

1. LLC: Epidemiología, diagnóstico y factores pronósticos – Francesc Bosch
 - a. La LLC es originada en linfocitos pregerminales, de dos tipos: CD5+, CD27-, CD38low, Unmutated IgVH o CD5+, CD27+, bcl6 mut, mutated IgVH.
 - b. Se hace siempre FISH para detectar Del 17p- (no se hace cariotipo), Ki67 también es importante.
 - c. En pacientes naïve sólo 10% tienen alteraciones en el p53. En enfermedad refractaria, hay 44% de alteraciones en el p54.
 - d. Otras mutaciones en CLL: NOTCH1 activado, MYD88 y SF3B1 en no más del 10% de los pacientes.
 - e. No hay alteración genética que defina la enfermedad, excepto la Del13q (con disminución del Mir13a).
 - f. La NOTCH1 es frecuente e la transformación a Richter. Pronóstico similar al de p53 mutación. No responde al Rituximab.
 - g. SF3B1 (un gen involucrado en el splicing de RNA): de novo en 9%, y el % aumenta con la progresión de la enfermedad.
 - h. Clonal Evolution in hematological malignancies, Landau, Leukemia, 2014
 - i. Microambiente: CXCR4 / CXCR12, moléculas de adhesión CD49, BCR
 - j. BCR: proliferación, supervivencia, maduración y reclutamiento de citoquinas ía CCL3 y CCL4.
 - k. El ZAP-70 aumenta todos los aspectos proliferativos.
 - l. La mutación ZAP-70 alta, CD38 alto, CD49a, IgHV no mutado son de mal pronóstico.
 - m. El microambiente afecta la respuesta al tratamiento.
 - n. HR CLL (OS menor de 3 años): Refractarios a fludarabina, PFS menor de 24 m, p53 alterado.
2. MCL:
 - a. 1/100.000 hab/año. t(11;14).
 - b. Investigación: PET-CT, Ciclina D1/SOX11/p53/Ki67, Citometría de flujo en sangre periférica: 92%+, PL al inicio (raro en enfermedad de-novo, 20% en enfermedad avanzado) con 3% de positividad en los blastoides al inicio, Todos tienen compromiso gastrointestinal, no necesita investigación, MIPI
 - c. Mantos indolentes (casi siempre son NO nodales, esplenomegalia + linfocitosis).
 - i. Casi siempre son bajo en SOX11
 - ii. Pueden no requerir tratamiento.
3. En Colombia:
 - a. Manto constituye el 6% (de unos 850 pacientes).
 - b. Código POS para FISH: 908413
4. MCL tratamiento
 - a. STiL: RB superior a RCHOP
 - b. R-CHOP superior a RFC en OS y PFS, R de mantenimiento que incrementa la supervivencia.

- c. R-CHOP/R-DHAP son superiores a R-CHOP, seguido por autotrasplante.
El tratamiento favorito del expositor.
 - d. En recaída, va mal. NO usan Bortezomib, ni Temsirolimus.
 - e. Estudio de Wang de Ibrutinib en MCL refractario / recaída.
 - f. Un tercio de los pacientes no responden al ibrutinib (por alternativas)
5. En Colombia
- a. 50% usa HiperCVAD, 50% usa R-CHOP/AraC/Trasplante para los fit
 - b. Para los otros R-CHOP + mantenimiento o R-Benda para los no fit
 - c. En recaída: muchos R-Bortezomib, otros R-FCM
 - d. Linfomas del manto blastoide es igual al Burkitt, sin respuesta, considerar Alotrasplante.
 - e. Viene Ibrutinib para MCL / CLL refractarios o recurrentes
6. Tratamiento de CLL
- a. Tratamiento estándar para pacientes fit: FCR. CR:45%, ORR: 93% (CLL8).
 - i. Todos los pacientes recaen y no todos los pacientes pueden recibirlo
 - ii. La fludarabina necesita ajuste de dosis con ClCr de 30-60, no darla en menor de 30 mL/min
 - b. Los pacientes de alta edad que reciben R-FC tienen la misma tasa de respuesta y toxicidad.
 - c. Los pacientes se dividen en go-go, slow-go o no-go.
 - d. No fit o edad:
 - i. CLL11 (grupo Alemán) en pacientes con CIRS score mayor de 6 o ClCr menor de 70 mostró que Obinotumumab + Clorambucilo es superior a Retixumab + Clorambucilo. La CR fue de 20%, PFS de 26m a favor del Obinotumumab.
 - ii. Bendamustina (100 mg/m² en primera línea, y 70 mg/m² en líneas siguientes) es superior al clorambucilo. Funciona en cualquier edad.
 - e. CLL10 FCR vs BR en frontline, no inferioridad, pacientes fit (CIRS menor de 6). FCR mejor tasa de respuestas. FCR superior al BR.
 - i. En CLL10 la superioridad del FCR sobre el BR es se pierde en mayores de 65 años.
 - f. p53m: un problema. Se usa Alemtuzumab, Ofatumumab, anti BCL2, esteroides.
 - g. Ibrutinib
 - i. Oral, mecanismo de acción. Vida media 24 horas.
 - ii. Inhibe apoptosis, adhesión, migración de las células B.
 - iii. Estudios fase I (NEJM, Byrd).
 1. No respuestas completas
 2. No diferencia de 840 vs 420 mg.
 3. Los pacientes responden muy bien.
 4. Activo en pacientes con del 17-
 5. Mediana de duración de respuesta: 28 meses.

iv. RESONATE muestra mucha mejor respuesta el Ibrutinib que el Ofatumumab (Byrd, NEJM, 2014)

1. Diarrea grado
2. Fatiga
3. Sangrado como petequias y equimosis.
4. Parece incrementar la proporción de Richter (10-15%)...
Desenmascara poblaciones ya transformadas.

h. Idelalisib

- i. Inhibidor de PI3k
- ii. Idelalisib + Rituximab superior al Rituximab
 1. Diarrea severa (puede ser tardía y refractaria al tratamiento que parece ser por infiltración).
 2. Opinión: parece mejor el Ibrutinib que el Idelalisib.

i. Inhibición de bcl-2 (abt-199)

- i. Muy activo en CLL
- ii. Respuestas en 80% con CR en 25%, independiente de del17p-
- iii. Tan activo que causa síndrome de lisis tumoral.
- iv. 6/11 CR con MRD negativa.

j. Resumen de tratamiento CLL

- i. Fit: FCR
- ii. Non-fit:
 1. R-B
 2. Ofatumumab
 3. R-Clorambucilo
- iii. Sumario de nuevos tratamientos
 1. FCR es estándar cuando no hay mutación del p53.
 2. Será que pacientes con buena genética se puede dar BR?
 3. Pacientes mutados:
 - a. Target?
 - b. Rôle de trasplante (recuerde 30 / 30 / 30).

k. Mantenimiento

- i. Perla: El expositor presentó su data de Rituximab de mantenimiento en CLL parece incrementar el tiempo de MRD de 2 años a 3.5 años... Entre pérdida del MRD y síntomas hay 2 años. Se debe iniciar unos 6 meses después de terminado el RFC por el riesgo de toxicidad RFC si se inicia a los 3 meses.
(<http://www.bloodjournal.org/content/122/24/3951>)
- ii. Cuidado con el uso de Ibrutinib + Warfarina (no problema con aspirina).