



ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TOLERABILIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMA NO HODGKIN (LNH). EXPERIENCIA EN HURH Y HCUV EN LOS AÑOS 2004 A 2014

Autores: Mariam Husein Alonso, Fernando Ken Fujimura
Esteban

Alumnos de 6^º de Medicina, Universidad de Valladolid

Tutor: Alberto Cantalapiedra Díez
Adjunto de Hematología, Hospital Universitario Río Hortega

RESUMEN

Entre las medidas terapéuticas de abordaje del Linfoma no Hodgkin destaca el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que consiste en la obtención de muestras de estas estirpes celulares y su posterior reinfusión en el paciente tras una mieloablación quimiorradioterápica; puede ser usado bien como tratamiento de primera línea como en tratamiento de rescate.

En esta revisión de resultados de este tratamiento se seleccionaron 72 pacientes diagnosticados de LNH, tratados mediante TPAH entre los años 2004-2014 en las áreas de los hospitales HCUV y HURH, subdividiéndose según tipos de linfoma en linfomas de alto grado, bajo grado, del manto y de células T. Se recopilaron datos clínicos e histológicos en relación al procedimiento y se compararon los resultados de supervivencias obtenidos con la literatura.

En nuestra serie hemos obtenido datos concordantes con la bibliografía revisada en la mayoría de nuestros grupos, y hallamos diferencias en las supervivencias en el subgrupo de linfomas del manto, donde nuestra muestra registró una mayor supervivencia. Los resultados en el subgrupo de linfomas T fueron muy pobres, lo que podría plantearnos la necesidad de abordar a estos pacientes mediante terapéuticas diferentes.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias hematológicas donde prolifera tejido linfoide extramedular. La categorización actual divide a estas neoplasias en Linfomas de Hodgkin (LH), cuya principal característica es la proliferación de células B con presencia de células de Reed-Sternberg, aunque no patognomónicas; y en Linfomas No Hodgkin (LNH), donde se engloba un conjunto de diferentes patologías que tienen en común la proliferación linfoide.

Los Linfomas No Hodgkin están constituidos por crecimientos de distintas estirpes celulares (B, T y NK), que a su vez se subdividen en distintas categorías en función de sus características anatómicas, histológicas y celulares. Actualmente, la comunidad médica se basa en la Clasificación de las neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016. (Tabla 1)

| Mature B-cell neoplasms |
|--|
| Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma |
| Monoclonal B-cell lymphocytosis* |
| B-cell prolymphocytic leukemia |
| Splenic marginal zone lymphoma |
| Hairy cell leukemia |
| <i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i> |
| <i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i> |
| <i>Hairy cell leukemia-variant</i> |
| Lymphoplasmacytic lymphoma |
| Waldenström macroglobulinemia |
| Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM* |
| μ heavy-chain disease |
| γ heavy-chain disease |
| α heavy-chain disease |
| Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A* |
| Plasma cell myeloma |
| Solitary plasmacytoma of bone |
| Extrasosseous plasmacytoma |
| Monoclonal immunoglobulin deposition diseases* |
| Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) |
| Nodal marginal zone lymphoma |
| <i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i> |
| Follicular lymphoma |
| In situ follicular neoplasia* |
| Duodenal-type follicular lymphoma* |
| Pediatric-type follicular lymphoma* |
| <i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*</i> |
| Primary cutaneous follicle center lymphoma |
| Mantle cell lymphoma |
| In situ mantle cell neoplasia* |
| Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS |
| Germinal center B-cell type* |
| Activated B-cell type* |
| T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma |
| Primary DLBCL of the central nervous system (CNS) |
| Primary cutaneous DLBCL, leg type |
| EBV ⁺ DLBCL, NOS* |
| <i>EBV⁺ mucocutaneous ulcer*</i> |
| DLBCL associated with chronic inflammation |
| Lymphomatoid granulomatosis |
| Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma |
| Intravascular large B-cell lymphoma |
| ALK ⁺ large B-cell lymphoma |
| Plasmablastic lymphoma |
| Primary effusion lymphoma |
| <i>HHV8⁺ DLBCL, NOS*</i> |
| Burkitt lymphoma |
| <i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*</i> |
| High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements* |
| High-grade B-cell lymphoma, NOS* |
| B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma |

| Mature T and NK neoplasms |
|--|
| T-cell prolymphocytic leukemia |
| T-cell large granular lymphocytic leukemia |
| <i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i> |
| Aggressive NK-cell leukemia |
| Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood* |
| Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder* |
| Adult T-cell leukemia/lymphoma |
| Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type |
| Enteropathy-associated T-cell lymphoma |
| Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma* |
| <i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*</i> |
| Hepatosplenic T-cell lymphoma |
| Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma |
| Mycosis fungoides |
| Sézary syndrome |
| Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders |
| Lymphomatoid papulosis |
| Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma |
| Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma |
| <i>Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i> |
| <i>Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma*</i> |
| <i>Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*</i> |
| Peripheral T-cell lymphoma, NOS |
| Angioimmunoblastic T-cell lymphoma |
| <i>Follicular T-cell lymphoma*</i> |
| <i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*</i> |
| Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁺ |
| Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁻ * |
| <i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i> |
| Hodgkin lymphoma |
| Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma |
| Classical Hodgkin lymphoma |
| Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma |
| Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma |
| Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma |
| Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma |
| Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) |
| Plasmacytic hyperplasia PTLD |
| Infectious mononucleosis PTLD |
| Florid follicular hyperplasia PTLD* |
| Polymorphic PTLD |
| Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types) |
| Classical Hodgkin lymphoma PTLD |
| Histiocytic and dendritic cell neoplasms |
| Histiocytic sarcoma |
| Langerhans cell histiocytosis |
| Langerhans cell sarcoma |
| Indeterminate dendritic cell tumor |
| Interdigitating dendritic cell sarcoma |
| Follicular dendritic cell sarcoma |
| Fibroblastic reticular cell tumor |
| Disseminated juvenile xanthogranuloma |
| Erdheim-Chester disease* |

Tabla 1: Clasificación de síndromes mieloproliferativos de la OMS, 2016.

Entidades provisionales en *cursiva*. *Cambios de la clasificación de 2008.

Tabla obtenida de Swerdlow S. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127(20):2375-2390

De forma práctica y por su comportamiento clínico y respuesta a los tratamientos, también se han dividido estas entidades en bajo grado (indolentes) y alto grado (agresivos). (Tabla 2)

EPIDEMIOLOGÍA

Según resultados publicados por el *National Cancer Institute* de Estados Unidos, la incidencia del Linfoma No Hodgkin se estima en torno a 19,5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año en ambos sexos, con una mortalidad de 6 personas cada 100.000 habitantes y año. El LNH constituye la neoplasia

| Subtipo de linfoma | RC 1 | SLE (5 años) | SRV (5 años) |
|----------------------------|----------|--------------|--------------|
| "Indolentes" | | | |
| Linfoma linfocito/LLC | 10 - 70% | 20 - 50% | 50 - 70% |
| Linfoplasmocitoide | 20 - 70% | 20 - 30% | 60 - 70% |
| MALT | 80 - 90% | 65 - 90% | 70 - 90% |
| Folicular | 20 - 90% | 35 - 50% | 70 - 85% |
| "Agresivos" | | | |
| Manto | 10 - 80% | 10 - 40% | 30 - 50% |
| Difuso de células grandes | 70 - 80% | 35 - 65% | 50 - 70% |
| Anaplásico células grandes | 70 - 90% | 45 - 65% | 60 - 80% |
| Burkitt | 70 - 95% | 55 - 85% | 60 - 85% |
| Linfoma linfoblástico | 70 - 95% | 20 - 50% | 20 - 50% |
| Linfoma T periférico | 35 - 45% | 15 - 25% | 20 - 30% |

Tabla 2: Clasificación de LNH según agresividad.

RC: respuesta completa

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SRV: Supervivencia global

Tabla obtenida de Carreras i Pons E. et al, Manual de trasplante hemopoyético. 1st ed. Molins de Rei: Antares; 2010.

hematológica más frecuente, y se encuentra el 7º en la lista de los cánceres con mayor incidencia, detrás del cáncer de mama en mujeres o el de pulmón en hombres, suponiendo el 4,3% de los cánceres de nueva aparición en EEUU. Pese a este puesto en la lista de incidencia, el LNH tiene mayor mortalidad que otras neoplasias más frecuentes, como el propio cáncer de mama, el de próstata o el melanoma⁸.

La incidencia del LNH desde 1975 hasta 2009 fue aumentando hasta casi duplicarse. La mejora de la detección del cáncer, los cambios en la clasificación de los linfomas y el incremento de los linfomas asociados a VIH (la prevalencia de LNH en pacientes con VIH es 50-100 veces mayor) son algunas de las razones de este aumento, pero se estima que estos factores solo afectarían a aproximadamente un 50% del aumento observado. Sin embargo, en los últimos años se ha observado una inversión de esta tendencia, con una disminución de la incidencia en países desarrollados.

La mortalidad del LNH ha ido disminuyendo desde los años 90: se estima que la supervivencia a 5 años de este cáncer se halla en torno al 71,0%, con diferencias entre grupos según su extensión al momento del diagnóstico.

En el caso de España, estudios datan la incidencia del LNH en un número menor, de 7,5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año⁹. La disminución de la

incidencia anteriormente comentada también parece reflejarse en la población española.

La edad es un factor fundamental de aparición del LNH, encontrando una mayor incidencia a mayor edad del paciente. Se estima que la mediana de edad de aparición está en los 67 años, pero que el grupo con mayor riesgo es el comprendido entre los 70-80 años⁸. El sexo también es un determinante de aparición, donde el sexo masculino es casi 2 veces más predispuesto a sufrir LNH en España⁹.

Existen otros factores de riesgo como infecciones por Virus de Epstein-Barr (VEB), exposición a ciertos pesticidas o ciertas enfermedades autoinmunes.

CLÍNICA

La aparición clínica más frecuente del LNH comprende una sintomatología común:

- Agrandamiento de ganglios linfáticos y otras estructuras linfática, pudiendo en ocasiones, llegar a producir síntomas dolorosos y obstructivos.
- La llamada sintomatología B (Ann Arbor): fiebre y sudoración de predominio nocturnos, y pérdida de peso. Son más frecuentes en los LNH agresivos.
- Los síntomas dependientes de localización: hasta en una cuarta parte de los linfomas, éstos tienen origen en territorios extraganglionares, como piel, intestino, SNC o pulmón; en cambio, prácticamente cualquier órgano puede verse afectado de forma secundaria.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LNH es histológico, requiriendo siempre que sea posible la obtención de una muestra de adenopatía. Es preferible que la biopsia sea tomada de adenopatías supraclaviculares o laterocervicales en vez de axilares o inguinales. En algunos casos es necesaria la biopsia de tejidos

extraganglionares primarios, aunque es siempre preferible su obtención a partir de ganglios linfáticos.

A continuación se pueden realizar pruebas sobre el material obtenido. La inmunofenotipificación básica se hace de forma sistemática, mientras que otras técnicas como análisis citogenéticos o perfiles de expresión génica son utilizadas en casos seleccionados.

El pronóstico y tratamiento del linfoma dependen en gran medida de su extensión, que se obtiene mediante:

- Anamnesis y exploración física.
- Pruebas de laboratorio: hemograma, parámetros bioquímicos, VSG, LDH, β_2 -microglobulina sérica, serologías víricas...
- Pruebas de imagen: radiografía de tórax, TC, PET-TC, RM.
- Otros: biopsia de médula ósea, endoscopias, punción lumbar...

TRATAMIENTO

En la mayoría de estos linfomas, el primer paso terapéutico consiste en la administración de quimioterapia y/o anticuerpos monoclonales específicos. Para ciertos casos de resistencia a estos fármacos o recaídas, es posible tras el uso de nuevos esquemas de quimioterapia más agresiva y siempre intentando obtener una buena respuesta previa, la utilización del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) a manera de intensificación del tratamiento y con potencial actividad curativa.

La introducción del Rituximab en el tratamiento de las neoplasias linfoides de estirpe B tras su aprobación en el año 1997 supuso un gran avance en la lucha contra estas patologías.

Se puede diferenciar entre el TPH autólogo (el donante es el propio paciente), en donde la prioridad va a ser acabar, con una quimioterapia de alta intensificación, con la enfermedad mínima residual que pudiera existir, y de esta forma evitar las recidivas, y el TPH alogénico (proveniente de un individuo de la misma especie), menos utilizado en el linfoma por su mortalidad asociada, la edad del paciente y la dificultad de encontrar a veces donante adecuado,

reservándose en general para situaciones de refractariedad, agresividad de la enfermedad o enfermedad recidivante continuada.

Otros tratamientos como la radioterapia o terapias biológicas pueden ser útiles.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) consiste en la obtención de progenitores del paciente y criopreservados para su posterior uso. Tras realizar una mieloablación con quimiorradioterapia se procede a la infusión de estos progenitores.

| CMR/CR | PET-CT BASED RESPONSE | CT BASED RESPONSE |
|-------------------------|--|---|
| | Complete Metabolic Response (CMR) | Complete Radiologic Response (CR) (ALL of the following) |
| Target Nodal Extranodal | Score of 1, 2, or 3* with or without a residual mass on 5PS Residual masses allowed - if not FDG-avid | Nodal Disease: < 1.5 cm in LDi |
| Non-target | | Extranodal Disease: Absent |
| Spleen | | Regress to normal |
| New lesions | | None |
| Bone marrow | | No evidence of FDG-avid focal disease in marrow |
| PMR/PR | PET-CT BASED RESPONSE | CT BASED RESPONSE |
| | Partial Metabolic Response (PMR) | Partial Radiologic Response (PR) (ALL of the following) |
| Target Nodal Extranodal | Score of 3*, 4 or 5 with reduced uptake compared to baseline with respect to SUV intensity or extent. This may apply to the specific hot spot and/ or overall the subject. It is expected that there will be residual mass(es) present. | >= 50% decrease from baseline in SPD of all target lesions |
| Non-target | | No increase |
| Spleen | | > 50% decrease from baseline in enlarged portion of spleen (value > 13 cm) |
| New lesions | | None |
| Bone marrow | | <ul style="list-style-type: none"> Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline Persistent focal changes in the marrow with nodal response, Further evaluation with MRI or biopsy, or an interval scan may be advisable |
| PMD/PD | PET-CT-BASED RESPONSE | CT-BASED RESPONSE |
| | Progressive Metabolic Response (PMR) | Progressive Disease (PD) (One of the following) |
| Target Nodal Extranodal | Score of 3*, 4 or 5 with increased uptake compared to the visually determined nadir with respect to SUV intensity or extent. This may apply to the specific hot spot and/ or overall the subject. and/or <ul style="list-style-type: none"> New FDG-avid foci consistent with lymphoma Consider biopsy or interval scan if etiology of new lesions uncertain | PPD Progression: An individual node/lesion must be abnormal with: <ul style="list-style-type: none"> LDi > 1.5 cm AND Increase by >= 50% from PPD nadir AND An increase in LDi or SDi from nadir <ul style="list-style-type: none"> ≥ 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm ≥ 1.0 cm for lesions > 2 cm |
| Non-target | | Unequivocal Progression |
| Spleen | | <ul style="list-style-type: none"> Progression of existing splenomegaly New or Recurrent splenomegaly |
| New lesions | | <ul style="list-style-type: none"> Regrowth of previously resolved lesions New node > 1.5 cm in any axis New extranodal site > 1.0 cm in any axis New extranodal site < 1.0 cm in any axis or unequivocal/attribution to lymphoma. Any size assessable disease unequivocal/ attribution to lymphoma |
| Bone marrow | | New/recurrent FDG-avid foci |
| NMR/SD | PET-CT-BASED RESPONSE | CT-BASED RESPONSE |
| | No Metabolic Response (NMR) | Stable Disease (SD) |
| Target Nodal Extranodal | Score of 3*, 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline | <ul style="list-style-type: none"> < 50% decrease from baseline in SPD of all target lesions No criteria for PD are met |
| Non-target | | No progression |
| Spleen | | No progression |
| New lesions | | None |
| Bone marrow | | No change from baseline |

Tabla 3: Criterios de respuesta a tratamiento de Cheson-Lugano, 2014.
 CMR/CR: Respuesta Metabólica Completa / Respuesta Completa
 PMR/PR: Respuesta Metabólica Parcial / Respuesta Parcial
 NMR/SD: No Respuesta Metabólica / Enfermedad Estable
 PMD/PD: Respuesta Metabólica Progresiva / Enfermedad Progresiva
 Tabla obtenida de Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014;(32):3059-3067

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

Ante la variabilidad de respuestas de los pacientes a cada uno de los pasos terapéuticos, es necesario distinguir una serie de tipos de respuesta que permitan evaluar si hay una buena respuesta al tratamiento o si hay una progresión de la enfermedad que obligue al cambio del planteamiento terapéutico. Los Criterios de Cheson-Lugano de 2014 utilizan datos obtenidos mediante tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET-TC). (Tabla 3)

MATERIAL Y MÉTODOS

Los objetivos que se querían completar con el estudio fueron:

- Revisar resultados durante los años 2004-2014 en el tratamiento del Linfoma no Hodgkin con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Universitario Río Hortega y Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- Analizar la supervivencia global total y por tipos de linfoma, divididos en los subgrupos 1- LNH de Bajo Grado (linfoma folicular); 2- LNH de Alto Grado (linfoma difuso de células grandes B), 3- LNH de células T y 4- LNH de células del Manto.
- Analizar la supervivencia libre de progresión total y por tipos de linfoma.
- Evaluar tolerancia y toxicidad asociada al trasplante.
- Evaluar el tiempo de injerto leucocitario y plaquetar después del trasplante.

Se seleccionaron los pacientes a estudio de las áreas del Hospital Universitario Río Hortega y en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en función de una serie de criterios de inclusión: diagnosticados de linfoma no Hodgkin, tratados mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, con la infusión realizada entre los años 2004 y 2014. Como criterio de exclusión, se eliminaron del estudio pacientes con subtipos de linfoma de prevalencias menores tales como el linfoma cerebral, ya que se contaron como caso puntuales. Hasta 72 pacientes cumplieron estos criterios, seleccionándose para el estudio.

Previo a la recogida de datos se realizó una revisión bibliográfica en diversas bases de datos médicas como *Uptodate*, *Pubmed* e *Ime*. Se redactó un informe de presentación de proyecto que se envió al Comité Ético de Investigación (CEI) del HURH y del HCUV. El proyecto fue aprobado previo a explicación del tratamiento confidencial que se iba a tener en todo momento con los datos de los pacientes, haciendo uso solo de datos de tipo estadístico y patológico, y nunca de datos personales de los pacientes.

Una vez obtenida la aprobación del CEI se procedió a la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los 72 pacientes seleccionados, realizando una base de datos mediante el programa *IBM-SPPS statistics 23*, a partir de la cual obtener análisis estadísticos. Se procedió a recoger variables de los pacientes consistentes en parámetros referentes a tipo de linfoma no Hodgkin, estadios, tiempo de seguimiento, SLP, SG, tratamiento quimioterápico pretrasplante, recaída, fecha de última consulta, éxitus, edad al diagnóstico y al trasplante, clínica B, variables analíticas (LDH, β 2-microglobulina) antes y después del trasplante, variables referentes al trasplante (fecha de infusión, células recogidas), variables referentes a complicaciones (mucositis, toxicidad GIST, toxicidad vesical, toxicidad hepática, toxicidad pulmonar, toxicidad SNC, neutropenia febril, infección catéter, enfermedad venooclusiva y presencia de lesiones cutáneas), variables referentes al injerto leucoplaquetario (fecha del injerto, necesidad de transfusiones) y días de ingreso.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos se realizó en los 72 pacientes seleccionados, durante el periodo 2004-2014 de forma continuada sin selección por tiempo, pertenecientes a las áreas del HURH y del HCU.

En cuanto al sexo 45 (62,5%) eran varones y 27 (37,5%) mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y 76, con una media de 53.58 años y mediana de 56.00. El 90% de los pacientes analizados eran <68 años.

Respecto al tipo de linfoma al diagnóstico, 16 (22,2%) eran LNH B folicular (bajo grado), 35 (48,6%) eran LNH B difuso de células grandes (alto grado), 8 (11,1%) eran LNH T NOS (*no especificados*) y 13 (18,1%) eran LNH B del manto.

El esquema de tratamiento de primera línea pre-trasplante utilizado fue de quimioterapia tipo CHOP o R-CHOP en 45 pacientes y quimioterapia diferente a CHOP en 20 pacientes. No teniéndose datos de la quimioterapia usada pre-trasplante en 6 pacientes.

El tratamiento de segunda línea pre-trasplante se realizó en 35 pacientes, de los cuales 26 recibieron quimioterapia tipo ESHAP, 6 recibieron quimioterapia tipo IFE y 3 recibieron quimioterapia diferente a las dos anteriores.

De los 64 pacientes con LNH B, 60 habían recibido inmunoterapia con anti-CD20 (Rituximab) previo al TAPH, desconociéndose este dato en 4 pacientes.

En relación a la respuesta a la quimioterapia previa al trasplante, 45 pacientes (62,5%) mostraron respuesta completa, 23 pacientes (31,9%) mostraron respuesta parcial y 2 (2,8%) fueron refractarios al trasplante. No se tienen datos de la respuesta de 2 pacientes (2,8%).

El tratamiento de acondicionamiento utilizado tipo BEAM en todos pacientes.

Se evaluó la toxicidad del tratamiento de intensificación que recibieron los pacientes según criterios de la OMS:

- Mucositis desarrollaron 61 pacientes (84,7%). Del total de pacientes, 18 (25%) tuvieron grado I, 20 pacientes (27,8%) tuvieron grado II, 15 pacientes (20,8%) tuvieron grado III y 8 pacientes (11,1%) tuvieron grado IV.
- Toxicidad gastrointestinal desarrollaron un total de 42 pacientes (58,3%). Del total de pacientes, 10 (13,9%) tuvieron un grado I de la OMS, 18 (25%) un grado II, 11 (15,3%) un grado III y 3 (4,2%) un grado IV.
- Toxicidad hepática desarrollaron 5 pacientes (6,9%). Del total de pacientes, 4 (5,6%) tuvieron toxicidad grado I de la OMS y 1 (1,4%) grado III.
- Toxicidad cardíaca presentaron 4 pacientes (5,6%), todos ellos grado I de la OMS.
- Toxicidad pulmonar presentó un paciente (1,4%) en grado IV de la OMS.
- Ninguno de los pacientes presentó toxicidad vesical, renal o de SNC

- Ninguno de los pacientes tratados desarrolló datos de enfermedad venooclusiva hepática.
- Rash medicamentoso presentaron 20 pacientes (27,8%) en la mayor parte en relación con citarabina.
- Fiebre presentaron 59 (81,9%) pacientes. Los días de fiebre mantenida se encuentran entre 1 día y 15 días. La media de días de fiebre mantenida fue de 2.71 y la mediana de 1 (el 51% de los pacientes tuvo fiebre durante 1 día). De los 59 que presentaron fiebre, en 36 pacientes (61%) hubo constatación microbiológica de la infección, la mayoría infecciones por cocos Gram +.

En cuanto al injerto leucocitario al alta, 65 pacientes (90,3%) lo alcanzaron, con una mediana de +11 días. Alcanzaron 5 pacientes (6,9%) el injerto leucocitario en el día +9 postrasplante, 8 (11,1%) en el día +10, 27 (37,5%) en el día +11, 16 (22,2%) en el día +12, 4 (5,6%) en el día +13, 2 (2,8%) en el día +14, 2 (2,8%) en el día +15 y 1 (1,4%) en el día +19.

En cuanto al injerto plaquetario (>20.000 plaquetas), 53 pacientes (73,6%) lo alcanzaron, con una mediana de +14 días. 2 pacientes (2,8%) obtuvieron el injerto plaquetario en el día +9 postrasplante, 4 (5,6%) en el día +10, 2 (2,8%) en el día +11, 9 (12,5%) en el día +12, 9 (12,5%) en el día +13, 9 (12,5%) en el día +14, 6 (8,3%) en el día +15, 1 (1,4%) en el día +16, 1 (1,4%) en el día +17, 1 (1,4%) en el día +18, 2 (2,8%) en el día +19, 1 (1,4%) en el día +20, 2 (2,8%) en el día +24, 1 (1,4%) en el día +25, 1 (1,4%) en el día +26, 1 (1,4%) en el día +32, 1 (1,4%) en el día +49.

De los 72 pacientes seleccionados para el estudio han recaído 21 (29,2%) después del trasplante.

De los 72 pacientes, 55 (76,4%) siguen vivos y fallecieron 17 (23,6%). De estos 17 fallecidos, 7 (9,7%) murieron en relación con la recaída.

Un dato importante en la tasa de mortalidad en relación con el procedimiento, definiéndose como aquellos fallecimientos acaecidos en los 100 primeros días postrasplante. En nuestro caso se obtuvo que fallecieron 4 pacientes (5,5%), cifra cercana a las estimaciones generales de mortalidad (1-5%). Cabe destacar

que de estos 4 pacientes fallecidos, solo 2 de ellos se puede atribuir su muerte a toxicidad directa del trasplante.

Tras la introducción de los parámetros de los pacientes en una base de datos y su posterior análisis mediante el programa *IBM-SPPS statistics 23*, se obtuvieron los siguientes resultados y se representaron mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier:

La media de SG del grupo completo al momento de finalizar el estudio fue de 119,517 meses, cuyos límites son de 104,613 y 134,421 meses. La media por tipos de linfoma es de 112,413 meses en LNH B folicular, 124,339 meses en LNH B difuso de células grandes, 108,887 meses en LNH B del manto y 50,333 meses en LNH T. (Figuras 1 y 2)

La mediana de SG del grupo completo al momento de finalizar el estudio no fue alcanzada, ya que no se llegó a un número de fallecimientos equivalente a la mitad del grupo a estudio. En el total del grupo el 75% de los pacientes permanecían vivos tras 92 meses y vivos y sin datos de progresión a los 50 meses.

La mediana de SG por tipos de linfoma no fue alcanzada por los linfomas B folicular (bajo grado), B difuso de células grandes (alto grado) ni B del manto. La mediana de SG sí fue alcanzada por los pacientes con linfomas T, con una mediana de 18 meses, cuyos límites son 0 y 49,687.

Al carecer de medianas estimables, se recurrió a el uso del percentil 75 para poder comparar tasas de supervivencia, obteniendo que el 75% de los pacientes permanecían vivos en el grupo de alto grado, manto y T a los 106, 92 y 12 meses, en el caso de los LNH B de bajo grado no se alcanzó la tasa de supervivencia global menor del 75% a fecha de seguimiento.

Se realizó una estimación de SG a 12, 24 y 60 meses (1, 2 y 5 años) en función de las gráficas obtenidas, obteniéndose los siguientes datos (Tabla 4, figuras 1-2):

- SG a 1, 2 y 5 años de aprox. 89%, 83% y 78% respectivamente.
- Por subtipos:
 - SG de LNH de bajo grado a 1, 2 y 5 años de aprox. 95%, 93% y 76%.

- SG de LNH de alto grado a 1, 2 y 5 años de aprox. 88%, 82% y 82%.
- SG de LNH de células T a 1, 2 y 5 años de aprox. 68%, 50% y 25%.
- SG de LNH de células del manto a 1, 2 y 5 años de aprox. 100%, 100% y 92%.

La media de supervivencia libre de progresión (SLP) del grupo completo al momento de finalizar el estudio fue de 109,471 meses, cuyos límites son de

| | SG 1 año | SG 2 años | SG 5 años | Media SG (meses) | Mediana SG (meses) |
|-----------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Grupo completo | 89% | 83% | 78% | 119,517 | — |
| LNH AG | 88% | 82% | 82% | 124,339 | — |
| LNH BG | 95% | 93% | 76% | 112,413 | — |
| LNH Manto | 100% | 100% | 92% | 108,887 | — |
| LNH T | 68% | 50% | 25% | 50,333 | 18 |

Tabla 4. Supervivencia global, media y mediana del grupo completo y por tipos de linfoma.

—: no se alcanzó la mediana

93,252 y 125,691. La media de SLP por tipos de linfoma fue de 93,261 meses en LNH B folicular, 124,177 en LNH B difuso de células grandes, 89,408 en LNH B del manto y 70,371 en LNH T. (Figuras 3 y 4)

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) del grupo completo al momento de finalizar el estudio no fue alcanzada. La mediana de SLP por tipos de linfoma no fue alcanzada en los LNH B difusos de células grandes ni LNH B del manto. La mediana en el LNH B folicular fue de 125 meses, y la del LNH T fue de 44 meses.

El 75% de los enfermos permanecían vivos y sin recaer a los 50 meses en el grupo total y en los grupos de LNH bajo grado, alto grado, manto y T a 15, 39, 63 y 10 meses respectivamente.

Se realizó una estimación de SLP a 12, 24 y 60 meses (1, 2 y 5 años) en función de las gráficas obtenidas, obteniéndose los siguientes datos (Tabla 5, figuras 3-4):

- SLP a 1, 2 y 5 años de aprox. 84% y 76% respectivamente.
- Por subtipos:
 - SLP de LNH de bajo grado a 1, 2 y 5 años de aprox. 83%, 75% y 58%.
 - SLP de LNH de alto grado a 1, 2 y 5 años de aprox. 82%, 79% y 69%.
 - SLP de LNH de células T a 1, 2 y 5 años de aprox. 52%, 50% y 25%.
 - SLP de LNH de células del manto a 1, 2 y 5 años de aprox. 90%, 90% y 77%.

Por último, la mediana de seguimiento de los pacientes fue de 49 meses, con valores situados entre los 0 y 156 meses. Este dato será importante a la hora de debatir la validez de los datos obtenidos.

| | SLP 1 año | SLP 2 años | SLP 5 años | Media SLP (meses) | Mediana SLP (meses) |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Grupo completo | 84% | 83% | 76% | 109,471 | — |
| LNH AG | 82% | 79% | 69% | 124,177 | — |
| LNH BG | 83% | 75% | 58% | 93,261 | 125 |
| LNH Manto | 90% | 90% | 77% | 89,408 | — |
| LNH T | 52% | 50% | 25% | 70,371 | 44 |

Tabla 5. Supervivencia libre de progresión, media y mediana del grupo completo y por tipos de linfoma.

—: no se alcanzó la mediana

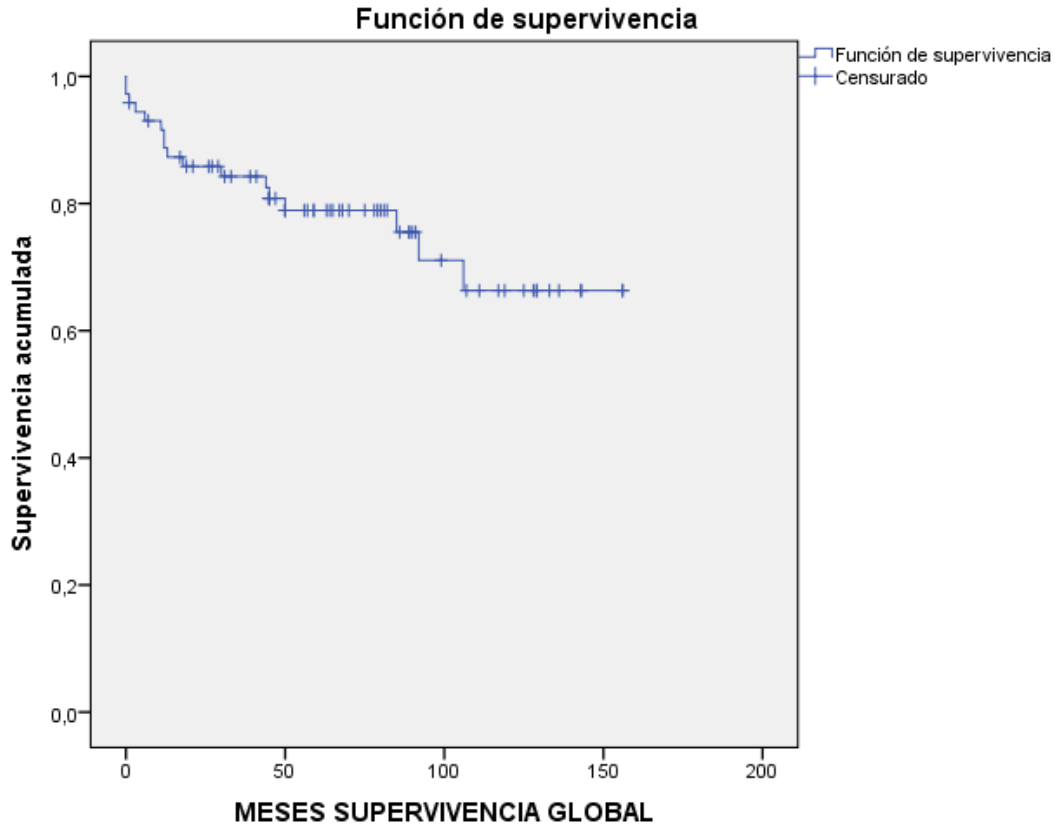


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier: supervivencia global en el grupo completo

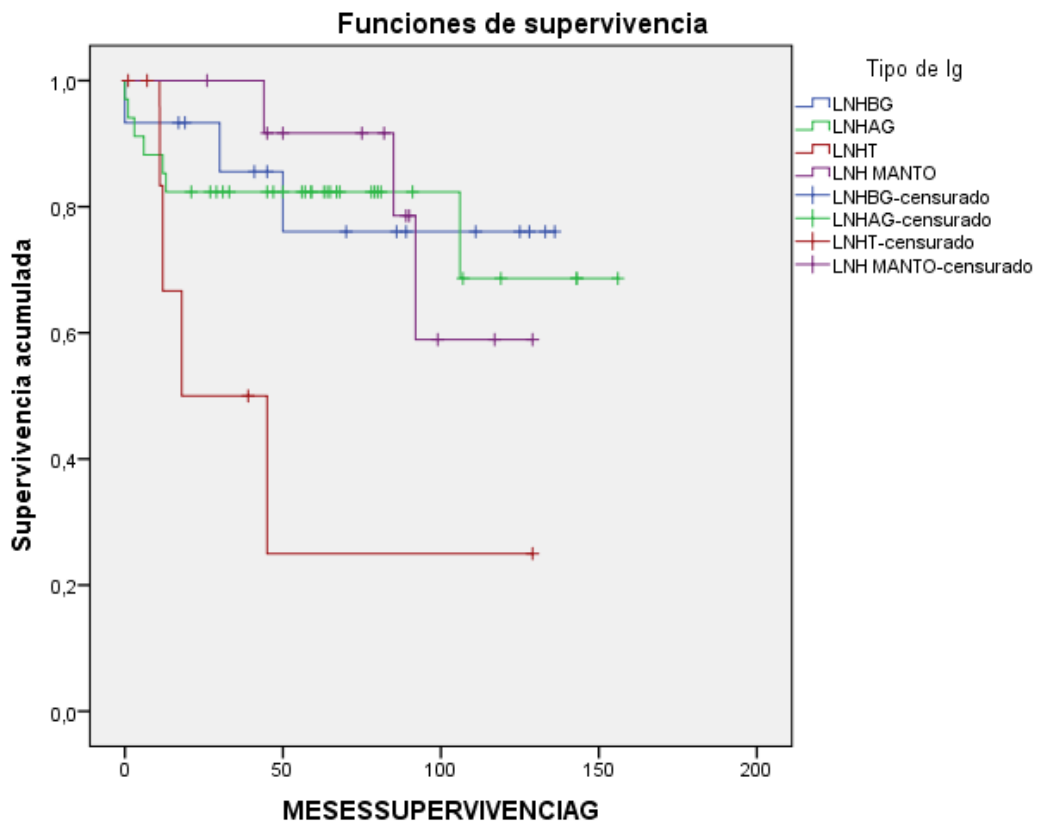


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier: supervivencia global por tipos de linfoma

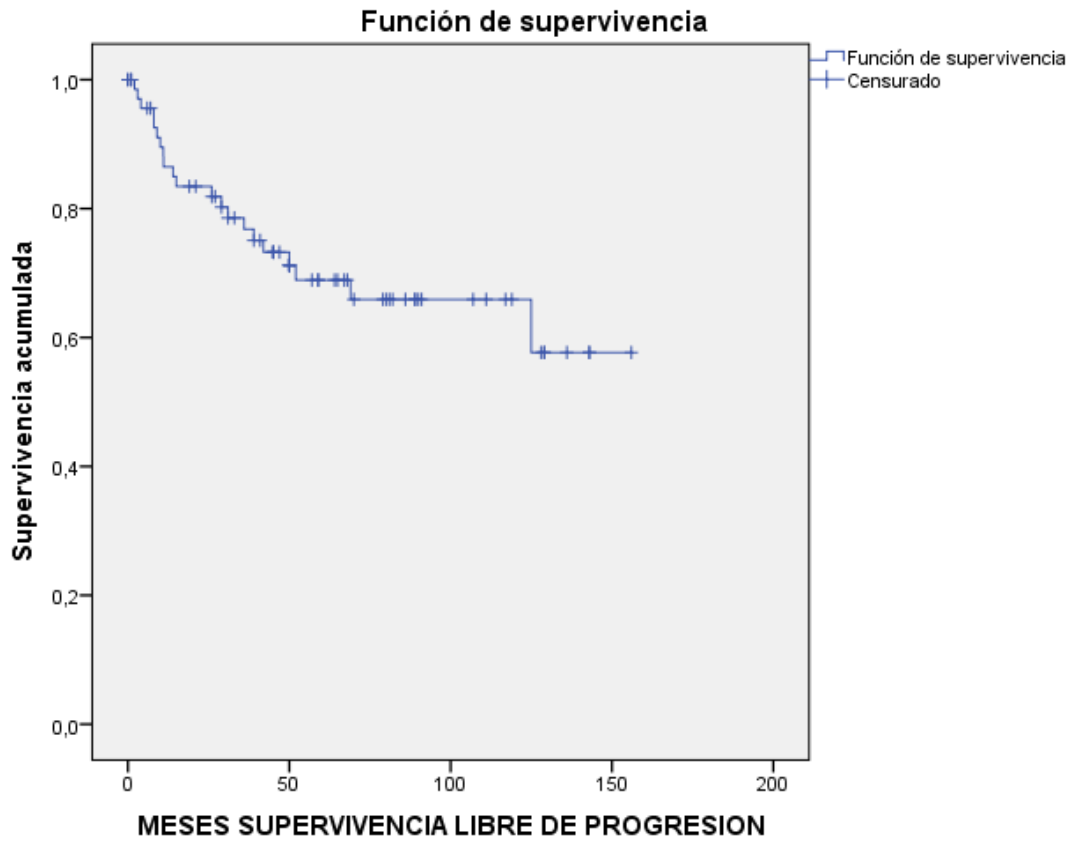


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier: supervivencia libre de progresión en el grupo completo

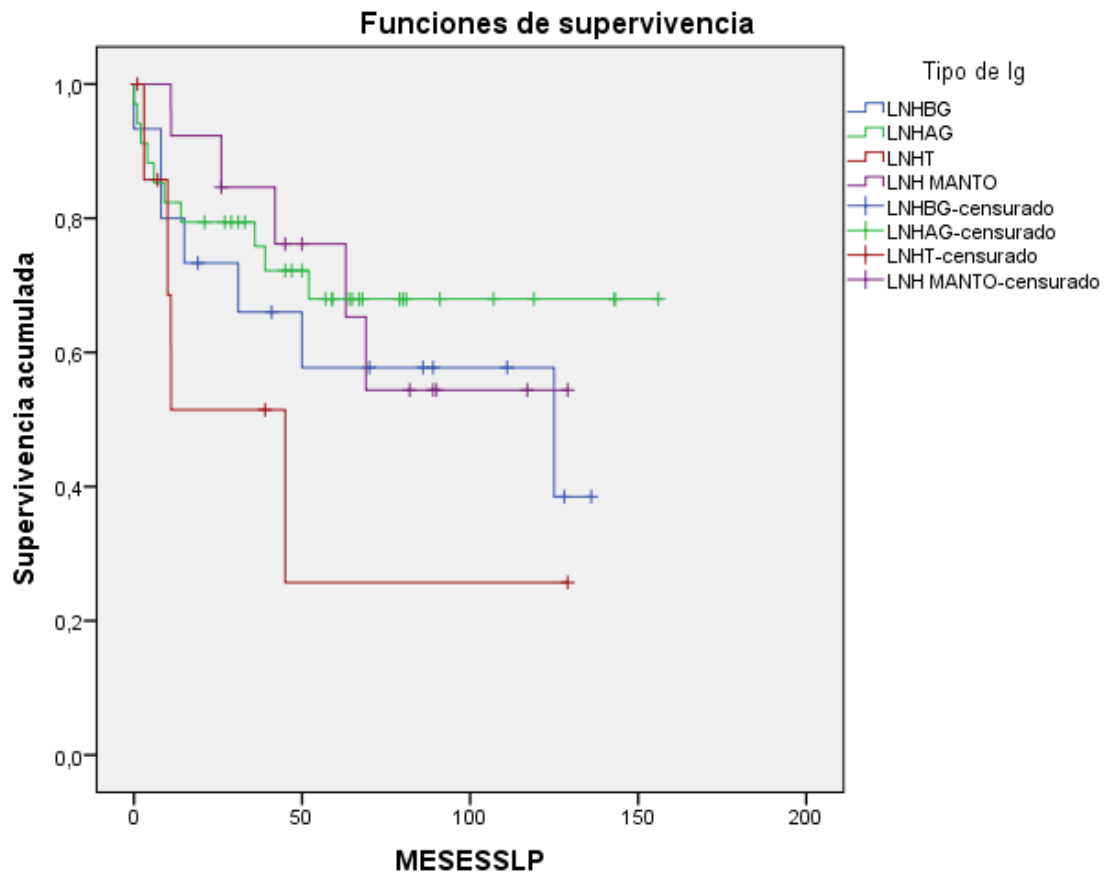


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier: supervivencia libre de progresión por tipos de linfoma

DISCUSIÓN

A pesar de lo limitado de nuestra muestra, sobre todo en algún grupo estudiado como los LNH T (por otro lado de una frecuencia menor) y de que el seguimiento con una mediana de 49 meses sea algo limitado (achacado a dos razones: por un lado, a la introducción del Rituximab como tratamiento de los LNH de células B al principio de la década de los 2000, lo cual supuso una gran mejoría de estos pacientes, por lo que no sería correcto incluir pacientes no tratados con este fármaco anti-CD20, y por otro lado, al inicio de la informatización de informes de los hospitales, y el acceso por tanto a su información clínica), podemos reseñar que los datos obtenidos en cuanto incidencia en sexos es semejante a la correspondiente en la bibliografía recopilada, hallando un relación cercana a 2:1 a favor de la aparición de los LNH en varones.

En cuanto a la edad de los pacientes, dada la estructura del estudio limitada al tratamiento con TPH se la limita la edad de incidencia, pues si bien es más frecuente a partir de la década de los 70, en nuestro caso se observa una edad menor de 68 años en casi la totalidad de la muestra (el límite al TPH está en torno a los 70 años para evitar toxicidad y mortalidad asociada a procedimiento).

La supervivencias a 5 años encontradas en nuestro grupo se hallan en concordancia e incluso ligera mejoría con aquellas revisadas en la bibliografía^{1,6,7,9}, tanto para la SG como la SLP, y en los distintos subtipos de linfomas, obteniendo pronósticos favorables en el caso de los linfomas de BG y AG, y un evidente pobre pronóstico en el caso de los LNH-T, incluso utilizándolo en muchos casos como intensificación de primera línea, si bien en muchos en situación de repuesta parcial o escasa, lo que abre puertas a plantearse en estos casos terapias diferentes más agresivas entre las que deberíamos considerar el aloTPH y valorar obtener previo a terapias de intensificación de este tipo respuestas más profundas con la terapia de primera línea.

Llama la atención en la serie estudiada, con las limitaciones de nuestra muestra, los resultados en LNH del manto, que difieren de lo expuesto en series internacionales⁴ (SG y SLP a 5 años del 30-50% y 15-25% respectivamente) con resultado mucho más favorable en nuestro caso situándose en valores de SG de >90% y SLP de <70% a 5 años, quizás también asociado al uso en la mayoría de los caso de este tipo de linfoma como terapia de primera línea y en estadios

menos avanzados que hoy en día se considerarían no subsidiarios de tratamientos tan activos.

CONCLUSIONES

En nuestra serie evidenciamos los buenos resultados del TPH autólogo como terapia de rescate y en algunos casos de primera línea tanto en LNH B agresivos como indolentes, con medianas de supervivencia global y libre de progresión no alcanzadas, con escasa toxicidad de procedimiento e injerto leucoplaquetar adecuado.

Es de reseñar en nuestra serie los excelentes resultado en el grupo de linfomas B del manto.

Así mismo debemos valorar los malos resultados en el grupo de los LNH de origen T a pesar de ser reducido, lo que debe hacernos considerar enfoques terapéuticos diferentes, como nuevos fármacos quimioterápicos (nelarabina, romideopsina o L-ASA) o inmunoterapia (Brentuximab) e incluso terapias de TPH alogénico en la intensificación, siempre intentando llevar la enfermedad al trasplante en la mejor respuesta posible

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer al Dr. Cantalapiedra Díez por acceder a ser nuestro tutor y guiarnos en la realización de este trabajo, así como ofrecernos la ayuda y medios necesarios para su ejecución. También a toda la unidad de TAMO del servicio de hematología del HURH.

Agradecer también a la Dra. Peñarrubia Ponce los medios que nos ofreció para la realización de este trabajo, así como al HCU.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow S, Campo E, Pileri S, Harris N, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20):2375-2390.
2. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;(32):3059-3067.
3. Fernández-Rañada de la Gándara J, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 1st ed. Boadilla del Monte, Madrid: Aymon Solutions Spain; 2014.
4. Carreras i Pons E, Rovira Tarrats M, Martínez Muñoz M. *Manual de trasplante hemopoyético*. 1st ed. Molins de Rei: Antares; 2010.
5. Thomas E, Blume K, Forman S. *Hematopoietic cell transplantation*. 1st ed. Oxford: Blackwell Science; 1999.
6. Rozman Borstnar C, Cardellach F, Farreras Rozman. *Medicina interna*. 1st ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
7. Marcos-Gragera R e. Attenuation of the epidemic increase in non-Hodgkin's lymphomas in Spain. - PubMed - NCBI [Internet]. *Ncbi.nlm.nih.gov*. 2017 [cited 1 May 2017]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=attenuation+of+the+epidemic+increase+in+non-Hodgkin's+lymphomas+in+spain>
8. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary C et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014*. National Cancer Institute, Bethesda. 2017.
9. Josep G. *Epidemiología de los linfomas en España* [Internet]. 1st ed. Valencia: VII Curso GOTEL de formación en linfomas; 2014 [cited 1 May 2017]. Available from:
http://www.doctaforum.net/congresos/gestor/ckfinder/userfiles/files/gotel/presentaciones/S1_02_Dr.%20Guma.pdf
10. Gálvez González E, Prieto Hernández B, Villanueva Delgado M, Alegre Borge N, Bermúdez López C, Garrote Pascual A. *Criterios de respuesta para*

linfoma. 1st ed. Granada, España: Sociedad Española de Radiología Médica; 2012.

11. Sanz Alonso M, Carreras i Pons E, Rovira Tarrats M, Sanz Caballer J. Manual práctico de hematología clínica. 1st ed. Molins de Rei [Barcelona]: Antares; 2012.