



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TOLERABILIDAD
DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS EN LINFOMA DE HODGKIN.
EXPERIENCIA HURH HASTA 2016.**

ÁLVARO GARCÍA GARCÍA

DIRIGIDO POR:

ALBERTO CANTALAPIEDRA DÍEZ

SERVICIO DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

H.U. RÍO HORTEGA

INTRODUCCIÓN

El término *linfoma* define un conjunto de neoplasias hematológicas caracterizadas por la proliferación de tejido linfoide extramedular. Clásicamente han sido divididos en 2 categorías: Linfomas de Hodgkin (cuya característica diferencial es la presencia de *células de Reed-Sternberg*) y Linfomas no Hodgkin (que engloba un conjunto de entidades más amplio y heterogéneo cuyo punto común es la proliferación linfoide).

El Linfoma de Hodgkin (LH) surge de la proliferación de células B de los centros germinales presentes en estructuras como, por ejemplo, los ganglios linfáticos. A nivel anatomopatológico se caracteriza por presentar células típicas conocidas como de *Reed-Sternberg* (CRS) rodeadas por un conglomerado de células inflamatorias.

Actualmente se dividen en 2 grupos en función de su apariencia e inmunofenotipo (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud):

- LH clásico: sus células B neoplásicas típicamente no presentan el inmunofenotipo B característico ni sus características citogenéticas habituales. En función de su apariencia y la composición celular del componente inflamatorio, se puede a su vez subdividir en 4 grupos:
 - LH clásico de predominio linfocitario.
 - LH clásico esclerosis nodular.
 - LH clásico celularidad mixta.
 - LH clásico depleción linfocitaria.
- LH de predominio linfocítico-nodular: las células B neoplásicas mantienen las características inmunofenotípicas de la célula B del centro germinal.

Classification of Hodgkin lymphomas

Jackson and Parker	Lukes and Butler	Rye Conference	R.E.A.L. Classification	World Health Organization (WHO) Classification
Paragranuloma	Lymphocytic and/or histiocytic, nodular	Lymphocyte predominance	Nodular lymphocyte predominance	Nodular lymphocyte predominant HL
	Lymphocytic and/or histiocytic, diffuse		Classical Lymphocyte-rich HL*	Lymphocyte-rich classical HL
Granuloma	Nodular sclerosis	Nodular sclerosis	Classical Nodular sclerosis HL	Nodular sclerosis classical HL
	Mixed cellularity	Mixed cellularity	Classical Mixed cellularity HL	Mixed cellularity classical HL
Sarcoma	Diffuse fibrosis	Lymphocyte depletion	Classical Lymphocyte depletion HL	Lymphocyte depleted classical HL
	Reticular			

HL: Hodgkin lymphoma.

* Includes some L&H nodular cases.

Tabla 1.
Clasificación anatómo-patológica en el Linfoma de Hodgkin (UpToDate 2018).

EPIDEMIOLOGÍA

Representa aproximadamente un 10% de todos los linfomas, y un 0'6% de los cánceres diagnosticados anualmente en el mundo desarrollado. Se estima una incidencia de 2'6 casos por cada 100.000 habitantes al año en EEUU, que supondría 8260 nuevos casos en 2017. En términos de mortalidad, supone un 0'2% de todas las muertes por cáncer, con una tasa de mortalidad de 0'3 por cada 100.000 habitantes al año (aproximadamente 1070 muertes al año)³. En Europa, las cifras conocidas son similares.

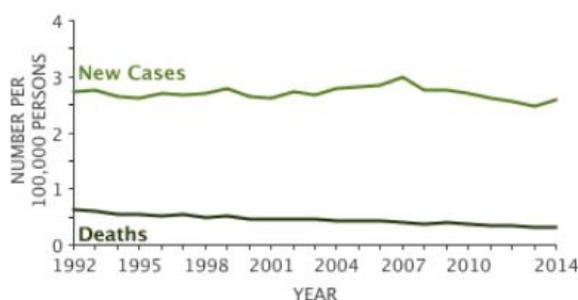


Figura 1. Incidencia de LH en EEUU (extraído de página web de la SEER).

Según el informe publicado por la SEOM en 2017, en España, en el año 2015 el LH se colocaba como el 25º cáncer con mayor incidencia, con 1589 nuevos casos ese año, y un número total 225 muertes el año anterior, siendo el 34º con mayor mortalidad.

El LH tiene una incidencia con distribución bimodal, que varía en diferentes regiones geográficas. En países desarrollados hay un pico en adultos jóvenes (en torno a los 20 años de edad) y otro en edad más avanzada (65 años). Hay ligera mayoría de pacientes varones, sobre todo en edad infantil y adulta avanzada.

El predominio de un subtipo histológico frente a otros también varía según la región geográfica y el nivel de desarrollo económico del país. En los países desarrollados la variante más frecuente es la esclerosis nodular (representa aproximadamente el 70% de los casos), seguido de celularidad mixta (20%), predominio linfocitario (5%) y depleción linfocitaria (1%).

Los datos asociados al estado socioeconómico individual y colectivo sugieren que el desarrollo del LH está relacionado con la exposición tardía a agentes medioambientales o infecciosos. Aunque no quedan claros qué factores se asocian, se han realizado las siguientes observaciones:

- Hay un aumento de incidencia en caso de infección previa por virus de Epstein-Barr (VEB).
- También con otras enfermedades infecciosas en la infancia como rubéola, varicela, sarampión, parotiditis o tosferina.
- Múltiples estudios avalan una posible asociación con el herpesvirus humano 6, aunque su contribución patogénica permanece desconocida.
- Datos de estudios de casos y controles sugieren la que la aspirina protegería del desarrollo del LH y que el tabaco podría aumentar el riesgo de desarrollo.

Se ha observado que la incidencia es superior en situaciones de inmunodeficiencia o inmunosupresión, incluyéndose el trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos, terapia con fármacos inmunosupresores, e infección por VIH.

Los pacientes con trastornos autoinmunes también presentan un riesgo aumentado de padecer LH, encontrándose un incremento estadísticamente significativo del riesgo en pacientes con antecedentes de lupus eritematoso multisistémico o artritis reumatoide.

También parece haber un incremento de su aparición en relación con determinados fármacos inmunosupresores, como sucede en síndromes

linfoproliferativos post-trasplante (SLPT) de estirpe hodgkinina tras trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos, y tras tratamientos con nuevos anticuerpos monoclonales que pueden facilitar reactivaciones víricas o fenómenos de escape inmunológico. (Ej. Acs anti TNF)

Además, es también superior en familiares de pacientes con LH, posiblemente secundario a susceptibilidad genética y exposición común a factores ambientales. El riesgo en familiares de 1^{er} grado es 3-5 veces superior. Aunque se ha considerado una enfermedad multifactorial asociada a factores genéticos y medioambientales, diferentes estudios epidemiológicos apuntan a un aumento del riesgo asociado haplotipos HLA, especialmente el HLA-A1.

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes presentan un cuadro clínico inespecífico, que podría ser compatible también con un proceso infeccioso. Algunos de los signos típicos de esta enfermedad son los siguientes:

- Adenopatía asintomática (70% de los casos), sobre todo a nivel cervical.
- Masa mediastínica, asintomática (salvo gran tamaño), detectada por radiografía. Una masa >10 cm en estadios precoces se considera como factor pronóstico adverso.
- Síntomas sistémicos como fatiga o prurito, de aparición precoz. Existe un conjunto conocido como *síntomas B*, que incluye fiebre (<38°C), sudoración nocturna y pérdida de peso (>10%). Estos síntomas están presentes en un 50% de los pacientes con enfermedad avanzada, y un 20% de en estadios I y II.
- Otros síntomas: adenopatías hiliares, retroperitoneales, colestasis e ictericia, dolor inducido por la ingesta alcohólica, ictiosis, urticaria, eritema multiforme, síndromes neurológicos... muchos de los cuales aparecen a modo de síndromes paraneoplásicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LH requiere demostración anatomopatológica de la presencia de CRS (o sus variantes) en el tejido tumoral mediante biopsia de ganglio

linfático. El análisis de la muestra debe incluir observación, inmunofenotipo e inmunohistoquímica.

Las CRS expresan CD15, CD30 y BSAP/PAX5, con expresión variable de CD20, y sin CD3 ni CD45. La imposibilidad de detección de CD15 no excluye el diagnóstico, pero ante la falta de CD15 y CD30 con expresión de CD20 debe reconsiderarse, así como ante marcadores de células T.

La *citometría de flujo* puede ayudar en el diagnóstico diferencial, pero no sustituye a la biopsia como prueba de confirmación.

En el diagnóstico diferencial deben considerarse las diferentes causas de adenopatías, especialmente las de origen infeccioso y otros tipos de linfomas.

Tabla III. Causas de adenopatía
Infecciones
• Agudas (mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, citomegalovirus)
• Crónicas (tuberculosis, sífilis, micosis, sida)
Reacciones de hipersensibilidad y conectivopatías
• Sarcoidosis
• Enfermedad del suero
• Artritis reumatoide
• Lupus eritomatoso sistémico
• Seudolinfoma por hidantoínas (y otros fármacos)
Neoplasias linfoides primarias
• Linfoma de Hodgkin
• Linfoma no Hodgkin (T anaplásico, B difuso rico en células T)
• Leucemias agudas y crónicas
• Macroglobulinemia de Waldenström
• Enfermedad de Castleman
Enfermedades endocrinas
• Hipertiroidismo
• Insuficiencia suprarrenal
Metástasis de carcinomas: de cualquier origen
Histiocitosis
Enfermedad de depósito: Gaucher, Niemann-Pick, Fabry

Tabla 2.
Diagnóstico diferencial para causas de adenopatía
(De J.M Moraleda. 2017 Libro Pregrado de Hematología 4 Ed)

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El LH se disemina inicialmente de modo predecible, no aleatorio, entre cadenas ganglionares continuas. Por ello, se creó el sistema de estadiaje de *Ann-Arbor*, modificado posteriormente por *Costwold*. El propósito de esta clasificación es:

- Documentar la extensión del LH basándose en su localización anatómica, tomando como referencia el diafragma.
- Determinar el tratamiento con mayor eficacia y menos efectos secundarios.
- Controlar la evolución de la enfermedad durante y tras el tratamiento.

- Establecer parámetros comunes para evaluar los resultados terapéuticos.

Tabla IV. Estadios de Ann Arbor (modificación de Cotswold)
<p>Estadio I Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoide (incluye el bazo, el timo y el anillo de Waldeyer)</p> <p>Estadio II Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma</p> <p>Estadio III Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma III-1: afectación de adenopatías abdominales altas (ganglios portales, celiacos, hilio esplénico) III-2: afectación de adenopatías abdominales bajas (ganglios paraaórticos, iliacos, mesentéricos)</p> <p>Estadio IV Afectación diseminada de uno o más órganos o tejidos extraganglionares (médula ósea, hígado, pulmón, etc.)</p> <hr/> <p>Todos los estadios se subclasifican con la letra A o B, según la ausencia o presencia, respectivamente, de alguno de los siguientes síntomas generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre inexplicada > 38 °C • Sudores nocturnos • Pérdida de peso > 10% en los 6 meses precedentes <hr/> <p>La extensión localizada de un órgano o tejido a partir de un ganglio afectado contiguo no hace avanzar al estadio, sino que se añade el sufijo E</p> <hr/> <p>X: Si la enfermedad es voluminosa o <i>bulky</i>, considerando como tal las masas mediastínicas \geq 1/3 del diámetro torácico a nivel de T5-T6, y las masas adenopáticas \geq 10 cm de diámetro</p> <hr/> <p>La estadificación puede ser clínica o patológica. En esta última la afectación de un órgano determinado debe indicarse mediante un subíndice (M: M0; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel)</p>

Tabla 3.
<p>Estadificación de Ann-Arbor en Linfoma de Hodgkin</p> <p>(De J.M Moraleda. 2017 Libro Pregrado de Hematología 4 Ed)</p>

El *estadio clínico* del LH dependerá de la biopsia inicial, la historia clínica, exploración física, estudios de laboratorio y exámenes radiológicos.

La técnica PET-TC se considera como prueba de imagen óptima para la estadificación del LH y evaluación de su respuesta al tratamiento. Se recomienda su uso al menos 3 semanas tras finalización de QT y 8-12 semanas tras finalización de RT.

La biopsia de médula ósea (MO) puede obviarse ante la ausencia de imagen sugestiva de infiltración medular en la PET-TC, pero será de obligada realización, junto con una TC de cuerpo completo, en caso de no disponibilidad de PET-TC.

Tabla V. Pruebas necesarias para la estadificación

- Biopsia ganglionar adecuada
- Historia clínica detallada, que registre la existencia de síntomas B
- Exploración física cuidadosa con especial atención a todas las regiones linfáticas, incluido el anillo de Waldeyer, y determinación del tamaño del bazo y del hígado
- Estudios de laboratorio: hemograma y velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática y renal, ácido úrico, lactatodeshidrogenasa, calcio, albúmina
- Radiografía posteroanterior y lateral de tórax
- PET, PET-TC
- Biopsia ósea (en aquellos casos en que exista sospecha de infiltración medular en la PET-TC)
- Biopsia de afectaciones extranodales sospechosas (pulmón, hígado)
- Resonancia magnética, si hay afectación del sistema nervioso central

PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

Tabla 4.

Pruebas a realizar para estadificación de enfermedad de Hodgkin

(De J.M. Moraleda. 2017 Libro Pregrado de Hematología 4 Ed)

Tabla VI. Factores pronósticos desfavorables en el linfoma de Hodgkin

En estadios iniciales (I-II): puntuación pronóstica del EORTC y del GHSG:

EORTC

- Masa mediastínica voluminosa (*bulky*)
- Edad ≥ 50 años
- VSG elevada:
 - ≥ 50 sin síntomas B
 - ≥ 30 con síntomas B
- ≥ 4 regiones ganglionares afectas

GHSC

- Masa mediastínica voluminosa
- Afectación extranodal
- VSG elevada:
 - ≥ 50 sin síntomas B
 - ≥ 30 con síntomas B
- ≥ 3 regiones ganglionares afectas

Pronóstico desfavorable si existe alguno de estos factores

En enfermedad avanzada (III-IV): International Prognostic System (IPS)

- Sexo masculino
- Edad ≥ 45 años
- Estadio IV (Ann Arbor)
- Albúmina < 4 g/dl
- Hemoglobina $< 10,5$ g/dl
- Leucocitosis $\geq 15 \times 10^9/l$
- Linfopenia $< 0,6 \times 10^9/l$ o $< 8\%$ del recuento leucocitario

1 punto por cada factor. El pronóstico empeora con cada punto. La supervivencia a 5 años con > 3 puntos es del 59%.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHSG: German Hodgkin Study Group; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 5.

Factores pronósticos desfavorables en Linfoma de Hodgkin (De J.M. Moraleda. 2017 Libro Pregrado de Hematología 4 Ed)

Tabla IX. Factores pronósticos adversos en la recaída

- Duración de la primera remisión completa < 12 meses
- Estadios avanzados (III-IV)
- Síntomas B
- Afectación extranodal
- Quimiorresistencia al tratamiento de rescate
- PET-TC positiva tras la quimioterapia de rescate

PET-TC: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

Tabla 6.

Factores pronósticos adversos en recaída (De J.M. Moraleda. 2017 Libro Pregrado de Hematología 4 Ed)

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado en función del riesgo, pronóstico, edad y efectos secundarios a corto y largo plazo. Actualmente, de forma esquemática, el tratamiento de primera línea consiste en:

- Estadios localizados (I, IIA) sin factores de mal pronóstico: 2-4 ciclos de Quimioterapia (QT) ocasionalmente seguidos de Radioterapia (RT) (20 Gy) en región ganglionar afecta en el estudio de extensión.
- Estadios localizados (I, IIA) con factores de mal pronóstico: 4-6 ciclos de QT +/- RT (30 Gy) sobre la región afecta.
- Estadios avanzados: 6 ciclos de QT con o sin RT (30 Gy) en región afecta.

El esquema QT más habitual, de primera línea es el ABVD (*Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina*), que consigue una remisión completa en el 80% de los casos. Se ha comparado el esquema ABVD con otros como BEACOPP o *Stanford V*, con resultados similares pero mayor toxicidad que ABVD, por lo que se reservan para casos seleccionados que requieran terapia intensiva.

La PET-TC debe usarse para valorar la respuesta al finalizar el tratamiento y ocasionalmente en estadios avanzados para valoración intermedia de respuesta al tratamiento durante la QT. Pudiendo encontrar las siguientes posibles situaciones definidas en los Criterios de Cheson-Lugano de 2014:

- Remisión completa (RC): desaparición de evidencia de enfermedad.
- Remisión parcial (RP): disminución >50% de enfermedad medible, sin nuevos focos de infiltración.
- Enfermedad estable (EE): Sin evidencia de respuesta o progresión.
- Progresión (P): Fracaso del tratamiento con progresión de la enfermedad.

Hasta un 20-30% sufren una recaída. En caso de sospecha se debe hacer confirmación histológica y repetir el estudio de extensión. Tras su confirmación, pueden emplearse diversos esquemas de quimioterapia de rescate (DHAP, ESHAP, miniBEAM o IGEV-P...) de similar eficacia, que consiguen un 30-50% de RC, aunque sólo un 25% de los pacientes están libres de enfermedad a los 10 años.

Por este motivo, tras 2-4 ciclos de QT que consigan la máxima citorreducción (quimiosensibilidad), se indica el *trasplante autólogo de progenitores*

hematopoyéticos (TASPE) como intensificación de tratamiento, que puede conseguir supervivencias libres de progresión (SLP) del 50-60% a 5 años.

Actualmente existen nuevos fármacos como *brentuximab-vedotina* (anticuerpo monoclonal anti-CD30) o *nivolumab* (inhibidor PD-1/PD-L1), indicados en recaída/progresión tras TASPE, y con una tasa de RC del 34% (brentuximab).

El *trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos* (TAPH) así como la combinación de trasplante con los nuevos fármacos constituye uno de los aspectos más discutidos en el momento actual, reservándose para casos refractarios, quimiorresistentes o multirrecidivantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó con los siguientes objetivos:

- Revistar la experiencia en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin con Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos hasta 2016 en el Hospital Universitario Río Hortega.
- Analizar la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) en el grupo compuesto por todos los pacientes.
- Analizar SG y SLP en subgrupos en función de acceso a trasplante en recaída o refractariedad primaria, y otro análisis según situación de respuesta a quimioterapia previa a trasplante.
- Evaluar la toxicidad y tolerancia asociada al protocolo terapéutico actual a corto y largo plazo e intentar relacionar comorbilidades y factores de interés, observados en los pacientes, secundarios a la quimioterapia recibida.
- Evaluar la secuencia temporal hasta conseguir injerto leucocitario y plaquetar en el trasplante, así como los problemas de toxicidad derivados del proceso.
- Analizar los casos de recaída, atendiendo a su etiología, factores pronósticos que pudieran influir y terapias de rescate empleadas.

Para ello, se seleccionaron pacientes procedentes de las áreas Este (Hospital Clínico Universitario) y Oeste (Hospital Universitario Río Hortega) de Valladolid teniendo en cuenta, como criterios de inclusión: diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, tratamiento mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y cuya infusión ha tenido lugar entre 1997 y 2016. Se incluye, como criterio de exclusión, la disponibilidad de insuficientes datos referentes al diagnóstico y trasplante de progenitores hematopoyético. Un total de 29 pacientes cumplieron los criterios de inclusión seleccionados.

Previamente a la recogida de datos se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre la etiología del Linfoma de Hodgkin, epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento en diferentes bases de datos, incluyendo principalmente *Uptodate*, *Pubmed*, *National Cancer Institute (NIH)*, *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)* y *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)*. Además, se redactó un informe que fue presentado al Comité Ético de Investigación (CEI) de ambos complejos sanitarios. Dichas entidades aprobaron la realización del proyecto bajo la condición de mantener la confidencialidad sobre los datos personales de cada paciente, empleando únicamente los datos de carácter estadístico y patológico que pudieran resultar de interés en el análisis de las variables seleccionadas en el estudio.

Tras obtener la autorización requerida por el CEI de ambos hospitales se creó una base de datos mediante el programa *IBM-SPSS statistics 19* en la que se recogen los datos relevantes contenidos en las historias clínicas de los 29 pacientes incluidos en el estudio, mediante lectura exhaustiva de dichas historias con el objetivo de realizar una revisión retrospectiva de cada caso. Se obtuvieron datos referentes a la variedad histológica de Linfoma de Hodgkin, estadio de Ann-Arbor al diagnóstico, síntomas B, tiempo de seguimiento, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), fecha de última consulta, edad al diagnóstico y al trasplante, exitus del paciente, fecha de recaída, tratamiento de primera línea recibido, terapia de acondicionamiento pretrasplante, variables de interés analítico al diagnóstico y trasplante, variables relacionadas con el trasplante (fecha de infusión, células recogidas), variables asociadas a las posibles complicaciones (mucositis, toxicidad

hepática, vesical, pulmonar, del SNC, gastrointestinal, neutropenia febril, infección del catéter y lesiones cutáneas), variables referentes al injerto leucoplaquetar conseguido (fecha del injerto, necesidad de transfusiones), días de ingreso y complicaciones a largo plazo (recaída postrasplante, segundos tumores y toxicidad cardiológica).

Se revisaron informes de seguimiento durante los años posteriores al trasplante con el objetivo de obtener información relativa a toxicidad a largo plazo en relación con los procedimientos quimio y radioterápicos empleados en el proceso. Se buscaron los efectos secundarios más frecuentemente referidos en la bibliografía, siendo éstos la aparición de segundos tumores (considerándose aquellos casos de tumores infrecuentes debido a su localización o tipo histológico, o aquellos con relación temporal plausible) y la toxicidad cardíaca (valorada por seguimiento ecocardiográfico de los pacientes). Del mismo modo, se recogieron datos de otros efectos secundarios a largo plazo menos frecuentes también descritos en la bibliografía.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos a 29 pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o en recaída a quimioterapia atendidos desde la implantación de este tipo de tratamiento en el HURH. Se estableció como criterio temporal el periodo 1997-2017, con el fin de obtener una muestra lo más representativa de las características clínicas de estos pacientes.

En relación a las características demográficas de la población estudiada, un 55,2% (n=16) de los pacientes fueron varones, frente a un 44,8% (n=13) mujeres. La media de la edad al diagnóstico se sitúa en los 34,45 años (11-60) y la mediana en los 32 años. Parece observarse una distribución bimodal con un primer pico de incidencia en torno a los 15-30 años y un segundo pico de incidencia entre los 45-55 años.

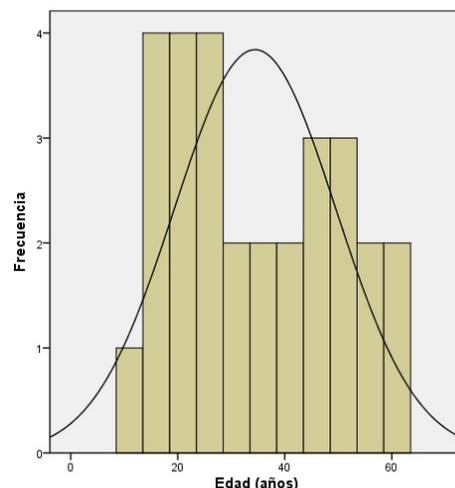


Figura 2. Incidencia de Linfoma de Hodgkin según edad en muestra estudiada.

En cuanto a las características anatomopatológicas de la enfermedad al diagnóstico, 2 (6,9%) eran LH de predominio linfocitario, 17 (58,6%) LH tipo esclerosis nodular, 9 (31,0%) LH de celularidad mixta y solo en un caso (3,4%) LH nodular de predominio linfocitario (LH no clásico).

También se recogieron datos referentes al estadio en el momento diagnóstico según la Clasificación de Ann-Arbor modificada por Costwolds. 2 (6,9%) pacientes fueron diagnosticados en estadio I, 17 (20%) en estadio II, 5 (17,2%) en estadio III y 5 (17,2%) en estadio IV.

Finalmente, 16 pacientes (55,2%) no presentaron síntomas B al diagnóstico, habiendo 13 (44,8%) en los que sí se identificaron dichos síntomas.

Analizando los datos obtenidos en torno a los esquemas de tratamiento previos al trasplante, 25 pacientes (86,2%) recibieron 2 líneas de quimioterapia previas a la decisión de realizar TASPE, y 4 (13,8%) recibieron 3 líneas de quimioterapia.

Como primera línea de quimioterapia, 29 pacientes (100%) recibieron el esquema ABVD. De estos pacientes, 23 (79,3%) hicieron remisión completa de la enfermedad, siendo refractarios a primera línea 6 enfermos (20,7%), 2 por remisión parcial (6,9%) y 4 por progresión (13,8%) pese al tratamiento recibido. Como segunda línea de quimioterapia 2 pacientes (6,9%) recibieron el esquema ABVD, 23 (79,3%) recibieron el esquema ESHAP y 4 (13,8%) recibieron otro esquema de quimioterapia diferente. Tras este tratamiento, 13 pacientes (48,1%) realizaron remisión completa, 11 (40,7%) remisión parcial y 3 (11,1%) no respondieron al tratamiento. En 2 pacientes no encontramos datos de respuesta.

De modo concomitante a la quimioterapia, un total de 12 pacientes (41,38%) no recibieron radioterapia adyuvante en el proceso, y 17 (58,62%) sí lo recibieron.

El tratamiento de acondicionamiento previo a trasplante autólogo fue el esquema BEAM en todos los pacientes.

Se evaluó la toxicidad secundaria al tratamiento de intensificación que recibieron los pacientes trasplantados según los criterios de la OMS. Se dispone de datos completos para 27 de los 29 pacientes incluidos:

- Mucositis: De estos 27, 6 (22,2%) no desarrollaron mucositis, 8 (29,6%) tuvieron mucositis de grado I, 5 (18,5%) sufrieron mucositis de grado II, 4 (14,8%) llegaron a grado III y 4 (14,8%) alcanzaron grado IV.
- Toxicidad gastrointestinal: En 9 pacientes (33,3%) no se llega a desarrollar toxicidad gastrointestinal. En 10 (37%) aparece toxicidad grado I, en 7 (25,9%) se llega a grado II y 1 (3,7%) desarrolla toxicidad gastrointestinal de grado III.
- Toxicidad vesical: 26 (96,3%) de los 27 pacientes no sufrieron toxicidad vesical relacionada con la terapia de intensificación. 1 (3,7%) paciente desarrolló toxicidad de grado II.
- Ningún paciente desarrolló toxicidad hepática, cardíaca, pulmonar, toxicidad del SNC o enfermedad veno-oclusiva hepática en relación a la terapia de intensificación.
- De los 27 pacientes, 23 (85,2%) no desarrollaron rash medicamentoso, frente a 4 (14,8%) que sí lo llegaron a desarrollar. La mayoría de los casos atribuibles a la QT (Citarabina).
- En relación a la fiebre durante el ingreso, se dispone de datos de 28 de los 29 pacientes. Dentro de los 28 pacientes, 2 (7,1%) no desarrollaron fiebre durante el ingreso, mientras que 26 (92,9%) sí. En 22 casos (78,57%) no se llegó a aislar un microorganismo para confirmación de infección activa, frente a 6 (21,43%) en los que se identificó un microorganismo responsable del proceso febril infeccioso, siendo la mayoría cocos Gram +.

La media de días de fiebre mantenida fue de 2 días, con una mediana de 1 día. El episodio de mayor duración constatado fue de 8 días. La mayoría de los episodios febriles se produjeron en los 15 primeros días post-trasplante.

En referencia a la toxicidad a largo plazo de los actos terapéuticos involucrados en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, se buscaron los efectos secundarios más frecuentemente descritos en la bibliografía:

- Segundos tumores: De los 29 pacientes, en 26 casos (89,7%) no se describe la aparición de segundos tumores, habiendo 3 (10,3%) con hallazgos tumorales posteriores al trasplante.

- Toxicidad cardíaca: 26 pacientes (89,7%) no desarrollaron problemas cardíacos a largo plazo, encontrando 3 (10,3%) con hallazgos compatibles.

El injerto leucocitario y plaquetar fue logrado en el 100% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta alcanzar injerto leucocitario (>1000 polimorfonucleares/ μ L en sangre periférica) fue +11 días, con un valor mínimo de +9 días y un máximo de +14 días. 2 (7,1%) pacientes alcanzaron injerto leucocitario en el día +9, 11 (39,3%) lo alcanzaron el día +10, 9 (32,1%) en el día +11, 4 (14,3%) en el día +12, 1 (3,6%) el día +13 y 1 (3,6%) el día +14.

La mediana de tiempo hasta alcanzar injerto plaquetar (>20.000 plaquetas/ μ L en sangre periférica) fue +13 días, con un valor mínimo equivalente a +10 días y un máximo de +78 días. 3 (11,1%) pacientes alcanzaron injerto plaquetar en el día +10, 4 (14,8%) en el día +11, 6 (22,2%) en el día +12, 3 (11,1%) en el día +13, 3 (11,1%) en el día +14, 2 (7,4%) en el día +15, 1 (3,7%) en el día +16, 1 (3,7%) en el día +17, 1 (3,7%) en el día +20, 1 (3,7%) en el día +22, 1 (3,7%) en el día +26 y 1 (3,7%) en el día +78.

De los 29 pacientes seleccionados en el estudio, recayeron 8 (27,6%) de modo posterior al trasplante, quedando 21 (72,4%) que no recayeron.

Actualmente, de los 29 pacientes, 21 siguen vivos (72,4%) y fallecieron 8 (27,6%). De los 8 fallecidos, 3 (10,34%) murieron en relación con la recaída. El resto fallecieron en circunstancias no relacionadas con la enfermedad o efectos secundarios relacionados con la terapia.

No hubo ningún fallecido en los 100 primeros días tras la infusión de progenitores (0% de tasa de mortalidad relacionada con el trasplante).

Se procedió a analizar la respuesta y, en las recaídas, en caso de haber obtenido una primera remisión completa, el tiempo hasta dichas recaídas. Agrupamos los pacientes en aquellos que presentaron recaídas tardías (>6 meses) o refractariedad y recaídas precoces (RR) (<6 meses). En los pacientes en los que obtuvimos información, obtuvimos los siguientes resultados. 13 pacientes con recaídas tardías (46,43%) y 15 (53,57%) en refractarios o

recaída precoz. Siendo significativa la supervivencia global y libre de enfermedad entre los 2 grupos.

La media de tiempo de supervivencia hasta recaída fue de 37,78 meses, con una mediana de 26 meses.

En nuestro análisis de supervivencia encontramos que la media de supervivencia global (SG) del grupo completo al momento de finalizar la recogida de datos del estudio fue de 222,284 meses, cuyos límites superior e inferior fueron de 261,763 meses y 182,804 meses, respectivamente (error típico de 20,143; intervalo de confianza al 95%). Con una mediana de seguimiento de 123 meses (18-294).

La mediana de supervivencia para SG del grupo completo no se alcanzó en el momento de finalización del estudio, pues 21 pacientes (72, 4%) se mantenían con vida en dicho momento, aunque se estimó en 271 meses. El percentil 75 para SG, obteniéndose un valor de 96 meses.

A partir de los valores y las gráficas extraídas por el programa, se estimó el valor de SG a 12, 24 y 60 meses (1, 2 y 5 años respectivamente):

- SG a los 12 y 24 meses fue del 100%.
- SG a los 60 meses fue del 84%.
- SG a los 120 meses fue del 72%.

Aparte de SG se llevó a cabo el cálculo de supervivencia libre de progresión (SLP), para el que se obtuvo una media de 170 meses con un límite inferior de 130 y un límite superior de 211 (intervalo de confianza al 95%). Se calculó también la mediana de supervivencia, que tuvo un valor de 180 meses, con un límite inferior de 117 y un límite superior de 242 meses (intervalo de confianza al 95%).

Se procedió también a estimar el valor de SLP a 12, 24 y 60 meses (1, 2 y 5 años) del mismo modo que para SG, obteniéndose los siguientes valores:

- SLP a los 12 fue del 100%.
- SLP a 24 meses fue del 96%.
- SLP a los 60 meses adquirió un valor del 82%.
- SLP a los 120 meses fue del 64%.

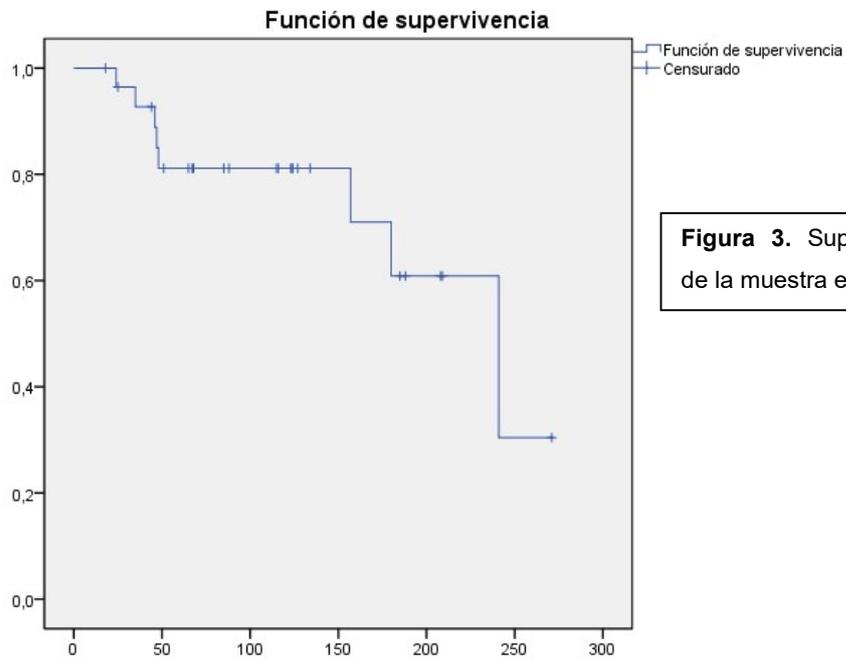


Figura 3. Supervivencia global de la muestra estudiada.

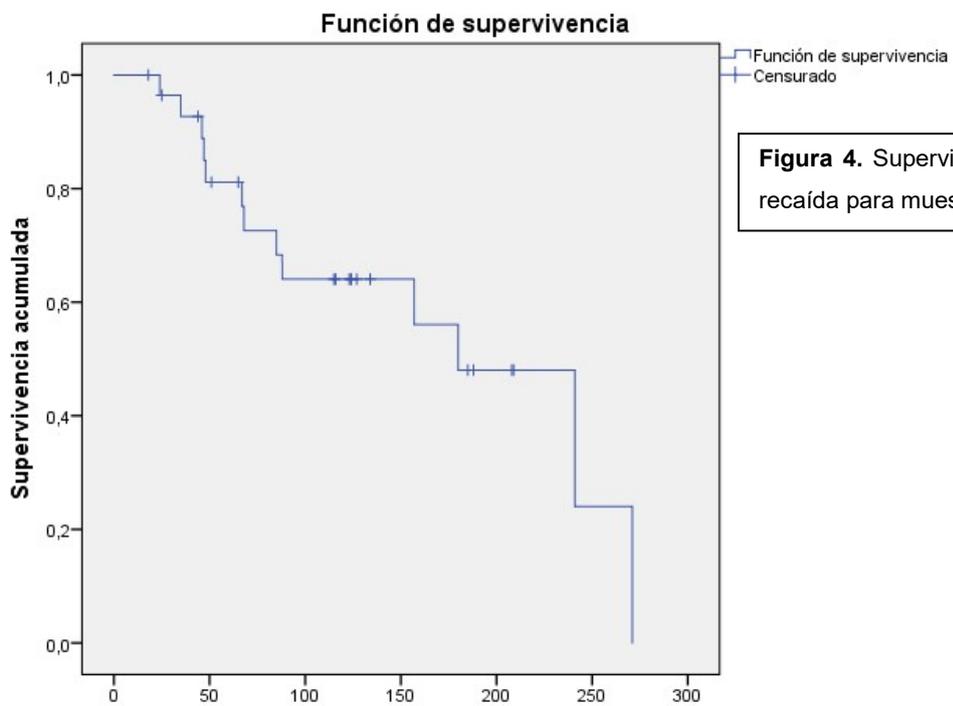


Figura 4. Supervivencia libre de recaída para muestra estudiada.

Estudiamos 2 grupos (uno de recaída precoz y otro de recaída tardía-refractariedad) no existiendo diferencias significativas. También analizamos sólo recaídas frente a aquellos pacientes con refractariedad primaria evidenciándose tanto a nivel de SG como SLP una ventaja significativa en los pacientes en recaída.

En el análisis de pacientes sometidos a trasplante en recaída frente aquellos que son sometidos a trasplante en refractariedad primaria a quimioterapia, se observó que 23 (79,31%) pacientes llegaron a trasplante en recaída y 6 (20,69%) en refractariedad primaria.

Para el grupo en recaída se estimó una media de supervivencia de 191,252 meses (límite inferior de 148,536 meses y límite superior de 233,969 meses), con una mediana de 241 meses (límite inferior 151,679 meses y límite superior de 330,321 meses). En el caso del grupo en refractariedad primaria, se estimó una media de supervivencia de 68 meses (límite inferior de 41,097 meses y límite superior de 94,903 meses), con una mediana de 67 meses (límite inferior de 21,911 meses y límite superior de 112,089 meses).

Se realizó un contraste de hipótesis estableciendo como hipótesis alternativa la existencia de una diferencia en la supervivencia entre ambos grupos, siendo superior para el grupo recaída. Se obtuvieron los siguientes resultados:

	Chi-cuadrado	Significación (Sg)
Log-Rank	7,732	0,005
Breslow	6,818	0,009
Tarone-Ware	7,325	0,007

Tabla 7. Contraste de hipótesis en primer estudio comparativo.

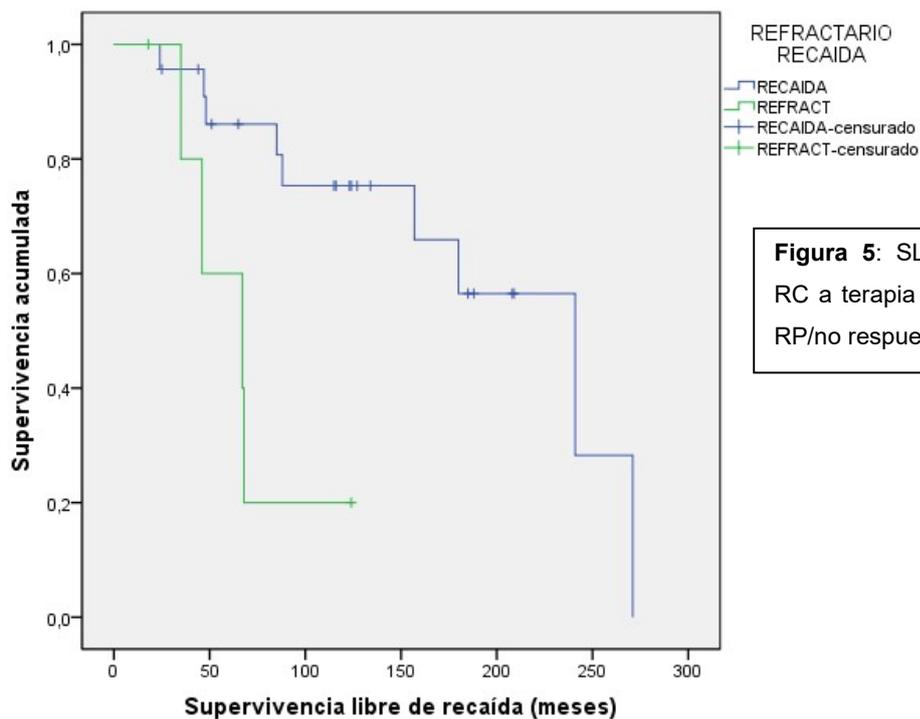


Figura 5: SLP para grupo con RC a terapia ABVD y grupo con RP/no respuesta para ABVD.

Así mismo, valoramos la situación de respuesta a tratamiento de rescate previo a la realización del trasplante, objetivándose diferencias en el límite de la significación estadística tanto en SG y significativas para SLP entre aquellos

pacientes que iban con remisión completa al trasplante y aquellos que no habían conseguido dicha situación.

En este análisis de SG, para el grupo que va en RC tras tratamiento de rescate previo TASPE se estima una media de 273,364 meses (límite inferior de 234,799 y límite superior de 311,929), mientras que para el grupo que no llega a trasplante en RC la media toma un valor de 144,787 meses (límite inferior de 106,449 y límite superior de 183,125 meses). No se alcanza a estimar el valor de la mediana de supervivencia para el grupo que alcanza RC. Para el grupo de pacientes en RP se objetiva un valor de 183,125 meses (límite inferior de 109,139 meses y superior de 160,861 meses) como mediana de supervivencia. Al realizar el análisis de SLP se obtiene, para el grupo que alcanza condición de RC, una media de supervivencia de 252,455 meses (límite inferior de 217,797 meses y límite superior de 287,112 meses), en contraste con la media de 135,971 meses (límite inferior de 88,83 meses y límite superior 183,112 meses) obtenida para el grupo de pacientes que no alcanzan dicha condición. Nuevamente, la mediana de supervivencia es sólo estimable para el grupo de pacientes que acceden a trasplante sin obtener RC tras inmunoterapia, tomando un valor de 124 meses.

	SG		SLP	
	Chi-cuadrado	Sg	Chi-cuadrado	Sg
Log-Rank	3,533	0,060	4,114	0,043
Breslow	2,700	0,100	3,840	0,05
Tarone-Ware	3,127	0,077	4,009	0,045

Tabla 8: Contraste de hipótesis en segundo estudio comparativo.

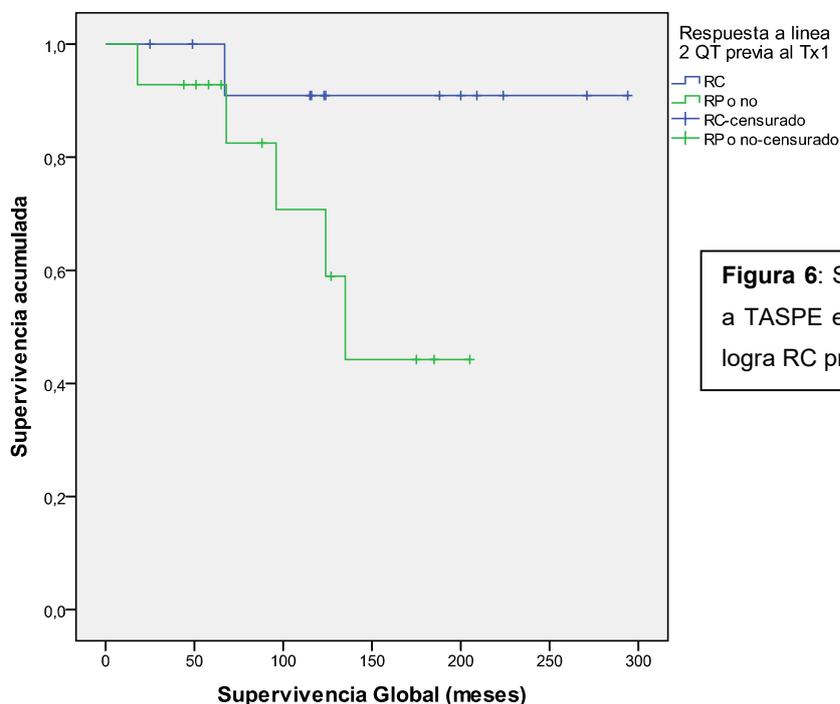


Figura 6: SG en grupo que llega a TASPE en RC y grupo que no logra RC previo TASPE.

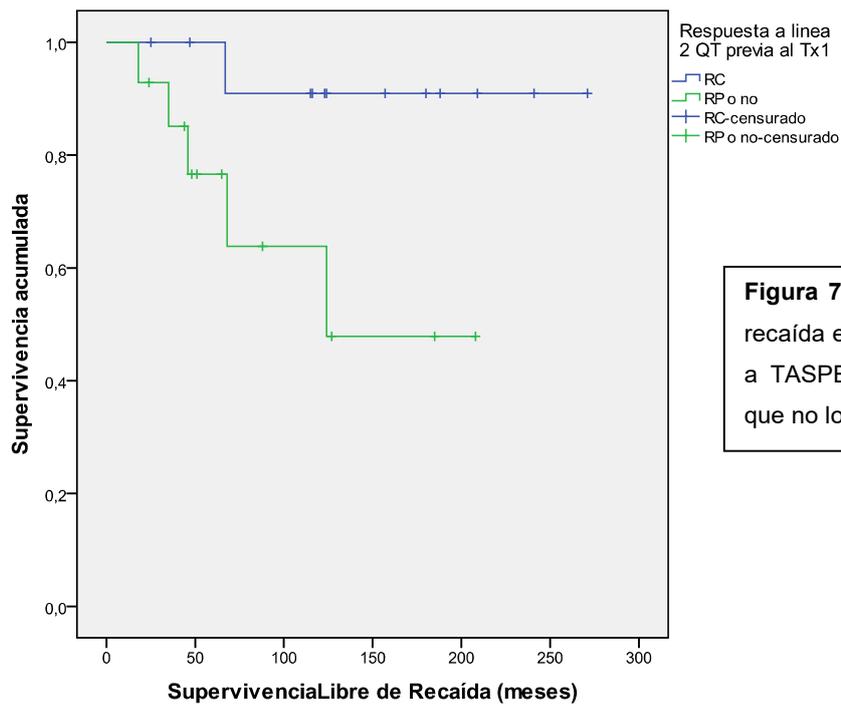


Figura 7: Supervivencia libre de recaída en población que accede a TASPE logrando RC y grupo que no logra RC previo TASPE.

DISCUSIÓN

La *SEER cancer statistics review en el linfoma de Hodgkin (LH)* destaca la existencia de dos picos de incidencia a los 20 y 60 años. En nuestros resultados que se limitan no al conjunto de enfermos de Hodgkin, sino solo a aquellos que van a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH) si bien mantenemos un primer pico de incidencia en los 20 años, el segundo pico, debido a los condicionantes de edad que supone el trasplante, que se adelanta la década de los 50 años.

En cuanto a la incidencia en sexos, en nuestra muestra existe una relación varón:mujer ligeramente superior al 1:1 (aproximadamente 1,2:1), que también parece coincidir con la literatura publicada.

La poca casuística de realización de TAPH debido a la favorable respuesta a las terapias de primera línea en este proceso, limita nuestro estudio que viene a valorar la realización en pacientes con LH refractario o en recaída (RR) del TAPH como terapia de intensificación, lo que viene a suponer en torno a 1 ó 2 pacientes al año en un centro de las características del nuestro que abarca un área de salud de unos 450.000 habitantes. Aun así el hecho de haber valorado un largo periodo de tiempo (más de 25 años) ha permitido obtener una serie no desdeñable de 29 pacientes, con las limitaciones que esto supone, pues

durante estos años han aparecido importantes avances terapéuticos en el campo de linfoma y más estrictamente el del LH con la aparición de tratamiento con anticuerpos monoclonales tipo Brentuximab (anti-CD30) y terapias inmunomoduladoras como los inhibidores del check-point (anti-PD1). Todo ello incide aún más en lo óptimo de nuestros resultados ya que estos progresos han favorecido en ocasiones, la no necesidad de la terapia de intensificación con TAPH para el LH.

Con todas estas limitaciones nuestros datos de supervivencia a 5 años concuerdan con lo revisado en la bibliografía, mostrando incluso cifras ligeramente superiores a las publicadas en otras revisiones tanto a nivel de SG como de SLP. Además, muchos de nuestros pacientes tienen un seguimiento prolongado en el tiempo, lo que permite valorar también la supervivencia a 10 años, que también se muestra superior a lo establecido en la bibliografía.

En el análisis de supervivencia libre de recaída separando los pacientes que fueron a TASPE en recaída y aquellos que fueron a TASPE en situación de refractariedad primaria, que supone un desarrollo de mayor quimiorresistencia, se puede observar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos subgrupos, coincidente con lo descrito por diversos autores, lo que nos permite afirmar que existe una diferencia en el pronóstico de estos pacientes tras TASPE, siendo esta diferencia desfavorable para el grupo en refractariedad primaria. Así mismo, es evidente que la refractariedad primaria a quimioterapia es un factor de mal pronóstico para los pacientes de Linfoma de Hodgkin sometidos a TASPE.

La importancia de la quimiosensibilidad también se demuestra en la diferencia de supervivencia objetivada entre pacientes con respuesta completa antes de trasplante y aquellos que no la consiguieran.

En cuanto al TAPH en nuestras manos se ha mostrado como una terapia segura con toxicidad asumible y sin mortalidad inmediata o tardía asociada al procedimiento, obteniendo injertos leucoplaquetares estables y prolongados y sin datos de aumento significativo de patologías cardíacas o tumorales a largo plazo de forma significativa como en algunos estudios se identifican.

CONCLUSIONES

Estamos ante un procedimiento seguro con resultados de respuesta de enfermedad y de supervivencia global muy favorables.

El TAPH en la situación de linfoma de Hodgkin en refractariedad o recaída tras una primera línea de tratamiento, con las limitaciones que tiene por edad y situación física de los pacientes candidatos a su realización, se mantiene como la dovela central entre los tratamientos de rescate a desarrollar en estos pacientes.

Parece fundamental teniendo en cuenta nuestros datos que tanto la existencia de quimiorresistencia primaria como el hecho de no obtener un grado de quimiosensibilidad importante tras tratamientos con inmunquimioterapia de segunda línea va a limitar la eficacia de la terapia de trasplante. Por tanto, sin una situación de al menos buena respuesta parcial previo al TAPH su eficacia parece limitarse mucho y nos veríamos abocados a otras alternativas terapéuticas más agresivas o novedosas en desarrollo, por otro lado, continuo.

1. Constans M, Sureda A, Terol MJ, Arranz R, Caballero MD, Iriondo A, et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol*. mayo de 2003;14(5):745-51.
2. Aster JC, Pozdnyakova O. Epidemiology, pathologic features, and diagnosis of classical Hodgkin lymphoma [Internet]. UpToDate. 2017 [citado 17 de abril de 2018]. Disponible vía WEB
3. Ferrer S, García Sanz R, Jarque I, Moraleda JM, Ramila E, Rubio A, et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (GELTAMO) [Internet]. 2013 [citado 17 de abril de 2018]. 9-56 p. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_528_Tratamiento_LH.pdf
4. Craig. Hematopoietic cell transplantation in classical Hodgkin lymphoma [Internet]. UpToDate. 2018 [citado 17 de abril de 2018]. Disponible vía WEB
5. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, Forrest DL, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood*. 15 de agosto de 2005;106(4):1473-8.
6. Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts [Internet]. National Cancer Institute. [citado 17 de abril de 2018]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
7. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 11 de noviembre de 2010;116(19):3724-34.
8. Ansell SM. Induction Therapy for Advanced-stage Hodgkin Lymphoma: Late Intensification (ABVD Chemotherapy Followed by High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant Only for Those Who Relapse). *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1 de febrero de 2014;28(1):75-86.

9. LaCasce AS, Ng AK. Initial evaluation and diagnosis of classical Hodgkin lymphoma in adults [Internet]. UpToDate. 2017 [citado 17 de abril de 2018]. Disponible vía WEB
10. Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf [Internet]. [citado 17 de abril de 2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
11. Sureda A, Domingo-Domènech E. Linfoma de Hodgkin. En: Manual de Trasplante Hematopoyético (Enric Carreras). 5ª edición. Barcelona: Antares; 2016. p. 211-20.
12. Myers RM, Hill BT, Shaw BE, Kim S, Millard HR, Battiwalla M, et al. Long-term outcomes among 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for Hodgkin and diffuse large b-cell lymphoma: Long-Term Outcomes After Auto-HCT. *Cancer*. 15 de febrero de 2018;124(4):816-25.
13. Ng AK, LaCasce AS. Overview of the approach to the adult survivor of classical Hodgkin lymphoma [Internet]. UpToDate. 2017 [citado 17 de abril de 2018]. Disponible vía WEB
14. Canellos GP. Overview of the treatment of classical Hodgkin lymphoma in adults [Internet]. UpToDate. 2016 [citado 17 de abril de 2018]. Disponible vía WEB
15. Moraleda JM., Sureda A. Linfoma de Hodgkin. En: Pregrado de hematología 4Ed. Madrid: Luzán5; 2017. P.363-82
16. Popat U, Hosing C, Saliba RM, Anderlini P, Besien K van, Przepiorka D, et al. Prognostic factors for disease progression after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*. mayo de 2004;33(10):1015-23.
17. Evens AM, Antillón M, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC-H. Racial disparities in Hodgkin's lymphoma: a comprehensive population-based analysis. *Ann Oncol*. 1 de agosto de 2012;23(8):2128-37.
18. Eichenauer DA, Engert A. The evolving role of targeted drugs in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Expert Review of Hematology*. 2 de septiembre de 2017;10(9):775-82.