

Paciente de Alto Riesgo

Caso Clínico

Dr. Tomas Garcia Cerecedo
Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. 2015



Paciente mujer de 64 años

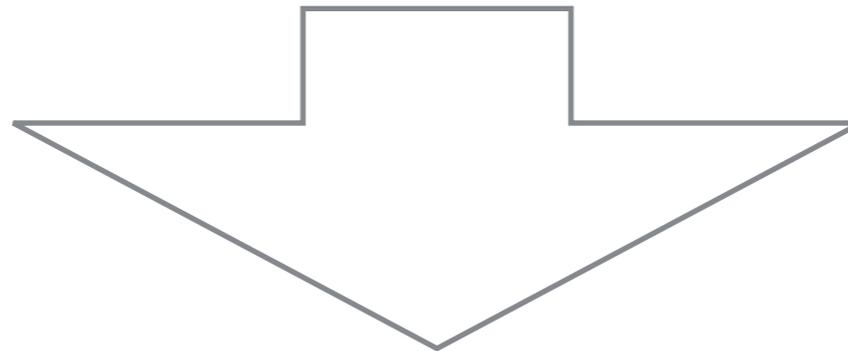
Antecedentes:

- Bocio Multinodular
- En 2008 \Rightarrow LLC A0 (*61 años de edad*)
 - Asintomática
 - Exploración normal

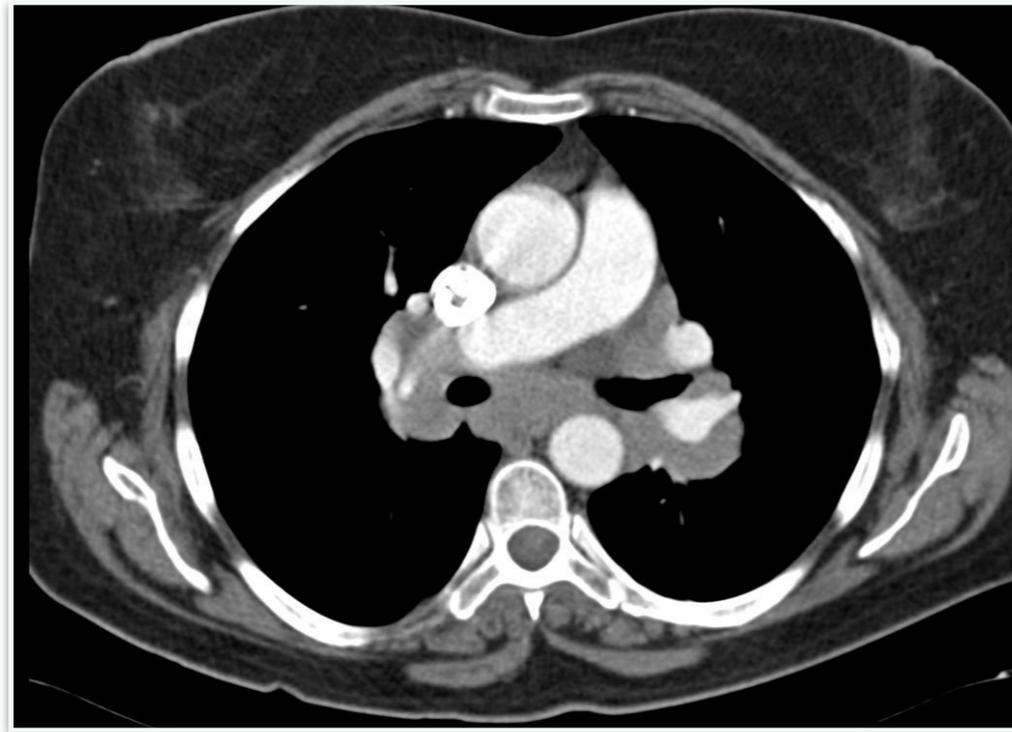


Noviembre 2011 (*64 años de edad*):

- Progresión adenopática
- Linfocitosis



Indicación de tratamiento



Estudio Pronóstico:

- FISH: del13q
- CD38 i ZAP70 elevados
- IGHV no mutada

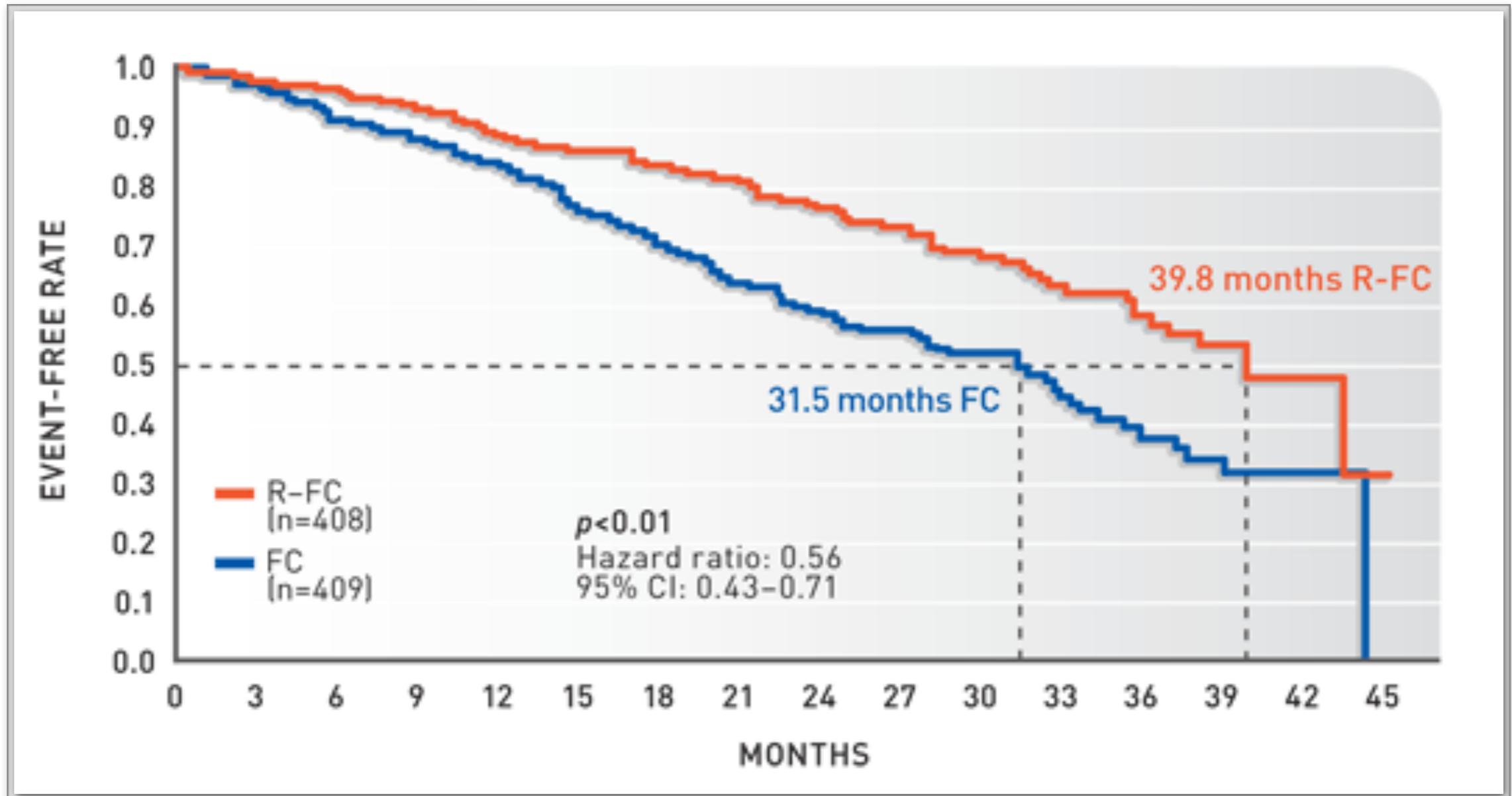


CLL4 (Clb vs F vs FC) Mediana seguimiento 68 meses	Alto Riesgo	Riesgo Intermedio	Bajo Riesgo
Definición	<ul style="list-style-type: none"> del17p (>10%) 	<ul style="list-style-type: none"> del11q IGHV no mut β2 micro >4 	<ul style="list-style-type: none"> Ninguno IGHV mut
Respuestas ORR*	25%	97%	100%
PFS* (5 años)	0%	26%	56%
OS* (5 años)	0%	47%	83%
<p>* Subgrupo FC 121 pac. (777 pac.) (1999-2004)</p> <p>Mediana de seguimiento 68 meses</p>		<p>Datos clínicos y biológicos clásicos FISH_LLC CD38 ZAP70 IGHV status</p>	

David Oscier. Haematologica. 2010; 95(10)
(Online Supplementary. Table S4)

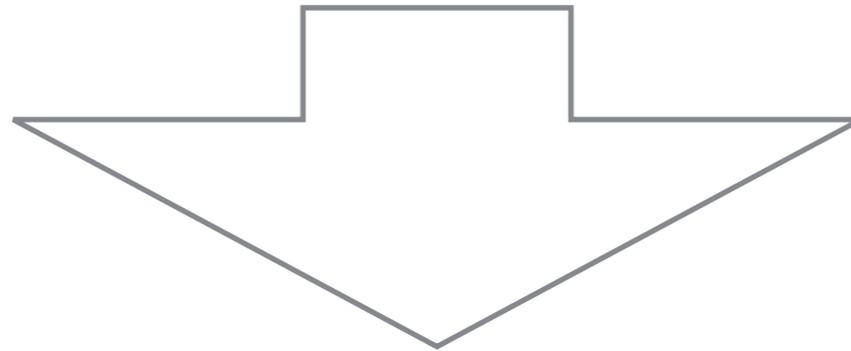


CLL8 (FC vs FCR). 2011





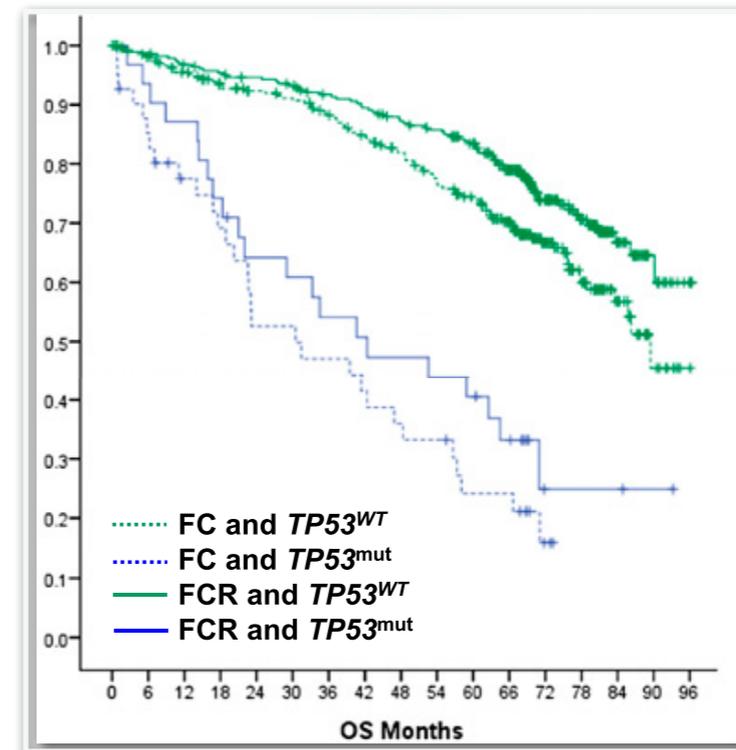
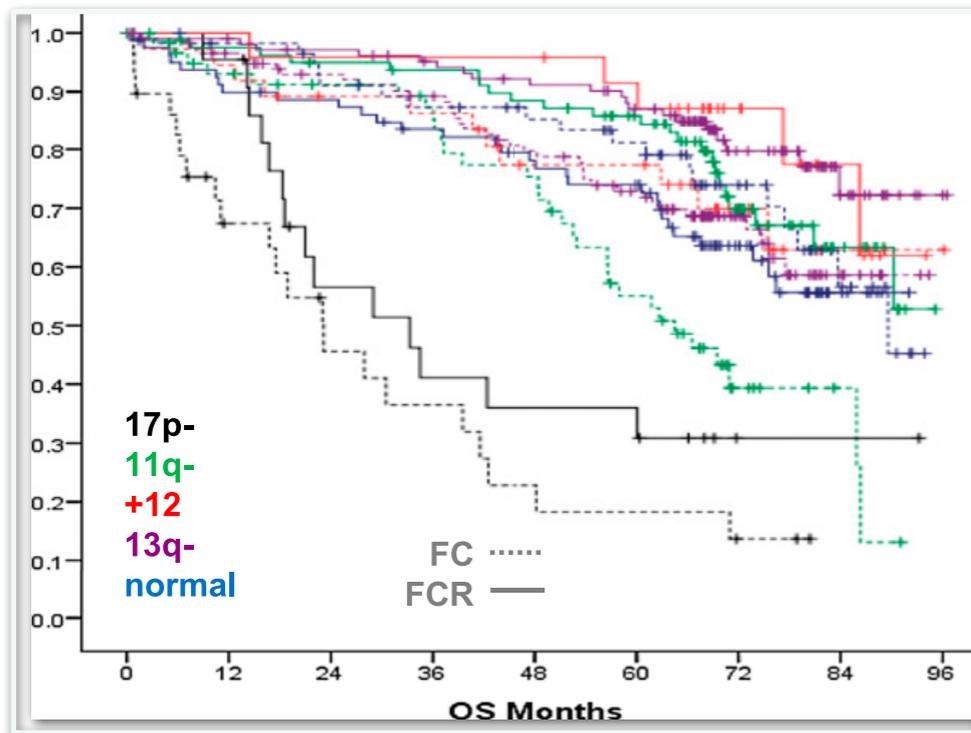
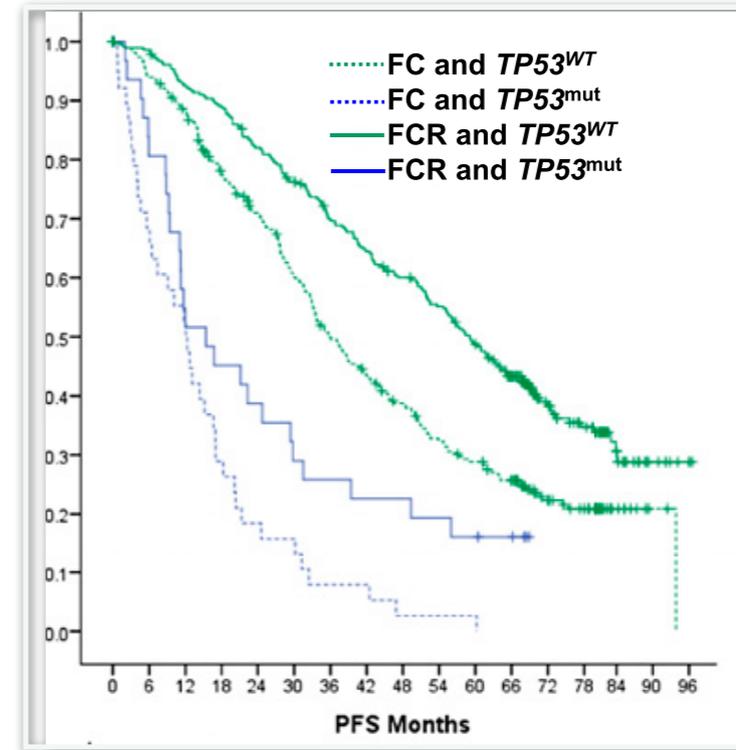
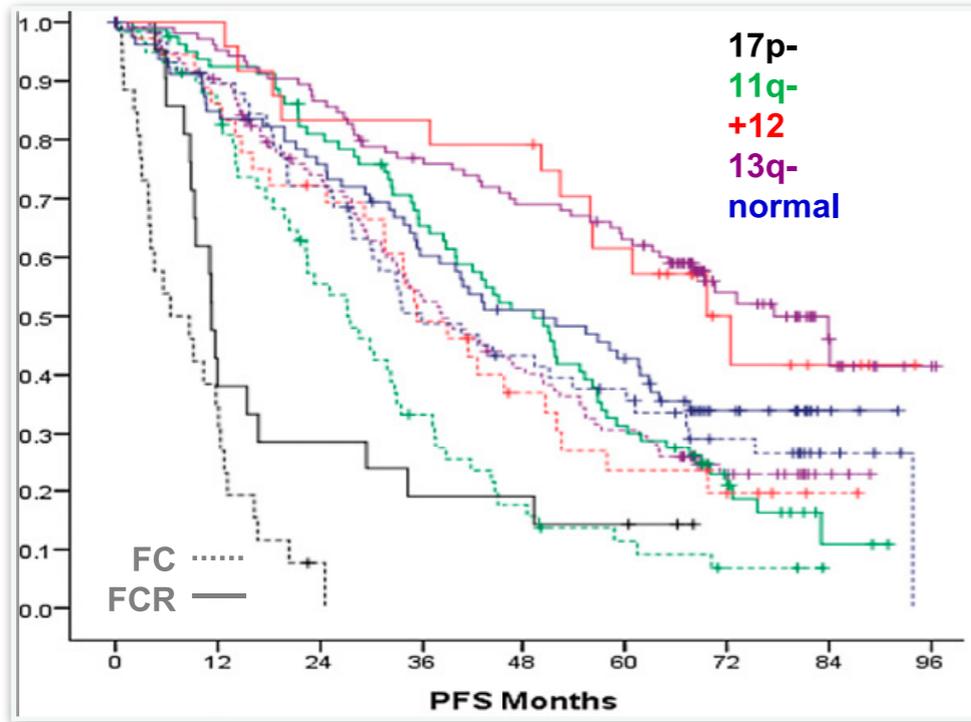
Paciente 64 años \Rightarrow R-FCM x6 ciclos



- RP adenopática abdominal
- NR adenopática mediastínica
- 14% cels LLC en M.O. (CMF)



CLL8 (FC vs FCR). Gen mut. 2014





	Situación LLC	Definición
IWCLL (2008)	LLC Refractaria	<ul style="list-style-type: none"> • NR • Recaída (RC/RP) < 6 meses
EBMT guideline (2007)	LLC Alto Riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • NR o Recaída precoz, < 12 meses tras análogos de purinas • Recaída < 24 meses tras análogos combinados/Auto-TMO • Alt. p53 con indicación de tto.
Stilgenbauer and Zenz (2010)	LLC Muy Alto Riesgo “Ultra-high Risk”	<ul style="list-style-type: none"> • Refractario a análogos de purinas (o similares Benda.) • Recaída precoz (< 24 meses) tras FCR (o FCR-like) • TP53 del/mut. con indicación de tto.

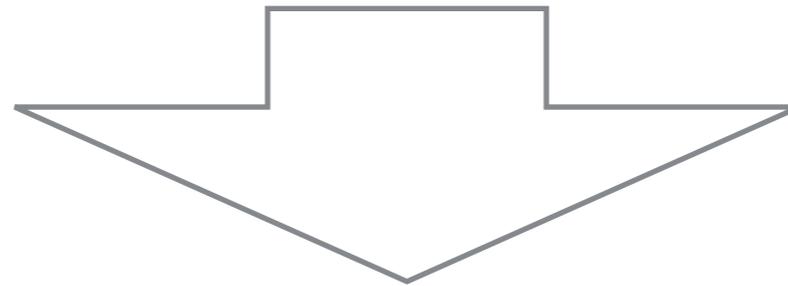


Modelo	Definicion	Tratamiento
<p>Muy Alto Riesgo “Highest-risk”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • F-Refractaria • Recaída precoz (< 24 meses) tras FCR (o FCR-like) • TP53 del/mut. con indicación de tto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción alternativa (Trials)/ Alemtuzumab • Consolidación Alo-TMO • Mantenimiento (Trials)
<p>Alto Riesgo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno anterior • IGHV no mut. • Del 11q • $\beta 2$ micro >4 	<ul style="list-style-type: none"> • FCR • Inducción/Mantenimiento (Trials)
<p>Bajo Riesgo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno de los anteriores • No tto. previo 	<ul style="list-style-type: none"> • FCR • Desescalar (MDR)

Thorsten Zenz. Blood 2012. Vol 119, Num 18.



- Biopsia transbroquial \Rightarrow LLC refractaria
- Estudio molecular (ICGC-CLL) \Rightarrow TP53 mut.
- Hermano HLA compatible



Modelo	Definicion	Tratamiento
Muy Alto Riesgo “Highest-risk”	<ul style="list-style-type: none"> • F-Refractaria • Recaída precoz (< 24 meses) tras FCR (o FCR-like) • TP53 del/mut. con indicación de tto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción alternativa (Trials)/Alemtuzumab • Consolidación Alo-TMO • Mantenimiento (Trials)



- Inducción R-DHAP x2 ciclos \Rightarrow RP



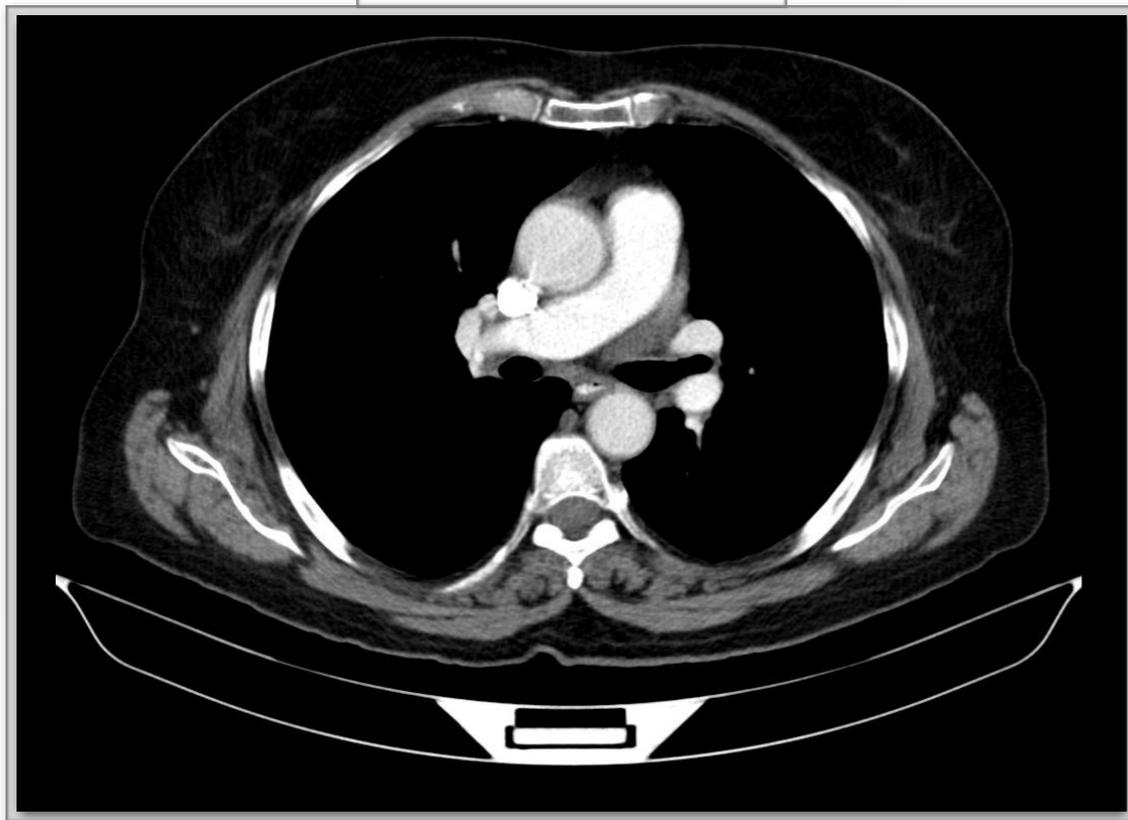
- Hermano HLA comp. \Rightarrow No disponible (comorbilidad)
- Incluyó Trial (RESONATE)(Ofatumumab vs **Ibrutinib**)



Permanece en RP asintomática (3 años)

- ❖ AM: infiltración 57% linfocitos
- ❖ TAC normal

TAC Mayo 2015

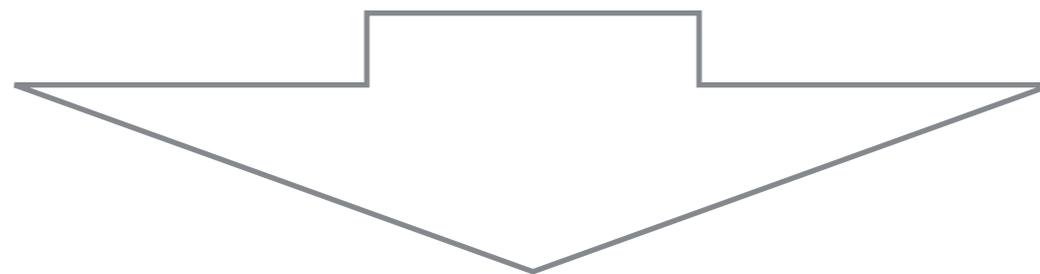


Hemograma “*normal*”

- ♦ Leucocitos: $3,67 \times 10^9/L$
 - Neutrófilos: $2,80 \times 10^9/L$
 - Linfocitos $0,60 \times 10^9/L$
- ♦ Hb: 11 gr/dl
- ♦ Plq.: $134 \times 10^9/L$

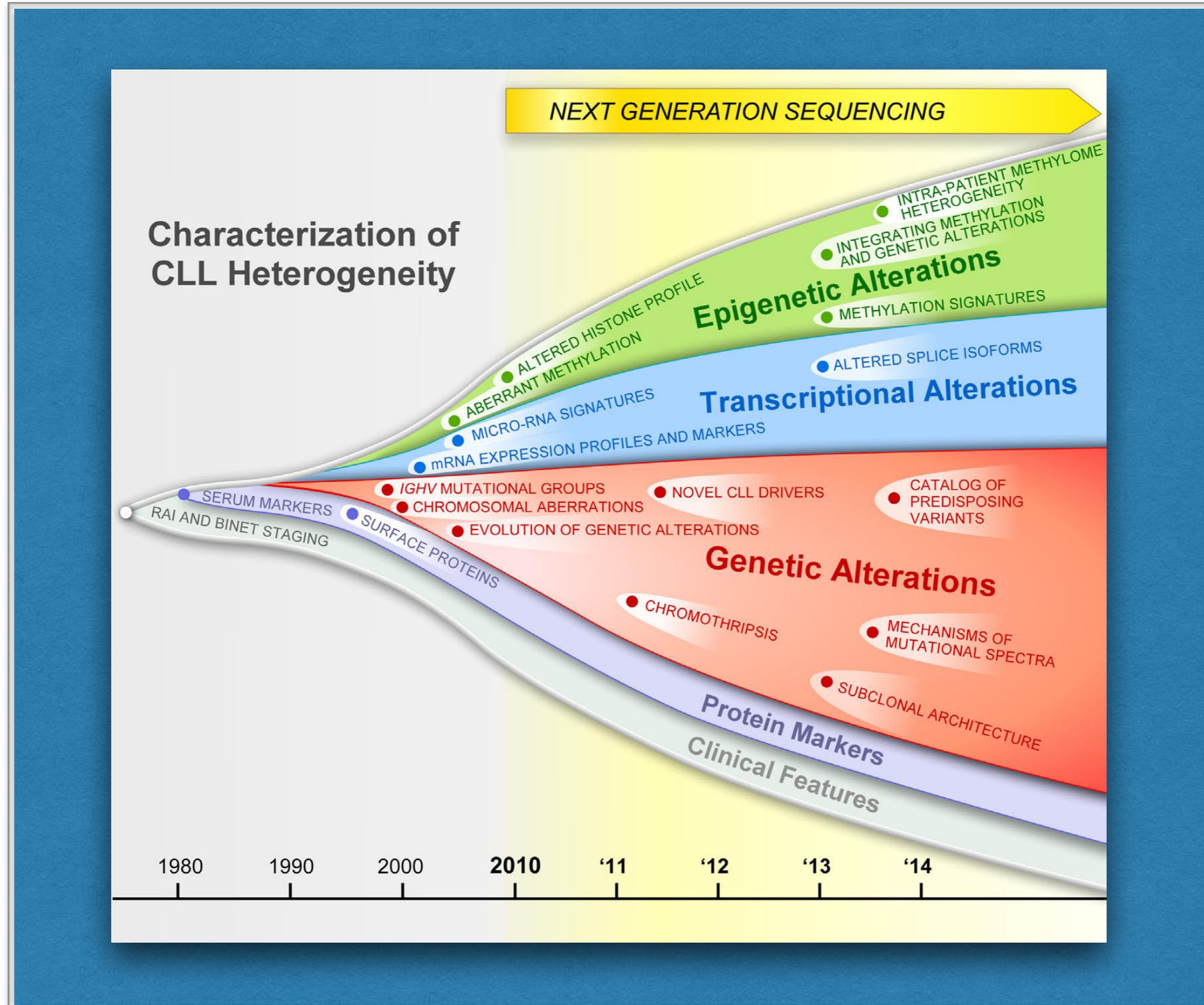
Discusión

- Grupos de riesgo \Rightarrow estrategias de tratamiento
- Citogenética y FISH_LLC \Rightarrow insuficiente
- Estudio mutaciones TP53 \Rightarrow antes de tratamiento
- $> 50\%$ de LLC refractaria no explicada con alt. TP53



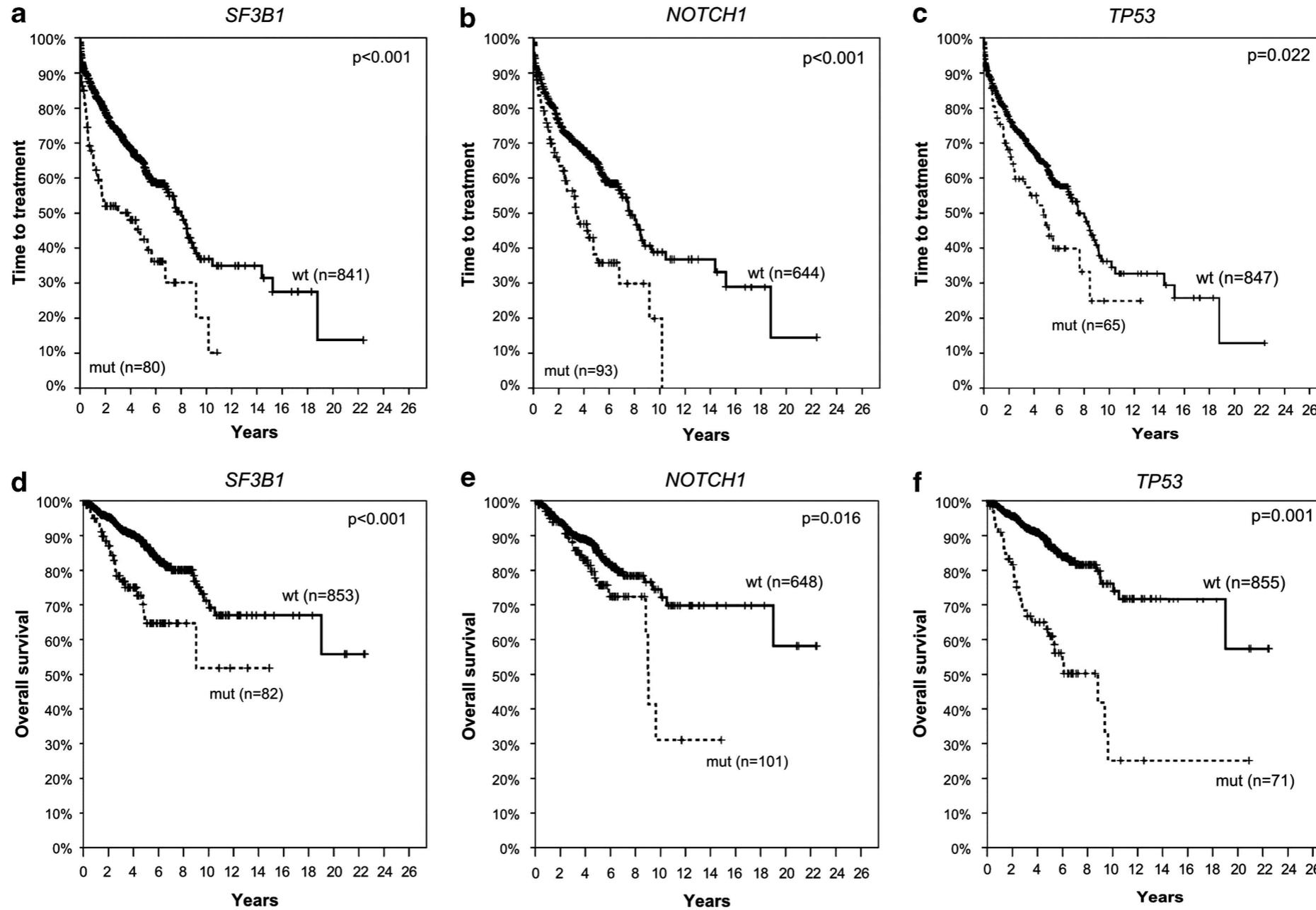
Futuras clasificaciones pronósticas
(objetivo es guiar el tratamiento)

Discussion



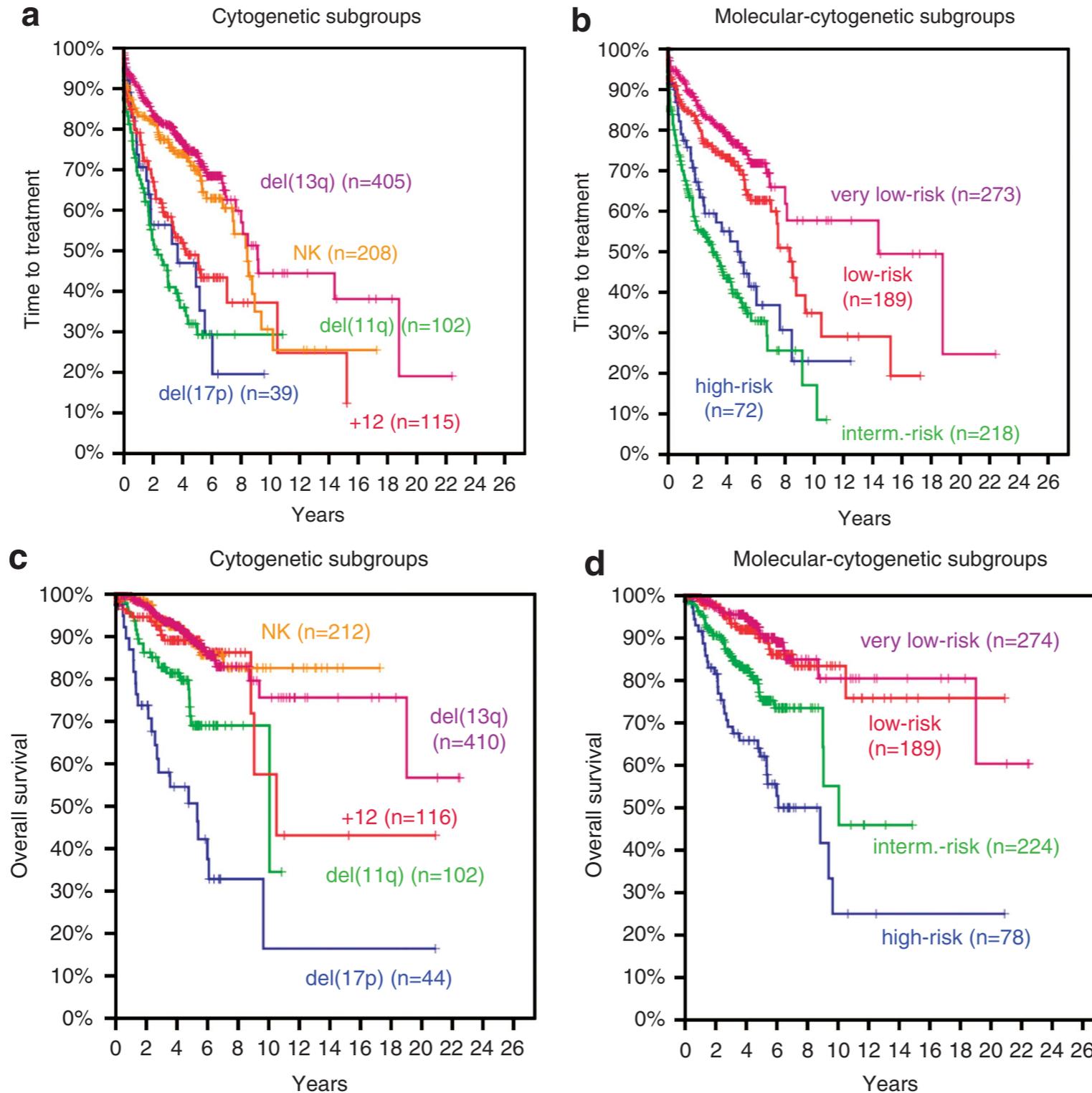
Discussion

Alteraciones moleculares recurrentes en LLC (secuenciación genoma LLC)



Discussion

Modelos Pronósticos con alteraciones moleculares integradas



Discussion

Futuro pronóstico y terapéutico

- Centralización de recursos tecnológicos
- Identificar grupos de riesgo
- Mejores tratamientos y mejor perfil toxicidad
- Participación en Trials (*inducción/mantenimiento*)
 - ✦ Nuevos Fármacos
 - ✦ Nuevas combinaciones

Conclusiones

Pacientes de alto riesgo

- Indicación tratamiento \Rightarrow Grupos de riesgo
 - ✦ Citogenética y FISH_LLC
 - ✦ Estudio mutaciones TP53
 - ✦ Paciente Refractario

- Pacientes de alto riesgo
 - ✦ Nuevos agentes (iBCR, aBCL2)
 - ✦ Alo-TMO
 - ✦ Trials (AcMo, Inmunotto.,.)