



ONCOHEMATOLOGIA

Abordatge de la sospita de malaltia hematològica
monoclonal o neoplàsica

I CURS D'ONCOLOGIA A LA COMARCA DEL GARRAF

Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)

FUNDACIÓ ACADÈMIA DE
CIÈNCIES MÈDIQUES I DE
LA SALUT DE CATALUNYA
I BALEARS

FILIAL DEL GARRAF



Antoni Asensio

Consorti Sanitari del Garraf



Vilanova i la Geltrú, 16 i 17 novembre de 2012

MALATIES MÉS IMPORTANTS HEMATOONCOLÒGIQUES

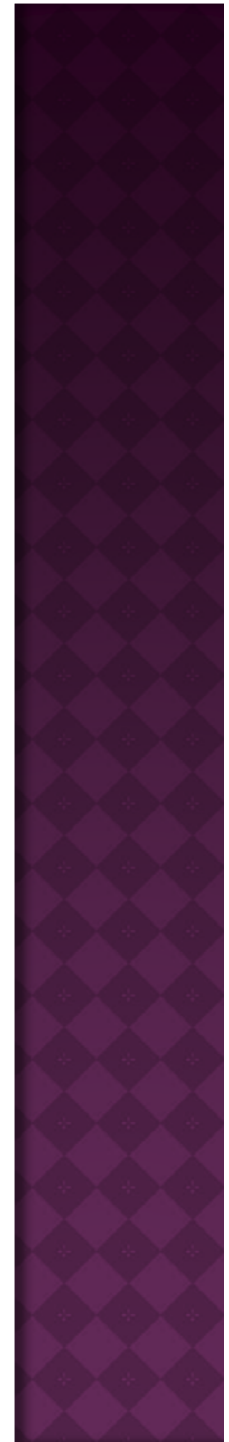
- ◉ Limfomes indolents
- ◉ Limfomes agresius
- ◉ Sd. Limfoproliferatius crònics leucemitzats

- ◉ Mieloma múltiple i malalties associades (MM, Waldensteöm, amiloidosi)

- ◉ Leucèmies agudes mieloblàstiques
- ◉ Leucèmies agudes limfoblàstiques
- ◉ Sd. Mieloproliferatives cròniques

- ◉ Sd. Mielodislàsiques agresives
- ◉ Sd. Mielodislàsiques indolents

- ◉ Aplàsia i malalties afins





FACTORS QUE CONDICIONEN ELS CIRCUÏTS

1. Edat: atenció especialitzada pediàtrica i geriàtrica
2. Comorbilitats i fragilitat del pacient: cures paliatives
3. Agresivitat dels tractaments (cambres d'aïllament,
4. radioteràpia, TPH)
5. Necessitat d'ingrés hospitalari (bi-direccional)
6. Xarxa d'atenció farmacèutica



INDICADORS D'ACTUACIÓ

«....problemes o troballes que demanen del professional una conducta clínica determinada»

INDICADORS D'ACTUACIÓ SELECCIONATS

aparició d'una adenopatia
detecció d'una banda monoclonal al proteinograma
sospita de síndrome mielodisplàsica
esplenomegàlia aïllada
alteració analítica: anèmia, limfocitosi
sd. tòxica sense orientació clínica definida

LIMFOMES "AMB MASA TUMORAL"

aparició d'una adenopatia

LIMFOMES. PRÀCTICA CLÍNICA

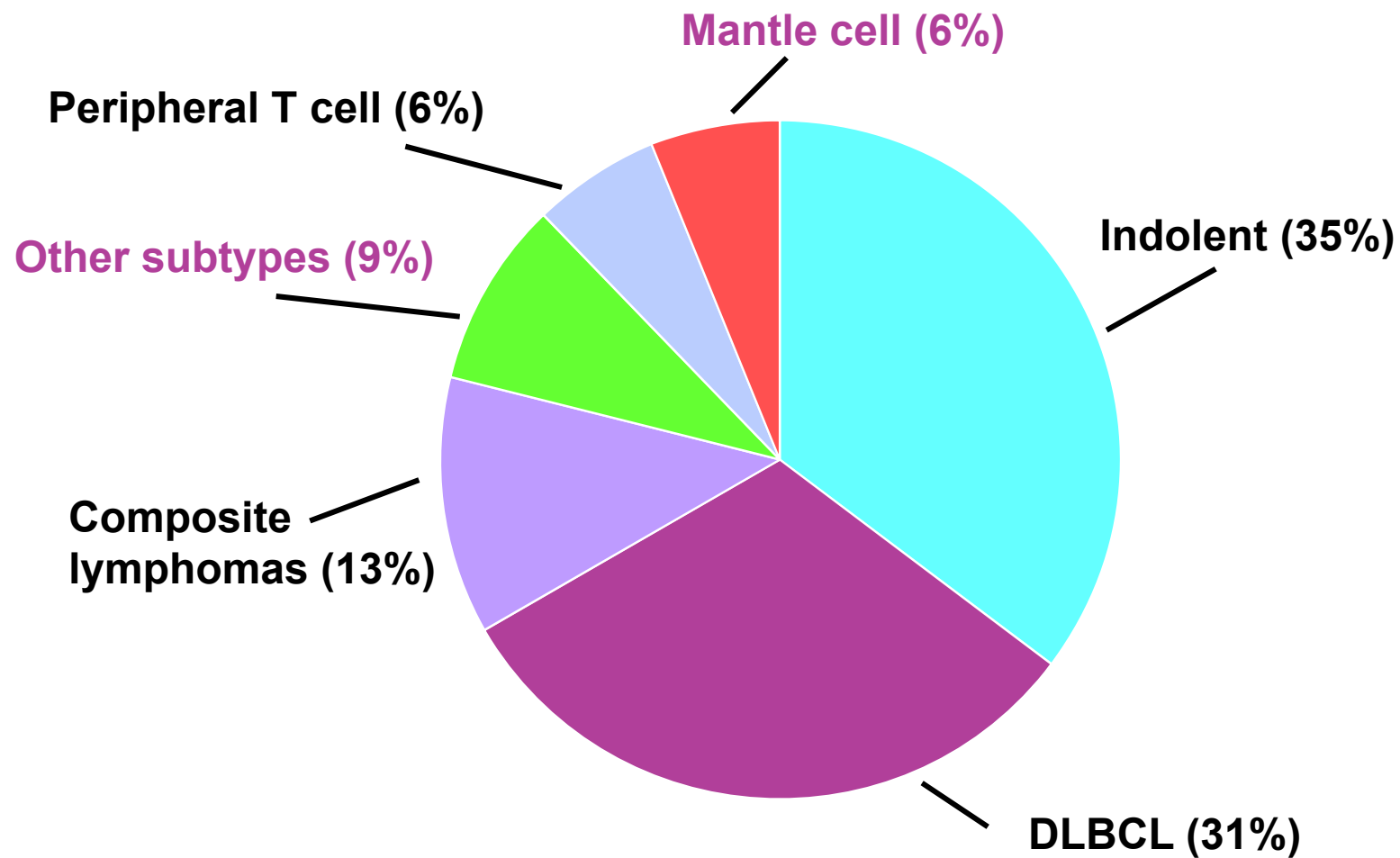
Limfomes indolents (ex. L. FOLICULAR)

1. Evolució/creixement lent
2. Menys simptomàtics
3. Permeten tractament suau, difícil d'obtenir RC
4. Freqüents recidives

Limfomes agressius (ex LBDCG)

1. Ràpida progressió
2. Freqüents símptomes B
3. S'obtenen menys respostes però més RC
4. Permet el concepte de curació
5. Exigeix tractament intensiu

CLASSIFICACIÓ DELS LIMFOMES



Armitage J, et al. *J Clin Oncol* 1998; 16:2780–2795.

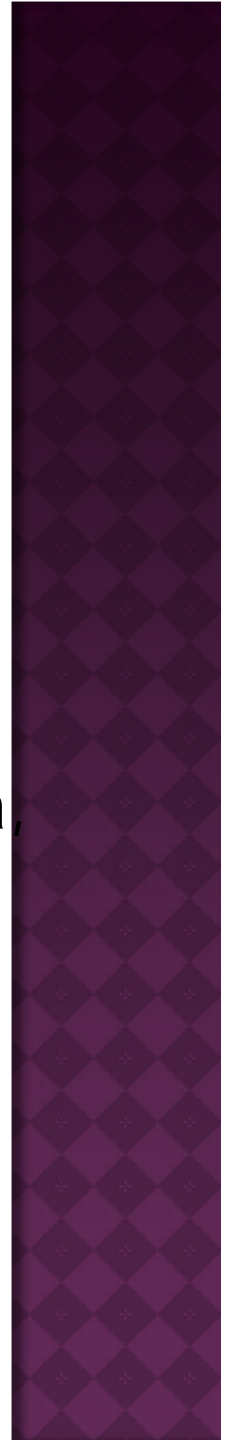
1. Aparició d'una adenopatia

Te significació oncològica?

És necessari efectuar una PAAF o biopsiar-la?

Es deriva a cirurgia, MI, ORL, radiodiagnòstic, oncologia, hematologia, UDR?

Cal demanar algun estudi abans de derivar?



1. Aparició d'una adenopatia

Te significació oncològica?

- Clínica
- Antecedents del pacient
- Febre, signes inflamatoris associats
- Analítica pot ajudar
- Edat
- Perfil temporal

És necessari efectuar una PAAF o biopsiar-la?

Es deriva a cirurgia, MI, ORL, radiodiagnòstic, oncologia, hematologia, UDR?

Cal demanar algun estudi abans de derivar?



1. Aparició d'una adenopatia

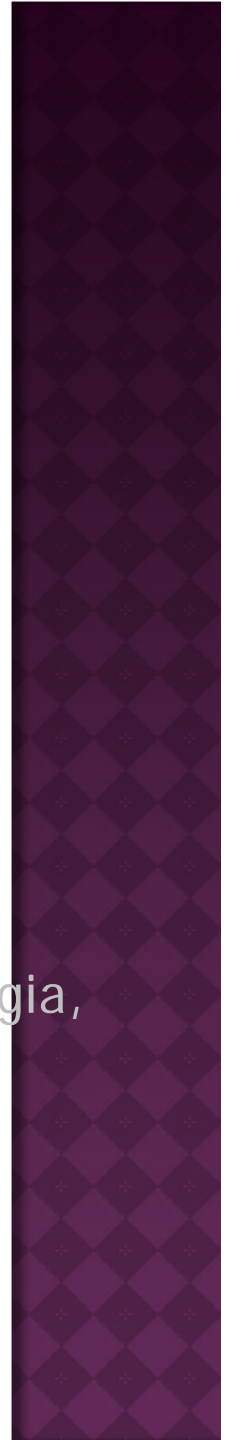
Te significació oncològica?

És necessari efectuar una PAAF o biopsiar-la?

- PAAF insuficient a la majoria de processos hematològics
Tru-cut pot ser suficient
- Precisa guia radiològica en moltes ocasions
- Demana un mínim d'hemostàsia
- La localització i la dificultat d'abordatge determinen

Es deriva a cirurgia, MI, ORL, radiodiagnòstic, oncologia, hematologia, UDR?

Cal demanar algun estudi abans de derivar?



1. Aparició d'una adenopatia

Te significació oncològica?

És necessari efectuar una PAAF o biopsiar-la?

Es deriva a cirurgia, MI, ORL, radiodiagnòstic, oncologia, hematologia, UDR?

- Molt lligada a l'apartat anterior
- Condicionat si és quirúrgica amb seguretat
- No cal derivar en tots els casos, clínica mana
- La UDR al nostre territori
inclou cirurgia, pneumologia i MI
te accés prioritari a radiodiagnòstic intervencionista
és ràpida

Cal demanar algun estudi abans de derivar?

1. Aparició d'una adenopatia

Te significació oncològica?

És necessari efectuar una PAAF o biopsiar-la?

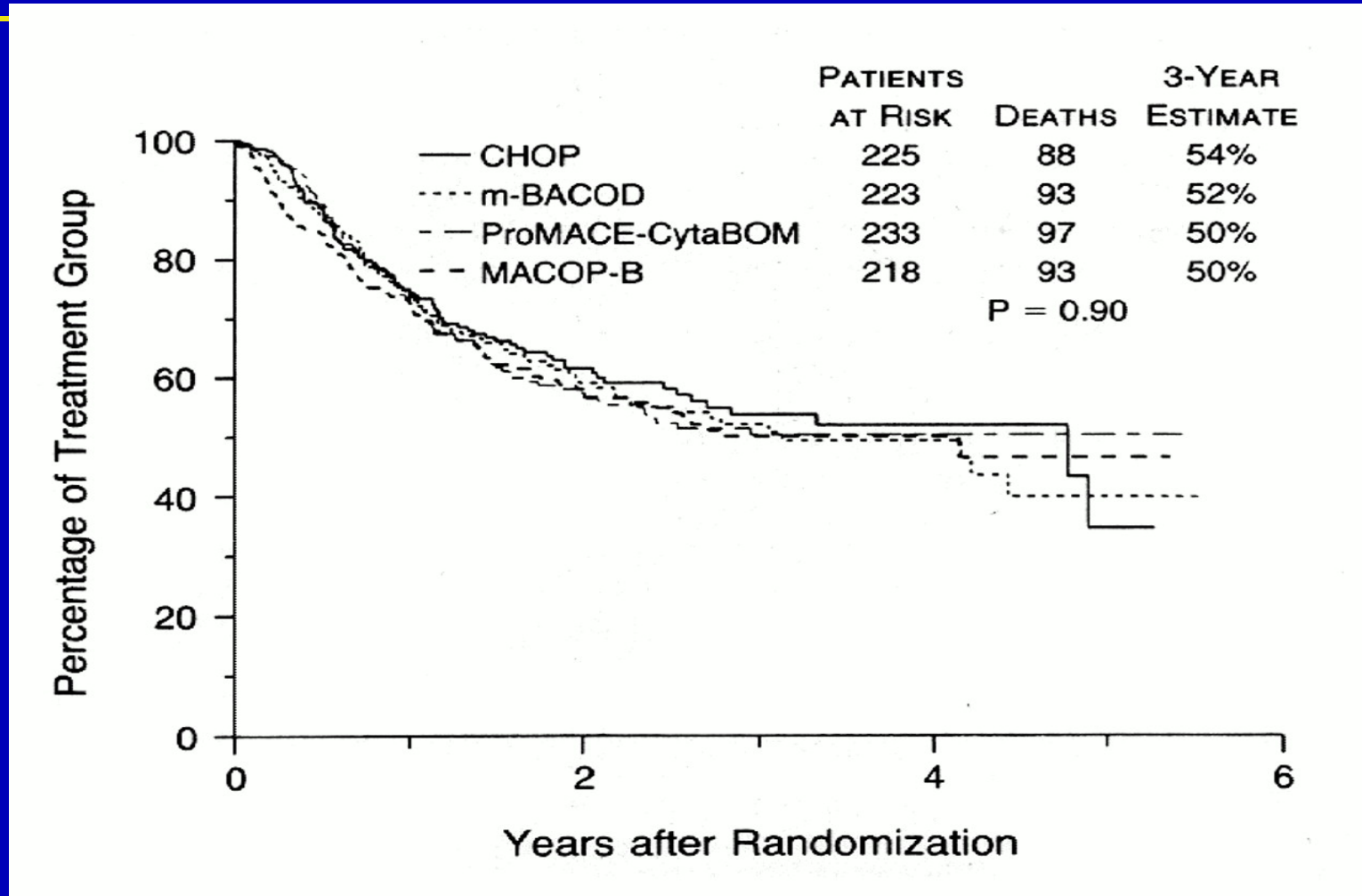
Es deriva a cirurgia, MI, ORL, radiodiagnòstic, oncologia, hematologia, UDR?

Cal demanar algun estudi abans de derivar?

- Estudi d'hemostàsia bàsic
- Radiologia simple, el paper essencial d'una Rx de tòrax
- No oblidar comentar què s'ha fet abans de derivar

Tractament del LBDCG disseminat

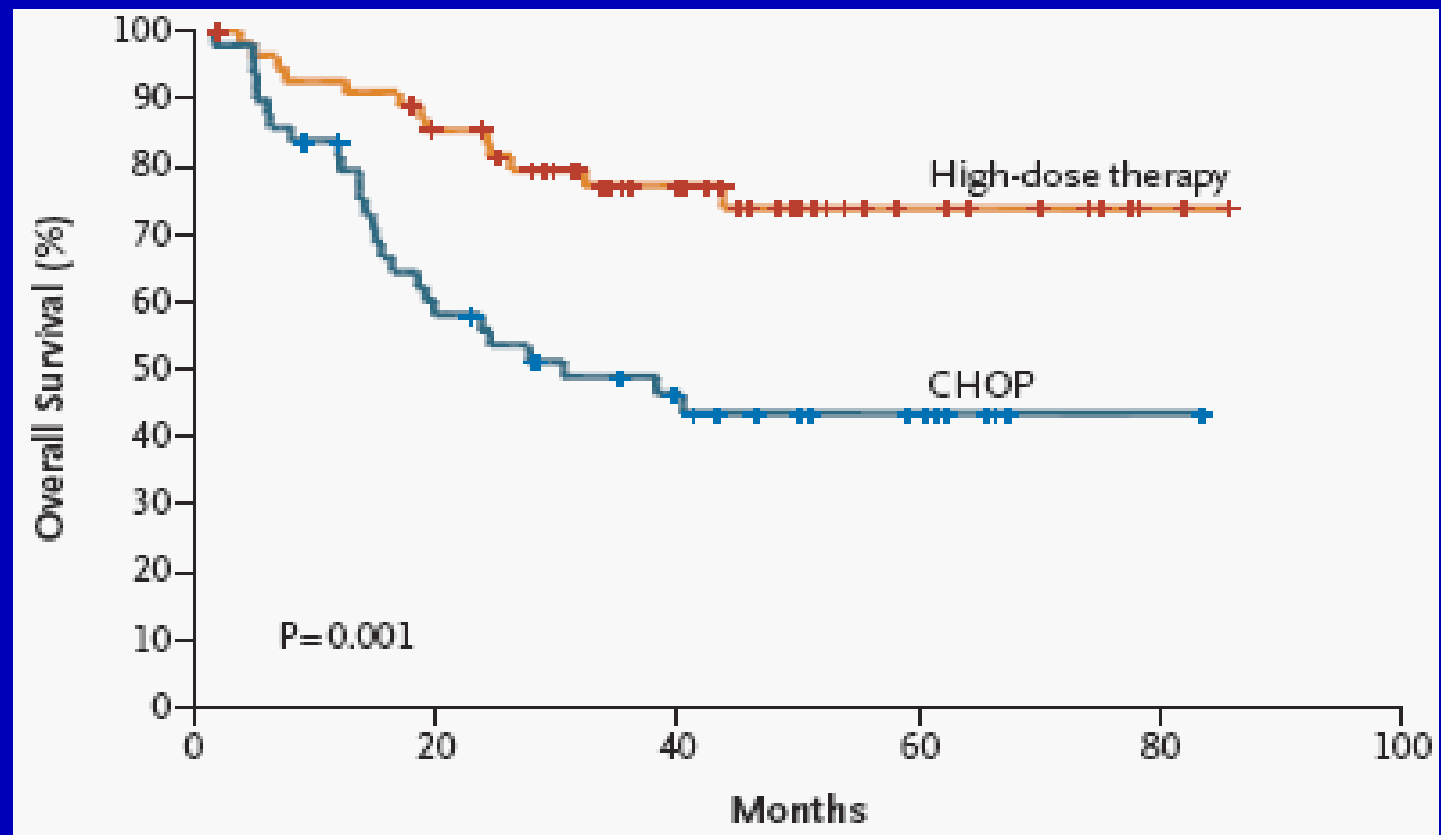
Estudi comparatiu de QT de 3^a generació



Intensificació en primera línia

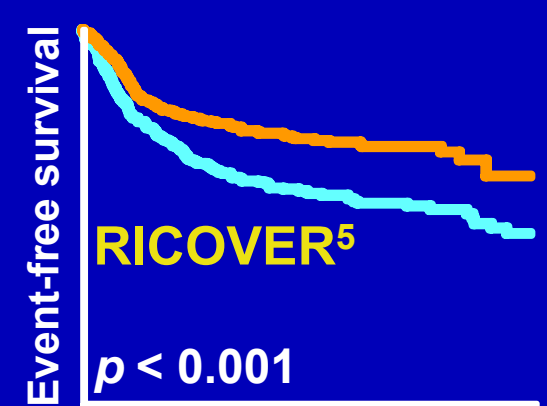
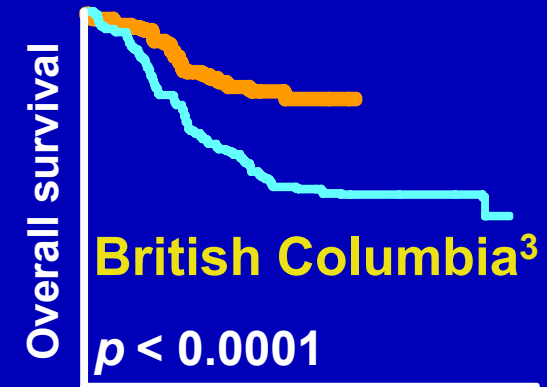
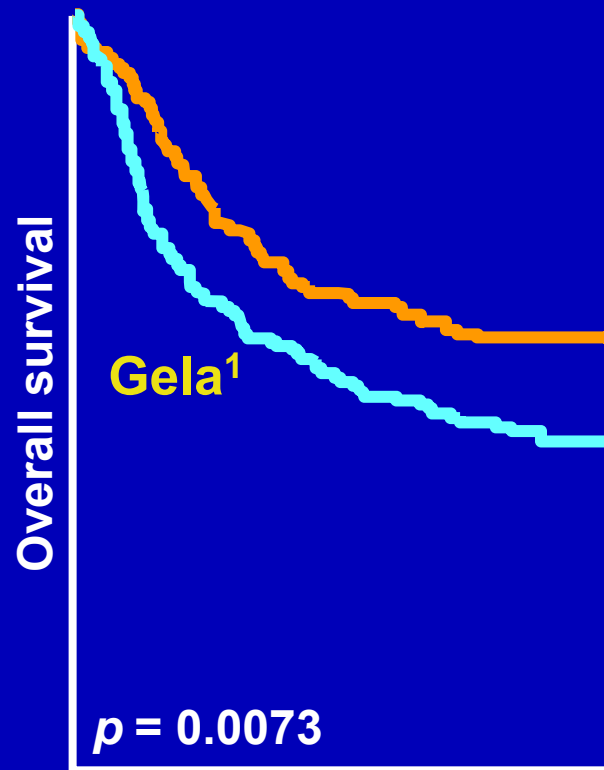
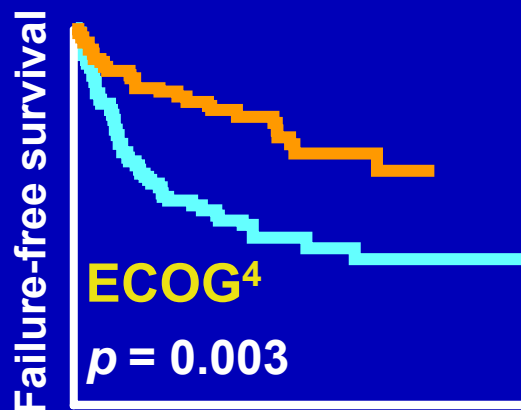
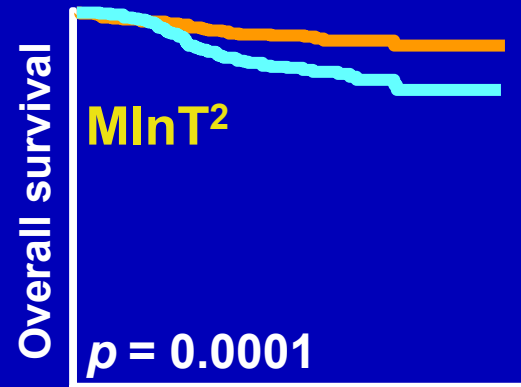
Joves amb IPI intermig-alt i alt. Milpied

- 197 pacients
- < 60 anys
- IPI ≤ 3



Milpied (NEJM 04)

La associació de Rituximab millora els resultats de les quimioteràpies tipus CHOP



— R-Chemo
— Chemo

1. Feugier P, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117–4126.
2. Pfreundschuh M, et al. *Lancet Oncol* 2006; 7:379–391.
3. Sehn L, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:5027–5033.
4. Habermann T, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24:3121–3127.
5. Pfreundschuh M, et al. *Blood* 2006; 108:Abstract 205.

MIELOMA MÚLTIPLE

Detecció d'una banda
monoclonal en un proteïnograma

2. Detecció d'una banda monoclonal al proteinograma

Sempre és sinònim de mieloma?

És necessària una derivació urgent a Hematologia?

Quines proves són necessàries per estar tranquil i catalogar-la de MGUS?

He de fer controls periòdics?



2. Detecció d'una banda monoclonal al proteinograma

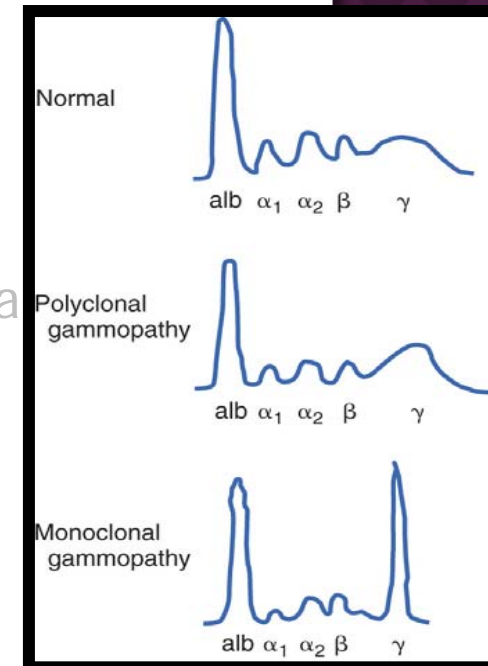
Sempre és sinònim de mieloma?

- Tenim altres malalties clonals amb banda monoclonal: limfomes, Waldeström, LLC
- Existeix la banda monoclonal reactiva i reversible
- No obstant un MM sempre està precedit d'una banda
- No es pot ignorar, valoració acurada

És necessària una derivació urgent a Hematologia?

Quines proves són necessàries per estar tranquil i cata MGUS?

He de fer controls periòdics?



2. Detecció d'una banda monoclonal al proteïnograma

Sempre és sinònim de mieloma?

És necessària una derivació urgent a Hematologia?

- No és imprescindible
- Els criteris d'alarma són clars
- Pot ser el primer signe d'una malaltia greu
- Resulta bàsic confirmar-la (repetició, IEF)
- En qualsevol moment si tenim dubtes sobre maneig

Quines proves són necessàries per estar tranquil i catalogar-la de MGUS?

He de fer controls periòdics?

2. Detecció d'una banda monoclonal al proteinograma

Sempre és sinònim de mieloma?

És necessària una derivació urgent a Hematologia?

Quines proves són necessàries per estar tranquil i catalogar-la de MGUS?

- Hemograma sense anèmia
- Bioquímica sense IR ó hipercalcèmia
- Valorar possibles lesions òssies
- Quantificar-la, un proteinograma és suficient
- No oblidar el component BJ a l'orina

He de fer controls periòdics?

Criterios diagnósticos de Mieloma Múltiple

Criterios Mayores

Plasmocitoma en biopsia

Plasmocitosis medular (> 30%)

Componente M: IgG > 3.5 g/dL, IgA > 2 g/dL, > 1 g/dL en la orina

Criterios Menores

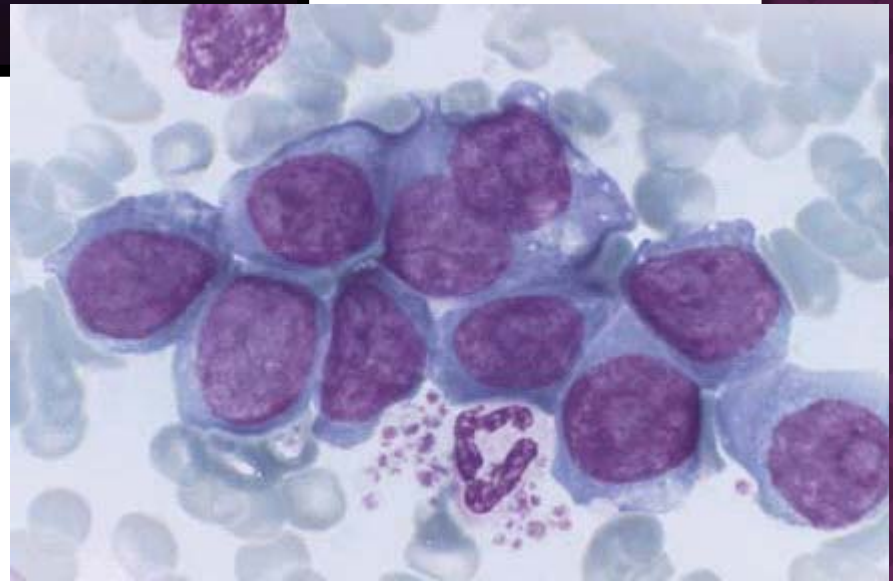
1. Plasmocitosis en la médula (10%-30%)

2. Componente M presente pero de menor magnitud

3. Lesiones óseas líticas

4. Inmunoglobulinas normales reducidas (< 50%)

El diagnóstico de mieloma requiere de un criterio mayor y un criterio menor o 3 criterios menores con la presencia del 1 y 2 en paciente con síntomas y enfermedad progresiva



2. Detecció d'una banda monoclonal al proteinograma

Sempre és sinònim de mieloma?

És necessària una derivació urgent a Hematologia?

Quines proves són necessàries per estar tranquil i catalogar-la de MGUS?

He de fer controls periòdics?

- Si, al menys cada 6 mesos per valorar progressió
- Sense símptomes nous, l'aparició de lesions òssies silents és rara, no cal repetir proves radiològiques
- Quan tens un MGUS comprovat serveix un proteinograma i una analítica bàsica

LIMFOMES ”LEUCEMITZATS”

Limfocitosi absoluta en una hemograma

3. Limfocitosi absoluta en un hemograma

Sempre és neoplàsica?

Com puc ampliar l'estudi? Confirmació morfològica?

És diagnòstic de LLC? Immunofenotip?

Sempre s'ha de derivar a Hematologia?

3. Limfocitosi absoluta en un hemograma

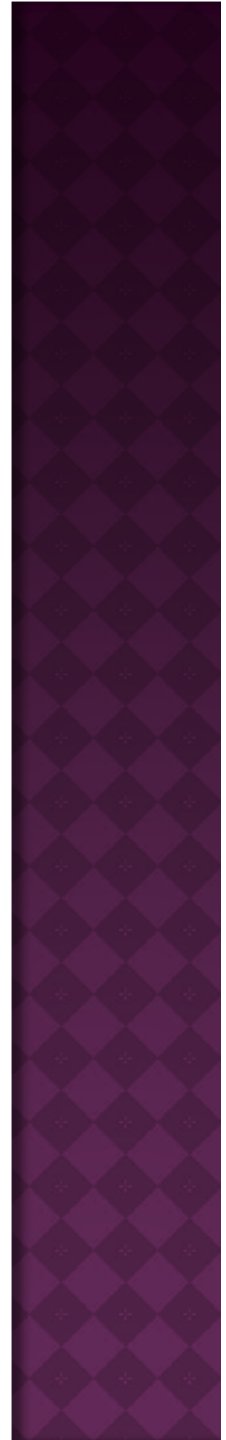
Sempre és neoplàsica?

- És l'orientació més difícil
- No serveix la limfocitosi relativa (neutropènia)
- És normal en nens fins als 11-12 anys
- La clínica i el laboratori són fonamentals

Com puc ampliar l'estudi? Confirmació morfològica?

És diagnòstic de LLC? Immunofenotip?

Sempre s'ha de derivar a Hematologia?



3. Limfocitosi absoluta en un hemograma

Sempre és neoplàsica?

Com puc ampliar l'estudi? Confirmació morfològica?

- La confirmació morfològica no sempre és igual
- La persistència en el temps ajuda
- Les SLPC són malalties característiques de l'edat avançada
- Únicament un immunofenotip és diagnòstic

És diagnòstic de LLC? Immunofenotip?

Sempre s'ha de derivar a Hematologia?

3. Limfocitosi absoluta en un hemograma

Sempre és neoplàsica?

Com puc ampliar l'estudi? Confirmació morfològica?

És diagnòstic de LLC? Immunofenotip?

- Altres SLPC tenen associada limfocitosi (Sezary, limfomes centrefoliculars, leucèmies, limfomes marginals)
- Malalties autoimmunes, reumàtiques i infeccioses també
- La majoria són LLC-B i la limfocitosis aïllada no suposa necessitat terapèutica
- L'immunofenotip només es pot demanar des de l'Hospital

Sempre s'ha de derivar a Hematologia?



3. Limfocitosi absoluta en un hemograma

Sempre és neoplàsica?

Com puc ampliar l'estudi? Confirmació morfològica?

És diagnòstic de LLC? Immunofenotip?

Sempre s'ha de derivar a Hematologia?

- Les dades clíniques associades ajuden
- Una LLC sense anèmia, plaquetopènia, adenopaties ni visceromegàlies no precisa més que controls, no és urgent
- Davant d'un cas dubtós, si no millora en en temps, es millor fer un immunofenotip de més que de menys

SÍNDROME MIELODISPLÀSICA

citopènia d'una , dos o tres línees

4. Sospita de sd. Mielodisplàsica

Tenim un forma única de presentació?

A què es pot semblar?

Com la sospito amb els valors de l'hemograma?

Quan és necessari establir un tractament intensiu fora de la nostra Comarca?

4. Sospita de sd. Mielodisplàsica

Tenim un forma única de presentació?

- La gran simuladora en hematologia
- Clínica totalment heterogènia

A què es pot semblar?

Com la sospito amb els valors de l'hemograma?

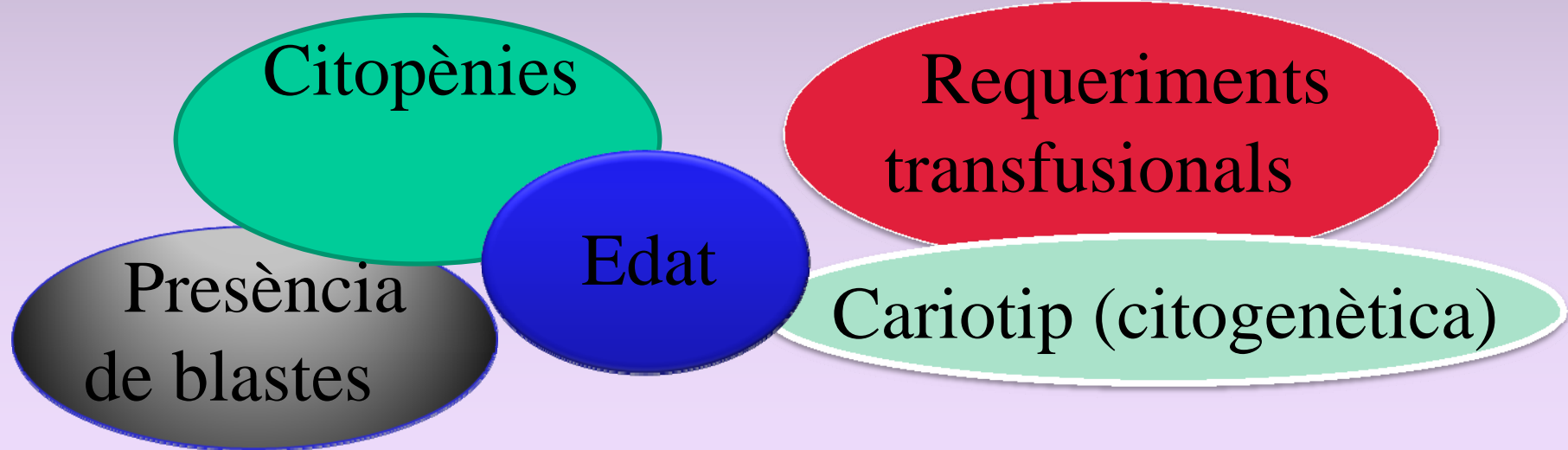
Quan és necessari establir un tractament intensiu fora de la nostra Comarca?



Pronòstic

Les SMD formen un grup heterogeni de malalties i per tant tenen gran variabilitat pronòstica

- Risc d'evolució a LAM
- Supervivència global
- Selecció de les alternatives terapèutiques idònies



4. Sospita de sd. Mielodisplàsica

Tenim un forma única de presentació?

A què es pot semblar?

Com la sospito amb els valors de l'hemograma?

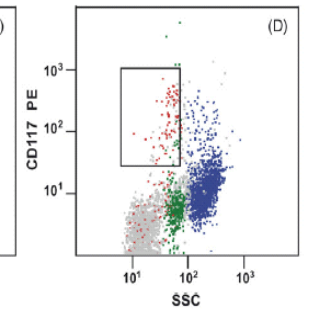
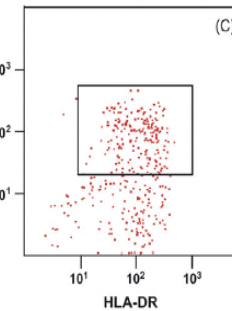
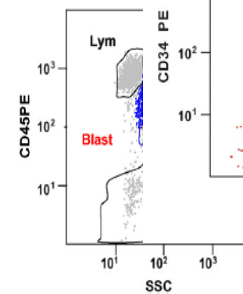
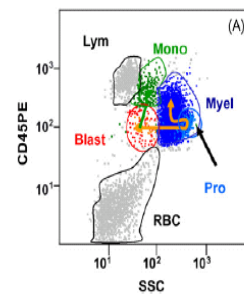
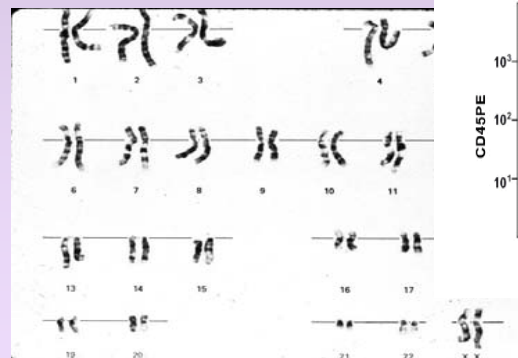
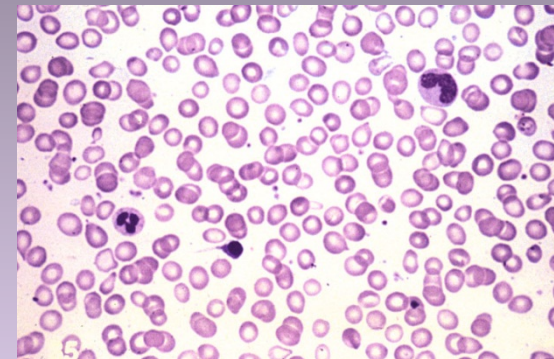
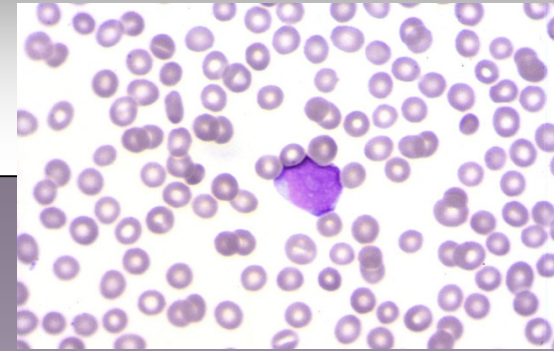
Quan és necessari establir un tractament intensiu fora de la nostra Comarca?



SMD: el concepte de malaltia

Es tradueix en fenòmens displàsics: citopènies perifèriques i anomalies de la maduració (hematopoesi ineficaç), afectant una o més línees cel·lulars

Gran importància pronòstica de l'estudi citogenètic/fenotípic



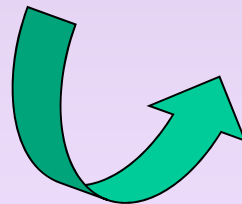
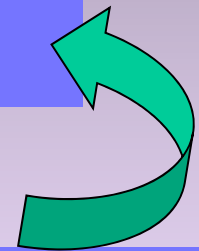
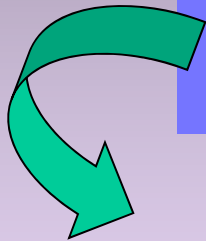
Clínica SMD

Síntomes secundaris a les citopènies, a la presència de mutacions i al tractament

Anèmia > Neutropènia +/- Trombocitopènia
Sd. Anèmic, hemorràgies
Situació d'immunodeficiència
Organomegàlia/adenopaties (infreqüents)

Síntomes secundaris als factors genètics:
risc de transformació leucèmica

Problemes associats al tractament: transfusions, sobrecàrrega fèrrica, TASP, quimioteràpia



4. Sospita de sd. Mielodisplàsica

Tenim un forma única de presentació?

A què es pot semblar?

Com la sospito amb els valors de l'hemograma?

- Citopènies d'una o diferents línees
- També resulta al contrari, no és fàcil pensar en una displàsia si el pacient no té anèmia o plaquetopènia
- Presència d'anomalies morfològiques a sang perifèrica
- Presència de blastes
- Difícil en pacients d'edat avançada/fràgils

Quan és necessari establir un tractament intensiu fora de la nostra Comarca?



SMD estratificació pel tractament

Recomanacions del GESMD

PACIENT DE RISC (mitjana de SG inferior a 30 mesos)

1. IPSS intermig-2 i alt (WPSS i IPSS-R alt i molt alt)
2. IPSS intermig-1 (intermig WPSS i IPSS-R)

Anomalies citogenètiques de risc alt o molt alt al IPSS-R

Plaquetes < 30000

PMN < 500

Mielofibrosi graus 2 i 3

PACIENT DE BAIX RISC (mitjana de SG superior a 30 mesos)

La resta de pacients

Recomanat: aplicar un índex de comorbiditat i funcionalitat (Sorrer, Lee, MSD-CI) per valorar l'edat i les patologies associades del pacient

Índex pronòstic revisat (IPSS-R)

2012

Característica	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Grupo de riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos de MO (%)	0-2		3-4,9		5-10	> 10	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8-9,9	< 8			
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	≥ 100	50-99	< 50				
PMN ($\times 10^9/L$)	≥ 0,8	< 0,8					

Grupo de riesgo: muy bajo: 0-1,5 puntos; bajo: > 1,5-3 puntos; intermedio: > 3-4,5 puntos; alto: > 4,5-6 puntos; muy alto: > 6 puntos

IPSS-R: Índice Pronóstico Internacional revisado; MO: médula ósea; PMN: polimorfonucleares

Fuente: P.L. Greenberg et al., datos no publicados

Punts febles, edat, dependència transfusional, sobrecàrrega de ferro, mielofibrosi, milloria dels estudis citogenètics

Subgrupo pronóstico	Anomalías citogenéticas
Muy bueno	-Y, del(11q) aisladas
Bueno	Normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen del(5q)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente
Pobre	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías
Muy pobre	Anomalías complejas con > 3 anomalías

IPSS-R: Índice Pronóstico Internacional revisado

* Categorías definidas por J. Schanz et al.⁽⁴⁾

Objectius del tractament dels pacients amb SMD

SMD ALT RISC

- Modificar la història natural de la malaltia
- Allargar l'esperança de vida

SMD BAIX RISC

- Millorar la qualitat de vida
- Controlar els símptomes
- Tractar les citopènies: anèmia més important

● CONCEPTE DE FRAGILITAT

- No tots els pacients de la mateixa edat cronològica són iguals
- La fragilitat valora el grau de resistència del pacient a les condicions d'estrès originades per la malaltia
- Representa l'**edat biològica** ≠ **edat cronològica**

4. Sospita de sd. Mielodisplàsica

Tenim un forma única de presentació?

A què es pot semblar?

Com la sospito amb els valors de l'hemograma?

Quan és necessari establir un tractament intensiu fora de la nostra Comarca?

- Necessari en la majoria de pacients d'alt risc
- Valorar curosament la fragilitat del pacient i les malalties intercurrents
- Sempre en valoració conjunta entre nosaltres i els centres de referència

Tractament de les SMD d'alt risc

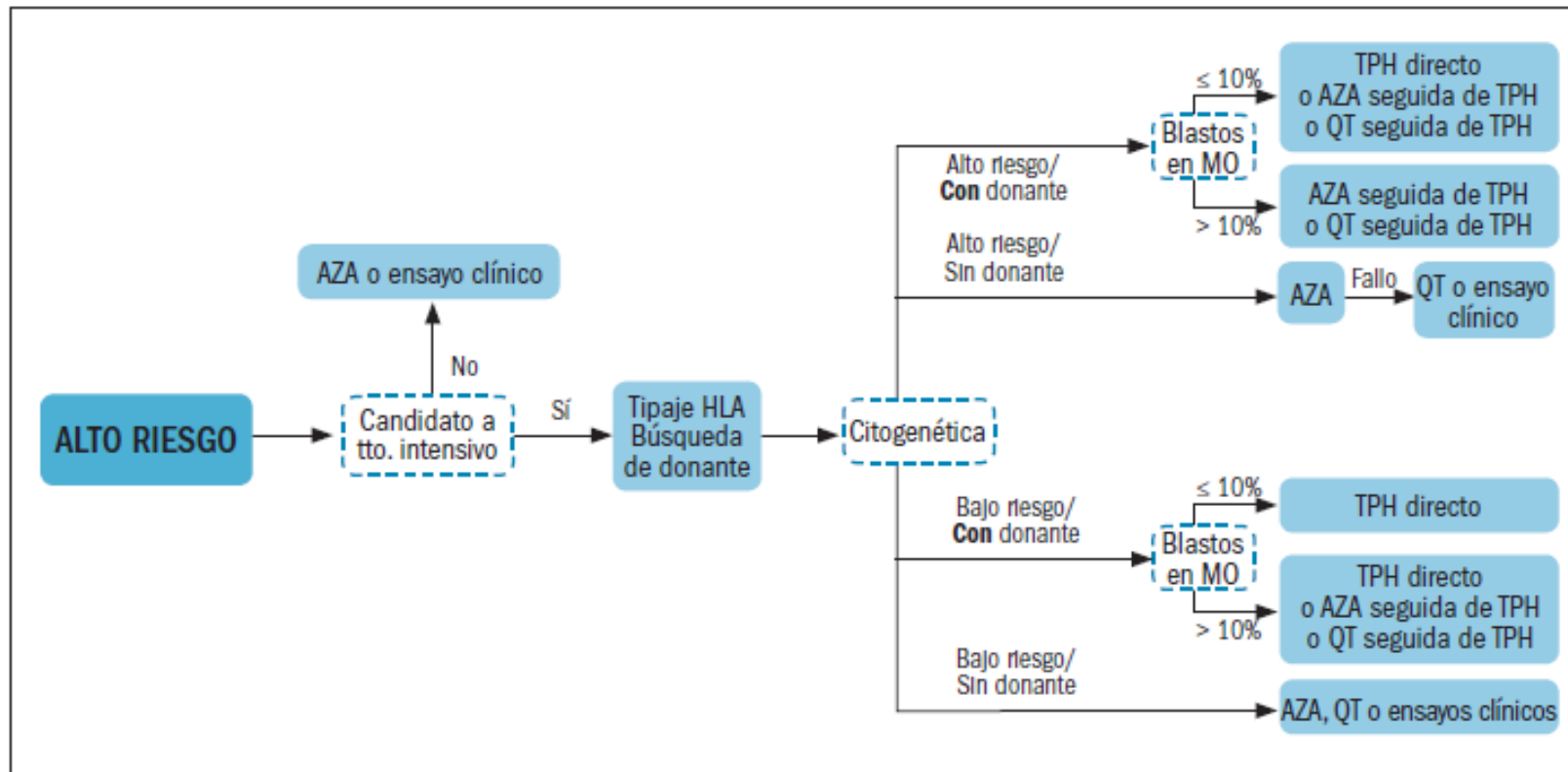
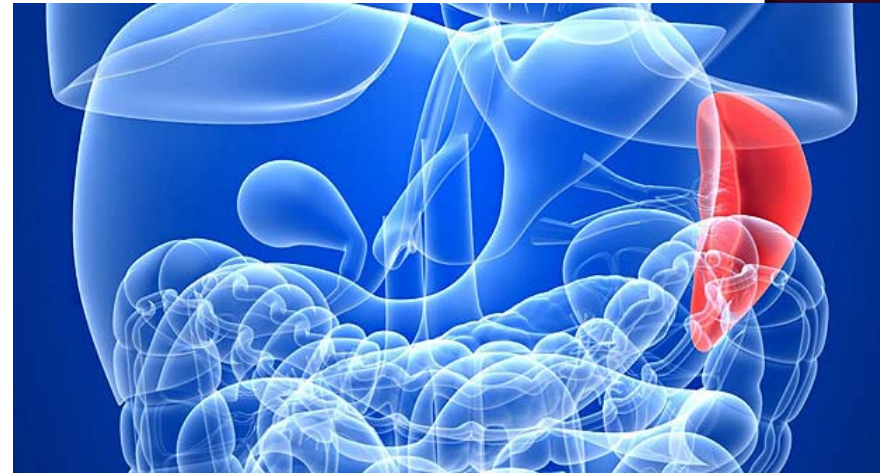


Figura 2. Algoritmo de tratamiento para SMD de alto riesgo. Anomalías citogenéticas de alto riesgo: -7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, dos anomalías, incluyendo -7/del(7q) y anomalías complejas (≥ 3 anomalías); de bajo riesgo: el resto. AZA: azacitidina; HLA: antígeno leucocitario humano; MO: médula ósea; QT: quimioterapia de tipo LMA; TIS: tratamiento inmunosupresor; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

MALALTIES DE LA MELSA

troballa casual d'esplenomegàlia aïllada

5. Esplenomegàlia aïllada



Es detecta habitualment en una prova d'imatge per un altre motiu

Sempre és neoplàsica?

Què fer quan la trobes?

Cal seguiment si no es detecten problemes associats?

5. Esplenomegàlia aïllada

Es detecta habitualment en una prova d'imatge per un altre motiu



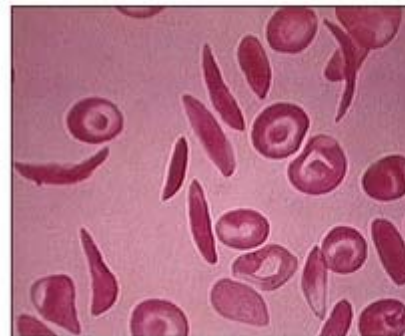
Sempre és neoplàsica?

- Problemes infecciosos (mononucleosi, paludisme, endocarditis, leishmaniosi)
- Hepatopatia crònica
- Anèmies hemolítiques cròniques (falciforme, esferocitosi, eliptocitosi, talasèmia major, AHAI)
- Hemopaties no limfoides: SMPC, mielofibrosi, PTI
- Sd limfoproliferatives: limfomes, LLC, tricoleucèmia
- Sd. Congestius-problemes vasculars: trombosi portal, Budd-Chiari, ICC, anomalies de la vena esplènica
- Tumors i quistes esplènics

Què fer quan la trobes?

Cal seguiment si no es detecten problemes

Glòbuls rojos drepanocíticos



5. Esplenomegàlia aïllada

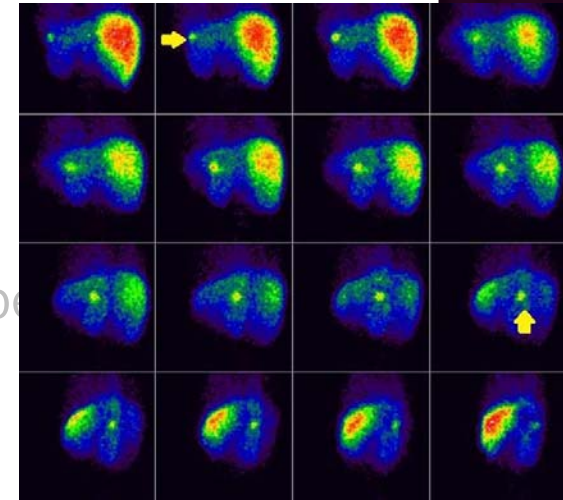
Es detecta habitualment en una prova d'imatge per

Sempre és neoplàsica?

Què fer quan la trobes?

- EF complerta: adenopaties, hepatomegàlia
- Analítica (banda monoclonal, anèmia, bioquímica hepàtica, serologies hepatitis, frotis sang perifèrica, estudi mononucleosi)
- Estudis d'imatge: ECO-doppler, PET, TAC
- Biòpsia de medul.la òssia

Cal seguiment si no es detecten problemes as



CAP - Hospital



5. Esplenomegàlia aïllada

Es detecta habitualment en una prova d'imatge per un altre motiu

Sempre és neoplàsica?

Què fer quan la trobes?

Cal seguiment si no es detecten problemes associats?

- El seguiment depen de la clínica, cal pensar en malalties no freqüents
- Malalties orfes: Gaucher, Niemann-Pick, glicogenosis
- Amiloidosi
- Limfoma esplènic primari
- Esplenomegàlia idiopàtica (???)

esplenectomia?



...gràcies

per l'atenció i l'assistència

aasensio@csg.cat

servei d'hematologia