



Primer Consenso Latinoamericano sobre Linfoma T Periférico: Proyecto GELL

DRA MARCELA ZAMORA MATUTE

Con el Aval:





Linfoma T periférico no especificado (PTCL-NOS)

- Subtipo raro, heterogéneo y agresivo de linfoma no Hodgkin.
- Representa 25–30 % de los PTCL; mal pronóstico (SG a 5 años: 20–40 %).
- Tratamiento estándar: quimioterapia convencional (TRG: 60–70 %), con alta frecuencia de recaídas.
- Desafíos: diversidad biológica, clasificación molecular cambiante y opciones terapéuticas limitadas.
- En LATAM: diagnóstico limitado (PET/CT, inmunohistoquímica, NGS), acceso restringido a terapias innovadoras, mayor prevalencia de virus oncogénicos (EBV, HTLV-1).
- Consenso regional: recomendaciones basadas en evidencia para diagnóstico, estratificación, tratamiento y seguimiento, adaptadas al contexto latinoamericano.



¿Cuál es la modalidad de imagen óptima para la estadificación inicial?

- **PET/CT con 18-FDG:**
 - Detecta sitios extraganglionares no vistos en TAC en 29–50 % de los casos
 - Sensibilidad 88–96.6 %, especificidad 98.8–100 %, exactitud 99 %
 - Modifica el estadio clínico en ~23 % de los pacientes
 - 86–98 % de los casos son FDG-avid; SUVmax mediana 12.3
- **Biopsia de médula ósea:**
 - PET/CT tiene baja sensibilidad para médula (8–43 %), no reemplaza la BMO
 - Biopsia dirigida si captación focal fuera de cresta ilíaca
- **Valor pronóstico:**
 - TMTV alto → peor supervivencia libre de progresión y global



¿Cuál es la modalidad de imagen óptima para la estadificación inicial?

- **Limitaciones en LATAM:**
 - PET/CT inaccesible en >90 % de países de ingresos bajos y medio-bajos
- **Recomendaciones:**
 - PET/CT es la **imagen de elección** para estadificación y evaluación extraganglionar
 - BMO sigue siendo **obligatoria**, especialmente en candidatos a trasplante



¿Cuáles son las escalas de estratificación de riesgo óptimas al diagnóstico?

- **IPI:** Edad >60, ECOG ≥2, LDH elevada, ≥2 sitios extraganglionares, estadio III/IV
- **PIT (Prognostic index for PTCL-NOS):** Edad >60, ECOG ≥2, LDH elevada, compromiso medular
- **a-IPI:** Pacientes ≤60, estadio III/IV, LDH elevada, ECOG ≥2
- **mPIT:** Integra Ki-67 y marcadores moleculares (centros avanzados)
- **ITCLP (International T-Cell Lymphoma Project) :** Incorpora datos clínicos, imagen y moleculares; mayor precisión, requiere infraestructura avanzada

Recomendaciones:

- **Recursos limitados:** PIT → buena especificidad y accesibilidad
- **Centros avanzados:** ITCLP → mayor exactitud pronóstica



¿La incorporación de etopósido al tratamiento de primera línea es clínicamente relevante y beneficiosa?

- **Tratamiento de primera línea: CHOP vs CHOEP**
- **CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona):**
 - Estándar histórico, TRG ~50 %, SG a 5 años 30–40 %
- **CHOEP (CHOP + etopósido):**
 - Menores de 60 años: SLE a 3 años 75.4 % vs 51 % (CHOP)
 - PTCL-NOS: diferencia menor; sin mejora en SG
- **Regímenes intensivos (DA-EPOCH, mega-CHOEP):**
 - No mejoran SG, mayor toxicidad
- **Combinaciones emergentes:**
 - CHOEP + brentuximab vedotin → RC 79 %, SLP 2 años 59 %
- **Recomendaciones:**
 - ≤60 años, buen estado funcional: considerar CHOEP, especialmente si habrá trasplante autólogo
 - Mayores o con comorbilidades: CHOP-21
 - Priorizar participación en ensayos clínicos



¿Es clínicamente relevante y beneficiosa la adición de brentuximab vedotin (BV) a CHOP (BV+CHP)?

- PTCL-NOS tiene menores tasa de respuesta y supervivencia que los de linfoma B
- Hasta 60 % de los pacientes expresan CD30; interpretación cuidadosa por IHQ
- **Estudio ECHELON-2:**
 - BV+CHP vs CHOP en PTCL CD30 $\geq 10\%$
 - SLP mediana: 48.2 meses (BV+CHP) vs 20.8 meses (CHOP)
 - Perfil de seguridad manejable
- **Recomendaciones:**
 - BV+CHP **tratamiento de primera línea** en PTCL CD30 $\geq 10\%$
 - No retrasar tratamiento por disponibilidad de BV o resultados de CD30



¿Está indicado evaluar la respuesta temprana al tratamiento mediante PET/CT interino después de 2 a 4 ciclos de terapia?

- **Propósito:** Evaluar respuesta temprana y pronóstico (SLP y SG)
- **Hallazgos:**
 - PET/CT positivo (Deauville >3) → menor SLP y SG
 - Alto valor predictivo negativo, valor predictivo positivo variable (falsos positivos por inflamación)
- **Aplicaciones:**
 - Identificar pacientes con respuesta subóptima
 - Considerar intensificación de tratamiento: quimioterapia de alta dosis, TAPH o ensayos clínicos
- **Recomendaciones:**
 - Realizar PET/CT interino entre ciclos 2–4
 - Decisión adaptada según disponibilidad de recursos y costo, especialmente en LATAM
- **Evidencia:** Nivel moderado (principalmente estudios retrospectivos)



¿Cuál es el número óptimo de ciclos y el intervalo de administración para la terapia de primera línea?

Treatment	Number of cycles	Dosing interval (days)
CHOEP	6	21
Mega-CHOEP / CHOEP	6–8	
DA-EPOCH	6	21
CHOP, followed by IVE	1 of CHOP, followed by 3 of IVE	
Hyper-CVAD, alternated with intermediate-dose cytarabine	6	
CHOEP-14 (age \leq 60 years), CHOP-14 (age $>$ 60 years), followed by ASCT if partial or complete response	6, followed by ASCT	14; cycles 5-6 used for mobilization
BV-CHP	6–8	21
CHOEP/CHOP, followed by ASCT	6, followed by ASCT if first complete response (CR1)	
BV-CHP induction	6–8, followed by ASCT if CR1	



¿Cuál es la modalidad de imagen óptima para evaluar la respuesta al final del tratamiento (EOT) y para el seguimiento?

- **EOT:**

- PET/CT con 18-FDG, escala Deauville 5 puntos, positividad >3
- Predice SLP y SG; FDG-avidez en ~90 % de los casos
- Nivel de evidencia: moderado

- **Seguimiento rutinario en RC1:**

- Nivel de recomendación: muy bajo
- TAC seriadas sugeridas a 6, 12 y 24 meses: Evidencia limitada; frecuencia óptima no establecida
- PET/CT **no recomendada** de forma rutinaria



¿Cuál es el papel del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)?

Consolidación con TAPH en primera remisión (RC1)

- **Razonamiento:**
 - Alta recaída y corta duración de respuestas con quimioterapia convencional
 - Beneficio demostrado en PTCL-NOS, AITL y ALCL ALK-negativo
- **Alternativas emergentes:**
 - Terapias dirigidas (BV, moduladores epigenéticos) prometedoras, pero no reemplazan TAPH
 - CAR-T: aplicabilidad limitada por desafíos técnicos y biológicos
- **Selección de pacientes:**
 - **Óptimos:** jóvenes, buen estado funcional, enfermedad avanzada, RC tras inducción
 - **Factores adversos:** no alcanzar RC, edad avanzada, IPI alto
- **Recomendaciones:**
 - TAPH **recomendado** en todos los PTCL-NOS (excepto ALK+ ALCL) que logren RC1
 - Realizar bajo condiciones óptimas para maximizar beneficio



¿Cuál es la terapia de rescate más apropiada después del tratamiento de primera línea en PTCL-NOS refractario o en recaída (R/R)?

- **Terapia curativa:**
 - Trasplante alogénico (TAPH-alo) → mejor resultado si RC antes del trasplante
 - Cohortes retrospectivas: SLP 40–55 %, SG 51–66 % según serie y remisión
- **Selección de estrategia:**
 - Curativa: quimioterapia combinada para lograr RC2 → TAPH-alo
 - Paliativa: agentes únicos para control de enfermedad y calidad de vida
- **Ejemplos de terapias de rescate:**
 - Combinaciones: Dexa-BEAM, GDP, ESHAP, DHAP, GEMOX, GVP
 - Monoterapias: bendamustina, brentuximab vedotin (CD30+), HDACi (romidepsina, belinostat, chidamida), pralatrexato
 - Combinaciones emergentes: romidepsina + azacitidina oral



¿Cuál es la terapia de rescate más apropiada después del tratamiento de primera línea en PTCL-NOS refractario o en recaída (R/R)?

- **Recomendaciones:**
- Referir temprano para evaluación TAPH-alo (tipificación HLA y búsqueda de donante)
- Usar quimioterapia multiagente no cruzada en pacientes sensibles para lograr RC2
- Incluir en ensayos clínicos de terapias innovadoras
- HDACi o monoterapia para pacientes frágiles
- Considerar darinaparsina y pralatrexato según disponibilidad



¿Cuál es el papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento del PTCL-NOS?

- Resultados favorables en enfermedad localizada o como consolidación, aunque datos limitados y mayormente retrospectivos
- Beneficio más claro en **estadios I-II**; en enfermedad avanzada, el impacto en SG es limitado

Uso según escenario:

- **Enfermedad localizada:** consolidación tras quimioterapia → mejora SG y SLP
- **Enfermedad avanzada/residual:** RT como consolidación parcial o antes de TAPH
- **Alivio sintomático:** RT paliativa o control local en recaída/refractario



¿Cuál es el papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento del PTCL-NOS?

- **Dosis y técnica recomendadas:**

- RC completa: 30 Gy en 15–17 fracciones
- Enfermedad residual: 36–40 Gy, 1.8–2 Gy/fx
- Paliativa: 20 Gy/5 fracciones o 30 Gy/10 fracciones
- Preferible RT de intensidad modulada (**IMRT**) permite una mejor concentración de la dosis que la técnica conformacional tridimensional.

- **Recomendaciones:**

- Estadio I favorable: RT para consolidar RC o RP
- Estadios avanzados / factores adversos: considerar RT antes de TAPH en pacientes con RP post inducción
- Alivio sintomático: RT paliativa



¿Cuál es el papel de la inmunohistoquímica (IHC) y la citometría de flujo (CF) en el diagnóstico y seguimiento?

Inmunohistoquímica (IHQ):

- **Panel pan-T (CD2, CD3, CD5, CD7)**: confirmar linaje T y pérdida antigénica aberrante
- **Subtipos T (CD4, CD8)**: identificar poblaciones clonales
- **CD30 / ALK**: detectar candidatos a terapias dirigidas
- **Citotóxicos (TIA-1, Granzima B, Perforina)**: fenotipo citotóxico
- **Marcadores TFH (PD-1, ICOS, CXCL13, CD10, BCL6)**: identificar linfomas TFH
- **Ki-67**: tasa proliferativa y pronóstico
- **Medula ósea y panel cutáneo**: detectar infiltración y diferenciar compromiso cutáneo
- **Marcadores diferenciales (CD20, PAX5, CD68, CD56)**: excluir linfomas B o NK/T



¿Cuál es el papel de la inmunohistoquímica (IHC) y la citometría de flujo (CF) en el diagnóstico y seguimiento?

Citometría de flujo (CF):

- Complementaria a IHQ, analiza múltiples marcadores simultáneamente
- Detecta linaje T, subtipos, activación, citotoxicidad, memoria, maduración y clonalidad
- Identifica perfiles agresivos y monitorea enfermedad mínima residual (EMR) con >95 % de sensibilidad

Recomendación:

- Uso sistemático de IHQ + CF para diagnóstico preciso, clasificación de subtipos y seguimiento dinámico



GRACIAS

Con el Aval:

