativo
- Exclusión de causas de trombocitosis reactiva
- Ausencia de fibrosis colágena medular o bien fibrosis parcial menor de 1/3 en biopsia de MO, sin esplenomegalia ni cuadro eritroblástico.

#### **FORMAS CLINICAS**

La T.E., más frecuente después de los 50 años, puede ser asintomática y tener una larga sobrevida, o bien complicarse con fenómenos trombóticos y/o hemorrágicos.

#### **TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

Se hace en los casos en que existe riesgo aumentado de trombosis y/o hemorragia.

#### **FACTORES DE RIESGO EN T.E.**

- |                             |  |
|-----------------------------|--|
| - <b>Riesgo trombótico</b>  | Antecedentes de trombosis<br>Enfermedad vascular-oclusiva<br>Edad mayor de 60 años |
| - <b>Riesgo hemorrágico</b> | Trombocitosis > de 2.000.000/microlitro  |

El riesgo trombótico parece ser independiente del recuento plaquetario

En los pacientes con riesgo trombótico pueden aplicarse los siguientes métodos de plaquetorreducción:

### **a. PLAQUETOFERESIS**

Como tratamiento de urgencia, en pacientes con trombosis en curso no tratables con agentes antitrombóticos.

### **b. QUIMIOTERAPIA**

Con **hidroxiurea** o **interferon alfa**.

La **hidroxiurea** es el tratamiento mejor tolerado y más utilizado sin que hasta ahora se le haya reconocido potencial leucemogénico, a pesar de observarse, como un hallazgo posiblemente inespecífico, deleción 17p, con disgranulopoyesis y mutación P53 en muchos casos de TE con evolución a mielodisplasia o leucemia aguda.

El **interferon alfa** tiene efectos más lentos pero es efectivo para la plaquetoreducción y puede administrarse en el embarazo.

El **anagrelide** no se ha difundido aún en nuestro medio. Es un derivado imidazoquinazolinico utilizado para la plaquetorreducción en pacientes jóvenes, ya que tiene efectos colaterales cardiovasculares de importancia (arritmias, insuficiencia cardíaca, retención hidrosalina, etc), que motivan su discontinuación en el 15 % de los casos.

La aspirina en dosis bajas como antiagregante plaquetario está contraindicada si hay antecedentes hemorrágicos, pero se acepta su indicación en pacientes con eritromelalgia, isquemias cerebrovasculares transitorias o con riesgo bajo para trombosis.

## **POLICITEMIA VERA (PV)**

### **CONSIDERACIONES GENERALES**

La PV es un proceso clonal caracterizado por la formación espontánea de colonias eritroides a partir de células progenitoras que proliferan independientemente del estímulo de la eritropoyetina.

### **CRITERIOS DIAGNOSTICOS**

Los criterios clásicos del grupo internacional de estudio de la PV fueron ligeramente modificados en 1998, proponiendo actualmente los siguientes:

#### **Criterios mayores (A)**

**A1.** Masa eritrocítica  
>36 ml/kg hombre  
> 32 ml/kg mujer

**A2.** Ausencia de causas de poliglobulia secundaria

**A3.** Esplenomegalia palpable

**A4.** Anomalías cariotípicas adquiridas (deleción 20 q)

#### **Criterios menores (B)**

**B1.** Trombocitosis > 400.000

**B2.** Neutrofilia

**B3.** Esplenomegalia demostrada por centellografía o ecografía

**B4.** Desarrollo espontáneo de colonias eritroides o disminución de la eritropoyetina sérica.

Para hacer el diagnóstico es necesaria la presencia de los dos primeros criterios A, con el agregado de otro criterio A o de dos criterios B.

## TRATAMIENTO

Se basa en las **flebotomías** y en los **agentes mielosupresores**

Las **flebotomías** se utilizan para la reducción rápida de la masa eritrocítica, cuando el hematocrito es mayor de 60 %, por el riesgo de trombosis que provocan estos valores. Para evitar que el procedimiento en sí mismo contribuya a este riesgo, suele aplicarse como recurso transitorio, de menor cantidad en los pacientes de mayor edad, con reposición de volumen, y asociado a mielosupresión.

El objetivo es llegar a valores de hematocrito de 40 a 45 % en corto tiempo realizando sesiones cada 3 días, y luego tratar de mantenerlo por debajo de 50 %, con sesiones según necesidad. La ferropenia crónica que provoca debe ser respetada.

La **mielosupresión** puede lograrse con P32, busulfán, hidroxiurea, o agentes alquilantes.

El P 32 se reserva para casos particulares, en pacientes añosos, con inconvenientes para la utilización de otros fármacos.

La toxicidad y el riesgo leucemógeno han limitado la utilización del busulfán y alquilantes, por lo que el agente mielosupresor de elección es la **hidroxiurea** administrada en forma continua en tomas diarias únicas.

El **alfa-interferon** puede ser la alternativa, utilizado de tres a siete veces por semana.

Existen situaciones colaterales que pueden requerir procedimientos complementarios:

- Hiperuricemia: allopurinol
- Prurito: cimetidina, antihistamínicos
- Esplenomegalia: radioterapia (las dosis utilizadas son de 50 a 100 cgy por semana hasta completar una dosis total de 1000 a 1500 cgy).
- Síndrome de Budd Chiari: fibrinolíticos, anticoagulantes, angioplastia, derivación portosistémica, trasplante hepático.

## EVOLUCION

- Sin tratamiento: sobrevida de 6 a 18 meses
- Con flebotomías solamente: sobrevida de 3 a 9 años
- Con mielosupresión: sobrevida de 10 a 15 años
- Complicación letal más frecuente: trombosis
- Evolución a fase "agotada" con mielofibrosis: 10 a 20 %
- Evolución a leucemia aguda: 2 a 15 %

Para la fase agotada no existe tratamiento activo, estando sólo indicado el tratamiento de sostén.

La transformación a leucemia mieloblástica puede, según los casos, ser tratada con quimioterapia o con medidas de sostén solamente.

## LEUCEMIAS AGUDAS

### LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA (LMA)

#### INTRODUCCION

En adultos representan el 80 % de las leucemias agudas.

La forma más común de presentación clínica es a través de las manifestaciones provocadas por el compromiso medular (citopenias, dolor óseo), o extramedular (SNC, piel y mucosas, serosas). En ocasiones, el cuadro purpúrico hemorrágico puede ser lo predominante, sobre todo en el subtipo M3, expresando alteraciones de coagulación por consumo.

El diagnóstico comienza por las anomalías citológicas observadas en sangre periférica (blastemia) y/o en médula ósea (blastosis > de 30 %). A ello siguen las reacciones citoquímicas básicas como la mieloperoxidasa, el PAS y esterasas.

La determinación del inmunofenotipo por citometría de flujo, el estudio citogenético, y las determinaciones de biología molecular, completan el espectro de investigaciones que permiten su clasificación y pronóstico.

## CLASIFICACION

De acuerdo a la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB), se reconocen los siguientes subtipos:

<b>M 0</b>	<b>INDIFERENCIADA</b>
<b>M 1</b>	<b>MIELOIDE SIN DIFERENCIACION</b>
<b>M 2</b>	<b>MIELOIDE CON DIFERENCIACION</b>
<b>M 3</b>	<b>PROMIELOCITICA</b>
<b>M 4</b>	<b>MIELOMONOCITICA</b>
<b>M 5 A</b>	<b>MONOBLASTICA</b>
<b>M 5 B</b>	<b>MONOCITICA</b>
<b>M 6</b>	<b>ERITROBLASTICA</b>
<b>M 7</b>	<b>MEGACARIOBLASTICA</b>

La Tabla Nº 8: Aspectos citoquímicos, inmunofenotípicos, citogenéticos, y de biología molecular más relevantes de cada subtipo FAB

<b>CLASIFICACIÓN FAB</b>	<b>CITOQUIMICA</b>	<b>INMUNOFENOTIPO</b>	<b>CITOGENETICA</b>	<b>BIOLOGIA MOLECULAR</b>
<b>M 0 INDIFERENCIADA</b>	MPO +/- SB +/-	Anti MPO; CD 13; CD 33	Alteraciones inespecíficas	
<b>M 1 MIELOBLÁSTICA MAL DIFERENCIADA</b>	MPO Y SB +	HLA DR; CD 13; CD 34; CD 13; CD 33	t (9;22) t (8;21)	bcr/abl
<b>M 2 MIELOBLÁSTICA DIFERENCIADA</b>	MPO Y SB ++	HLA DR; CD 13; CD 33; CD 15	t (8;21) t (9;22)	bcr/abl
<b>M 3 PROMIELOCÍTICA</b>	MPO +++	CD 33; CD 15	t (15;17)	PML/RAR alfa
<b>M 4 MIELOMONOCÍTICA</b>	MPO +++ ESTERASAS +++	HLA DR; CD 13; CD 15; CD 11c; CD 68	t (8;21)	DEK/CAN

<b>M 5 a – b MONOCÍTICAS</b>	MPO +/- ESTERASAS +++	HLA DR; CD 11b; CD 14	t cr 11: (11;19) (4;11) (9;11)	11q23 HRX
<b>M 6 ERITROLEUCEMIA</b>	MPO + PAS ++	HLA DR; CD 13; CD 33 (+/-)	t (1;22)	
<b>M 7 MEGACARIOCÍTICA</b>	MPO -/+ PAS ++	HLA DR; CD 34; CD 33 (+/-) CD 13 y CD 15 (-)	t (1;22)	

MPO: mieloperoxidasa; SB: Sudan Black; PAS: Ac. Periódico de Schiff

## FACTORES PRONOSTICOS

### Mayores

- Edad
- Estado funcional
- Alteraciones citogenéticas
- Leucocitosis
- Condición de entidad primaria o secundaria

### Menores

- Categoría FAB
- Sexo
- Inmunofenotipo

### Factores de mal pronóstico:

- LANL secundarias (síndromes mielodisplásicos, terapéutica oncológica)
- Edad avanzada
- Hiperleucocitosis > de 100.000 por mm<sup>3</sup>
- Alteraciones citogenéticas específicas (alteraciones del cromosoma 5, 7, 11, etc)

## TRATAMIENTO DE LA LMA (con exclusión de M3)

**a. Inducción** de remisión con una antraciclina (daunorrubicina, mitoxantrona o idarrubicina) los días 1 a 3, y citarabina en infusión continua los días 1 a 7. Con esta combinación se obtiene remisión completa (RC) en 60 a 70 % de los pacientes menores de 65 años. En M4 y M5 el agregado de etopósido puede mejorar la respuesta.

**b. Consolidación:** con altas dosis de citarabina y antraciclinas.

**c. Post-consolidación.**

De acuerdo a los factores pronósticos (hallazgos citogenéticos, edad, número inicial de GB) se indicará trasplante alogénico o autólogo de precursores hematopoyéticos, en primera remisión para los pacientes de mal pronóstico, o trasplante en segunda remisión para los grupos de mejor pronóstico.

## TRATAMIENTO DE LA LMA M3 (LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA)

**a. Inducción:**

En M3 el tratamiento se inicia con ácido transretinoico (ATRA) asociado a una antraciclina hasta obtener RC. La misma se alcanza en el 90 % de los casos a los 40 a 60 días.

La incorporación precoz de antraciclinas en la inducción no aumenta el número de remisiones completas, pero sí la supervivencia libre de enfermedad.

Habitualmente la antraciclina (daunoblastina, mitoxantrona o idarrubicina) se inicia entre los días 6 y 8 del ATRA.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de desarrollo del llamado **síndrome de ácido retinoico**, complicación grave por toxicidad especialmente pulmonar, con mortalidad por insuficiencia respiratoria. El cuadro puede prevenirse con corticoideoterapia precoz.

#### **b. Consolidación:**

Luego de obtenida la remisión hematológica, debe iniciarse la consolidación con quimioterapia, no sin antes confirmar la remisión molecular mediante estudio con PCR.

El número de consolidaciones depende del momento de obtención de la remisión molecular.

#### **c. Mantenimiento:**

Concluidas las consolidaciones, con PCR negativa, se recomienda el mantenimiento con ATRA por 15 días cada tres meses durante dos años (en total: ocho ciclos en dos años), con controles periódicos de biología molecular.

#### **d. Recaída:**

En las recaídas moleculares la elección del tipo de tratamiento dependerá del momento de la misma.

- Si la recaída se produce fuera del tratamiento en forma tardía, se considerará el retratamiento con ATRA.

- Si la recaída ocurre intratamiento o precozmente (dentro de los seis meses de finalizado el mismo), se considerarán otras opciones (tríóxido de arsénico, anticuerpos monoclonales)

### **LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA (LLA)**

En el Instituto sólo se tratan LLA del adulto (> de 16 años)

La LLA es una proliferación clonal de células linfoides inmaduras, de linaje B o T.

En adultos representa un 15 a 20 % de las leucemias agudas.

### **DIAGNOSTICO**

#### **a. Interrogatorio y examen físico**

#### **b. Laboratorio hematológico**

#### **c. Aspirado de MO** (más del 30 % de infiltración por linfoblastos)

**d. Citoquímica** (más útil en LMA): mieloperoxidasa y esterasas negativas. PAS positivo en 80 % de los casos

**e. Inmunofenotipo:** el diagnóstico de LLA se basa en el inmunofenotipo. Se debe tener al menos un marcador altamente sensible (CD 19 ó CD 7) y uno específico (CD 79<sup>a</sup> citoplasmático ó CD 3 citoplasmático), según sea linaje B o T.

**f. Estudio citogenético y biología molecular.** El número de cromosomas y las alteraciones estructurales tienen valor pronóstico. La hiperdiploidía y el gen de fusión TEL-AML 1 se asocian con pronóstico favorable, mientras que la hipodiploidía, la t (9;22) con el gen de fusión bcr-abl y el reordenamiento del gen MLL se asocian a una pobre evolución.

#### **g. Punción lumbar para diagnóstico y profilaxis del SNC.**

### **CLASIFICACION**

#### **CLASIFICACION MORFOLOGICA SEGUN GRUPO FAB**

- L1: linfoblástica homogénea
- L2: linfoblástica heterogénea
- L3: fenotipo B maduro (Burkitt)

## CLASIFICACION INMUNOLOGICA

**LINAJE B:** CD 19 + y/o CD 79<sup>a</sup> + y/o CD 22 + (deben ser positivos al menos dos de los tres marcadores)

- **B I LLA proB** No expresan otros antígenos de diferenciación
- **B II LLA común** CD 10 +
- **B III LLA pre B** Ig M citoplasmática +
- **B IV LLA B madura** Ig citoplasmática o de superficie kappa o lambda +

**LINAJE T:** CD 3 citoplasmático o de membrana +

- **T I LLA pro T** CD 7 +
- **T II LLA pre T** CD 2 + y/o CD 5 + y/o CD 8 +
- **T III LLA T cortical** CD 1a +
- **T IV LLA T madura** CD 3 de membrana +, CD 1a -

## FACTORES DE MAL PRONOSTICO

- a. Recuento inicial de glóbulos > 25.000/mm<sup>3</sup>
- b. Edad < de 2 y > de 10 años
- c. Tiempo para obtener remisión completa > de 28 días
- d. Cariotipo con t (9;22) ó t (4;11)
- e. Compromiso de SNC
- f. Inmunofenotipo pre T y LLA con marcadores mieloides

## TRATAMIENTO

Los pacientes adultos tratados con quimioterapia intensiva obtienen tasas de remisión completa (RC) de 75 % y de curación del 30 a 40 %.

En el Instituto seguimos el esquema terapéutico basados en el grupo alemán (BFM) y del Grupo argentino de tratamiento de la leucemia aguda (GATLA). Dicho esquema terapéutico consta de 4 fases:

a. **Inducción de la remisión.** El objetivo es lograr la RC con restauración de la hematopoyesis normal. Usamos la asociación de vincristina, corticoides y un antraciclínico, con o sin el agregado de L-asparaginasa. Esta fase dura 28 días. Al finalizar se evalúa aspirado de MO.

b. **Terapia de consolidación (intensificación).** Disminuye la aparición de clones resistentes. Se ha demostrado que una terapia intensiva multidroga luego de la inducción, es capaz de prolongar la remisión. Se basa en el agregado temprano de ciclofosfamida y citosina arabinósido, junto con 6-mercaptopurina VO; una fase de metotrexate en dosis altas o intermedias, y un período de reinducción y reintensificación. Este período del tratamiento dura aproximadamente 20 semanas. Previo al comienzo de la reinducción se debe realizar nuevamente aspirado de MO.

c. **Terapia de mantenimiento.** La LLA (con excepción de la LLA de células B maduras), requiere de un tratamiento prolongado de mantenimiento (hasta cumplir 24 a 36 meses). Se basa en la administración de metotrexate semanalmente y 6-mercaptopurina en forma diaria por VO. Se hacen refuerzos trimestrales con vincristina, prednisona y quimioterapia intratecal. Se excluye a los pacientes con t (9;22) o reordenamiento MLL que son llevados a trasplante de MO precozmente.

d. **Profilaxis del SNC.** Se utiliza triple inyección intratecal (dexametasona, metotrexate y ara-C). Se comienza al inicio del tratamiento y se mantiene a todo lo largo de la duración del mismo.

Otros grupos proponen el tratamiento de LLA del adulto con esquemas tipo Hyper-C-VAD, utilizando dosis altas de metotrexate y citosina arabinósido en ciclos pares, y una combinación de doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y corticoides en los ciclos impares, con profilaxis del SNC en ambas fases.

## TRANSPLANTE ALOGÉNICO DE MÉDULA ÓSEA.

Se lo indica en:

- Primera remisión completa: en pacientes con factores de mal pronóstico, como la t (9;22) bcr-abl, t (4;11) MLL-AF4.
- Pacientes refractarios al tratamiento de inducción o que hayan tardado más de 4 semanas en lograr la RC.
- Segunda remisión completa

## SINDROMES MIELODISPLASICOS (SMD)

### INTRODUCCION

Se trata de procesos malignos a partir de un desorden clonal de células progenitoras pluripotentes, cuya forma de expresión más común es a través de una hematopoyesis ineficaz, con alteraciones morfológicas y funcionales en más de una línea, y que evolucionan en forma subaguda, con frecuente transformación blástica.

Predominan en mayores de 60 años.

Existen formas de menor incidencia, con médula ósea hipocelular, o con presencia de algunos rasgos mieloproliferativos, o con presentación en jóvenes y niños, que requieren enfoques especiales.

Se identifican formas primarias, formas secundarias inducidas por mutágenos, y formas con predisposición hereditaria.

Existen además formas no neoplásicas, como las que acompañan a infecciones (tuberculosis, HIV +), o a trastornos autoinmunes, que no serán consideradas aquí.

### CLASIFICACION

Se sigue la Franco-Británico-Americana (FAB).

#### TABLA N°9: Clasificación FAB

**Anemia Refractaria (AR):** menos de 5 % de blastos en MO.

**Anemia refractaria con sideroblastos anillados (ARSA):** < 5 % de blastos en MO y > 15 % de sideroblastos en anillo.

**AR con exceso de blastos (AREB):** 5 a 20 % de blastos en MO

**AR con exceso de blastos en transformación (AREB-T):** > 20 % de blastos en MO: SMD/LMA

**Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC):** monocitosis > de 1000 por mm<sup>3</sup> en sangre periférica. Con leucocitosis > de 12000 por mm<sup>3</sup> comparte algunos criterios con síndrome mieloproliferativo (SMD/SMP)

La Organización Mundial de la Salud (WHO) ha propuesto más recientemente una nueva clasificación de los síndromes mielodisplásicos (1999):

- Anemia refractaria (AR)
  - con sideroblastos en anillo (ARSA)
  - sin sideroblastos en anillo
- Citopenia refractaria con displasia multilineal
- Anemia refractaria con exceso de blastos
- Síndrome 5q-

- Síndrome mielodisplásico inclasificable

En esta clasificación, la leucemia mielomonocítica crónica se incluye dentro de la categoría de síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos, junto con la leucemia mielode crónica atípica y la leucemia mielomonocítica juvenil.

### PRONOSTICO

AR y ARSA tienen en general mejores perspectivas, pero para evaluar el pronóstico es necesario tener en cuenta otros parámetros, como la existencia o no de alteraciones citogenéticas y el tipo de las mismas, junto con el número de citopenias periféricas y el porcentaje de blastos en la médula ósea (Tabla 10)

Si no se dispusiera del cariotipo, puede recurrirse a índices pronósticos que consideran edad, grado de citopenias periféricas y porcentaje de blastos en médula ósea (Tabla 11). Algunos autores agregan el valor de la LDH.

### ALTERACIONES CITOGENETICAS EN SMD. GRUPOS PRONOSTICOS.

#### Bueno

- Cariotipo normal (60 %)
- Alteración aislada del cromosoma 5
- Alteración aislada del cromosoma 20
- Alteración aislada del cromosoma Y

#### Intermedio

- Trisomía cromosoma 8
- Otras alteraciones cromosómicas aisladas
- Doble alteración cromosómica

#### Desfavorable

- Anomalía del cromosoma 7
- Más de dos anomalías cromosómicas

TABLA Nº 10: SMD. Sistema de puntuación pronóstica internacional (IPSS)

VARIABLE PRONOSTICA	0	0.5	1	1.5	2
% Blastos en MO	< 5	5 - 10		11 - 20	21 - 30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0 / 1	2 / 3			

**Bajo Riesgo**

**0**

**Riesgo Intermedio**

**0.5 - 1**

**Riesgo Intermedio**

**1.5 - 2**

**Alto riesgo**

**> 2**

TABLA N° 11: SMD. Indices pronosticos sin cariotipo

<b>Bournemouth</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Hemoglobina	> 10	< 10
Neutrófilos	> 2.5 y < 16	< 2.5 ó > 16
Plaquetas	> 100	< 100
Blastos en MO	< 5	> 5

  

<b>Español (IPE)</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Blastos en MO	< 5	5 – 10	11 - 30
Plaquetas	> 100	51-100	< 50
Edad (años)	< 60	> 60	

Referencias: Hemoglobina (gr/dl), Neutrófilos ( $\times 10^9/l$ ), Plaquetas ( $\times 10^9/l$ ), Blastos en MO (%).

### GRUPOS DE RIESGO

<b>BAJO</b>	<b>0 -1</b>
<b>INTERMEDIO</b>	<b>2 - 3</b>
<b>ALTO</b>	<b>4</b>

### TRATAMIENTO RECURSOS TERAPEUTICOS

- Poliquimioterapia y/o trasplante de médula ósea (autólogo o alogénico)
- Monoquimioterapia: Ara-C en dosis bajas, etopósido, inhibidores de las topoisomerasas I, 5-azacitidina,
  - Inhibidores de la apoptosis como la amifostina. Inmunosupresores (globulina antilinfocítica, ciclosporina). Dexametasona a dosis bajas. Pentoxifilina.
  - Inductores de la diferenciación celular: derivados del ácido retinoico, derivados de la vitamina D3, interferon, ara-C en dosis bajas, fenilbutirato de sodio.
  - Estimulantes de crecimiento hematopoyético como los factores granulocítico o granulocítico-macrofágico, la eritropoyetina, la interleukina 3, el danazol.
  - Soporte. Unica medida posible en gran número de pacientes.

### PROPUESTA PARA UTILIZACION DE LOS RECURSOS TERAPEUTICOS

#### a. ALTO RIESGO

- **En mayores de 60 años o en pacientes con estado funcional comprometido:** monoquimioterapia, inhibidores de la apoptosis, inductores de la diferenciación, estimulantes de crecimiento, soporte.
- **Entre 45 y 60 años de edad:** si tienen donante relacionado (DR), trasplante alogénico de MO (TMO) inmediato. Si carecen de DR, quimioterapia estándar tipo LANL, con o sin trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAMO), según recolección.

- **En menores de 45 años:** TMO de donante relacionado o de donante no relacionado. En este último caso, el período de búsqueda se cubrirá con QT tipo LANL con o sin TAMO según recolección.

**b. RIESGO BAJO ó 0-1 (IPSS) o < 3 (IPE)**

Podrá optarse por utilización de recursos como en el riesgo alto, o adoptar una actitud vigilante a la espera de progresión.

## **COAGULACION EN ONCOLOGIA. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO**

### **PAUTAS DE PROFILAXIS DE COMPLICACIONES TROMBOEMBOLICAS EN PACIENTES ONCOLOGICOS**

El cáncer es considerado factor de riesgo para eventos tromboembólicos, contribuyendo en su patogenia mediante múltiples mecanismos, frecuentemente simultáneos:

1. Alteraciones del flujo sanguíneo (reposo prolongado, compresión vascular)
2. Lesiones vasculares (cateterismos, citoquinas, daño endotelial por radioterapia)
3. Alteraciones del componente sanguíneo, tanto dependientes del hésped (monocitos, plaquetas, células endoteliales) como dependientes del tumor (sustancias procoagulantes).

Los mecanismos procoagulantes involucrados en el cáncer incluyen:

- Factor tisular de la célula neoplásica
- Activación del factor X por la célula neoplásica (tanto activación enzimática mediante la sustancia procoagulante del cáncer como activación no enzimática)
- Producción de citoquinas procoagulantes por parte de las células neoplásicas
- Activación de la capacidad procoagulante en el sistema monocito macrófago (directamente o en forma inmune mediada por linfocitos T)
- Modificación de la actividad trombolítica (directamente o mediada por linfocitos T)
- Activación plaquetaria.

La profilaxis de las complicaciones tromboembólicas en los pacientes oncológicos se puede efectuar con:

- Heparina convencional
- Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
- Anticoagulantes orales

### **PACIENTES CON COMPRESIÓN VENOSA POR MASA TUMORAL**

Profilaxis hasta desaparición del componente compresivo con heparina convencional (5000 U c/ 8 hs) o HBPM

### **CIRUGÍA ABDOMINAL NEOPLÁSICA**

Alta incidencia de complicaciones trombóticas cuando no se hace profilaxis. **“Cualquier método de profilaxis es mejor que nada”**

- Heparina convencional 5000 U c/ 8 hs
- HBPM desde 2 hs antes de la cirugía, y a dosis de paciente de alto riesgo (por ejemplo 40 mg de enoxaparina sódica).
- Métodos mecánicos (compresión neumática intermitente en intraquirúrgico, vendas elásticas, etc )

El tratamiento con heparina (convencional o HBPM) se mantendrá 10 días aproximadamente (hasta que el paciente deambule).

**En síntesis se recomienda:**

- **Pacientes de bajo riesgo: aplicar algún método de profilaxis**
- **Pacientes de alto riesgo: combinar método mecánico + farmacológico (heparina convencional o HBPM)**

### **CIRUGÍA GINECOLÓGICA NEOPLÁSICA**

- Heparina convencional c/ 8 hs (2 a 9 dosis antes de la cirugía), es el método de elección.
- HBPM
- Compresión neumática intraquirúrgica y durante los 5 días posteriores

El tratamiento con heparina convencional o HBPM se mantendrá hasta que la paciente deambule

### **NEUROCIRUGÍA POR TUMOR**

- Compresión neumática intermitente por 5 días en el postoperatorio
- Medias elásticas
- HBPM + medias elásticas. Aparentemente la enoxaparina tendría menor incidencia de sangrado

Se evitará dar heparina antes de cumplidas 18 horas de la cirugía

### **PACIENTES CON CATÉTERES CENTRALES**

La profilaxis disminuye la pérdida de catéteres

- Warfarina en bajas dosis (1 mg/día)
- HBPM en bajas dosis por 90 días

### **PACIENTES CON CÁNCER Y ACTIVIDAD FÍSICA RESTRINGIDA**

- **Paciente neoplásico ambulatorio:** hacer profilaxis sólo frente a situaciones concomitantes con alto riesgo de trombosis
- **Paciente neoplásico con reposo obligado:** profilaxis con HBPM, heparina convencional o warfarina en bajas dosis a fin de mantener una razón internacional normatizada (RIN) de 1.3 a 1.9.

### **ESTADIOS AVANZADOS DE CA DE MAMA, BAJO TRAT. QT Y/O CON TAMOXIFENO**

La bibliografía sugiere efectuar profilaxis

- Warfarina 1 mg/día por 6 semanas. Luego se mantiene RIN de 1.3 a 1.9 por 6 meses
- Heparina convencional en bajas dosis o HBPM durante 5 semanas

### **TUMORES GINECOLÓGICOS CON ANTECEDENTES DE RT PELVIANA**

En una revisión de pacientes oncológicos con complicaciones tromboembólicas en nuestra institución, hemos notado una elevada incidencia de TVP en miembros inferiores en pacientes con tumores ginecológicos, sin masa compresiva venosa, pero con antecedentes de RT pelviana (braquiterapia y/o RT externa).

La RT produce daño endotelial que favorecería la trombosis en el paciente oncológico, por lo cual consideramos que esta condición debería ser indicación de profilaxis antitrombótica.

## **PAUTAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES TROMBOEMBOLICAS EN PACIENTES ONCOLOGICOS**

El tromboembolismo venoso es una complicación frecuente en pacientes con cáncer, y puede preceder a su diagnóstico en meses o años

Las complicaciones tromboembólicas en estos pacientes incluyen una variedad de entidades:

- Tromboflebitis migratriz (S. Trousseau)
- Trombosis venosa profunda (TVP)
- Trombosis venosa superficial (TVS)
- Tromboembolismo de pulmón (TEP)
- Coagulación intravascular diseminada (CID) aguda y crónica
- Trombosis mesentérica
- Trombosis portal, hepática, esplénica
- Trombosis arterial
- Endocarditis no bacteriana
- Complicaciones tromboembólicas vinculadas a la quimioterapia:
  - Enfermedad venoclusiva hepática (VOD) en trasplante de MO
  - Accidente cerebrovascular (ACV) por L-asparaginasa
  - Alt. microvasculares por cisplatino
  - Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) por mitomicina C.

El tratamiento de la complicación tromboembólica en el paciente oncológico debe ser personalizado, dado que se deberá:

**Decidir si el paciente será tratado o no, de acuerdo a:**

- pronóstico
- estado funcional
- sensorio
- lesiones potencialmente sangrantes (urinarias, SNC, digestivas, etc)
- efecto paliativo de la anticoagulación (dolor, edema)

**Decidir tipo de anticoagulación**

- heparina convencional seguida de anticoagulantes orales
- heparina bajo peso molecular (HBPM) seguida de anticoagulantes orales
- trombolíticos
- filtro en vena cava inferior

**Decidir intensidad de la anticoagulación oral en pacientes bajo QT potencialmente plaquetopenizante**

- Plaquetas > de 50.000: anticoagulación convencional
- Plaquetas < de 50.000: mantener RIN en menos de 3

A pesar de dicha personalización, se han intentado establecer pautas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el paciente oncológico

### **TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)**

- El enfoque diagnóstico inicial es igual al del paciente no oncológico
- El ecodoppler es el método diagnóstico de elección para la TVP, dada su buena correlación con la flebografía convencional. En su ausencia, la flebografía radioisotópica ofrece una adecuada aproximación diagnóstica

- Recordar que las alteraciones del flujo venoso pueden depender de compresión a nivel pelviano (TAC, RMN)
- TVP de miembros inferiores: tratamiento convencional con media elástica + anticoagulación.
  - Comenzar con heparina convencional, ajustando la dosis a fin de llevar el KPTT a 1.5 a 2.5 del valor basal. También se puede iniciar con HBPM en dosis de anticoagulación.
  - La anticoagulación oral se inicia simultáneamente, suspendiendo la heparina cuando se alcance RIN de 2 a 3
  - TVP de miembros superiores: heparina seguida de anticoagulación oral. No es indicación absoluta de tratamiento con trombolíticos. Los mismos se utilizan cuando se trata de trombosis de catéteres.
    - En las TVP con gran componente cerúleo que no mejore con la anticoagulación, se pueden agregar bajas dosis de corticoides y fenformina (1 comprimido c/ 12 hs por 1 semana y luego 1 comprimido/día). La fenformina estimula al sistema fibrinolítico del endotelio vascular
    - El síndrome postflebítico no se correlaciona con el cáncer, sino con la trombosis recurrente homolateral

### **TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)**

- Enfoque diagnóstico convencional: centellograma de ventilación perfusión.
- Internación. Anticoagulación con heparina seguida de anticoagulación oral.
- Trombolíticos: sólo en TEP masivo y cuando se presume buena sobrevida por el tumor de base

### **TROMBOSIS DE CATÉTERES**

- **No oclusivas:** se diagnostican con los métodos de detección.
- **Oclusivas:** heparina
- **Sintomáticas:** trombolíticos

Cuando se retira un catéter con trombosis, se debe mantener la anticoagulación por 6 semanas.

### **RECURRENCIAS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA**

- Las recurrencias son más frecuentes al discontinuar el tratamiento, pero la incidencia real es desconocida.
  - **Suele haber recurrencias con niveles terapéuticos de anticoagulación**
  - Ante la recurrencia, se administrará un nuevo curso de heparina, seguida de anticoagulación oral llevando el RIN a 3 a 4.5
  - Si fracasa, se administrará heparina subcutánea en forma prolongada.
  - Se puede considerar el filtro en vena cava inferior para las fallas a la heparina

**Síndrome de Trousseau:** suele ser resistente a los anticoagulantes orales, requiriendo heparina en forma permanente

### **PACIENTES CON TUMORES PRIMARIOS o MTS EN SNC**

- Tratamiento personalizado
- Aparentemente podrían ser manejados en forma segura con anticoagulantes
- Evitar anticoagulantes en pacientes con MTS cerebrales sangrantes (melanoma, ca renal, etc)

**El tratamiento anticoagulante se debe mantener mientras el tumor se halle en actividad o se continúe con el tratamiento quimioterápico, independientemente de la duración habitual de los tratamientos de las complicaciones tromboembólicas.**

## COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID) EN PACIENTES CON NEOPLASIAS

### ETIOPATOGENIA

Resulta de una activación general de la hemostasia, que provoca consumo de plaquetas, factores de coagulación e inhibidores, con exacerbación secundaria de la fibrinólisis.

A la instalación de esta situación contribuyen alteraciones creadas tanto por el tumor en sí mismo como por eventos concomitantes que frecuentemente se asocian (sepsis).

### CLINICA

Los signos precoces más comunes son petequias, hematomas, sangrado no justificado por heridas o sitios de venopuntura, y el hallazgo de plaquetopenia.

Su evolución puede ser aguda o crónica, de acuerdo con el grado de activación de la hemostasia y a la intensidad de los estímulos desencadenantes.

### DIAGNOSTICO

Para hacerlo nos manejamos con elementos básicos como el examen del extendido de sangre periférica, el recuento plaquetario, las determinaciones del tiempo de protombina y del KPTT, y las dosificaciones de fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno (pdf) y dímero D.

Estas determinaciones cumplen en general con el objetivo de hacer diagnóstico de CID, establecer su carácter agudo o crónico, y diferenciarla de otras entidades como la fibrinólisis primaria y la PTT, condiciones que pueden también presentarse en asociación con neoplasias.

### TRATAMIENTO

Es individualizado, y adaptado a la complejidad que habitualmente nos plantea el paciente con cáncer.

No siempre hacer el diagnóstico justifica la administración de terapéutica activa.

Una vez decidida la iniciación del tratamiento, el mismo sigue los lineamientos corrientes: tratamiento de los factores desencadenantes subyacentes, heparina, terapia sustitutiva con plaquetas, hematíes desplasmatisados y plasma fresco congelado. Este último puede ser reemplazado por antitrombina III y crioprecipitados según disponibilidad.

### ANEXO A

<b>ESCALA E.C.O.G. PARA ESTADO FUNCIONAL (PERFORMANCE STATUS o P.S.)</b>
--

GRADO	NIVEL DE ACTIVIDAD
0.	Actividad total, sin restricciones (Karnofsky 90-100 %)
1.	Totalmente ambulatorio. Restringido para actividades físicas extenuantes. Capaz de realizar actividades livianas o de naturaleza sedentaria. (Karnofsky 70-80 %)
2.	Ambulatorio y capaz de autocuidado. Incapacidad para cualquier actividad laboral. En pie > del 50 % de las horas de vigilia (Karnofsky 50-60 %)
3.	Capacidad para autocuidado sólo en forma limitada. Confinado en la cama o en una silla >del 50 % de las horas de vigilia. (Karnofsky 30-40 %)
4.	Incapacidad total. Incapaz de cualquier actividad de autocuidado. Totalmente confinado a reposo en cama o en una silla. (Karnofsky 10-20 %)

