

VIII Curso GOTEL de Formación en Linfomas

Málaga, 17 y 18 de abril de 2015

Los pasados días 17 y 18 de abril de 2015 se ha celebrado en Málaga el VIII Curso GOTEL de Formación en Linfomas. El curso contó con expertos nacionales e internacionales de máximo prestigio. Hubo más de 150 asistentes entre oncólogos médicos, hematólogos y patólogos.

El programa científico se dividió en dos jornadas y cinco bloques de sesiones: Sesión inaugural, Tratamiento de primera línea de los linfomas agresivos, Tratamiento de primera línea de los linfomas indolentes, Tratamiento con anticuerpos monoclonales y Nuevas dianas terapéuticas.

En la primera sesión, la Dra. Sánchez-Beato explicó patogénesis molecular de los linfomas B, y se centró en la compleja clasificación de los tumores hematológicos, las diferentes células que los pueden originar, las principales alteraciones genéticas, las vías más significativas de crecimiento de los linfomas y la importancia de las células normales que sirven de apoyo y soporte a las células tumorales (llamado el "microambiente"). También apuntó cómo en la progresión tumoral es fundamental el proceso de selección genética (evolución "Darwiniana"), y que los tumores "recaídos" desarrollan nuevas alteraciones genéticas, y que éstas se modifican durante la evolución de la enfermedad.

En la siguiente charla, el Dr. López Guillermo, comentó las nuevas recomendaciones para la estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento de los linfomas, según la nueva clasificación de Lugano. La biopsia de médula ósea deja de ser imprescindible en el estudio de extensión del linfoma de Hodgkin y el linfoma difuso de células grandes, y el PET/CT emerge como prueba estándar para la mayoría de linfomas (excepto LLC, Waldenström, micosis fungoide y linfomas marginales).

La Dra. Inogés abordó el tema de la implicación del sistema Inmune en el desarrollo de tumores, y de cómo la inmunosupresión aumenta el riesgo de cáncer. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo del linfoma no Hodgkin se encuentran el envejecimiento, la exposición a sustancias químicas, a radiaciones, y a infecciones que transforman directamente a los linfocitos. La deficiencia inmunitaria y la estimulación crónica como son las infecciones crónicas o las enfermedades autoinmunes también se encuentran entre las causas de los linfomas. Comentó las distintas estrategias terapéuticas basadas en inmunoterapia como los ensayos con la vacuna idiotípica en linfoma folicular.

En la segunda sesión el Dr. García Arroyo repasó el tratamiento estándar del linfoma B de alto grado, el tipo más frecuente de linfoma, con el esquema de quimioterapia R-CHOP y los futuros posibles abordajes de la enfermedad con el tratamiento adaptado al riesgo clínico-biológico que presente cada paciente.

A continuación el Dr. Luis Fayad del MD Anderson Cancer Center (Houston, EE. UU.) comentó los avances en el tratamiento de los linfomas T periféricos. Este tipo de linfoma es infrecuente y tiene un peor pronóstico. Los esfuerzos están centrados en lograr una mejor caracterización de la enfermedad (clasificación, análisis molecular, microambiente tumoral), el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas, y el valor del tratamiento de intensificación.

La Dra. Quero Blanco trató sobre el linfoma de células del manto, éste es un linfoma B con un comportamiento que varía desde formas indolentes a variantes más agresivas, y abordó las distintas opciones de tratamiento y el papel prometedor de los fármacos como bortezomib y bendamustina.

En la última charla de esta sesión, el Dr. Gumá i Padró comentó el tratamiento del linfoma de Hodgkin, una enfermedad altamente curable y en la que en su tratamiento deben ser tenidos muy en cuenta los efectos secundarios, especialmente a largo plazo. En este tipo de linfoma, todos los pacientes y en todos sus estadios pueden ser tratados con quimioterapia ABVD exclusiva (entre 4 y 8 ciclos según estadio y velocidad de respuesta). En casos de enfermedad tumoral voluminosa (masa bulky) se aconseja asociar radioterapia. Aproximadamente el 50% de los pacientes que recidivan a ABVD pueden curarse con quimioterapia convencional y tratamiento de intensificación. Probablemente, como en muchas otras neoplasias, la quimioterapia ha llegado al límite de su beneficio, y el futuro está en su combinación con nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares.

En la sesión de tratamiento de primera línea de los linfomas indolentes el Dr. Rodríguez Abreu revisó el tratamiento del linfoma folicular. Este es el segundo linfoma más frecuente y ocurre generalmente en población mayor y con comorbilidades. A pesar de los progresos en la comprensión de la biología de este linfoma, la clínica continúa guiando la decisión terapéutica junto con el estadio y la carga tumoral. Se analiza el cambio que ha supuesto la introducción del rituximab y las distintas posibilidades de tratamiento. En pacientes con estadios iniciales, el tratamiento con radioterapia sola, la observación, monoterapia con rituximab y quimioterapia asociado a rituximab con o sin RT son opciones válidas. En caso de precisar quimioterapia, los esquemas R-CHOP y R-Bendamustina son los preferidos por su eficacia en tasas de respuestas, supervivencia y toxicidad. También se abordó el mantenimiento con rituximab, el trasplante en recaídas, y el tratamiento con inmunocombinados.

El Dr. Salar Silvestre revisó el tratamiento del linfoma marginal y linfoma MALT, que suponen el 10% de los linfomas, siendo más frecuentes en el tracto gastrointestinal. Se asocian a infecciones como el *Helicobacter pylori*, y a procesos autoinmunes crónicos y, de hecho la erradicación de la infección por *H. pylori* es el primer tratamiento de elección en el linfoma MALT gástrico.

En la cuarta sesión la Dra. Abajo Guijarro explicó el mecanismo de acción de obinutuzumab, un nuevo anticuerpo (anti-CD20), humanizado, que en comparación con rituximab produce un aumento de la muerte celular y de la citotoxicidad celular, produciendo una mayor depleción de

células B. Se ha evidenciado eficacia clínica en la leucemia linfática crónica y en el linfoma no Hodgkin. Tiene ensayos fase III en marcha.

En la siguiente charla, el Dr. de la Cruz Merino revisó las nuevas perspectivas en la terapia antiCD20 en linfomas y explicó cómo el antígeno CD20 cumple criterios de “antígeno ideal”, su mecanismo de acción citotóxico directo e inmunológico y cómo la terapia anti-CD20 ha cambiado la historia natural de la mayor parte de los linfomas debido al aumento de la supervivencia y a los cambios en los índices pronósticos. También comentó el desarrollo clínico de rituximab subcutáneo.

La Dra. Fanalle (EE.UU.) actualizó el tratamiento de los linfomas con brentuximab vedotin, un anticuerpo inmovilizado antiCD30, que está aprobado en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (un subtipo de linfoma no Hodgkin T) y en linfoma de Hodgkin. Se ha observado una falta de correlación entre la expresión de CD30 y la respuesta al fármaco. En pacientes con linfoma T cutáneo CD30+ se está comparando frente a methotrexate, o bexarotene (estudio ALCANZA) y en linfoma de Hodgkin se está estudiando asociado al régimen BEACOPP en sustitución de bleomicina. A su vez se están ensayando posibles combinaciones con otros fármacos como temsirolimus e inhibidores PD-1.

En la sesión de nuevas dianas terapéuticas, el Dr. Martín García-Sancho trató sobre la situación actual de la lenalidomida en el tratamiento de los linfomas. Lenalidomida es activa en linfomas agresivos e indolentes, con un perfil de toxicidad manejable. Se están estudiando biomarcadores para predecir su beneficio. Los estudios randomizados en marcha determinarán cual es la posición de este fármaco en el tratamiento de los linfomas.

El Dr. Sancho Cía revisó el papel de la inhibición de la vía PI3K en el tratamiento de los linfomas, en especial del idelalisib. Las PI3K son cinasas implicadas en supervivencia y crecimiento celular, que están activadas de forma aberrante en las neoplasias de linfocitos B y constituyen una nueva diana en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Idelalisib es un inhibidor selectivo de esta vía molecular, de administración oral, y con gran actividad en neoplasias linfoides B. En linfoma indolente consigue respuestas del 57% en monoterapia y del 80% asociado a rituximab y en leucemia linfática crónica respuestas superiores al 80% combinado con rituximab, incluso en pacientes de mal pronóstico (del17p o TP53). Está indicado en pacientes con linfoma indolente, agresivo y en leucemia linfática crónica tras fracasar a otras líneas de tratamiento. Presenta una toxicidad caracterizada por diarrea y elevación transaminasas. Otros inhibidores PI3K son duvelisib, copanlisib y buparlisib.

En la última charla de esta sesión, el Dr. López Hernández habló de los inhibidores de la tiosinquinasa de Bruton en el tratamiento de los linfomas. Pese a que su exacto mecanismo de acción no se conoce, la tiosinquinasa de Bruton juega un papel crucial en la maduración de las células B. Ibrutinib es el primer inhibidor irreversible de la tiosinquinasa de Bruton usado en la clínica, induce apoptosis de las células B e inhibe la adhesión de las células B en los ganglios linfáticos. Es eficaz en linfomas B, incluidos el linfoma del manto y la leucemia linfática crónica, y en la macroglobulinemia de Waldstrom, con respuestas incluso superiores al tratamiento con

quimioterapia convencional. Tiene un perfil de toxicidad muy tolerable. Los ensayos clínicos en marcha ayudarán a conocer el papel de este fármaco en el tratamiento de los linfomas.

El curso finalizó con la conferencia magistral del Dr. Sotomayor (EE.UU.) sobre inmunoterapia pasiva (con anticuerpos monoclonales y terapia celular) e inmunoterapia activa (mediante vacunas y los nuevos anticuerpos “checkpoint” como nivolumab y pembrolizumab). La inmunoterapia contra el cáncer es un campo que ha tenido un desarrollo extraordinario en los últimos años, con nuevos tratamientos que producen respuestas muy importantes en pacientes con enfermedad refractaria a los tratamientos habituales y en recaídas. Usando combinaciones de estos agentes con el tratamiento convencional, se podrán lograr mayores y más duraderas tasas de respuestas, y se espera que en un futuro próximo, podamos asistir a la curación de todos los pacientes con linfoma de Hodgkin y que aumenten las tasas de curación en los linfomas no Hodgkin.

GOTEL (Grupo Oncológico para el Tratamiento de las Enfermedades Linfoides -Spanish Lymphoma Oncology Group-), es una Asociación Científica sin ánimo de lucro, encuadrada dentro de la Sociedad Española de Oncología Médica, y constituida por una red de Servicios de Oncología de alto nivel distribuidos por España cuyo interés fundamental es investigar en todos los aspectos del diagnóstico, tratamiento, biología e investigación translacional en Linfomas.

<http://grupolinfomas.es>

Secretaría Técnica del grupo GOTEL, mayo 2015.