

¿Por qué precisión en linfomas?

Una conversación sobre la realidad fragmentada



Joaquín Díaz Schmidt
Hematólogo

Clínica Alemana de Santiago - FM CAS/UDD - LEx



Conflictos de interés

Categoría	
Lugar de Trabajo	Clínica Alemana de Santiago. F.M. Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo.
Investigación	MSD, Regeneron, BMS.
Educación Médica Continua	Roche, AztraZeneca, Abbvie, BeOne, Tecnofarma, Pint Pharma, BMS, Miltenyi Biotec y toda esta conferencia
Comité Asesor	Roche, Abbvie, Takeda.
Acciones	Cytohance S.A.

Aclaración

Linfoma = cáncer de los linfocitos



Lympha: deidad romana del agua o “agua cristalina”

Del griego nymphé (divinidad asociada a los manantiales)

Sufijo “**-oma**” crecimiento o tumor

Para efectos de esta presentación **Linfoma = Linfoproliferativo**

Con evidente sesgo a **Linfomas b**

Alegoría de la **caverna**



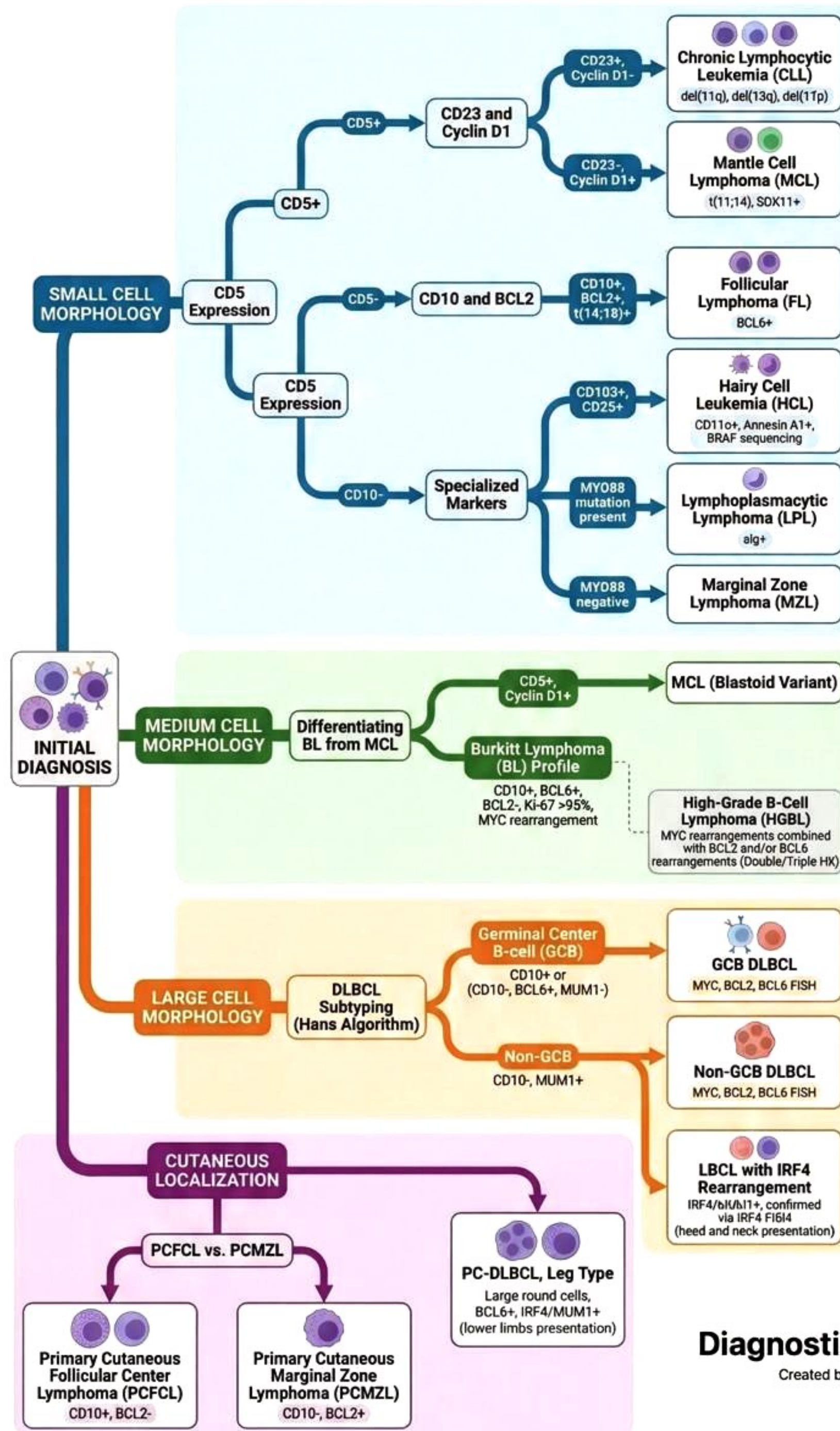
La realidad es más **compleja** que nuestra perspectiva



Para **estructurar y navegar** esa complejidad

Modelos

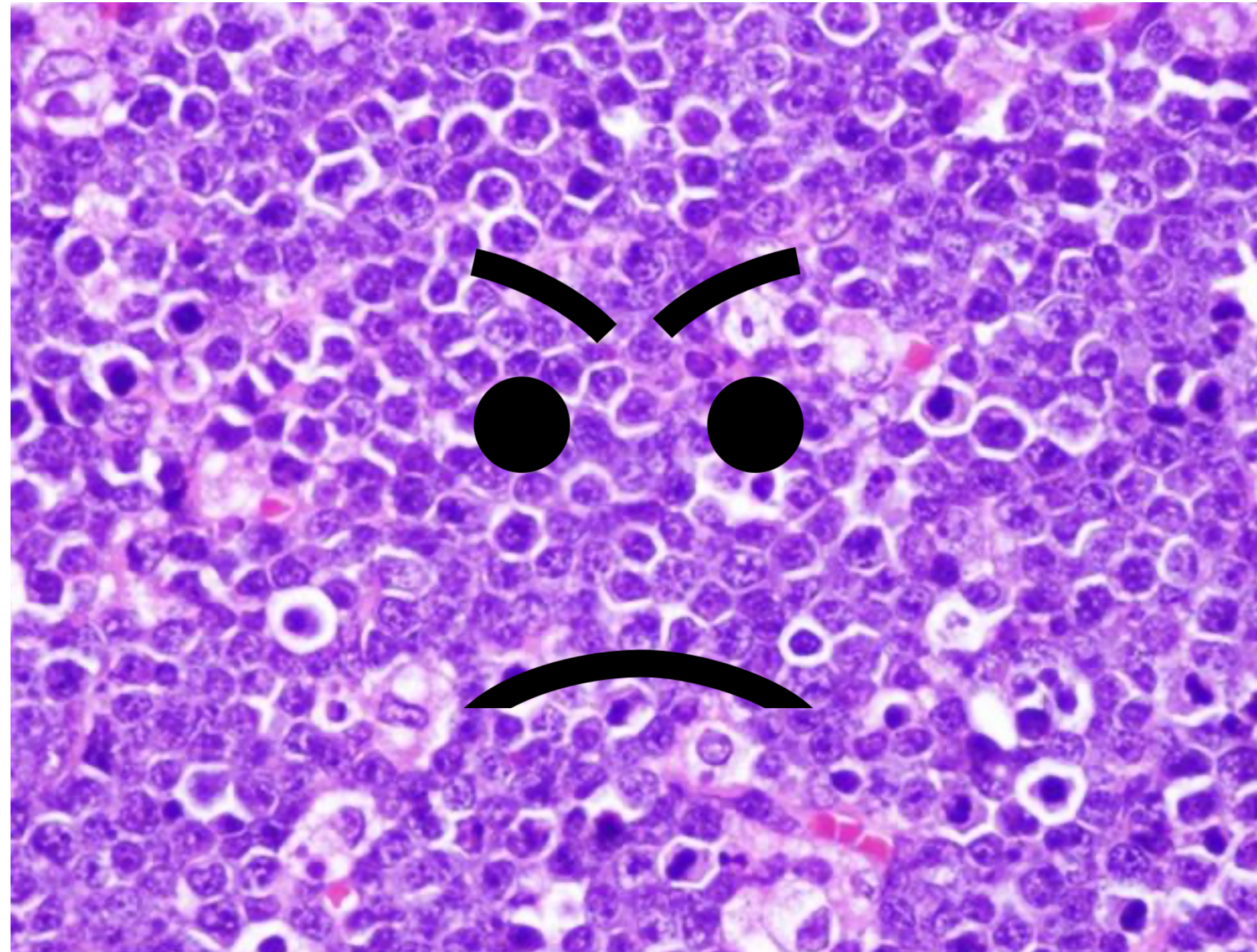
Diagnósticos y Clasificaciones



Diagnostic Algorithm for Mature B-Cell Lymphomas

Created by Entisar Saleh. Based on NCCN Guidelines for B-Cell Lymphomas (Version 1.2026).

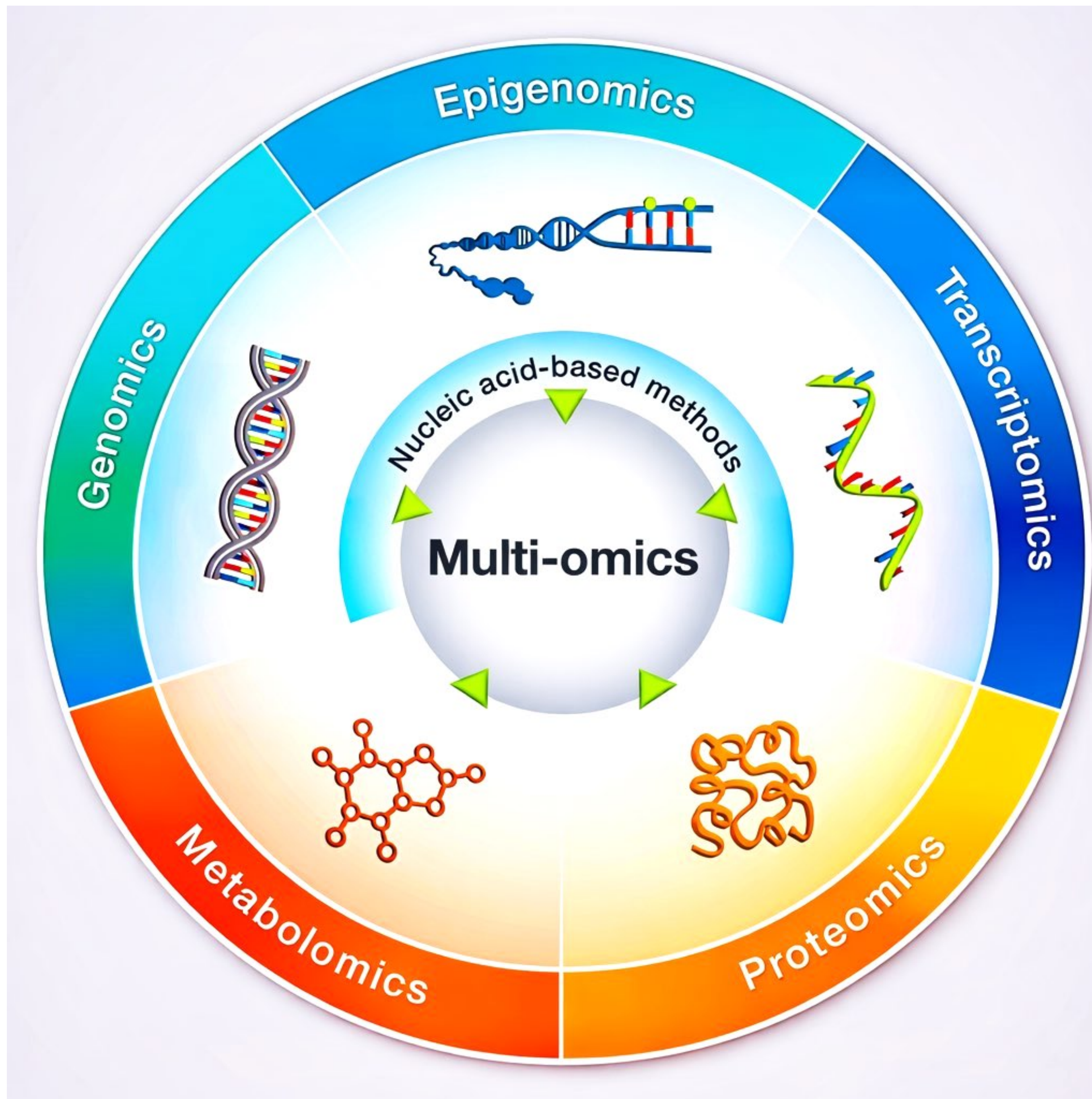
El problema clínico evidente es que en **linfomas**



“Histología vemos, intenciones no sabemos”

Impacto para nuestros pacientes: **Incertidumbre**





Modificado de [thermofisher.com](https://www.thermofisher.com) —> supporting-multi-omics-approaches

Medicina de Precisión: **promesa**



Single treatment (*one-fits-all*)



DIAGNOSTIC



Genetic analysis

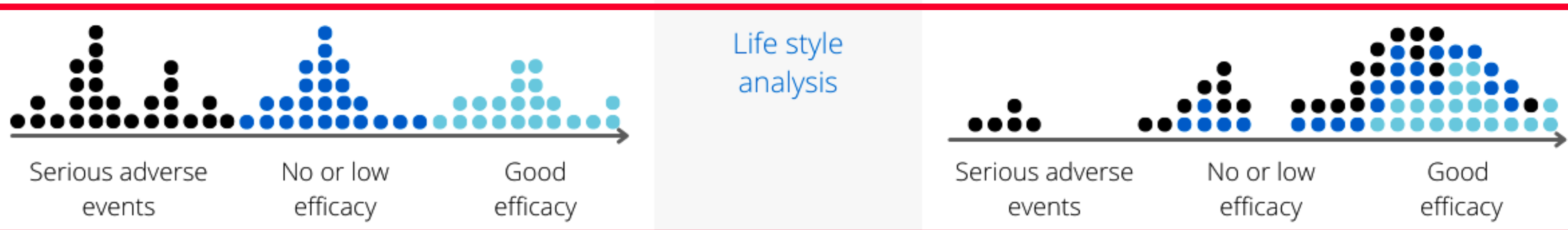


Biomarker analysis



Life style analysis

Personalised treatment

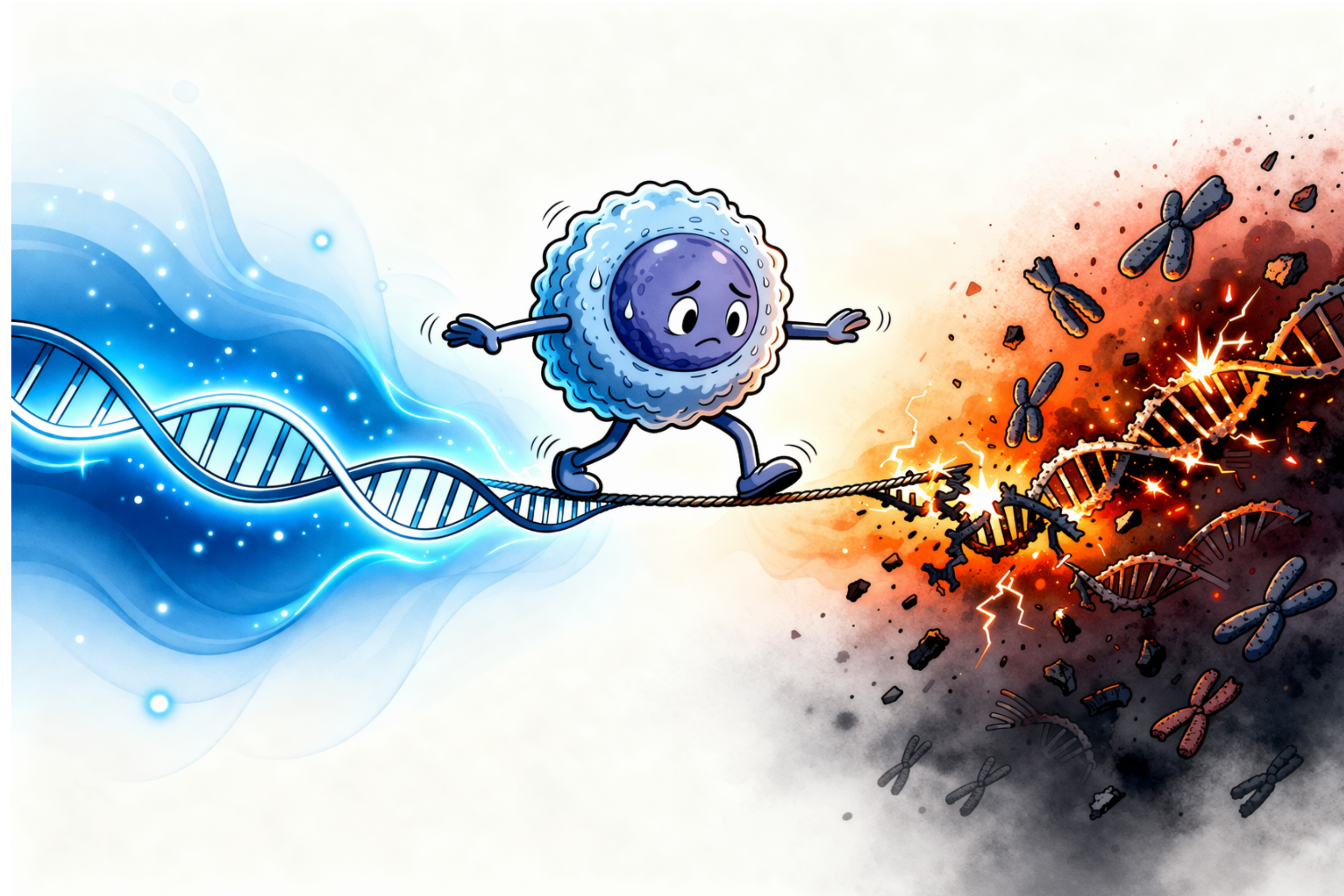


Maximizar beneficio y minimizar daño

Medicina de Precisión \neq Más técnicas nuevas

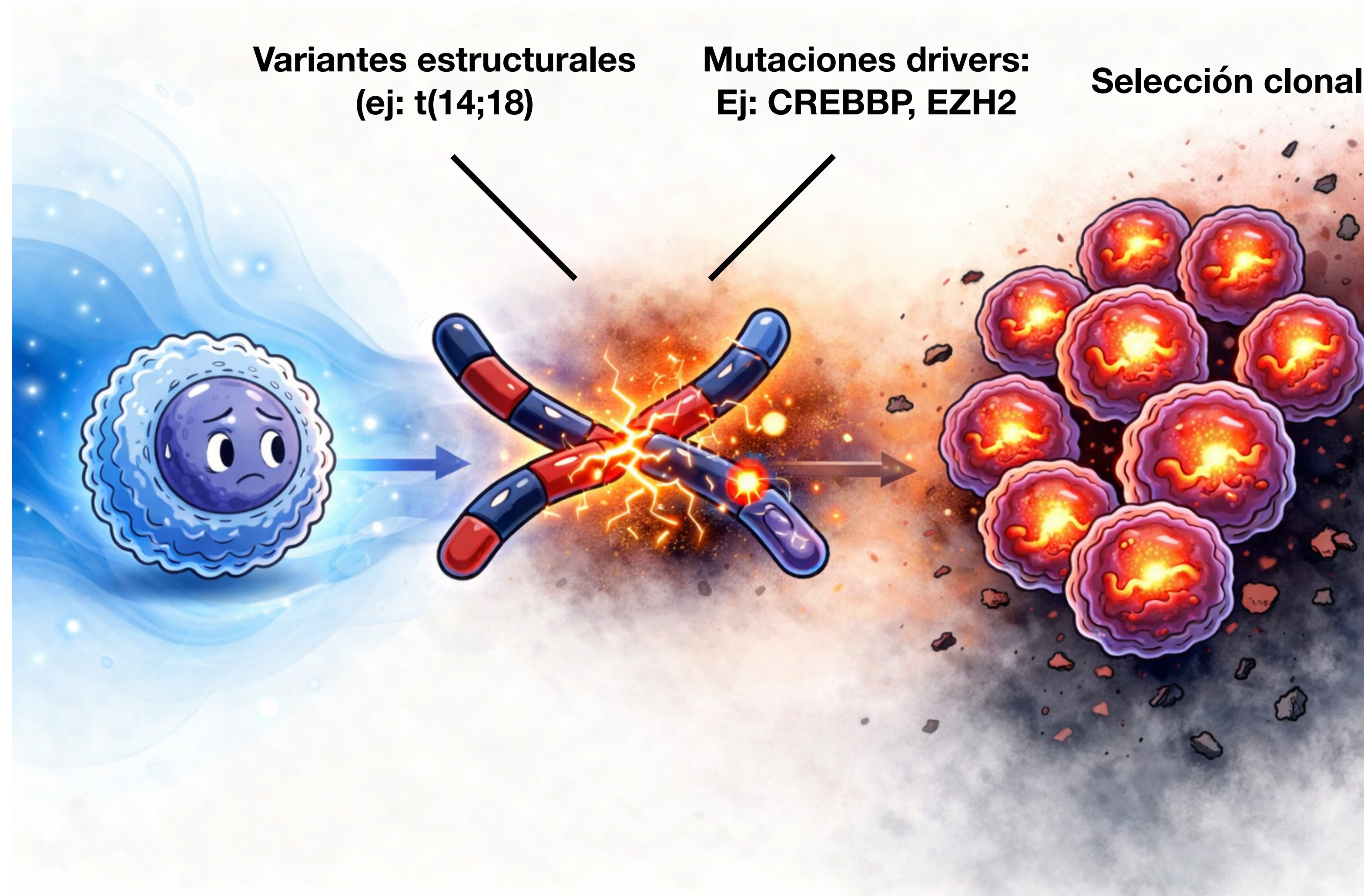
**Cómo entendemos qué es una enfermedad y
cómo justificamos nuestras decisiones clínica**

Inherente a programas fisiológicos normales → **V(D)J, SHM y CSR**



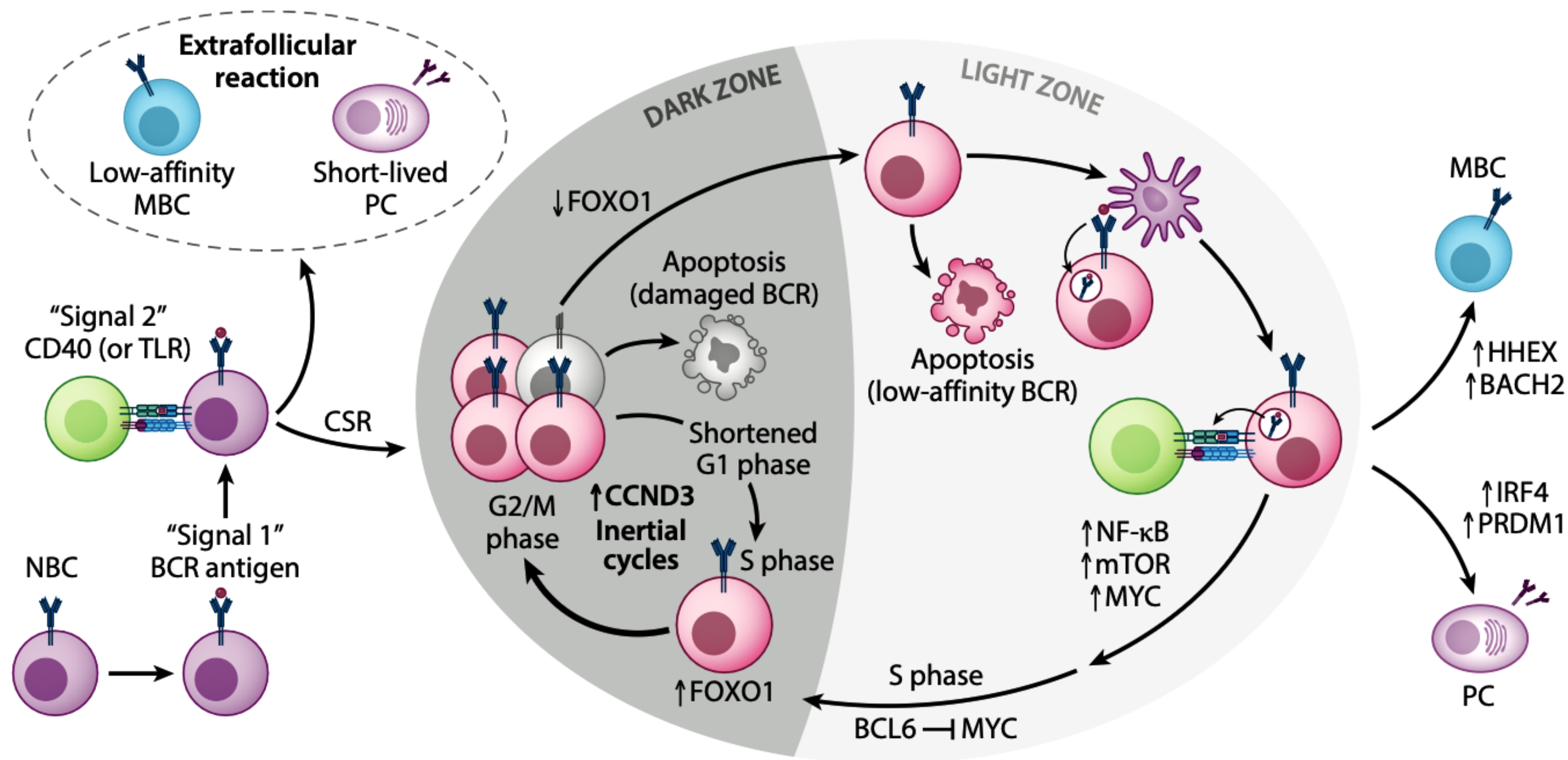
El linfocito B vive al borde del **caos genómico**

Linfomagénesis (sobresimplificada)



Usar tecnologías para acercar nuestro modelo a la realidad clínica

Alteraciones **DNA** desregulan expresión génica



Ciclo celular

Crecimiento celular/metabolismo

Programa pan-B

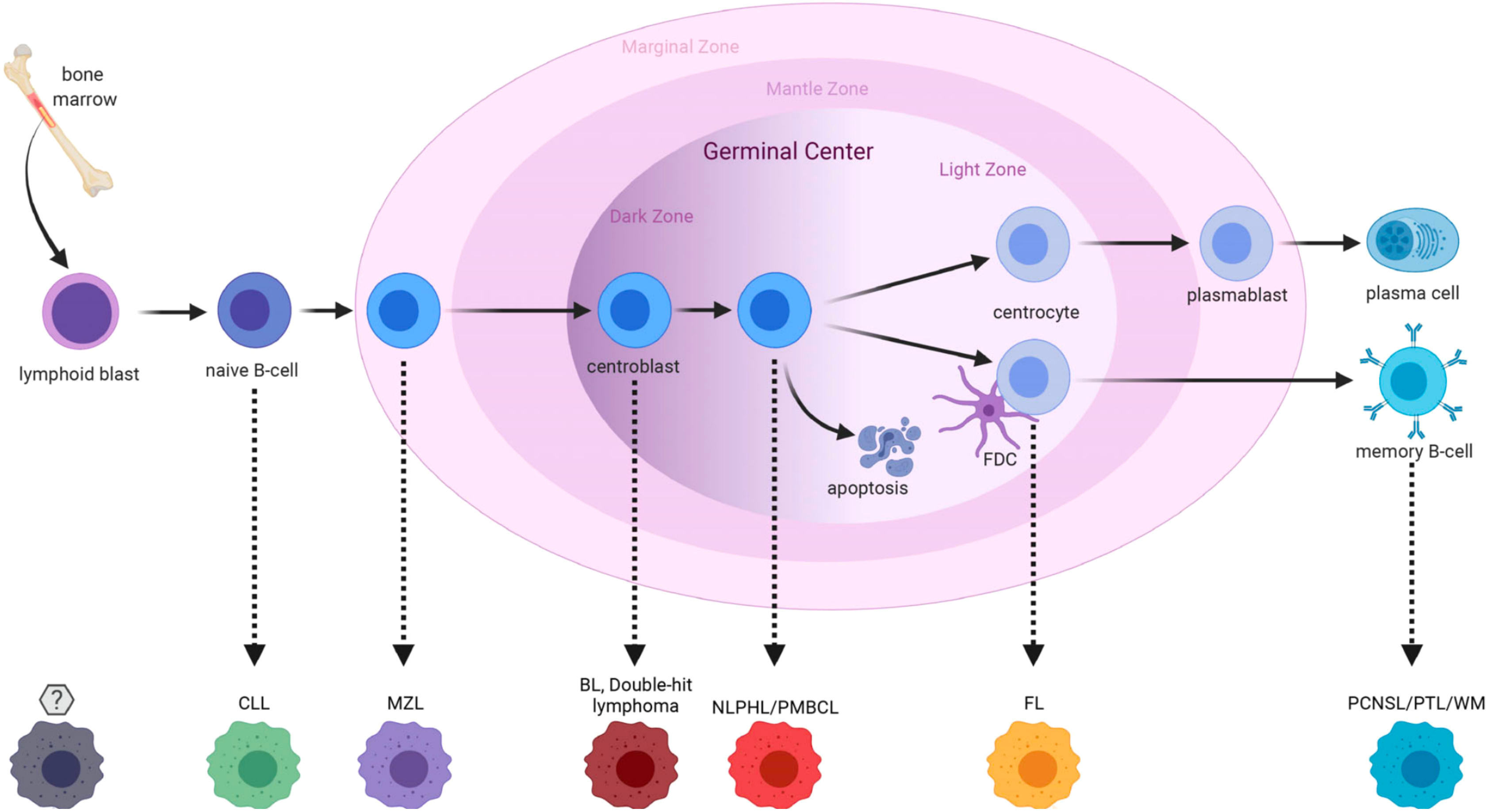
Programa de célula del centro germinal

Programa de memoria B

Programa plasmocítico

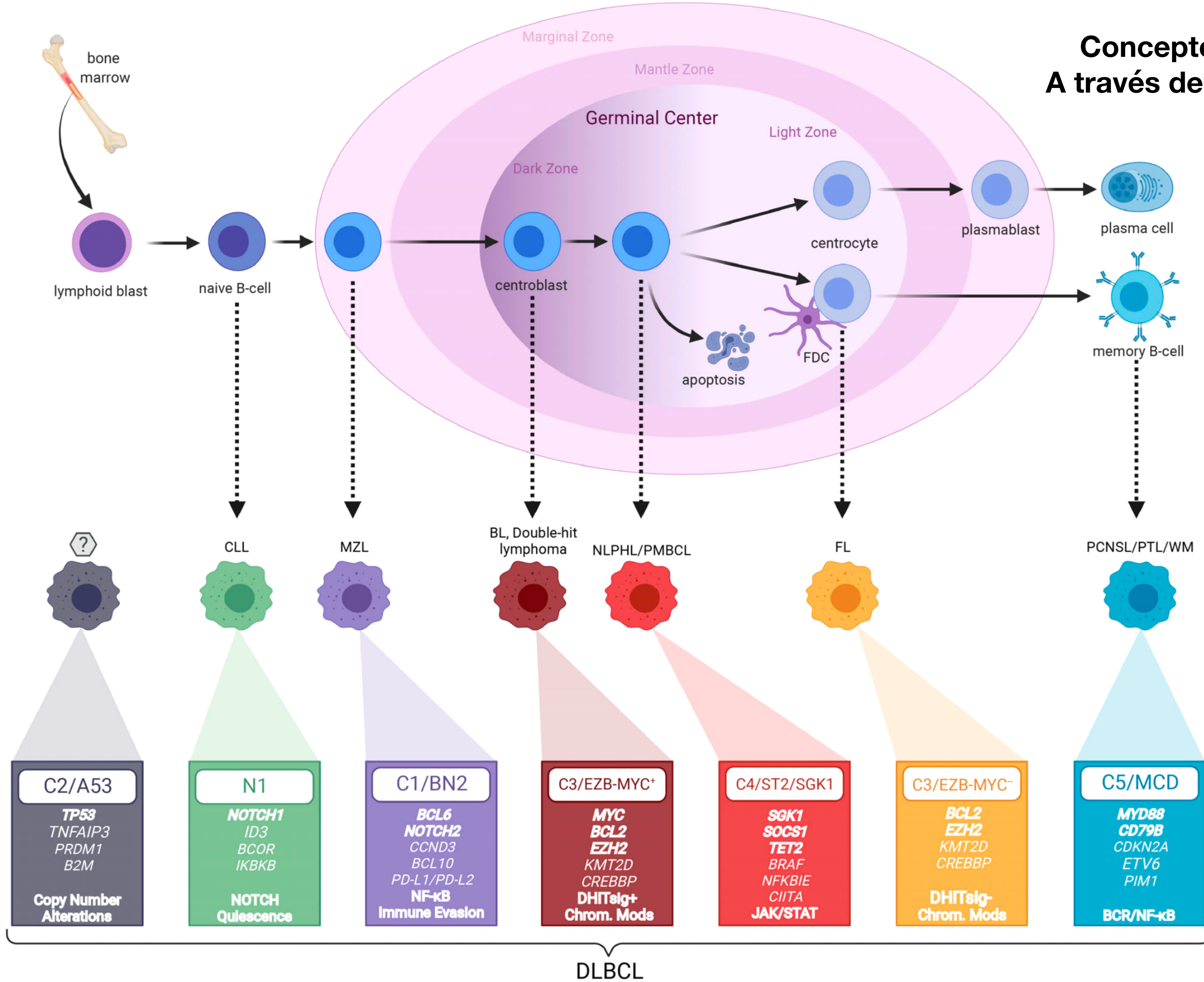
Modifican **programas biológicos** normales

Linfomas: células atrapadas en programas transcripcionales y funcionales que **imitan estados normales de diferenciación B**



Morin RD, Arthur SE, Hodson DJ. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? Br J Haematol. 2022 Feb;196(4):814-829.

Concepto de “linfomas relacionados” A través de estos programas oncogénicos compartidos



Morin RD, Arthur SE, Hodson DJ. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol.* 2022 Feb;196(4):814-829.

Niveles de **Precisión** en Linfoma

Precisión Diagnóstica

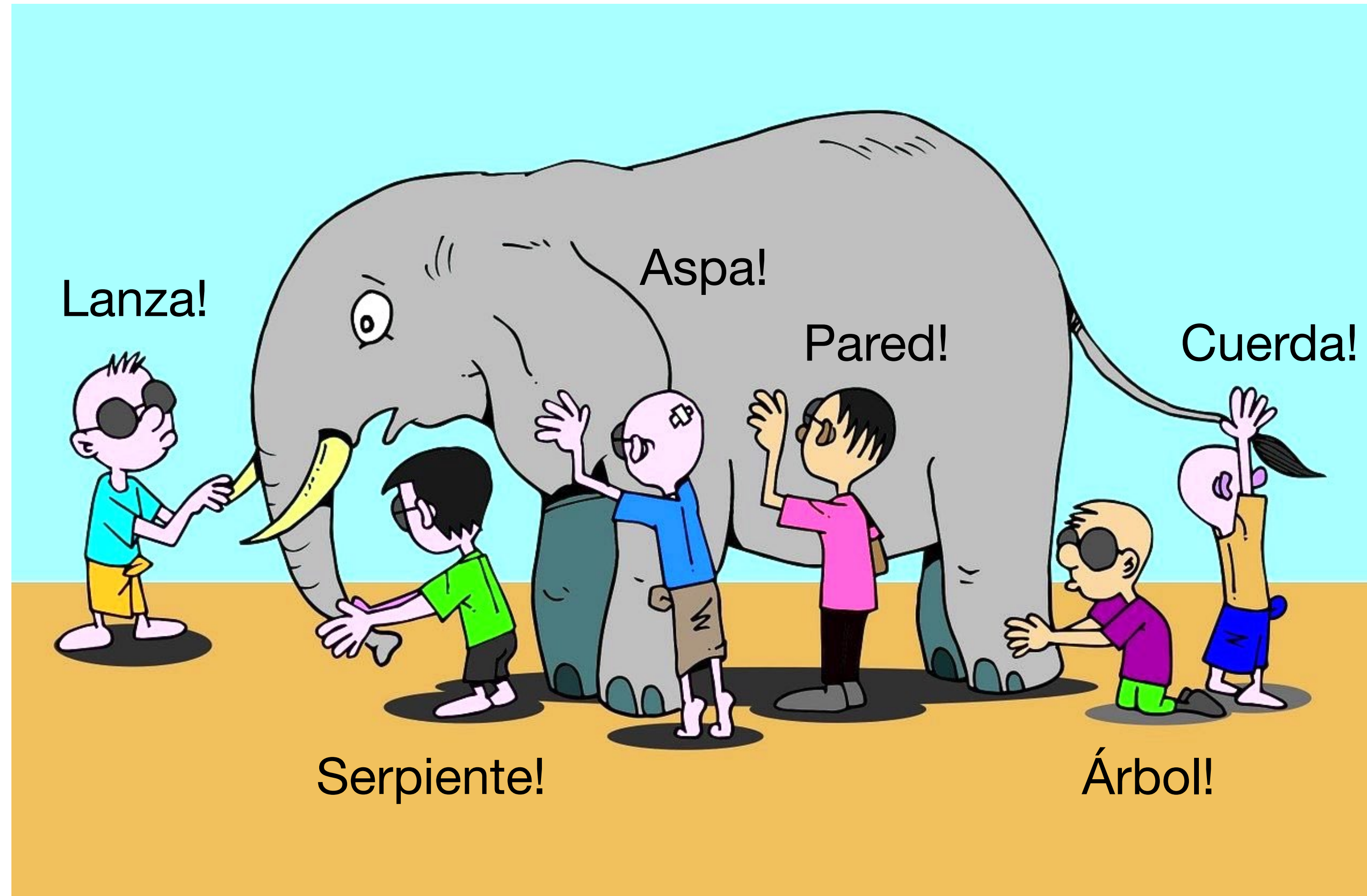
Precisión Pronóstica

Precisión Terapéutica

Precisión Longitudinal

Precisión **Diagnóstica**

Incorporar que **nuestra perspectiva** puede ser estrecha



Nuestra representación de la realidad **parcial**

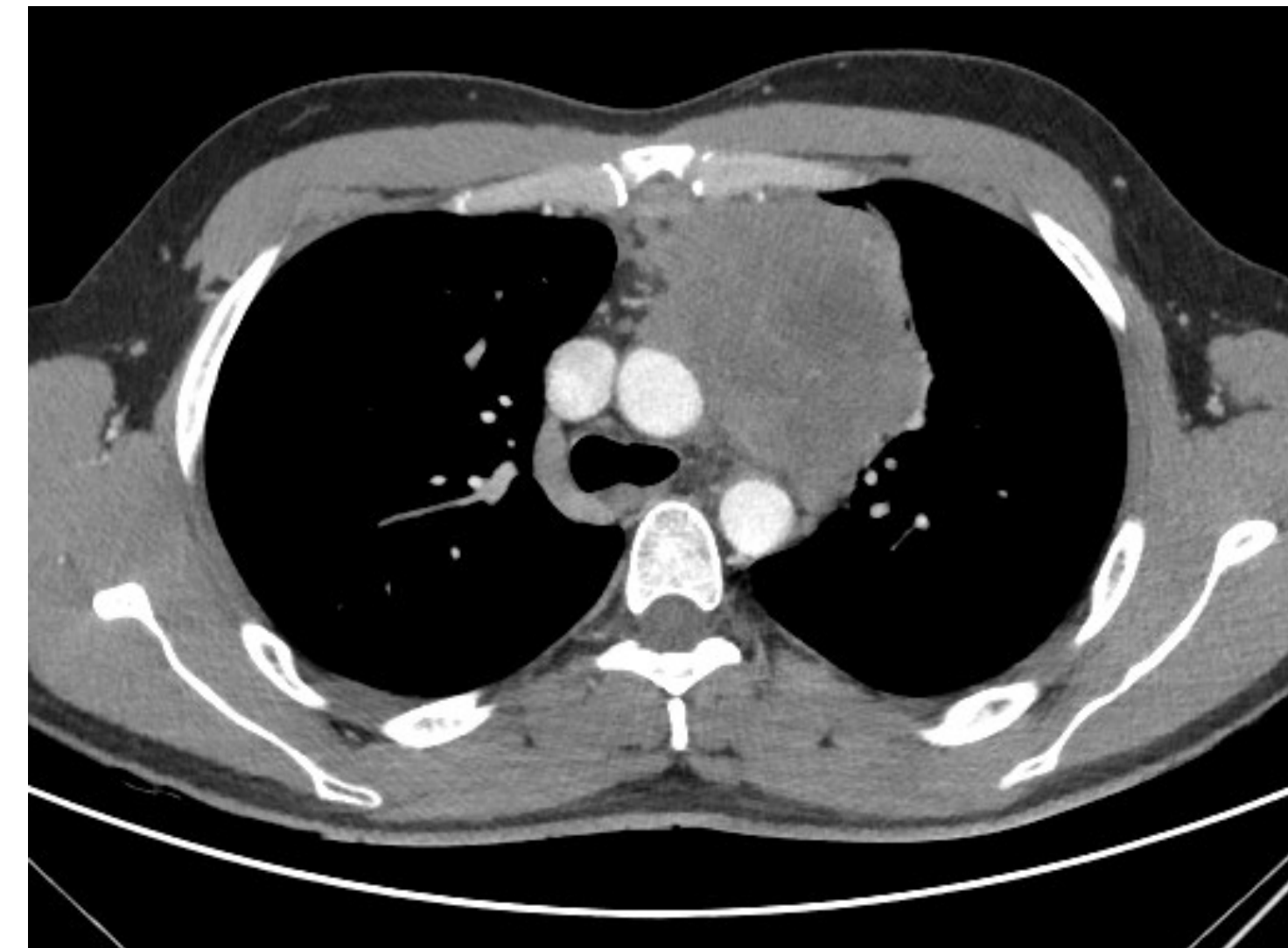
"The Blind Men and the Elephant," an ancient Indian parable

Ejemplo clínico

Hombre 30 años, consulta por dolor abdominal

EDA: engrosamiento irregular de la mucosa con aspecto infiltrativo

Biopsia compatible con **LNH DCGB centro germinal** (myc negativo)

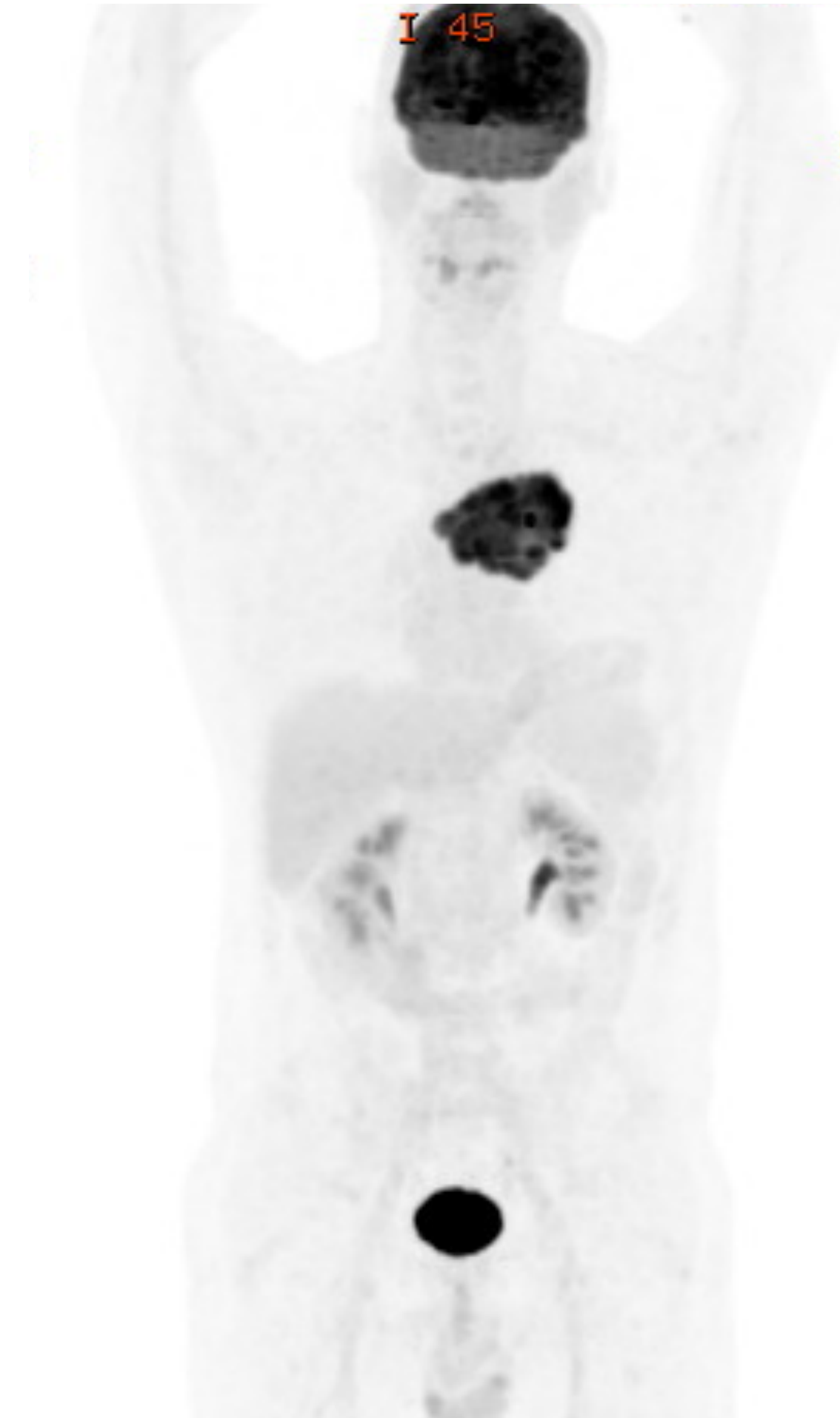


Ejemplo clínico

3 ciclos de R- CHOP → TAC interino Enfermedad Estable

Quimioinmunoterapia de rescate basada en platinos

PET-CT → Enfermedad Progresiva



Diagnóstico Clínico/Antecedentes:

Masa mediastinica, linfoma conocido.

Muestras Enviadas:

Partes blandas , Biopsia de partes blandas por Ag o tru-cut , 1 frasco 3 muestras. - Fecha de fijación 29-08-2025 08:56

Examen Macroscópico:

En formalina 3 fragmentos cordonales de tejido blanquecino amarillento de 25 a 29 mm de longitud por 2 mm de diámetro.

Examen Microscópico:

Fragmentos cordonales de tejido con proliferación linfoide atípica de patrón de crecimiento difuso, compuesta por células de núcleos grandes, pleomórficos, vesiculosos, con uno o más nucléolos prominentes, dispuestas en un estroma fibroso. Se observan focos de necrosis en aproximadamente el 30% del tejido. El estudio inmunohistoquímico que las células atípicas son inmunorreactivas para CD19, CD23, CD30, MUM1, BCL6 y parcial débil para BCL2. No se observa inmunorreactividad para CD5, CD10, p53 ni c-Myc (10% expresión).

El estudio de expresión de PD-L1 en células tumorales (Clon E1L3N) muestra un score TPS ("Tumor proportion score") de 95%. El estudio con PD-1 (Clon NAT105) muestra reacción negativa.

Diagnóstico:

HALLAZGOS MORFOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS COMPATIBLES CON LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B (VER NOTA).

Nota:

El aspecto morfológico, sumado al patrón inmunohistoquímico, puede corresponder a un **Linfoma de células grandes B primario mediastínico**. Se sugiere correlación con cuadro clínico y hallazgos iamgenológicos.

Muestras Enviadas:

Partes blandas , Panel ONCO-501 , En biopsia H25-20475. Antecedente biopsia H25-20475 (CAS): HALLAZGOS MORFOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS COMPATIBLES CON LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B (partes blandas).

Examen Microscópico:**ESTUDIO DE MUTACIONES PANEL CAS-ONCO501 B25-00509 DE LA MUESTRA H25-20475****Diagnóstico:****ALTERACIONES DETECTADAS:**

- CARGA MUTACIONAL TUMORAL: 20.85 mut/Mb (ver comentario).**
- INESTABILIDAD MICROSATELITAL: NO DETECTADA/BAJA (ver comentario).**
- MUTACIÓN Y80* EN GEN SOCS1 (Frecuencia: 52%; c.240C>G; p.Tyr80Ter).**
- MUTACIÓN E302* EN GEN MEF2B (Frecuencia: 49%; c.904G>T; p.Glu302Ter).**
- AMPLIFICACIÓN DE GENES CD274 (5.2 copias) Y PDCD1LG2 (5.2 copias).**

TMB alto, sin MSI

SOCS 1 es el gen que codifica la proteína Suppressor Of Cytokine Signaling 1
CD274 es el gen que codifica la proteína PD-L1 (programmed cell death-ligand 1)
PDCD1LG2 es el gen que codifica PD-L2 (programmed cell death ligand 2)

COMENTARIO: El valor de carga mutacional tumoral de 20.85 mut/Mb se encuentra dentro del rango de resultados obtenidos en casos con defectos de reparación del ADN estudiados durante la validación del examen y es compatible con carga mutacional tumoral alta. El cálculo de inestabilidad microsatelital (3.15) es inferior al rango obtenido en casos con inestabilidad microsatelital alta evaluados durante la validación del examen. Las mutaciones Y80* en SOCS1 y E302* en MEF2B producen el término anticipado del marco de lectura de los genes y presentan efecto deletéreo/patogénico. La presencia de carga mutacional tumoral alta y la amplificación de genes CD274 y PDCD1LG2, que codifican las proteínas PD-L1 y PD-L2 respectivamente, han sido reportadas en linfomas y podrían asociarse a beneficio clínico utilizando inmunoterapia oncológica con anticuerpos monoclonales contra PD-1/PD-L1. Se detectó además las variantes L869P en CUL4B, R300H en ZNRF4, R2109W en NOTCH3, R699K en DPYD, R8Q en SMG8, A114V en SOCS1, A192S en SOCS1, L200F en SOCS1, D68Y en ELF3, K1493N en PBRM1, P198S en SOCS1, V178A en ARID5B, P441L en PDGFRA, P106L en TP63, V2L en SOCS1, A3V;H4Y en SOCS1, Y652D en JAK1, A8S en SOCS1, N666I en LCA5, Q3905L en KMT2D, N637K en FANCD2, Y616D en SLCO1B3, H129D en SOCS1, R134L en SOCS1, S85N en SOCS1 y L84Q en SOCS1 que no presentan significado biológico y/o clínico conocido. Este examen no permite distinguir entre variantes genéticas somáticas y germinales o hematopoyesis clonal por lo que se recomienda evaluación de ADN no tumoral en caso de sospecha clínica. Los resultados de este informe deben ser evaluados por el médico tratante en el contexto clínico del paciente y se sugiere discusión en comité oncológico-molecular.

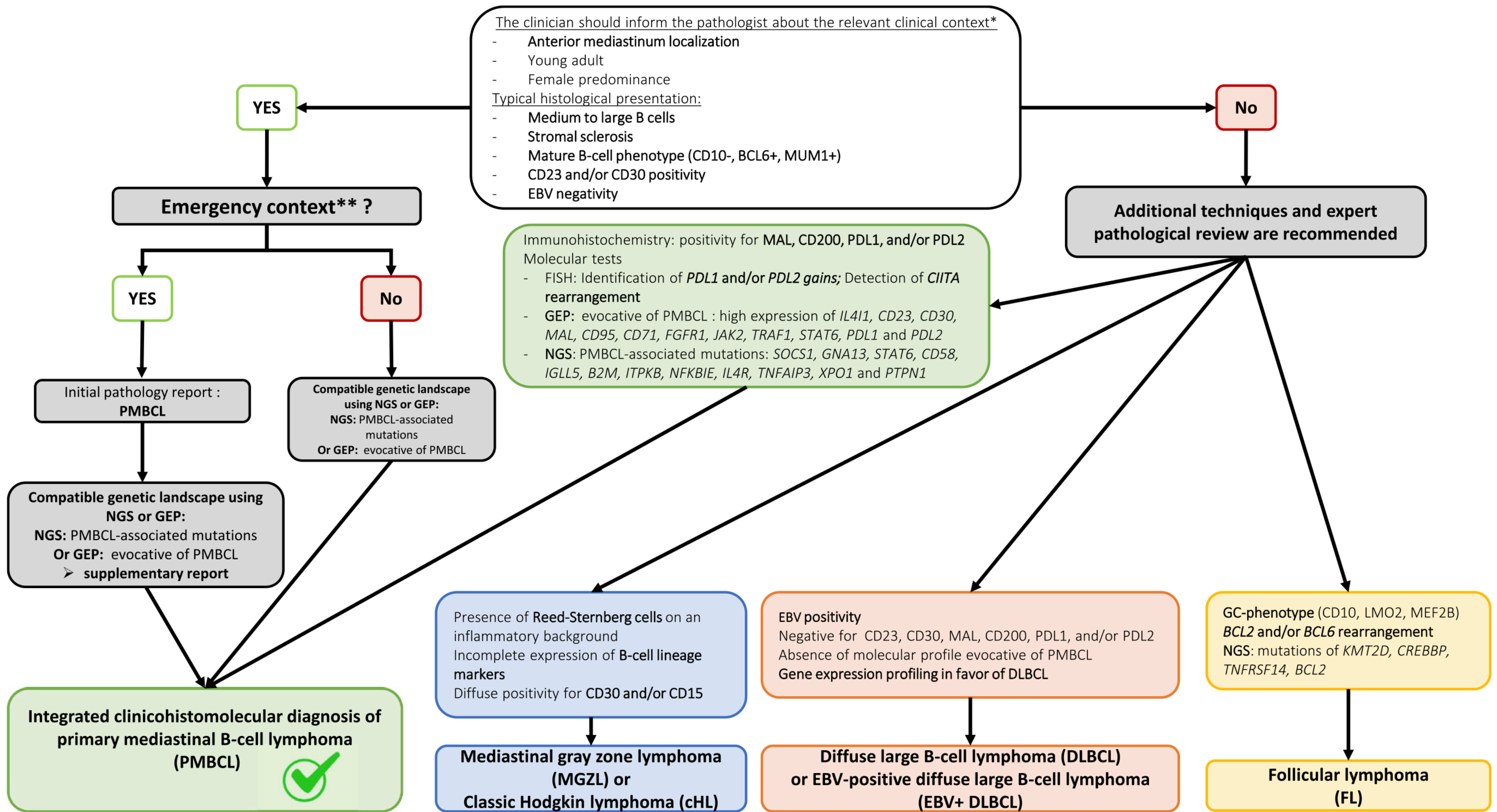
Se estudió presencia de variantes en 501 genes descritos en cáncer a partir de tejido fijado en formalina e incluido en parafina. Se utilizó secuenciación paralela masiva con kit OncoPrint Comprehensive Assay Plus y secuenciador Ion GeneStudio S5 Plus (ThermoFisher Scientific). Se disecó zonas de la preparación con una proporción de células **estimada de 90% (muestra 1B)**. Se extrajo ADN y ARN con kit RecoverAll Total Nucleic Acid Isolation for FFPE (Invitrogen) y se amplificó templado con partidores para preparar una librería que incluye 13473 fragmentos de ADN (total ~1.50 megabases) y 1435 trazados de ARN de lectura única. El ARN fue procesado a ADNc mediante transcripción reversa utilizando kit SuperScript IV VILO (Invitrogen). Los datos de secuenciación fueron evaluados con el programa Torrent Suite 5.18 y las variantes detectadas se analizaron con el programa Ion Reporter 5.18, utilizando filtros informáticos estandarizados durante la validación analítica del examen. Para el estudio de mutaciones se utilizó como referencia el genoma humano GRCh37/hg19, considerando parámetros establecidos previamente para el panel

Sospecha de ganancia/amplificación de la región 9p24.1

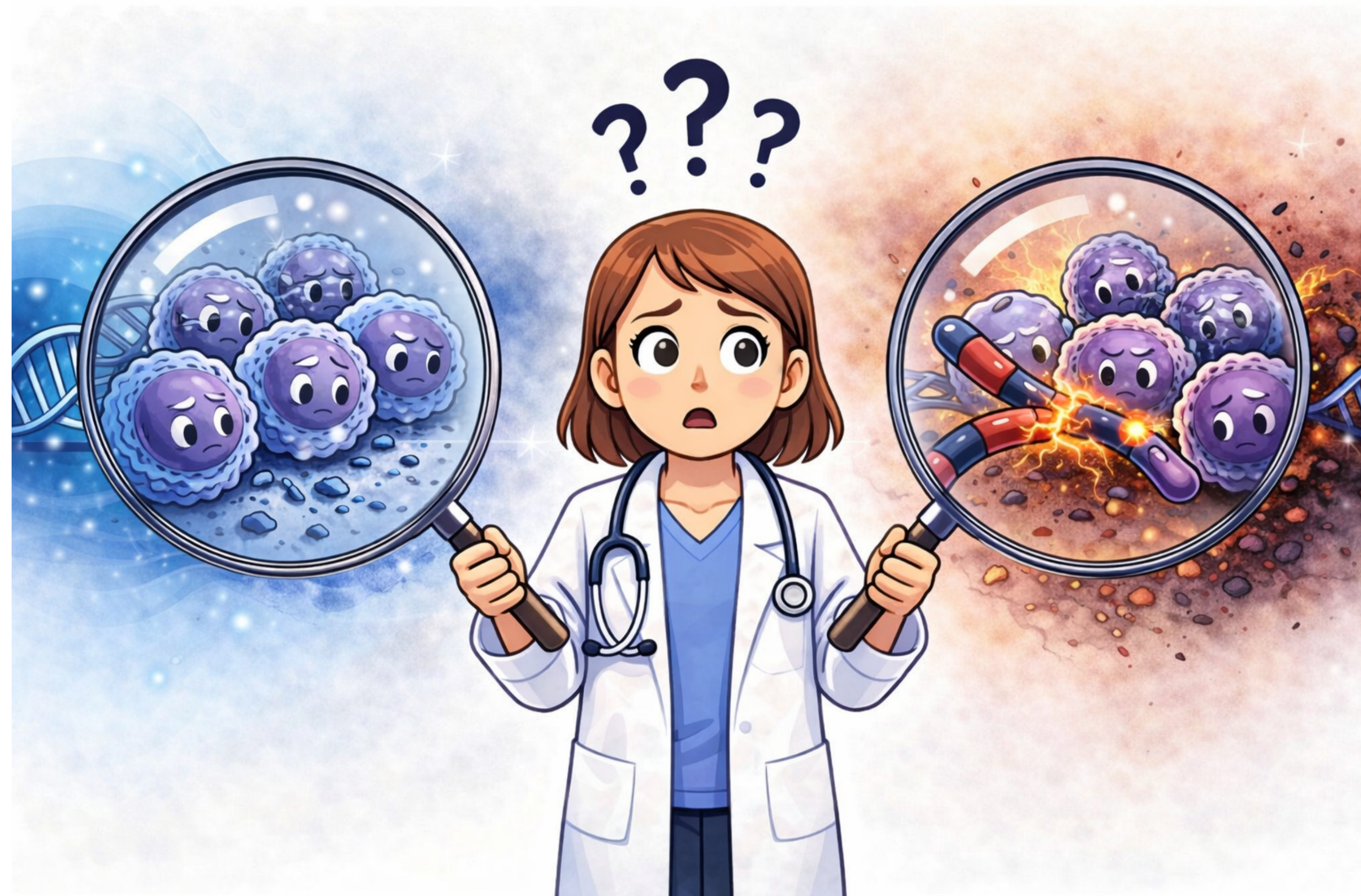
Immunohistochemistry: positivity for MAL, CD200, **PDL1**, and/or PDL2

Molecular tests

- FISH: Identification of **PDL1 and/or PDL2 gains**; Detection of **CIITA rearrangement**
- GEP: evocative of PMBCL : high expression of *IL4I1, CD23, CD30, MAL, CD95, CD71, FGFR1, JAK2, TRAF1, STAT6, PDL1 and PDL2*
- NGS: PMBCL-associated mutations: **SOCS1**, *GNA13, STAT6, CD58, IGLL5, B2M, ITPKB, NFKBIE, IL4R, TNFAIP3, XPO1 and PTPN1*

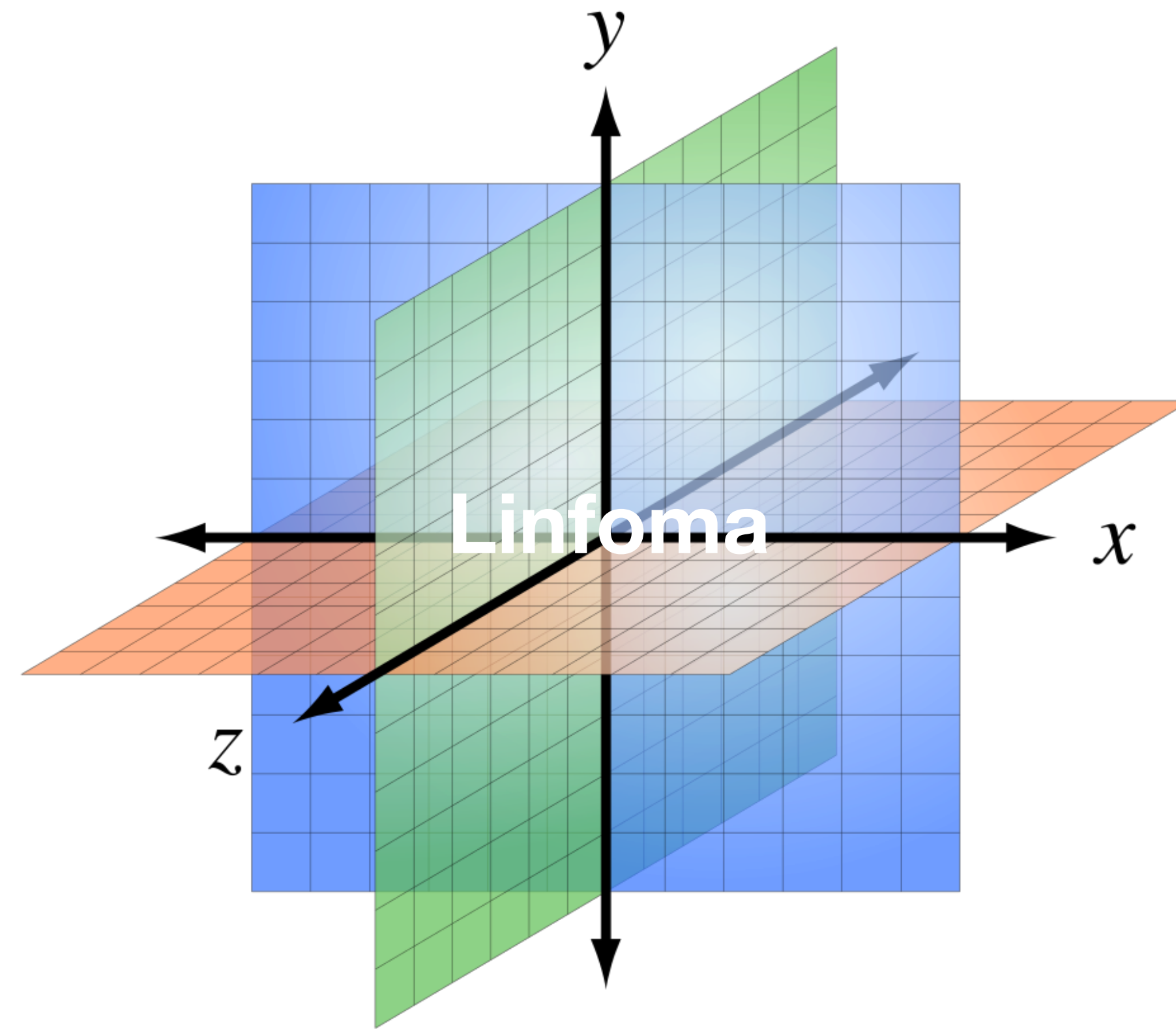


Inidentificabilidad



Múltiples mecanismos causales pueden generar el mismo fenotipo observable

Importancia de la **ortogonalidad diagnóstica** (Independencia)



Ser capaces de confirmar lo que estamos observando desde distintas perspectivas

Ejemplo clínico

Mujer 63 años

MC: neuropatía cubital dolorosa de rápida instalación contralateral,

Anemia N-N

Linfocitosis

VHS aumentada

Hemograma			
	Resultado	Unidad	V. Referencia
Recuento de Hematíes	3.91	10 ⁶ /uL	3.67 - 5.18
Hemoglobina	11.7	g/dL	11.0 - 15.3
Hematocrito	34.4	%	33.0 - 47.0
VCM	87.9	fL	80.0 - 98.0
HCM	29.9	pg	26.0 - 34.0
CHCM	34.0	g/dL	32.0 - 36.0
Ancho de distribución	12.7	%	12.0 - 15.0
Recuento de Leucocitos	↑ 13.05	10 ³ /uL	3.60 - 10.90
Eosinófilos	4	%	1 - 8
Basófilos	0	%	0 - 2
Neutrófilos	↓ 31	%	39 - 75
Linfocitos	↑ 52	%	19 - 49
Monocitos	↑ 11	%	4 - 9
Baciliformes	2	%	0 - 5
R.A.N.(Rec. Abs.de Neutrófilos)	4.31	10 ³ /uL	1.7 - 7.8
R.A.L.(Rec. Abs.de Linfocitos)	↑ 6.79	10 ³ /uL	1.2 - 3.4
Recuento de Plaquetas	269.0	10 ³ /uL	150.0 - 400.0
Volumen Plaquetario Medio	8.5	fL	8.0 - 13.0
Sedimentación Globular	↑ 80	mm/hr	2 - 30

Caracteres morfológicos:

HEMATIES

Anisocitosis +
Formación de rouleaux +

LEUCOCITOS

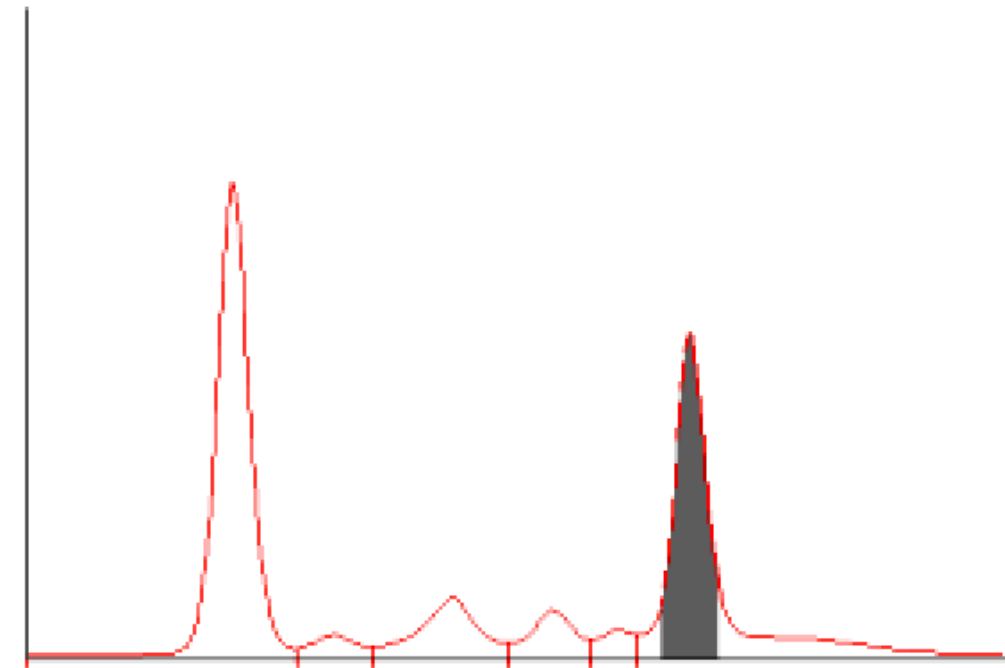
Linfocitos de tamaño y morfología variada, el 28% son pequeños de escaso citoplasma con cromatina dispuesta en grumos, el otro 24% son medianos de cromatina irregular, algunos con nucleolo prominente; Algunos monocitos de aspecto juvenil

PLAQUETAS

Normales

Ejemplo clínico

Electroforesis de Proteínas



Fracción	%	g/dL	Rango
Albúmina	43.4	4.1	3.5 - 5.4
Alfa 1	2.7	0.3	0.1 - 0.3
Alfa 2	9.1	0.9	0.5 - 1.2
Beta 1	5.4	0.5	0.4 - 1.0
Beta 2	2.5	0.2	0.2 - 0.6
Gamma	36.9	3.5	0.5 - 1.6
Proteínas Totales		9.4	6.4 - 8.3
A / G	0.77		

Comentarios : Se observa componente monoclonal en fracción gamma, cuantificado en 2.5 g/dL, sin hipogammaglobulinemia residual.



Diagnóstico Clínico/Antecedentes:

Linfoma no Hodgkin en estudio.

Muestras Enviadas:

Médula ósea , Biopsia de médula ósea

Examen Macroscópico:

En formalina, fragmento cordonal de tejido óseo de 15 mm de longitud por 3 mm de diámetro.

Examen Microscópico:

Médula ósea de adecuada calidad. Celularidad adecuada para la edad (50-60%). Series hematopoyéticas presentes de distribución y maduración conservadas. Se reconoce escaso foco con infiltrado linfoide nodular, compuesto por linfocitos pequeños, de núcleos hiper cromáticos. El estudio inmunohistoquímico muestra que las células linfoides atípicas son inmunorreactivas para CD20, CD5, CD23 y BCL2, y reacción negativa para CD10, BCL6 y ciclina D1. No se observa aumento significativos de trama reticular con tinción de retículo (MF1- OMS).

Diagnóstico:

HALLAZGOS MORFOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS CON SINDROME LINFOPROLIFERATIVO DE ESTIRPE B DE BAJO GRADO, FAVORECEN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (VER NOTA).

Nota:

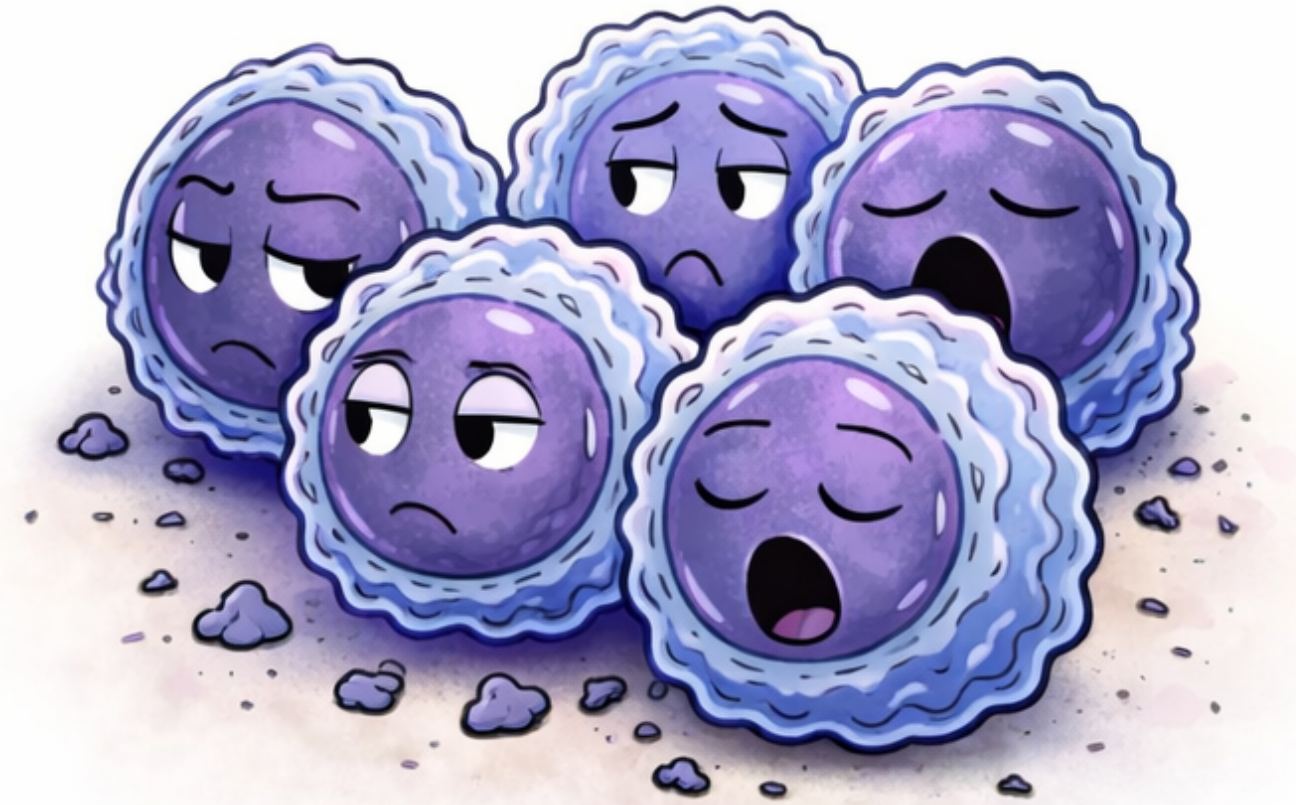
se sugiere estricta correlación con cuadro clínico de hallazgos del laboratorio.

¿Waldeström?

¿Marginal esplénico?

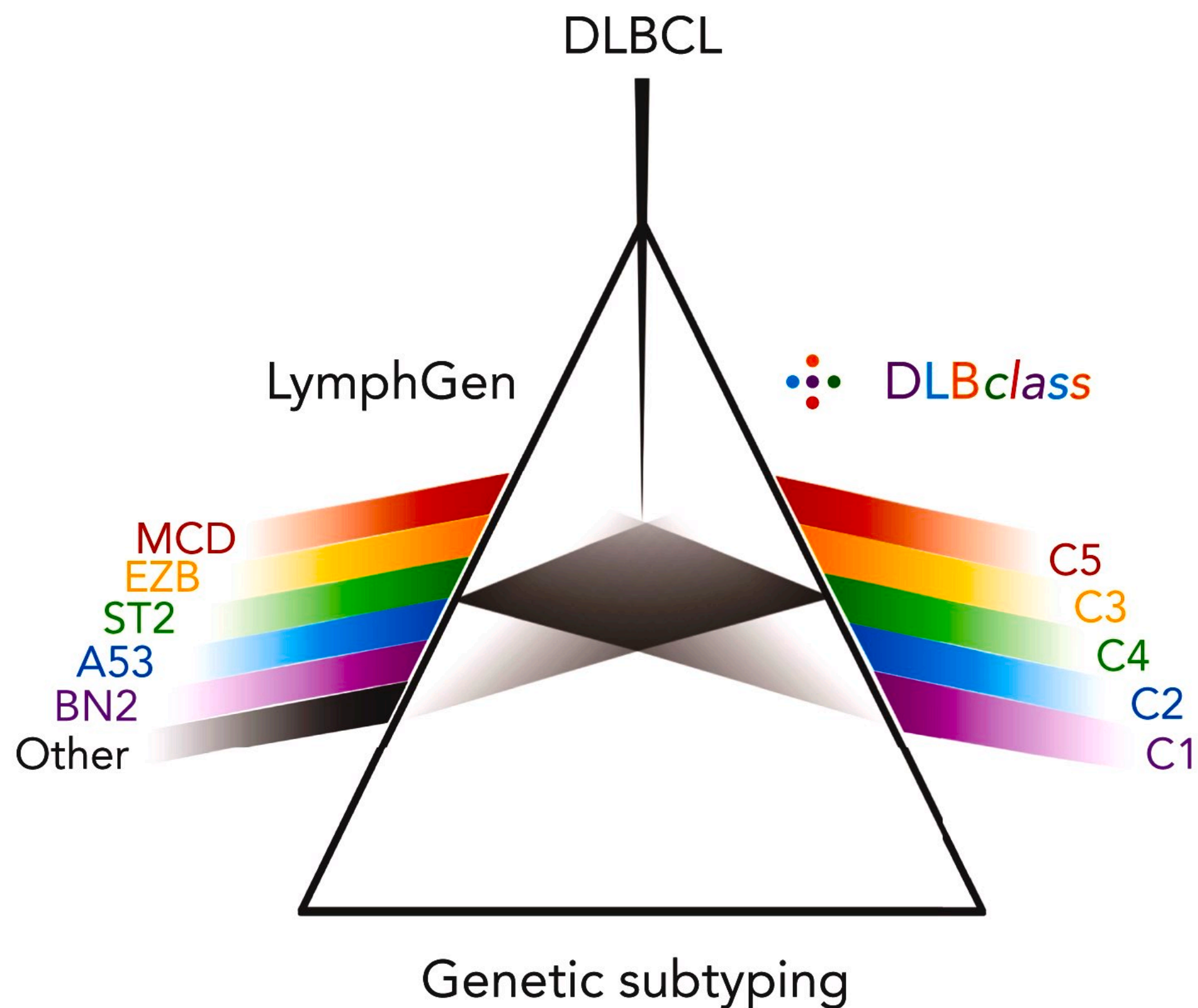
¿¿LLC??

Nuestras categorías son una **convención**



De las que la biología no parece estar muy preocupada

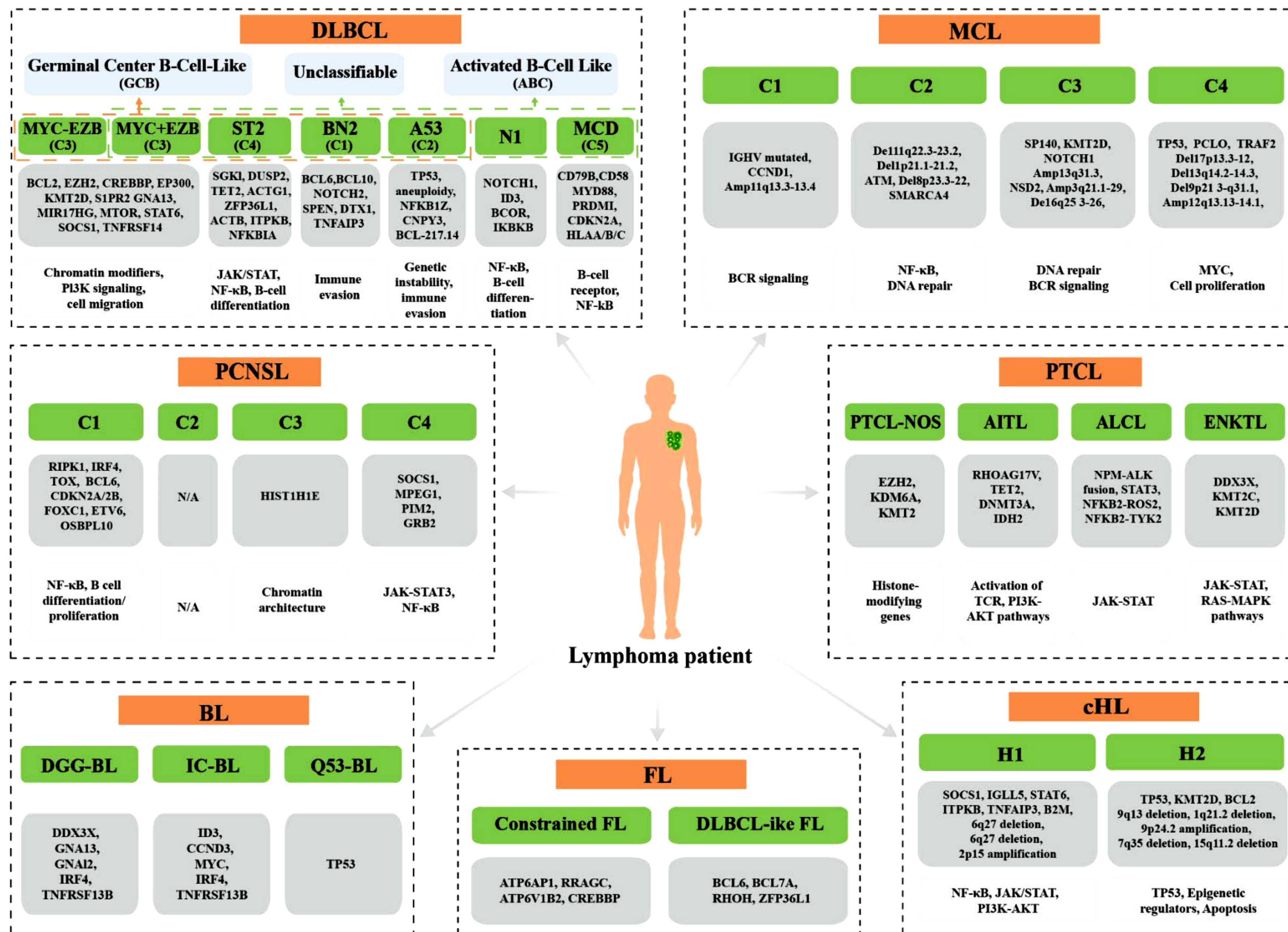
LDCGB y Linfomas T muestran que la **heterogeneidad interna** ya no puede ignorarse



NK AND T-CELL NEOPLASMS	GENETIC LESIONS	MECHANISM	POTENTIAL THERAPEUTIC INTERVENTION	
TFHL, PTCL NOS, CTCL, ATLL	CD28 FYN CARD11 PLCG1 RHOA mutations	TCR signaling activation	PI3K inhibitors (duvelisib, copanlisib), mTOR inhibitors (everolimus, temsirolimus), TKI (dasatinib), ITK inhibitor (CPI-818) (a,c)	TCR
TFHL, CTCL, ATLL	CD28 fusions	Increased CD28 signaling	CTLA4 blockade (ipilimumab) (CTLA4::CD28) (b, c)	
TFHL, PTCL NOS	FYN::TRAF3IP2	NF-kappaB activation	IkB kinase inhibitors (c)	
TFHL	ITK::SYK	SYK and JAK3/STAT5 activation	JAK3 inhibitor (tofacitinib), dual SYK and JAK inhibitor (cerdulatinib) (c)	
ALK- ALCL, PTCL NOS, ATLL	VAV1 fusions	VAV1 and RAC1 activation	RAC1 inhibitor (azathioprine) (c)	
T-LGLL, NK-LGLL, T-PLL, MEITL, EATL, HSTL, ENKTCL, ALK- ALCL, BIA-ALCL, PTCL NOS	JAK1 JAK2 JAK3 STAT3 STAT5B SOCS1 mutations	STAT3 phosphorylation	JAK inhibitors (ruxolitinib, tofacitinib, gandotinib, momelotinib), dual SYK and JAK inhibitor (cerdulatinib) (a, c)	JAK/STAT
ALK- ALCL, BIA-ALCL, CD30+ PTCL NOS, ITLPD-GI	JAK2 fusions	STAT5 phosphorylation		
ALK+ ALCL	ALK fusions	STAT3 phosphorylation	ALK inhibitors (crizotinib, alectinib) (a)	
ALK- ALCL	FRK fusions	STAT3 phosphorylation	Kinase inhibitor (dasatinib) (c)	
PTCL NOS, TFHL-F	ITK::FER	STAT3 phosphorylation	JAK3 inhibitor (tofacitinib), kinase inhibitors (c)	
ALK- ALCL	ROS1 fusions	STAT3 phosphorylation	ROS1 inhibitor (JNJ-ROS1i-A) (c)	
ALK- ALCL	TYK2 fusions	STAT1 phosphorylation	JAK inhibitors, TYK2 inhibitor (deucravacitinib) (c)	
TFHL, PTCL NOS, CTCL, ATLL	TET2 DNMT3A IDH2 mutations	DNA hypermethylation Oncometabolite production (IDH2 ^{R172})	Hypomethylating agents (5-azacytidine, decitabine), histone deacetylase inhibitors (romidepsin, belinostat, chidamide, vorinostat); IDH2 inhibitors (enasidenib) (a, b)	Epigenetics
MEITL, HSTL	SETD2 mutations deletions	Loss of H3K36me3	Wee1 inhibitor (adavosertib) (c)	
ENKTCL, ATLL	CD274 CNA or SV	PD-L1 overexpression	Anti-PD1 antibodies (pembrolizumab, nivolumab) (b, c)	
ATLL	CCR4 mutations	Increased CCR4 expression	Anti-CCR4 antibody (mogamulizumab) (b)	Others
ALK- ALCL	ERBB4 fusions or truncated transcripts	ERBB4 overexpression	Inhibitors of ERBB-family kinases (lapatinib) (c)	

Krupka JA, Hodson DJ. Class struggle in DLBCL. Blood. 2025 May 1;145(18):1967-1969.

de Leval L. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. Blood. 2022 Nov 24;140(21):2193-2227.



Precisión **Pronóstica**

Situación que me cuesta resolver



LDCGB: “60% de los pacientes se curan”



“Yo no apostaría en el casino con esas probabilidades...

...menos con mi vida”

Incertidumbre es un problema de **magnitud**



Herramientas para identificar cambios de trayectoria del paciente
Estimar riesgo, conversar expectativas, planificar seguimiento.

Aunque subtipos tengan asociaciones pronósticas

Razón principal para clasificar **NO es pronosticar mejor**

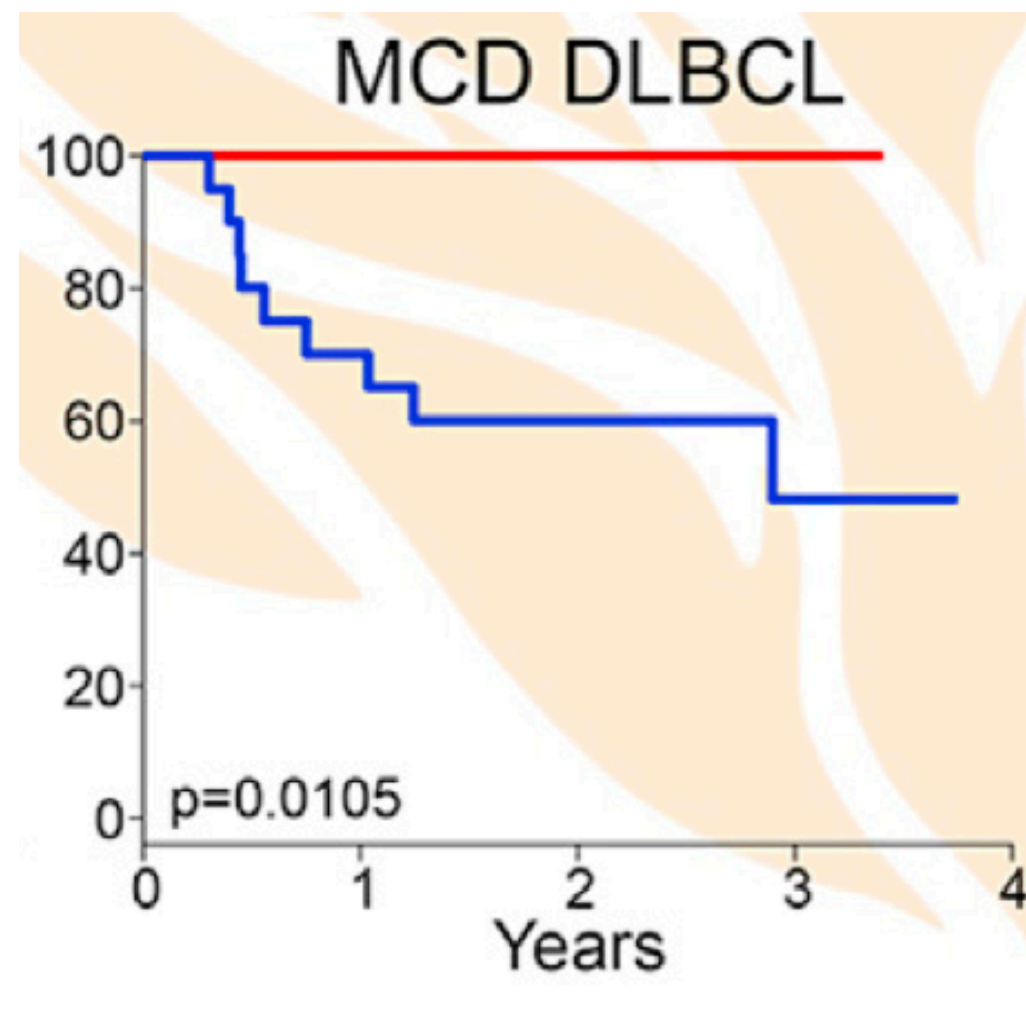
Es identificar grupos biológicamente distintos que podrían responder diferente a terapias dirigidas

Revelar una vulnerabilidad terapéutica

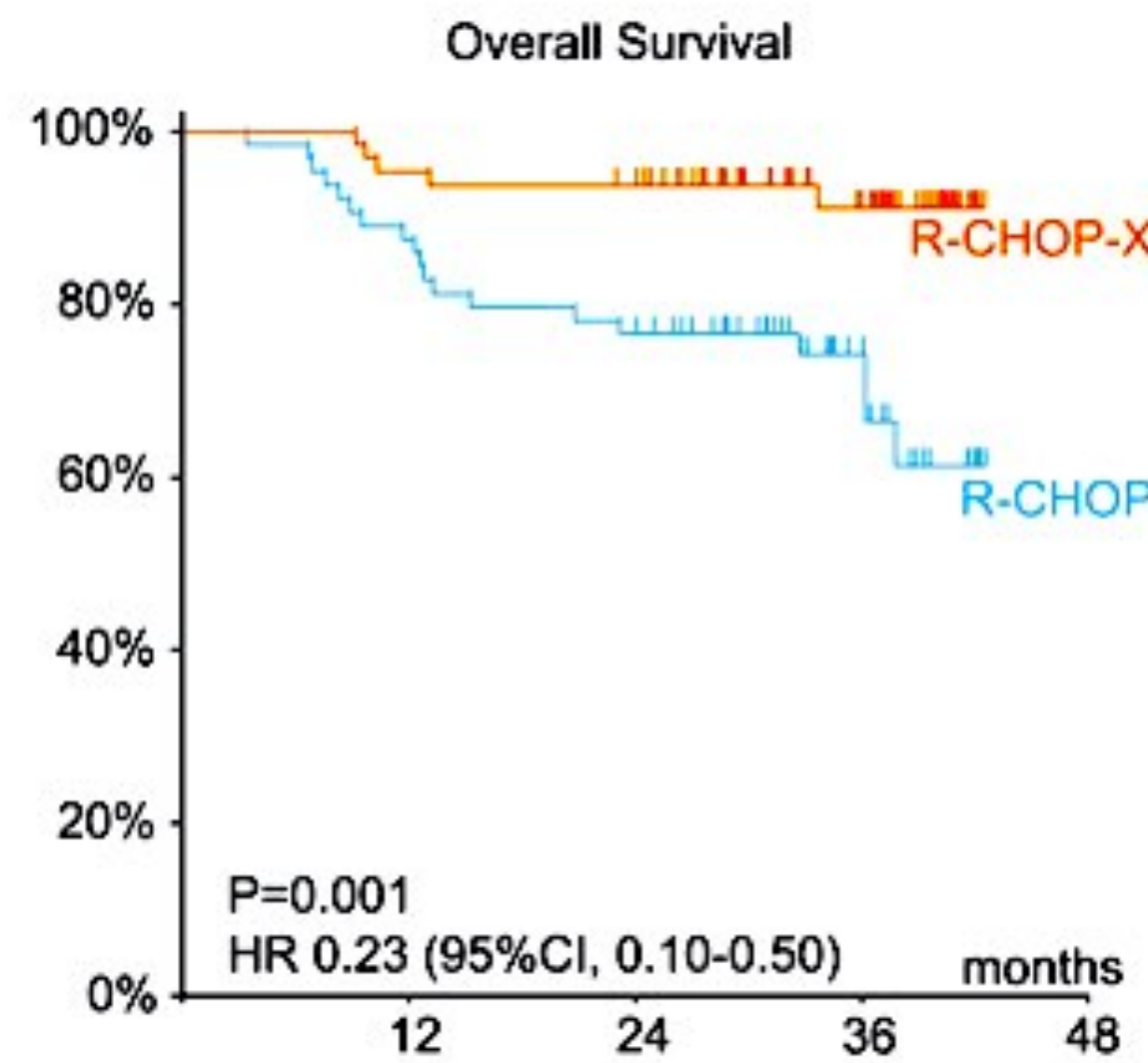
Precisión **Terapéutica**

Prueba de concepto es clara

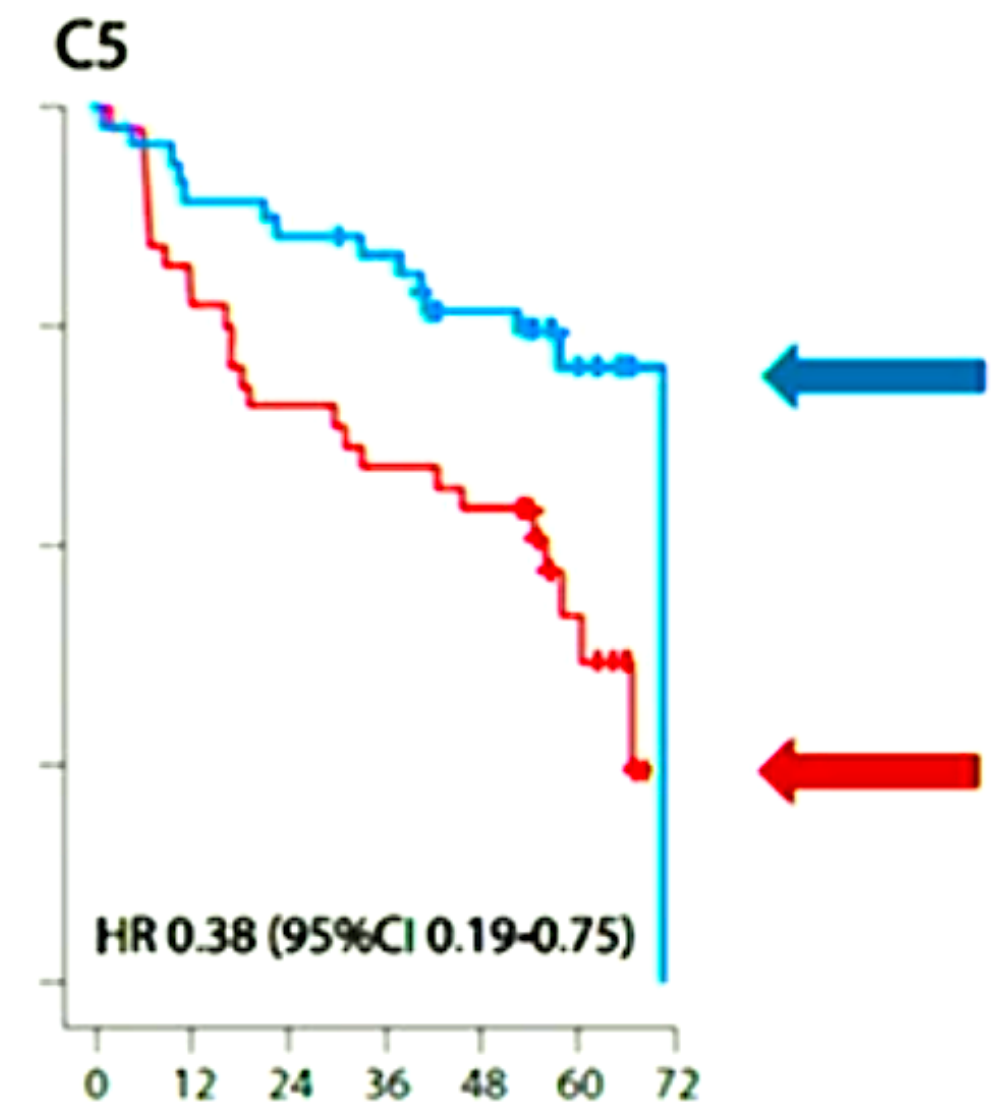
PHOENIX
(Ibrutinib - R-CHOP)



Guidance-01
(R-CHOP + X)



POLARIX
(Pola R-CHP)



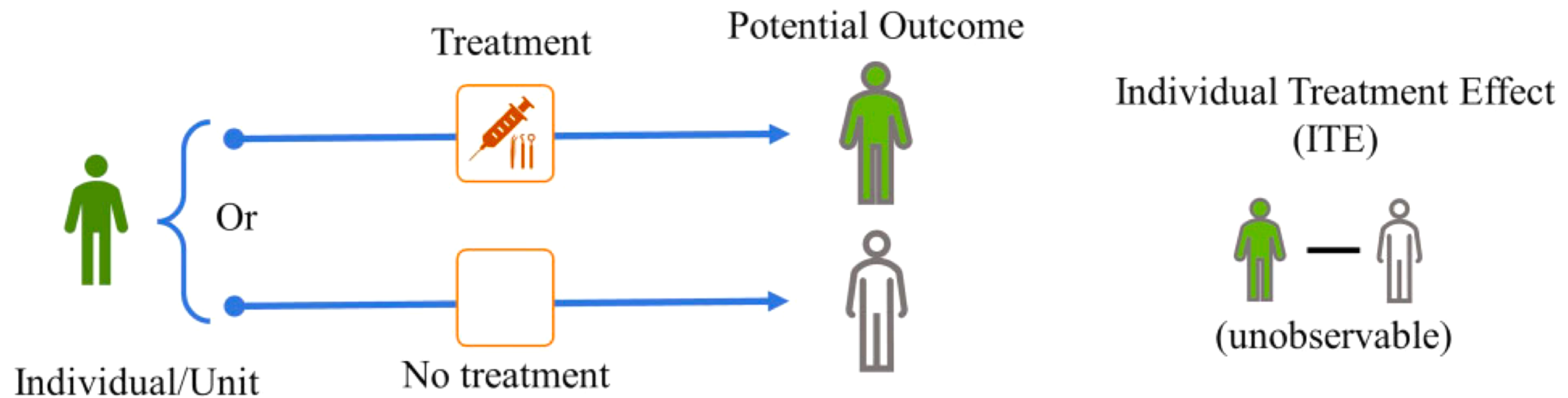
Biomarcadores **predictivos** en forma **exploratoria**

Cambio de paradigma tiene **problemas:**

Mas exámenes / test = **incentivo negativo para los prestadores**

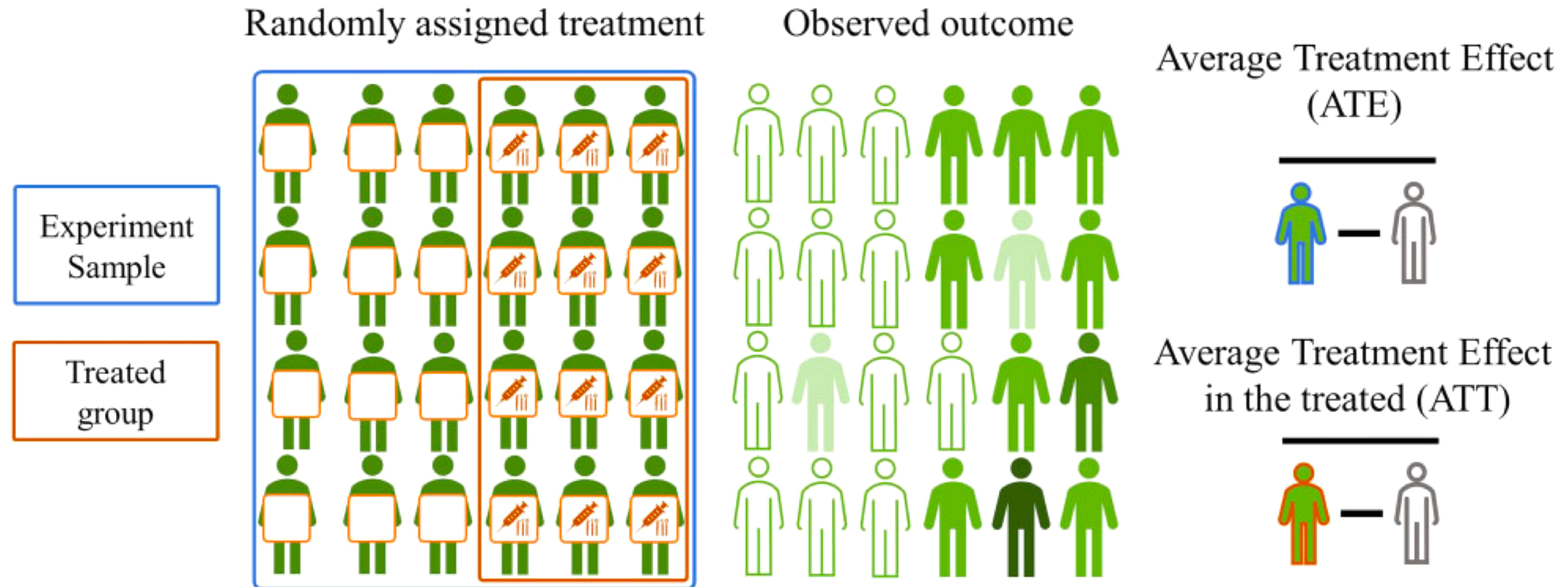
Poblaciones objetivo mas pequeñas = **incentivo negativo para la industria**

El **ideal** en evaluación de intervenciones: **contrafactual** (problema fundamental de la inferencia causal)



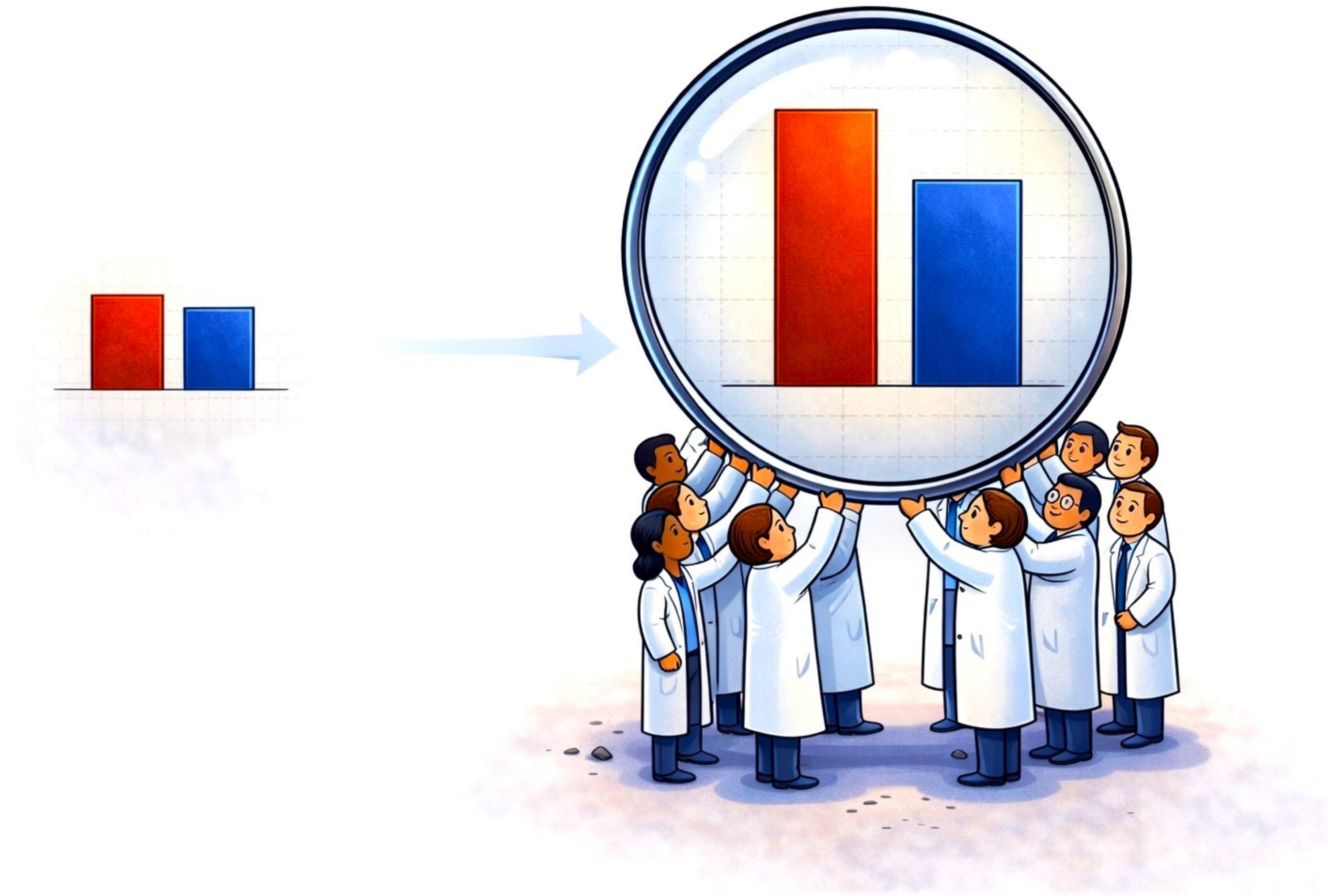
No es observable

La realidad: determinar **efecto promedio de tratamiento**



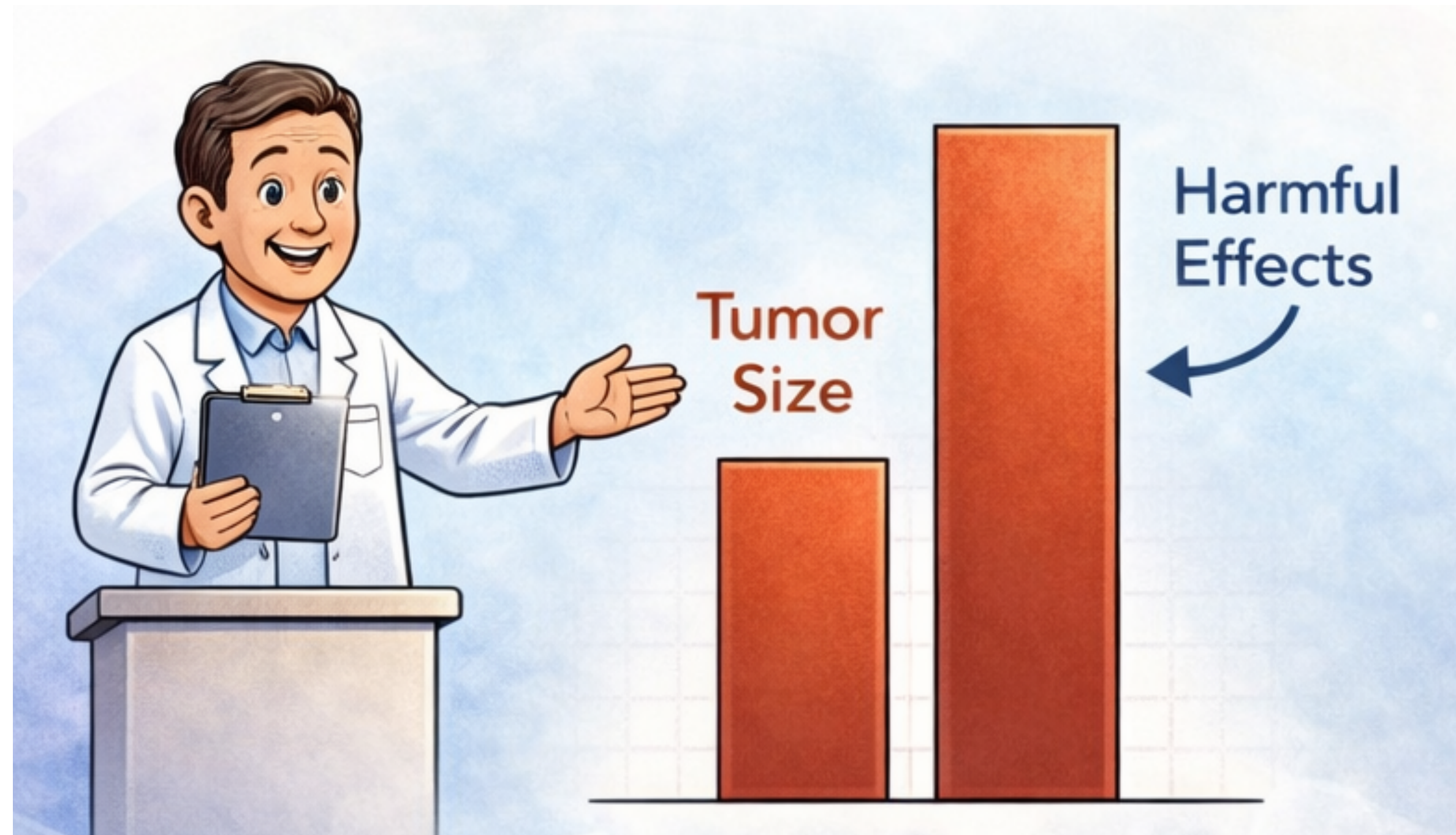
Gold Standard : **Ensayo Clínico Aleatorizado**

De la **media al paciente** —> la “tiranía” del tamaño muestral

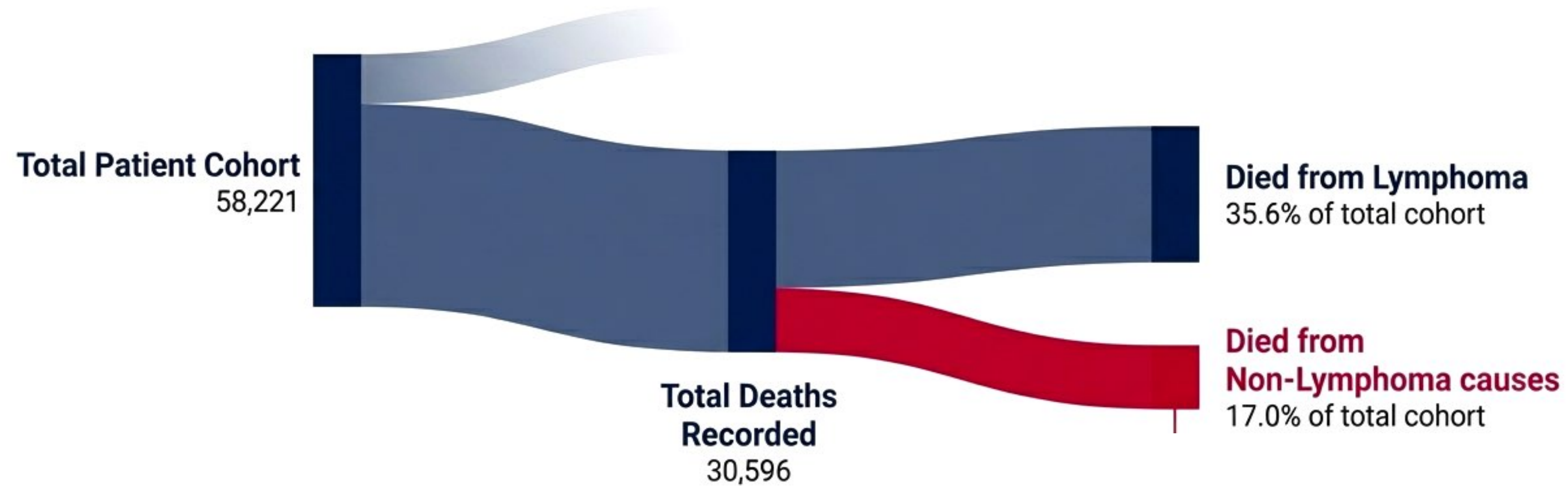


Complica ensayos clínicos con categorías **muy granulares**

Consecuencias de nuestros tratamientos importan

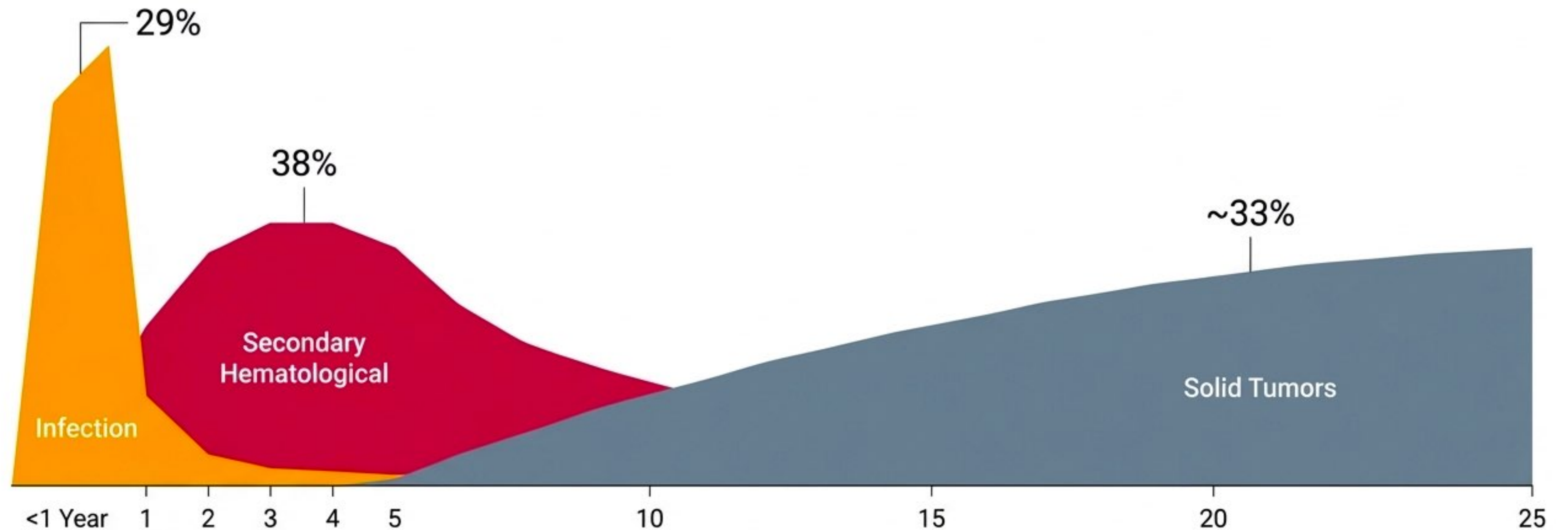


Exceso de Mortalidad en sobrevivientes de LDCGB

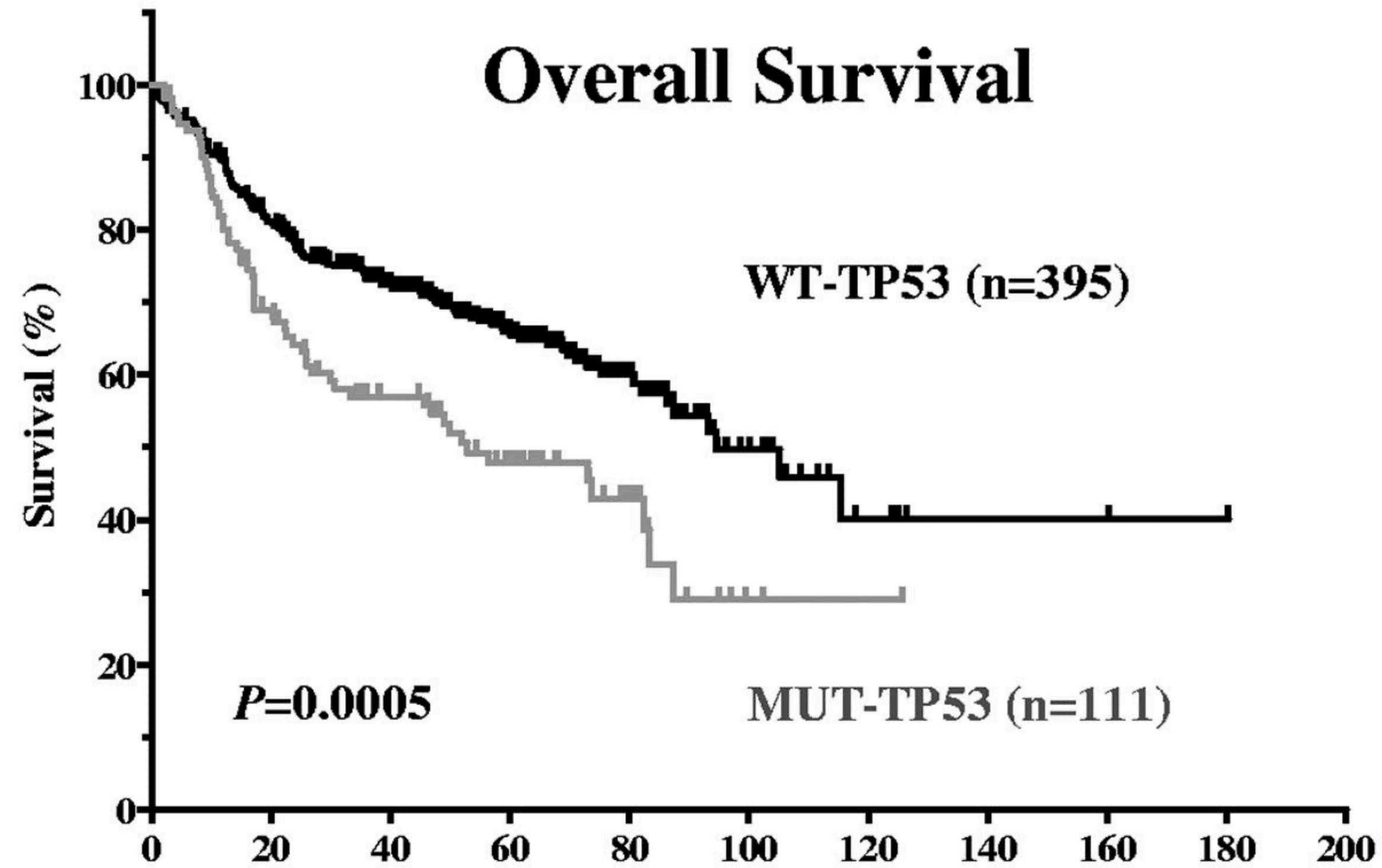


Sobrevivientes de LDCGB enfrentan un **58% más de riesgo de muerte no relacionada con linfoma** que la población general

Causas conductoras del riesgo van **cambiando** con el tiempo



Mutaciones TP 53 en LDCGB



¡Asociación a quimiorrefractariedad!

Población

- 8 pacientes con linfomas B agresivos recaídos o refractarios secuenciados (NGS)
- Morfología: 3/8 linfoma de alto grado, 2/8 LDCGB rico en histiocitos y células T, 2/8 LDCGB NOS, 1 Linfoma de Burkitt

Alteraciones frecuentes

- TP53 (5/8) 
- KMT2D (3/8)
- CREBBP (2/8)
- Fusiones raras: IKZF2-ERBB4, MTAP-CDKN2B-AS1

Biomarcadores predictivos

- Carga mutacional tumoral (TMB) e inestabilidad microsatelital (MSI-High) en 2 pacientes
- Ambos pacientes trasplantados renales

Clasificación DLBclass

- C3: 4/8 casos
- C2: 2/8 casos
- C1 y C4: 1/8 casos

Impacto clínico

- 6/8 con alteraciones eventualmente accionables
- 2/8 con biomarcadores para inmunoterapia (inhibidores checkpoint)
- Ejemplo: respuesta completa en paciente tratado en 4^a línea con anti PDL-1

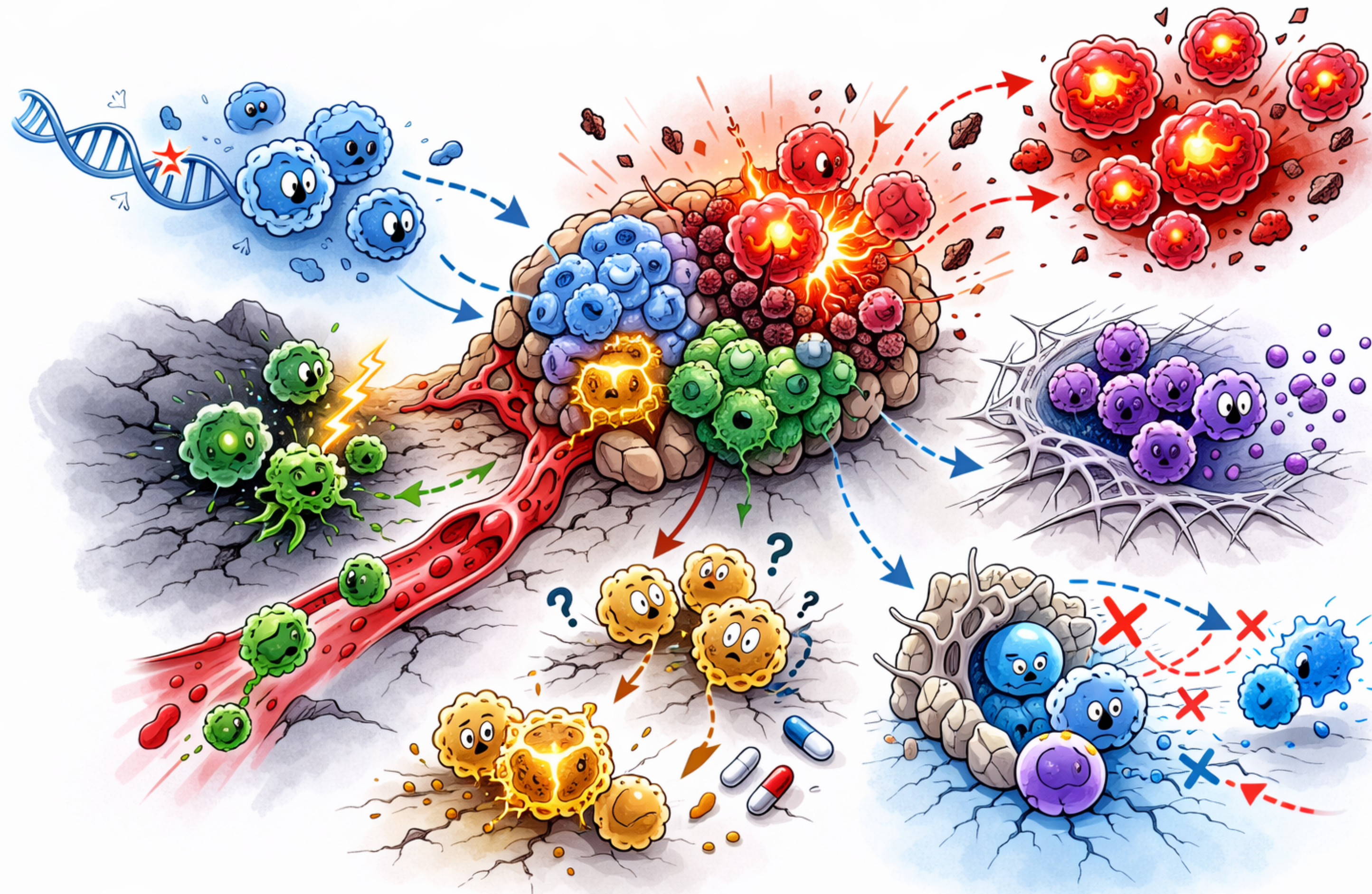
Precisión Longitudinal

Incertidumbre dinámica

"Difficult to see. Always in motion is the future"



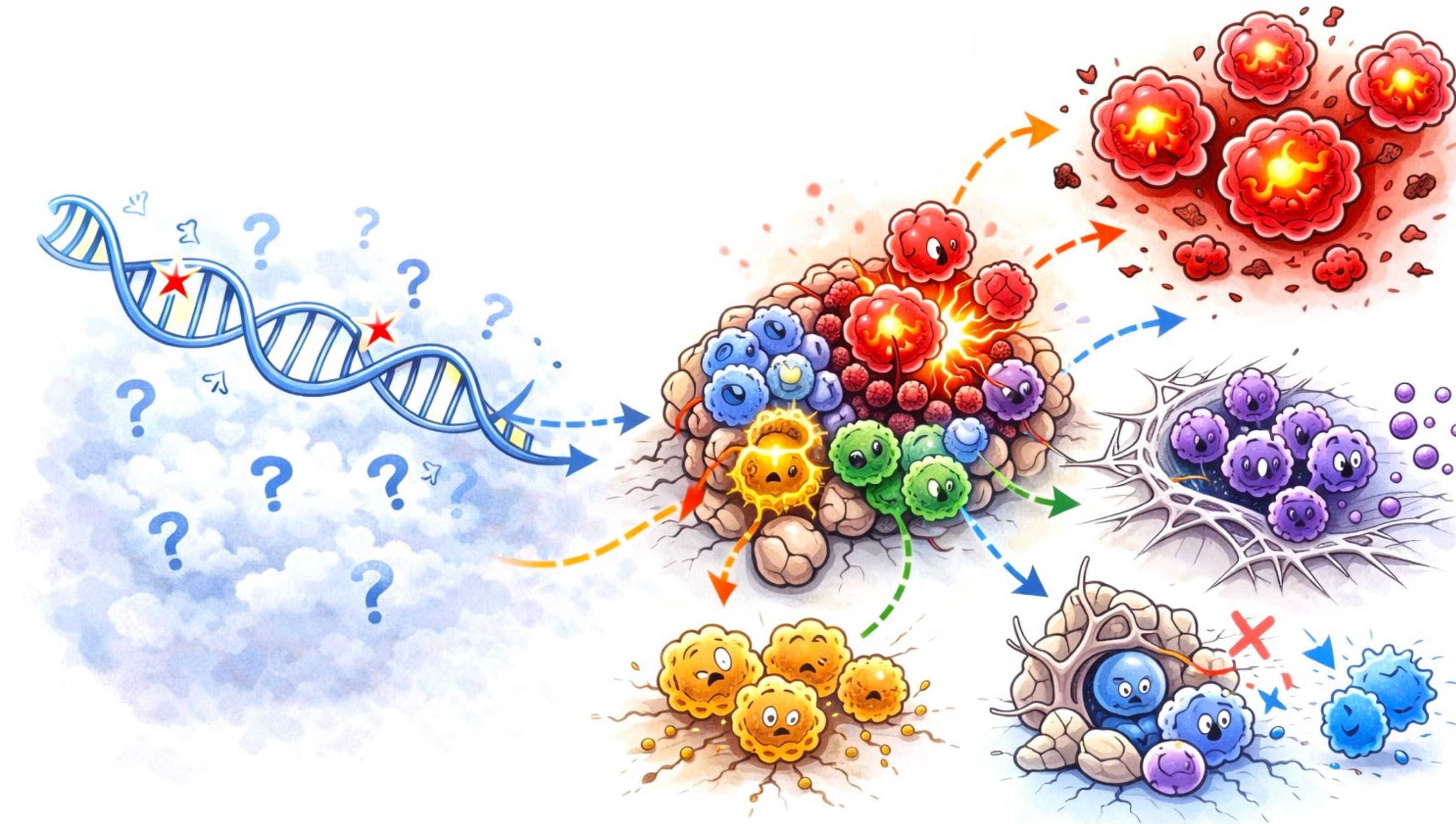
La **heterogeneidad** también es intratumoral



Respuesta no es igual a dominio del sistema

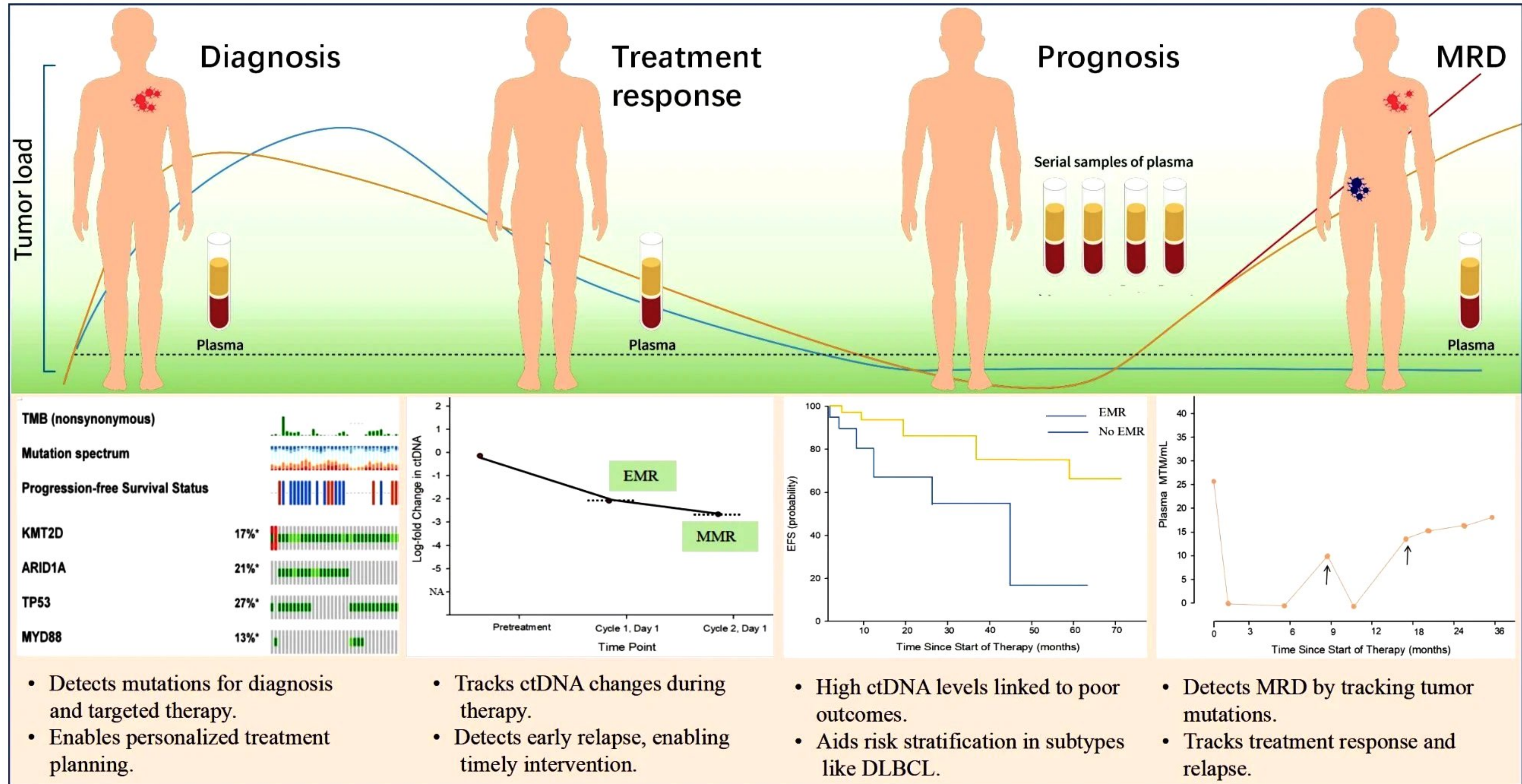
“Targeting a clone \neq controlling the system”

Incertidumbre inevitable: biología **estocástica** evolución clonal



Nos obliga a ser dinámicos

CT- DNA como esperanza



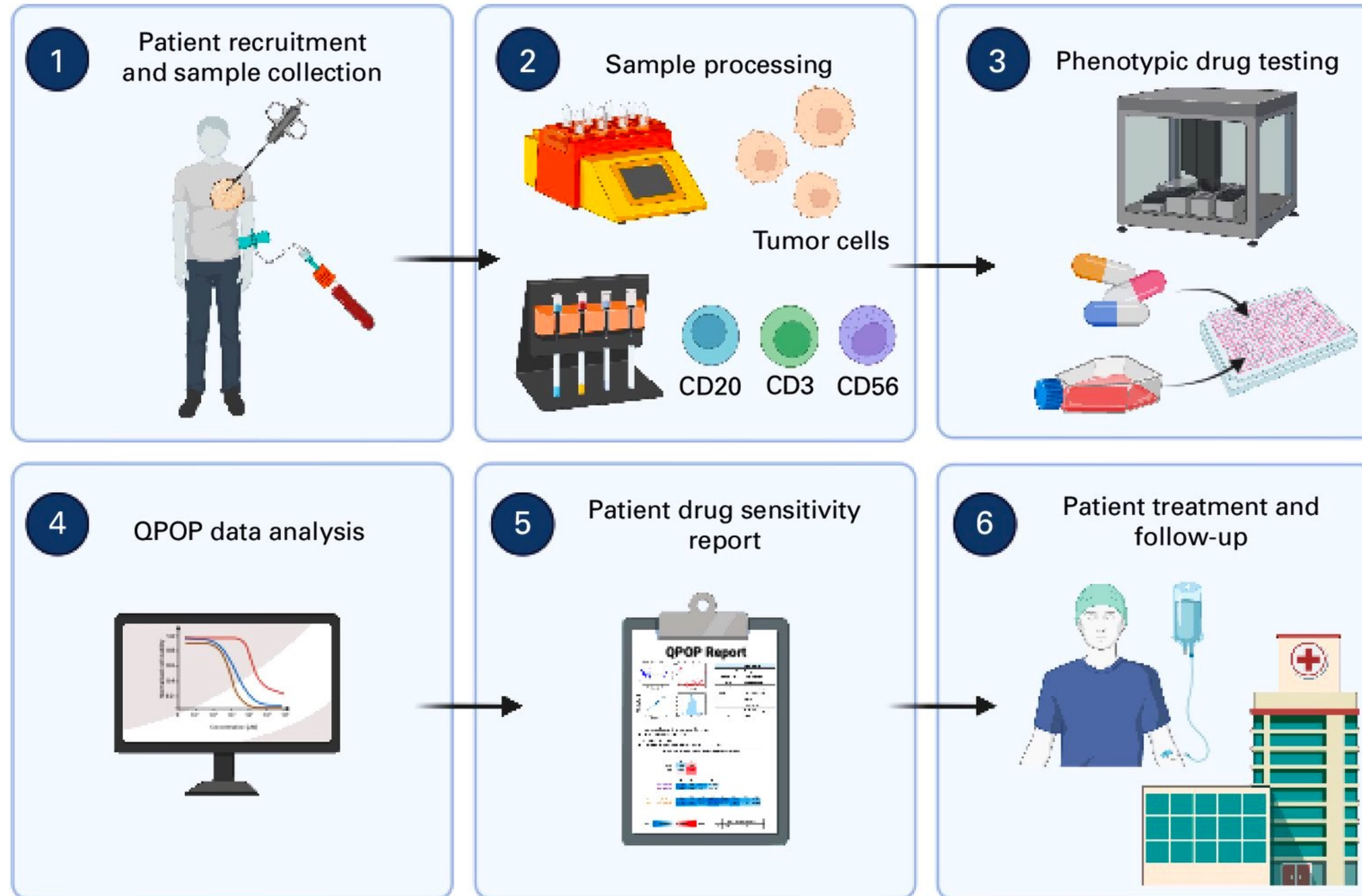
Precisión: Futuro

Desarrollo necesariamente imbricado...

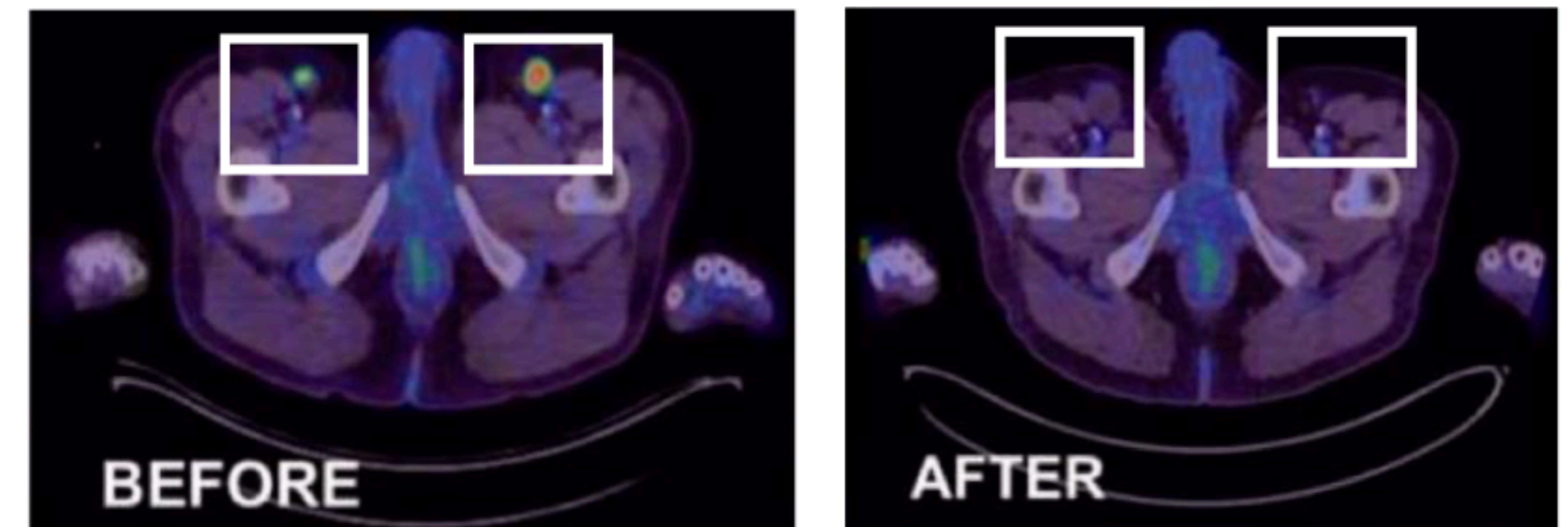
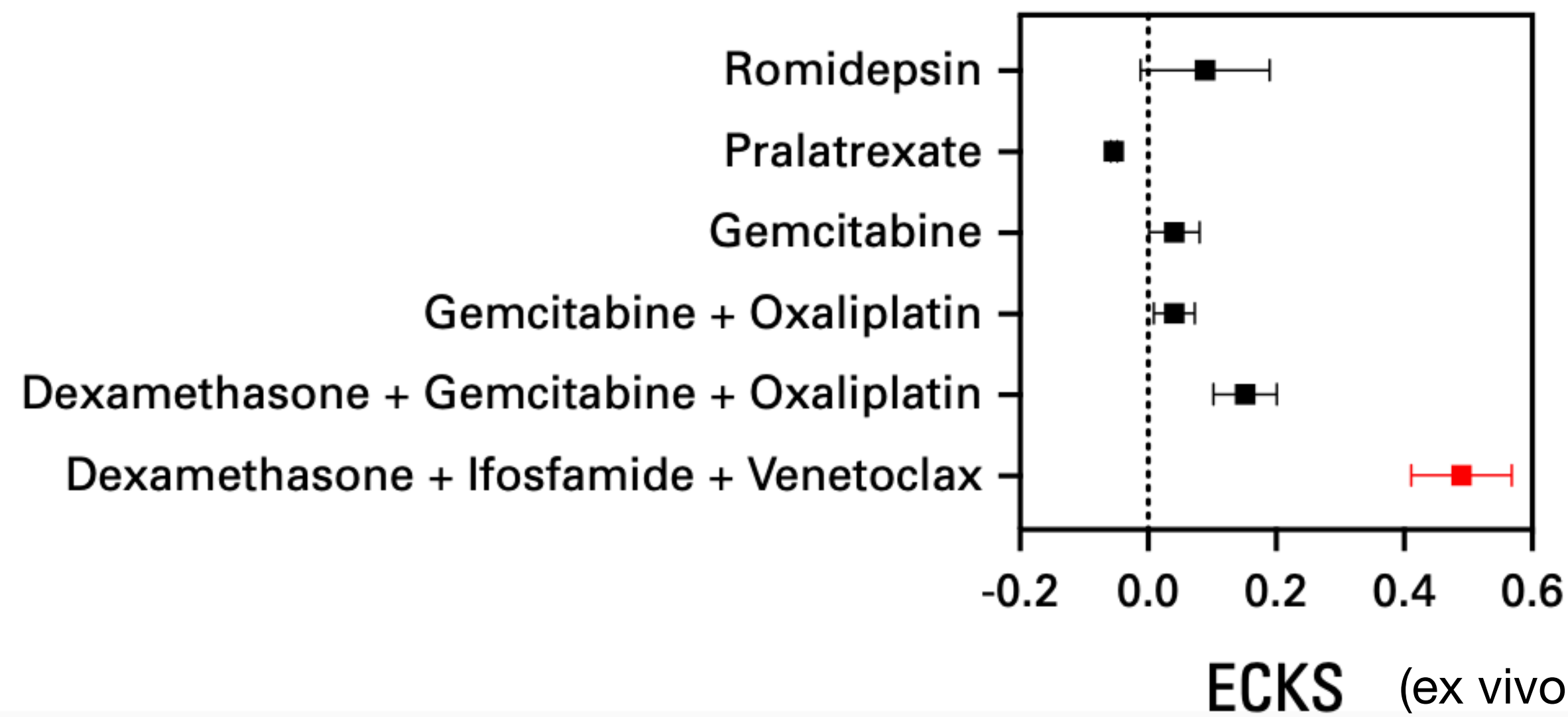
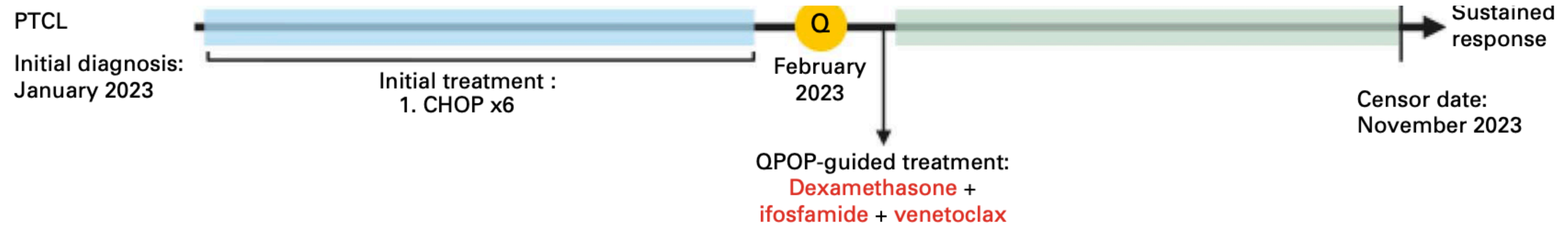


Probablemente **exponencial por irrupción IA**

Futuro: Medicina de Precisión **Funcional**



Medicina de Precisión Funcional: Guiar tratamiento por **sensibilidad ex vivo**



Consideraciones

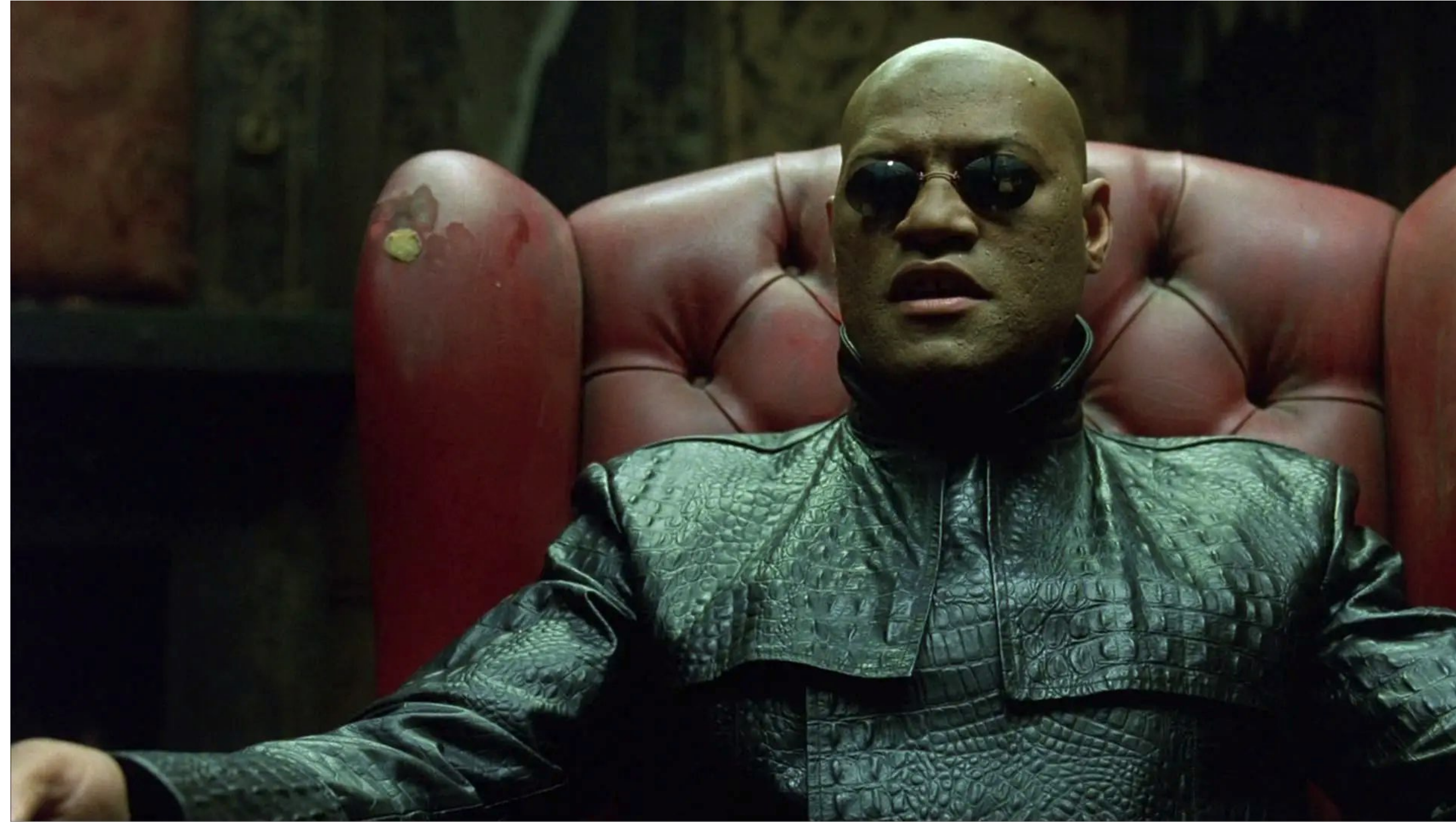
- **No toda tecnología debe usarse siempre**
- **No todo biomarcador será accionable**
- **No todos los centros necesitan el mismo nivel de complejidad**
- **Todos necesitamos reducir incertidumbre donde cambia decisiones**

Este es el experticia que somos llamados a desarrollar

¿Por qué necesitamos precisión en linfomas?

Porque necesitamos disminuir incertidumbre en las decisiones clínicas

Podemos hacerlo mejor **por nuestros pacientes**



**“You have the look of a man who accepts what he sees because he is expecting to wake up.
Ironically, that's not far from the truth”**

¿Por qué precisión en linfomas?

¡Disfruten la sesión!



Joaquín Díaz Schmidt
Hematólogo

Clínica Alemana de Santiago - FM CAS/UDD - LEx

