

Resultados y características del trasplante autólogo de progenitores en Linfoma No Hodgkin B difuso de células grandes en recidiva o refractariedad



FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

AUTOR: MARÍA DEL PILAR NIETO CANTALAPIEDRA

TUTOR: DRA. ESTHER FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. HURH. VALLADOLID

ÍNDICE

- 1- Resumen y palabras clave**
- 2- Introducción**
 - 2.1 Epidemiología
 - 2.2 Etiopatogenia y factores de riesgo
 - 2.3 Clínica
 - 2.4 Diagnóstico
 - 2.5 Pronóstico
 - 2.6 Tratamiento
- 3- Material y métodos**
- 4- Resultados**
- 5- Discusión**
- 6- Conclusión**
- 7- Agradecimientos**
- 8- Bibliografía**

RESUMEN

El linfoma difuso de células B grandes es el Linfoma No Hodgkin más frecuente y agresivo en adultos. Con la terapia de primera línea con R-CHOP se consigue una supervivencia a largo plazo de 60-70%. Un 30-40% de los pacientes con LDGBG recaen o son refractarios al tratamiento de primera línea. Se les valora para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y en caso de ser aptos se administra quimioterapia de rescate y en aquellos casos quimiosensibles se realiza quimioterapia mieloablativa seguida del TAPH. Aproximadamente el 50% de los pacientes responden a la quimioterapia de rescate y por lo tanto pueden someterse al TAPH. El TAPH presenta una tasa de curación global del 25-30%. Para aquellos pacientes no candidatos al TAPH o en recaída o refractariedad tras el TAPH, hasta hace poco han sido tratados con intenciones paliativas. La aparición de nuevas terapias como la CAR-T, según los estudios publicados, parece ser una alternativa eficaz y segura para estos pacientes.

En este estudio retrospectivo, se han seleccionado 33 pacientes con LDGBG R/R tratados mediante TAPH entre los años 2007 y 2022 en el HURH y en el HCUV, para estudiar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión tras el TAPH mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y hacer una comparación entre los pacientes con recaída precoz (POD12) vs tardía (no POD12).

Los resultados obtenidos muestran unos resultados favorables, con supervivencias globales y libres de progresión a largo plazo superiores al 70%. Por otra parte, los pacientes POD12 presentan peores resultados frente a los pacientes no POD12, aunque de manera no significativa. En definitiva, los resultados señalan que el TAPH sigue siendo una opción eficaz y segura frente a las nuevas terapias.

Palabras clave: Linfoma No Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes, R-CHOP, CAR-T, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, supervivencia global, supervivencia libre de progresión.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un conjunto de neoplasias hematológicas sólidas caracterizadas por la proliferación de tejido linfoide extramedular.

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son los más frecuentes y entre estos el más frecuente y agresivo en adultos es el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), que supone el 30% del total de los LNH y hasta el 80% de los linfomas agresivos.

Según la clasificación de la OMS, se define como una neoplasia linfoide de fenotipo B compuesta por células de tamaño grande que infiltra de forma difusa el tejido. Es un linfoma heterogéneo, no solo desde el punto de vista clínico, sino también en cuanto a su origen celular y características moleculares.[1]

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres. Ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer tanto en hombres como en mujeres. Supone la novena causa de muerte por cáncer en ambos sexos, representando un 3% del total de muertes por cáncer. Gracias a la mayor eficacia de los nuevos tratamientos, se ha visto una disminución de la mortalidad por este tumor a un ritmo de un 3% menos de mortalidad anual.[2,3]

1.2 ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

En la mayoría de los pacientes, no hay una causa conocida e identificable y los estudios epidemiológicos respaldan una causa compleja y multifactorial de LDCBG. Su principal

factor de riesgo es la edad. El 50% de los pacientes son mayores de 60 años y el 30% mayores de 75 años. Aunque la mayoría de los pacientes no presentan antecedentes de linfoma, el LDCBG puede surgir como una transformación de un linfoma de células B de bajo grado subyacente, como la leucemia linfoide crónica, el linfoma de la zona marginal, el linfoma folicular o incluso un linfoma de Hodgkin fundamentalmente de predominio linfocítico[4,5]. Se ha relacionado con estados de disfunción inmunológica previa, tanto congénita como adquirida. Es el linfoma más frecuente asociado a la infección por VIH. También se ha asociado a infecciones por HTLV-I, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis C, *Borrelia burgdorferi*, o a enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y crioglobulinemia mixta. Otros factores de riesgo son la presencia de antecedentes familiares de linfoma y la alta masa corporal en adultos jóvenes. [3,6]

Todas estas situaciones favorecen la acumulación de alteraciones en el ADN y la activación de protooncogenes o inactivación de genes supresores de tumores.

Increased Risk	Family history; genetic susceptibility loci (TNF/LTA; 6p25.3; 6p21.33; 2p23.3; 8q24-21) Viruses: EBV, HIV, HHV8, hepatitis B, hepatitis C Solid-organ transplantation B-cell-activating autoimmune disorders (SLE, Sjögren's syndrome, celiac disease) Immunodeficiency Increased body-mass index (in young adults) Agricultural pesticides Ionizing radiation
Decreased Risk	Allergies (including hay fever) Blood transfusion Alcohol consumption Vegetable consumption Sun exposure
No Significant Effect	Type 2 diabetes

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de LDCBG. Fuente: Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021;384:842-58.

1.3 CLÍNICA

Lo más habitual es el debut con adenomegalias. Sin embargo, no es rara la participación extraganglionar siendo las localizaciones más frecuentes el tubo digestivo y el cavum. Los síntomas B se presentan en el 30 % de los enfermos. El curso de la enfermedad es agresivo.[7]

1.4 DIAGNÓSTICO

El método de elección es la biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto. En caso de no poder realizar una biopsia escisional/incisional se

recurrirá a la biopsia con aguja gruesa (BAG). La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) no debe utilizarse como único medio para el diagnóstico inicial de un paciente con adenopatías de posible origen neoplásico linfoide. No obstante, en algunos casos, puede ser suficiente para establecer un diagnóstico de recidiva.[1]

Morfológicamente, el LDCBG se caracteriza por una infiltración difusa de células de tamaño mediano a grande con nucleolos grandes y abundante citoplasma, que alteran y borran la arquitectura subyacente del ganglio linfático afectado. Las células suelen expresar antígenos pan-B, incluidos CD19, CD20, CD22, CD79a y CD45. La mayoría de las células también expresan inmunoglobulina de superficie (IG). Aproximadamente el 14% de los casos expresan CD30, lo que puede indicar un pronóstico favorable.[5]

Además de las características morfológicas, para obtener una caracterización adecuada del linfoma se requieren técnicas especiales, como inmunohistoquímica (IHQ), citometría de flujo (CFM), FISH y otros test moleculares. La clasificación actualizada de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en base a los resultados obtenidos con estas técnicas, ha perfeccionado la categorización de los LDCBG. El subtipo más común es el LDCBG NOS (*"not otherwise specified"*).

Según el fenotipo de la célula de origen (COO), se han definido dos subtipos distintos de LDCBG NOS: el subtipo de células B del centro germinal (GCB) y el subtipo de células B activadas (ABC). Un 10-15% de los casos son inclasificables. Actualmente se clasifica en dos subtipos:

- 1- LDCBG GCB.
- 2- LDCBG no GCB. Incluye el subtipo ABC y los casos inclasificables.

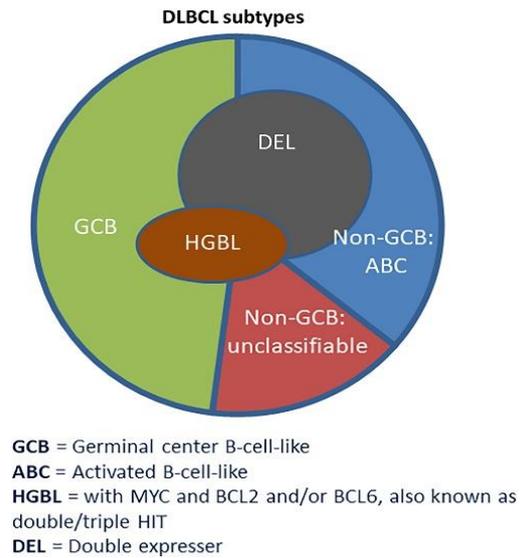
El subtipo ABC tiene una supervivencia libre de progresión a 3 años aproximadamente del 40 al 50 %, frente al 75 % en el subtipo GCB.

Por otra parte, de forma paralela a la clasificación anterior, gracias a estudios moleculares mediante FISH se han encontrado diferentes características moleculares con impacto pronóstico y terapéutico.

- Linfoma de doble expresión (DEL): Sobreexpresión del oncogen c-MYC y BCL2. Estos representan 1/3 de los LDCBG de novo y un 50% de las recaídas/refractarios.
- Linfoma de células B de alto grado/ linfomas de doble impacto o linfomas de triple afectación (DH/THL): Sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6. Los DH/THL representan entre el 6 % y el 14 % de los pacientes con LDCBG.

Los DEL se asocian con mayor frecuencia dentro del subtipo ABC, mientras que los DH/THL tienden a ocurrir dentro del subtipo GCB.[5,8]

Figura 1. Subtipos de LDCBG NOS. Fuente: Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Yang Liu, Stefan Klaus Barta.



Los estudios con IHC para estudiar el subtipo según la célula de origen y los estudios con FISH para estudiar las características moleculares, deberían realizarse tanto en el momento del diagnóstico como en la recurrencia, ya que conllevan implicaciones pronósticas y terapéuticas.[5]

A todos los pacientes se les debe realizar una historia clínica completa, detallando la presencia o ausencia de síntomas y el estado funcional (performance status según el Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]). La exploración física debe estar orientada a la búsqueda de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, masas abdominales y afectación cutánea, así como cualquier dato relevante. Se debe solicitar una analítica de sangre con parámetros celulares y bioquímicos completos que incluyan LDH, beta 2 microglobulina, ácido úrico, calcio, albúmina, electroforesis de proteínas, niveles de inmunoglobulinas e inmunofijación. También se solicitarán serologías para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC). Tanto para la valoración inicial del estudio de extensión como para la detección de recaídas, el FDG-PET/TAC ha reemplazado a la TAC. La evaluación de la estadificación y la respuesta debe realizarse de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor. [1]

1.5 PRONÓSTICO

El LDCGB es potencialmente curable, particularmente cuando se diagnostica en un estadio temprano.

El pronóstico, como ya hemos ido comentando, depende de múltiple factores clínicos, morfológicos, moleculares e inmunohistoquímicos. La clasificación pronóstica más reconocida a nivel mundial es el Índice Pronóstico Internacional (IPI) desarrollada por “*El proyecto internacional de factores pronósticos para linfoma no Hodgkin*” publicado en 1993 y que aún permanece vigente. Es una estratificación basada en parámetros clínicos y bioquímicos fácilmente al alcance de toda evaluación clínica inicial. Inicialmente se tuvieron en cuenta cinco factores pronósticos: edad, estadio según la clasificación de Ann Arbor, niveles de LDH, estado clínico general (ECOG), y la afectación extranodal. Este índice permite clasificar a los pacientes en riesgo bajo, bajo-intermedio, alto-intermedio y alto. Con la aparición del rituximab, se propuso el IPI post-rituximab (R-IPI) que evalúa a pacientes tratados con rituximab a través de tres variables: estadio Ann Arbor, nivel de LDH y el estado clínico general determinado (ECOG). También hay un IPI ajustado a la edad para pacientes mayores de 60 años. Más recientemente, diferentes grupos han propuesto cambios en el IPI con el fin de obtener mayor precisión a la hora de valorar el pronóstico teniendo en cuenta nuevas variables, como el NCCN-IPI y el GELTAMO-IPI. [1,5]

1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento se determina según el estadio (clasificación Ann-Arbour) y la presencia de factores de riesgo (IPI). La combinación del CHOP (ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina – prednisona) con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) se considera actualmente el tratamiento estándar del LDCBG, con el que se consigue globalmente una supervivencia a largo plazo del 60-70%. [1]

ENFERMEDAD LIMITADA. Estadios I-II

Aproximadamente 30% de los pacientes presentan enfermedad en estadio limitado al diagnóstico. Dentro de este estadio se diferencian tres categorías en función del tamaño de las masas y de la presencia de factores de riesgo (IPI: LDH elevada, edad mayor de 60 años, PS mayor de 2 y presencia de síntomas B).

- 1- Estadio I-II no voluminoso (la masa de mayor tamaño es menor de 7.5cm) y sin factores de riesgo (IPI=0). Se recomienda tratamiento con cuatro ciclos de R-CHOP. En estos pacientes ni el uso de RT locorregional ni la adición de dos ciclos suplementarios de R-CHOP ha demostrado beneficio.
- 2- Estadio I-II no voluminosos con factores de riesgo (IPI ≥1). El tratamiento consiste en cuatro ciclos de R-CHOP. Tras el tercer ciclo se debe evaluar

mediante PET-TAC la presencia o no de remisión completa. En caso de remisión parcial, definida como regresión del tumor superior al 50% pero con un PET-TAC positivo, se añaden dos ciclos de R-CHOP seguido de RT locorregional de forma ocasional.

- 3- Estadio I-II voluminoso (masa bulky mayor de 7,5 cm). Se pauta seis ciclos de R-CHOP junto generalmente RT sobre la zona bulky. [2,9]

ENFERMEDAD AVANZADA. Estadios III-IV

La mayoría de los pacientes (70%) debutan en estadios ya avanzados. El tratamiento estándar en este grupo consiste en seis ciclos de R-CHOP. Tras el tercer ciclo se debe hacer un PET-TC para valorar la respuesta al tratamiento. Se considera que hay una respuesta favorable si se objetiva una reducción de más del 50% de la masa tumoral y se completarán los seis ciclos. Una reducción inferior al 50% se considera directamente enfermedad refractaria y debe plantearse tratamiento de segunda línea.

En varios ensayos clínicos se han empleado un régimen de dosis intensiva de rituximab combinado con doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona (R-ACVBP) pero los efectos tóxicos limitaron su uso a pacientes menores de 60 años con IPI desfavorable.

En estadios avanzados no se recomienda el empleo de RT de consolidación tras la quimioterapia. En caso de presentar enfermedad residual en el PET-TC se puede plantear la RT junto con terapia sistémica adicional.

Actualmente, se está avanzando en la búsqueda de terapias dirigidas en función de las características moleculares del linfoma. Varios ensayos aleatorios de gran tamaño han evaluado la adición de nuevos agentes a R-CHOP, como ibutrinib, bortezomib y lenalidomida. Aún así, a día de hoy R-CHOP ha prevalecido como el estándar de atención para el LDCBG, independientemente del perfil inmunohistoquímico o subtipo molecular. La aparición de nuevos anticuerpos frente a CD79b (polatuzumab) podría cambiar este panorama. [2,10]

Aproximadamente entre el 20 y el 25 % de los pacientes no son candidatos para el tratamiento con R-CHOP debido a una mala condición física relacionada con la edad o comorbilidades de base. Para estos pacientes, se pueden utilizar versiones de dosis reducidas de R-CHOP, como R-mini-CHOP, con intención curativa. Dentro de este perfil de pacientes, siempre debemos valorar la función cardíaca, ya que fármacos como la doxorubicina son muy cardiotóxicos y se deberían sustituir por otros como gemcitabina o etopósido en aquellos pacientes con función ventricular disminuida. [8]

RECAÍDA O ENFERMEDAD REFRACTARIA.

Entre un 30-40% de los LDCBG recaen o son refractarios al tratamiento. Se considera recaída tardía a aquellos casos que recaen pasados los 12 meses desde el final del tratamiento (POD12), y recaída precoz antes de los 12 meses (no POD12). Se considera enfermedad refractaria a aquellos casos en los que no se consigue una remisión completa tras el tratamiento óptimo de primera línea.

El tratamiento de segunda línea de elección es la quimioterapia de rescate seguida del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), con el objeto de actuar como intensificación de dosis de QT y hacer desaparecer la posibilidad de existencia de enfermedad residual no medible con potencial capacidad de recidiva.

La QT de rescate consiste en dos o tres ciclos de R-ESHAP (rituximab, etopósido, citarabina, cisplatino y metilprednisolona). Posteriormente se debe comprobar que el paciente es quimiosensible mediante PET-TAC. En pacientes quimiosensibles (respuesta completa o parcial tras QT), con adecuado estado funcional y edad menor de 65-70 años (la edad avanzada no es una contraindicación absoluta para el TAPH y debería considerarse principalmente la edad fisiológica en vez de la cronológica) se realizará acondicionamiento mieloablativo con QT a alta dosis generalmente tipo BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán) y posteriormente se realizará el TAPH.

Aproximadamente el 50% de los pacientes responden a la quimioterapia de rescate y por lo tanto pueden someterse al TAPH. El TAPH presenta una tasa de curación global del 25-30%.

Los pacientes de edad avanzada, comorbilidades importantes, resistentes a la quimioterapia de rescate o que presentan una recaída tras un primer TAPH, se consideran no candidatos a TAPH. En estos casos se plantea tratamiento paliativo, mediante ciclos de quimioterapia como R-GEMOX (rituximab, gemcitabina y oxaliplatino). Sin embargo, la disponibilidad de nuevos agentes, incluida la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), ha proporcionado alternativas con el potencial de un control duradero de la enfermedad y una aparente ventaja de supervivencia, en comparación con la terapia convencional.

TERAPIA CAR-T

La terapia CAR-T consiste en introducir al paciente células T autólogas modificadas genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) que se dirige hacia el antígeno CD19 de las células B malignas. En nuestro medio se consideran candidatos a iniciar el tratamiento con terapia CAR-T aquellos pacientes mayores de 17 años, con buen estado clínico (ECOG) y diagnóstico histológico confirmado de LDCBG, que sean refractarios o se encuentren en situación de recidiva tras dos líneas previas de tratamiento sistémico y aquellos que tengan recidiva precoz (menos de 12 meses) tras la primera línea de tratamiento.[5]

La primera terapia con células CAR-T aprobada fue axicabtagene ciloleucel (axi-cel) en 2017. Posteriormente, en 2018 se aprobó tisagenlecleucel (tisa-cel) y en 2021, lisocabtagene maraleucel (liso-cel). La terapia CAR-T consiste en un proceso de varios pasos. Primero el paciente debe someterse a una leucaféresis y posteriormente esperar varias semanas hasta que se obtiene el producto. Esto supone un problema para pacientes con enfermedad sintomática o que progresa rápidamente. En estos casos se requiere de una terapia puente para controlar la enfermedad hasta que el producto de células CAR-T esté disponible para la infusión.[11]

Las reacciones adversas asociadas a la terapia CAR-T son el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a las células efectoras inmunitarias (ICANS).[12]

Se llevaron a cabo tres ensayos en fase II: ZUMA-1 (axi-cel), BELINDA (tisa-cel) y TRASCEND (liso-cel). Los tres estudiaron pacientes adultos con LBDCG R/R (refractario o en recaída). Los principales criterios de inclusión fueron similares, con la excepción de un límite de edad superior de 75 años en TRASCEND. Es importante destacar que ZUMA-1 no permitió la quimioterapia puente, pero permitió los corticosteroides para la estabilización de la enfermedad.[13]

Recientemente, tres ensayos de fase III han valorado la eficacia CART vs el tratamiento estándar en LBDCG R/R (POD12) de forma aleatorizada:

- El ensayo ZUMA-7, analizó la eficacia de axi-cel frente al tratamiento convencional de segunda línea siempre valorando el conjunto de pacientes sometidos a terapia estándar aunque no alcanzasen por falta de respuesta o de quimiosensibilidad la posibilidad de consolidación con TPH.
- El ensayo BELINDA analizó la eficacia de tisa-cel.
- El ensayo TRANSFORM la eficacia de liso-cel

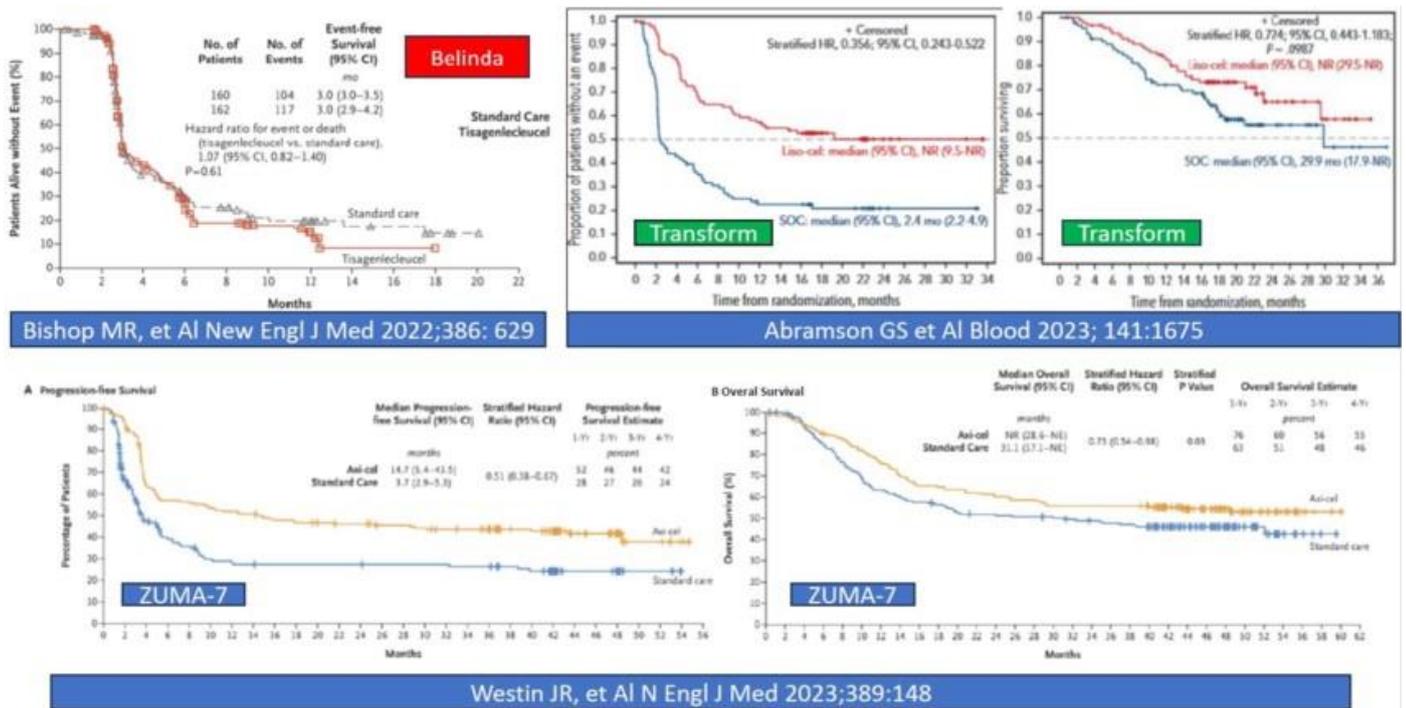


Figura 2. Resultados de SLP en ensayos comparativos CART vs terapia estándar en LNHBCG RR. Fuente: CAR-T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma. Testa U, Leone G, Pelosi E, Castelli G, Hohaus S.

Todos ellos incluyeron pacientes con LBDG refractarios a la terapia de primera línea o con recaída dentro de los 12 meses. La supervivencia global (SG) mejoró significativamente con CAR-T en comparación con el tratamiento estándar (SOC), HR 0.77, [intervalo de confianza del 95% (IC) 0.60-0.98, 865 pacientes, 3 ensayos] (figura 2). La terapia CAR-T se asoció con una tasa significativamente mejor de respuesta objetiva (ORR) y tasa de respuesta completa (CR), RR 1.55 [IC del 95% 1.12-2.13, 865 pacientes, 3 ensayos] y RR 1.49 [IC del 95% 1.09-2.05, 865 pacientes, 3 ensayos] respectivamente. La supervivencia libre de eventos (EFS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) mejoraron significativamente en comparación con SOC, HR 0.57 [IC del 95% 0.49-0.68, 865 pacientes, 3 ensayos] y HR 0.47 [IC del 95% 0.37-0.60, 543 pacientes, 2 ensayos] respectivamente. Es de destacar que en el caso del ensayo BELINDA no hubo diferencias significativas frente a la terapia estándar. [14–16]

En conclusión, la terapia con células CAR-T es una estrategia terapéutica novedosa y los ensayos descritos han demostrado su eficacia y seguridad. Se ha aprobado para su uso en la práctica clínica y según aumente la experiencia en su uso, se establecerán de forma más concreta sus indicaciones y protocolos.

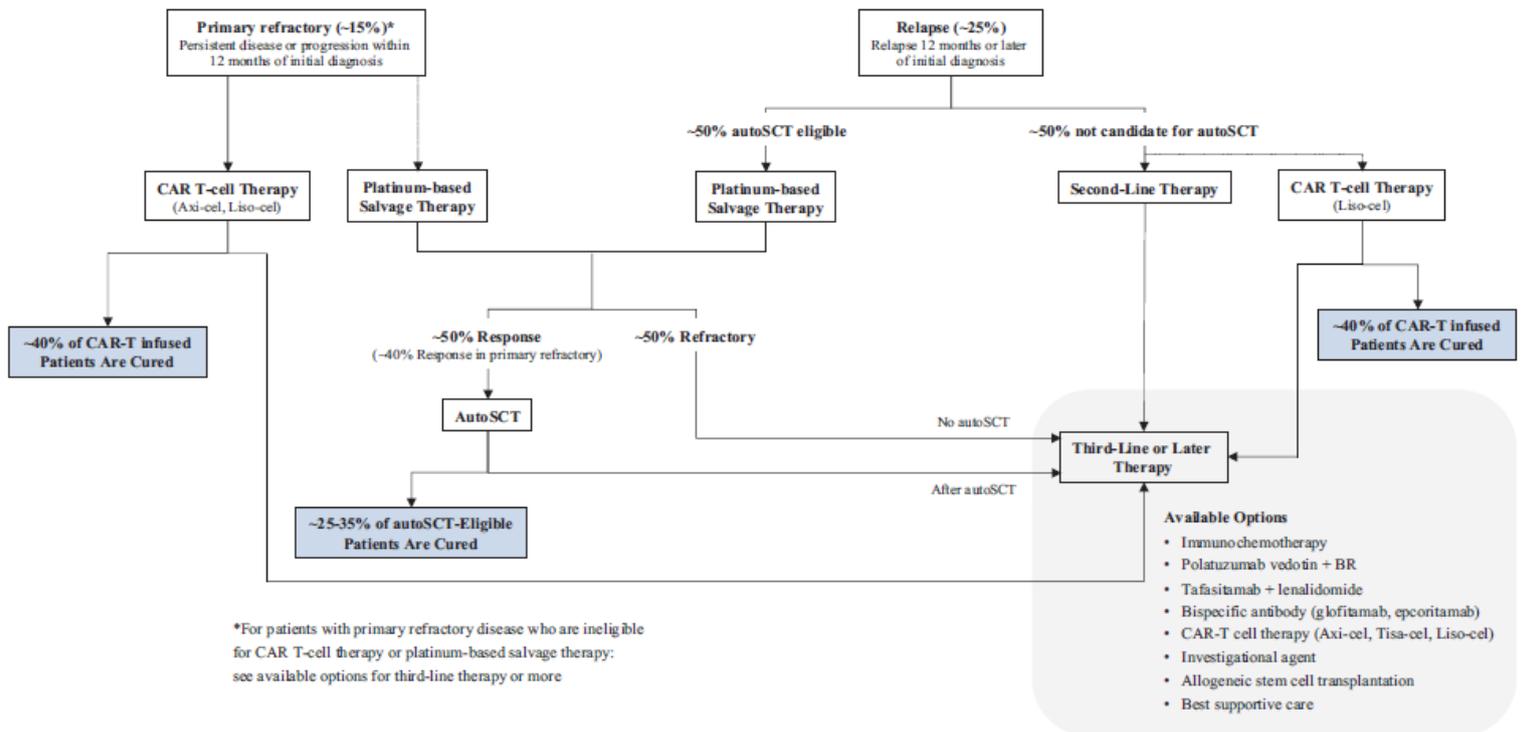


Figura 3. Situación actual de las posibilidades de tratamiento y resultados en LBDCG R/R
Fuente: Current development of chimeric antigen receptor T-cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. European Journal of Haematology. Yamauchi y Maruyama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los objetivos propuestos en este estudio retrospectivo fueron:

- Revisar el resultado del tratamiento del Linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes en recaída o refractariedad con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos durante los años 2007-2022 en el Hospital Universitario Río Hortega y Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- Analizar la supervivencia global total y libre de progresión.
- Analizar la tolerancia y la toxicidad asociada al trasplante.
- Analizar el tiempo de injerto leucocitario y plaquetar tras el trasplante.

- Valorar si existen diferencias según el tiempo de recaída (12 meses) desde el diagnóstico (POD12).

Los criterios de inclusión utilizados fueron: pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes R/R, tratados mediante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y con la infusión realizada de manera consecutiva entre los años 2007 y 2022. En cuanto a criterios de exclusión, se eliminó del estudio a aquellos pacientes con subtipos poco prevalentes dentro del LDCBG, como el linfoma cerebral primario, ya que se contaron como casos puntuales y tienen características clínicas y de tratamiento diferentes. Finalmente se seleccionaron 33 pacientes para el estudio.

Previo a la recogida de datos se realizó una revisión bibliográfica sobre el LDCBG en diversas bases de datos como *Uptodate*, *Pubmed*, *SciELO*, *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*, *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)* y *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Se presentó el informe del proyecto al Comité Ético de Investigación (CEI) del HURH y del HCUV. La confidencialidad sobre los datos de los pacientes quedaría asegurada según dicho informe, de modo que solo se utilizarían aquellos datos con interés patológico y/o estadístico.

Tras recibir el visto bueno por parte del CEI, se llevó a cabo la recopilación y revisión retrospectiva de las historias clínicas. Se utilizó el programa *IBM-SPSS statistics 29.0.1.0 (171)* para realizar la base de datos y los análisis estadísticos. Las variables recogidas fueron: estadio del linfoma, edad al diagnóstico y al trasplante, edad actual, fecha de recaída pretrasplante, recaída temprana o tardía (POD12), presencia de síntomas B, ECOG, tiempo de seguimiento, SLP, SG, tipo de quimioterapia de primera línea, tipo de quimioterapia de acondicionamiento, fecha de última consulta, exitus, variables referentes al trasplante (fecha de infusión, células recogidas), variables referentes a complicaciones postrasplante (mucositis, toxicidad gastrointestinal, toxicidad vesical, toxicidad hepática, toxicidad pulmonar, toxicidad SNC, neutropenia febril, infección de catéter, síndrome de oclusión sinusoidal y presencia rash cutáneo), respuesta parcial o completa al trasplante, variables referentes al injerto leucoplaquetario (fecha del injerto, necesidad de transfusiones) y días de ingreso. Se realizó un estudio estadístico mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y valoración estadística del nivel de significación con Log Rank (Mantel-Cox).

RESULTADOS

Analizamos 33 pacientes con diagnóstico de LBDCG. La edad media fue de 52,03 años y la mediana de 57 años (15-72). Había entre ellos 2 mayores de 70 años y 6 mayores de 65 años. 17 (51,5%) eran varones y 16 (48,5%) mujeres.

El esquema de tratamiento de primera línea pre-trasplante utilizado fue de quimioterapia tipo R-CHOP o similar. El tratamiento de segunda línea pre-trasplante fue quimioterapia tipo R-ESHAP en 28 pacientes y quimioterapia tipo R-IFE en 5.

Todos los pacientes recibieron inmunoterapia con anti-CD20 (Rituximab) previo al TAPH.

En relación a la respuesta a la quimioterapia previa al trasplante, 17 pacientes (51,5%) mostraron respuesta completa, 10 pacientes (30,3%) mostraron respuesta parcial y 6 (18,2%) fueron refractarios al tratamiento de primera línea.

El tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante utilizado fue tipo BEAM en todos los pacientes.

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

- Mucositis desarrollaron 31 pacientes (93,9%). Del total de pacientes, 14 (42,4%) tuvieron grado I, 7 pacientes (21,2%) tuvieron grado II, 4 pacientes (12%) tuvieron grado III y 5 pacientes (15,2%) tuvieron grado IV.
- Toxicidad gastrointestinal desarrollaron un total de 25 pacientes (75,7%). Del total de pacientes, 13 (39,4%) tuvieron un grado I de la OMS, 7 (21,2%) un grado II y 5 (15,2%) un grado III.
- Toxicidad hepática desarrollaron 2 pacientes (6%) todos con grado I de la OMS.
- Toxicidad SNC en 1 paciente grado I de la OMS
- Toxicidad vesical en 1 paciente grado I de la OMS
- Ninguno de los pacientes presentó toxicidad cardiaca, pulmonar, y renal.
- Ninguno de los pacientes tratados desarrolló datos de síndrome de obstrucción sinusoidal
- Rash medicamentoso presentaron 6 pacientes (18,2%) en la mayor parte en relación con citarabina.
- Fiebre presentaron 27 (81,8%) pacientes. Los días de fiebre mantenida se encuentran entre 1 día y 15 días. La media de días de fiebre mantenida fue de 3,46 y la mediana de 2 días (el 45,5% de los pacientes tuvo fiebre durante un

máximo de 48 horas). De los 27 que presentaron fiebre, en 10 pacientes (30,3%) hubo constatación microbiológica de la infección.

En cuanto al injerto leucocitario al alta, 32 pacientes (96,9%) lo alcanzaron, con una mediana de +11 días. En cuanto al injerto plaquetario (>20.000 plaquetas), todos lo alcanzaron, con una mediana de +13 días.

De los 33 pacientes seleccionados para el estudio han recaído 10 (30,3%) después del trasplante.

De los 33 pacientes, 26 (78,78%) siguen vivos y fallecieron 7 (21,2%). Todos ellos en recaída.

Dentro de los fallecidos en los 100 primeros días postrasplante no cabe señalar relación directa con el procedimiento. La tasa de mortalidad relacionada con el trasplante fue de 0%.

La media de supervivencia global (SG) del grupo completo al momento de finalizar el estudio fue de 149 meses (127-171 meses). La mediana de SG del grupo completo al momento de finalizar el estudio no fue alcanzada. El 75% de los pacientes permanecían vivos tras 132 meses.

Se realizó una estimación de SG a 12, 24, 60 y 120 meses (1, 2, 5 y 10 años) en función de las gráficas obtenidas, obteniéndose los siguientes datos:

SG 1 año	SG 2 años	SG 5 años	SG 10 años	Media SG (meses)	Mediana SG (meses)
100%	87,14%	87,14%	72,62%	149,2	—

Tabla 2. Supervivencia global.

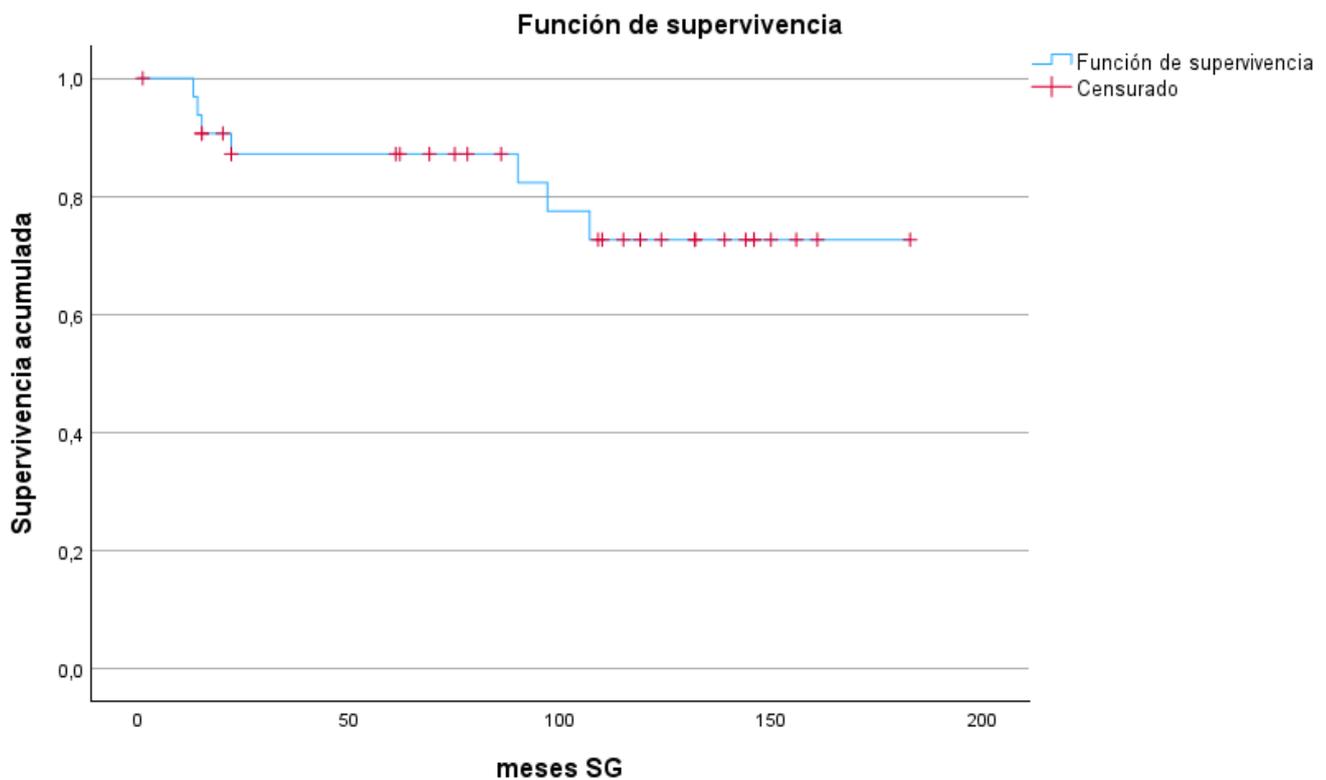


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier: supervivencia global.

La media de supervivencia libre de progresión (SLP) del grupo completo al momento de finalizar el estudio fue de 130 meses (103-157). Tampoco se alcanzó la mediana de SLP. El 75% de los enfermos permanecían vivos y sin recaer a los 24 meses.

Igualmente, se estimó la SLP a los 12, 24, 60 y 120 meses (1, 2 y 10 años) en función de las gráficas obtenidas, obteniéndose los siguientes datos:

SLP 1 año	SLP 2 años	SLP 5 años	SLP 10 años	Media SLP (meses)	Mediana SLP (meses)
84,38%	78,13%	71,33%	67,14	130,230	—

Tabla 3. Supervivencia libre de progresión.

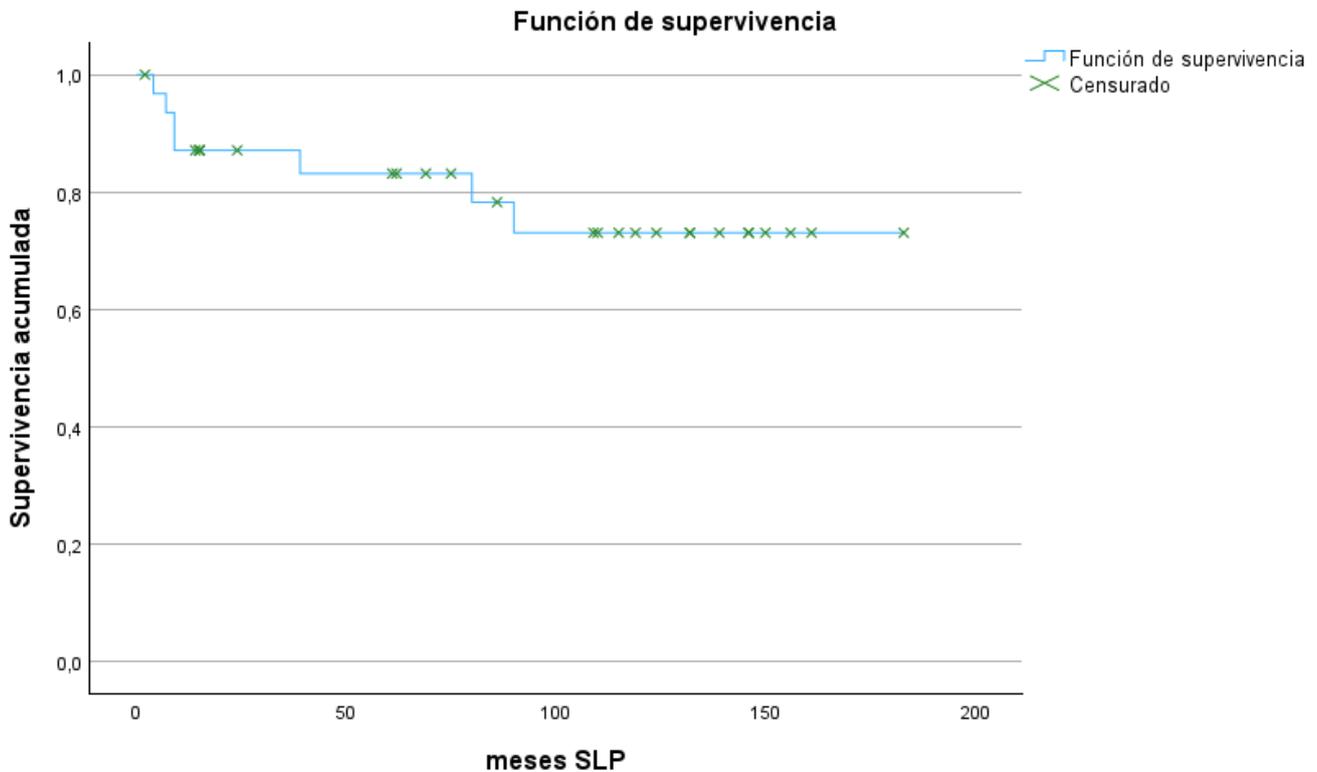


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier: supervivencia libre de progresión.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 97 meses (1-183).

Teniendo en cuenta lo publicado y la aparente relación entre la supervivencia post-trasplante y los tiempos de recaída precoces o tardíos tras diagnóstico (mayor o menor al año), analizamos los pacientes que fueron a trasplante con recaídas mayores o menores a 12 meses (POD12). En nuestro grupo y teniendo en cuenta que solo analizamos los pacientes quimiosensibles (aquellos que respondían a la terapia de rescate que según la bibliografía viene a suponer un 40-50%), no objetivamos diferencias estadísticamente significativas aunque sí una clara tendencia a una mayor supervivencia en pacientes con una recaída tardía frente a una recaída precoz. Con una SG a 5 años de 100% en pacientes no POD12 frente una SG a 5 años de 82,38% en los POD12. En cuanto la SLP a 5 años, los pacientes no POD12 presentan una SLP a 5 años de 88,9% frente a 65,22% en los POD12. En un seguimiento posterior y sin significación estadística (P: 0,091) a 10 años objetivamos una SG de 100% en pacientes no POD12 vs 63,37% en los POD12 y una SLP a 10 años en no POD12 de 88,89% vs 60,2% en los POD12 (P: 0,183).

	SG 5 años	SG 10 años	SLP 5 años	SLP 10 AÑOS
POD12	82,38%	63,37%	65,22%	60,2%
NO POD12	100%	100%	88,9%	88,89%

Tabla 4. POD12 vs no POD12

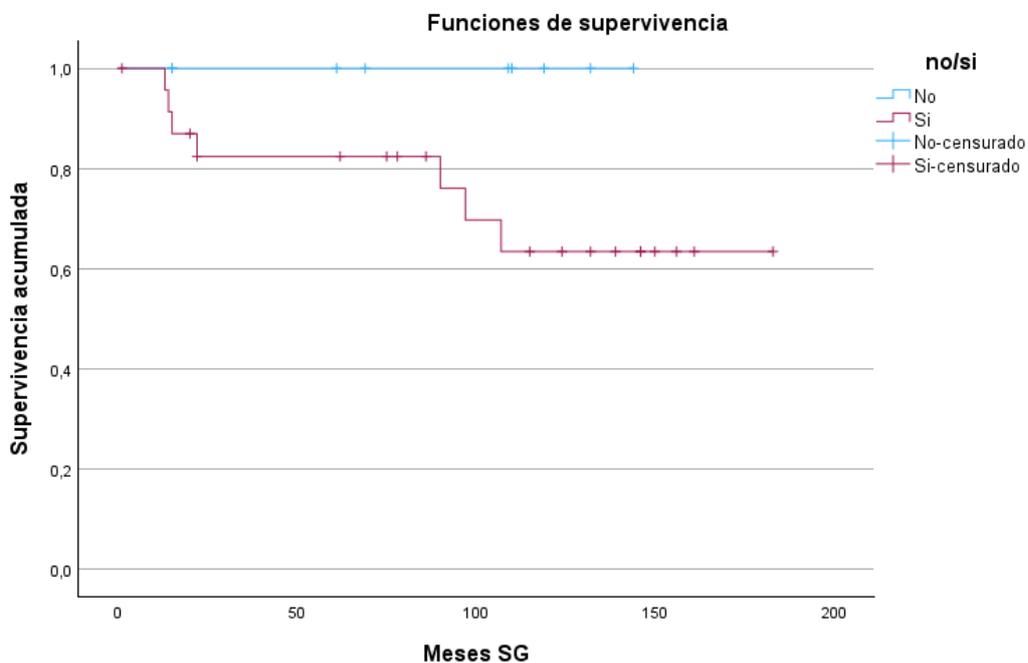


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier: Supervivencia global POD12 vs no POD12.

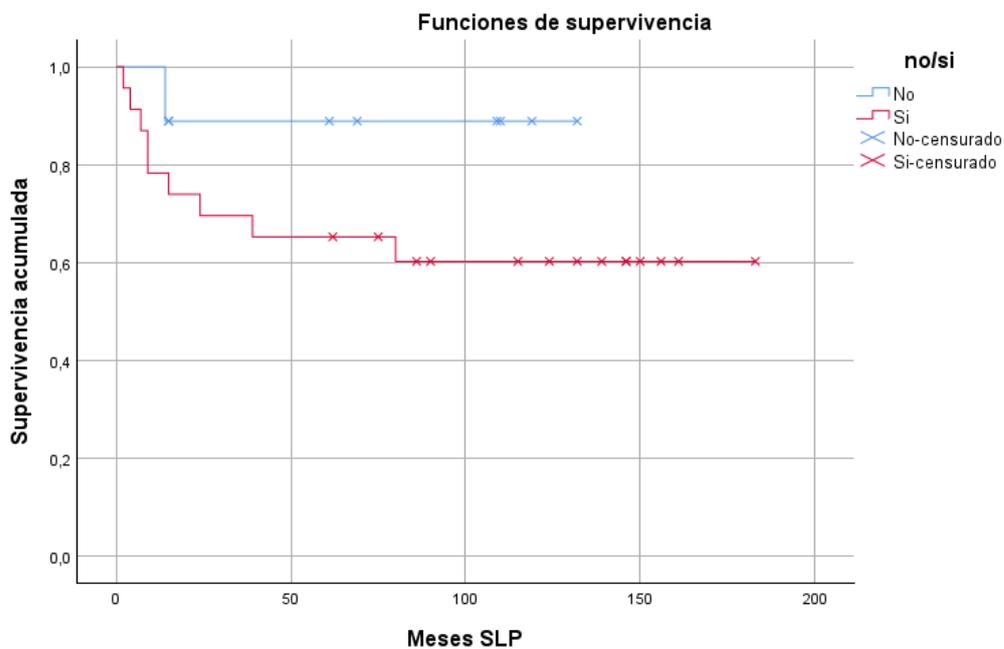


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier. Supervivencia libre de progresión POD12 vs no POD12.

DISCUSIÓN

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tras quimioterapia de rescate eficaz (demostrando quimiosensibilidad) en nuestro grupo, se establece como una alternativa de tratamiento en pacientes con LBDCG en recaída o refractariedad a la terapia de primera línea; con SLP que alcanza a largo plazo un 89% en recaídas tardías y hasta un 60% en recaídas precoces o refractariedad primaria (POD12).

En nuestra serie, no existen diferencias significativas. Si bien, parece existir una tendencia a mejores resultados en pacientes con recaídas tardías.

En nuestro estudio no hemos podido analizar aquellos pacientes que no respondían a tratamiento de rescate (quimiorresistentes), que en la mayoría de las series suponen en torno al 40-50%, para los cuales se debe plantear el uso de otras terapias alternativas.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican que el uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos como rescate en pacientes con LBDCG en recaída quimiosensible son más que aceptables, con supervivencias globales y libres de progresión a largo plazo superiores al 70%.

Existe un cierto grado de peores resultados en pacientes con recaída precoz o refractariedad (POD12), si bien de manera no significativa y con resultados de supervivencia tanto libre de progresión como global mejores de lo establecido en la literatura. Este hecho debería corroborarse con una serie más amplia, teniendo en cuenta lo limitado de nuestra muestra. Nuestros resultados señalan que la terapia de rescate con trasplante de progenitores en pacientes con linfoma de alto grado en recaída, independientemente que esta sea precoz o tardía, sigue siendo una opción válida frente a las nuevas terapias de reciente aparición (CAR-T).

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a la Dra. Fernández por acceder a tutorizar este trabajo y a todo el servicio de hematología del HURH, así como a la unidad de trasplante (UTMO) por el apoyo ofrecido.

También querría agradecer el acceso y los medios ofrecidos por el servicio de hematología del HCU de Valladolid y en especial a la Dra. Peñarrubia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de GELTAMO para Tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD) 2022 [Internet]. 2022; Available from: <https://geltamo.com/descargas/documentos-publicos/114-nueva-guia-para-el-tratamiento-del-lcgbd-20/file>
2. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Precision treatment of distinct molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma: ascribing treatment based on the molecular phenotype. *Clin Cancer Res* 2014;20:5182-93.
3. Linfomas no Hodgkin - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 2024 mar 6]; Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?showall=1&showall=1>
4. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87:146-71.
5. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology* 2019;94:604-16.
6. Quintero Sierra Y, Concepción Fernández Y, Hernández Padrón C, Romero González A, Pérez IM, Lam RM, et al. Caracterización de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet] 2020 [citado 2024 mar 6];36. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892020000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Real Academia Nacional de Medicina de España, Fernández-Rañada-de-la-Gándara JM. Diffuse large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *an. ranm* 2020;137:27-34.
8. Laurie H. Sehn, M.D., M.P.H., and Gilles Salles, M.D., Ph.D. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 2021;
9. 009-Linfomas.pdf [Internet]. [citado 2024 mar 12]; Available from: <https://sah.org.ar/docs/2017/009-Linfomas.pdf>
10. Tilly H, Gomes Da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26:v116-25.
11. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood* 2022;139:2737-46.
12. Westin JR, Kersten MJ, Salles G, Abramson JS, Schuster SJ, Locke FL, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol* 2021;96:1295-312.
13. Comparing apples and oranges: The ZUMA-7, TRANSFORM and BELINDA trials - Bommier - 2022 - Hematological Oncology - Wiley Online Library [Internet]. [citado 2024 mar 27]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.3001>
14. Testa U, Leone G, Pelosi E, Castelli G, Hohaus S. CAR-T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2023;15:e2023066.

15. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2022;386:629-39.
16. Yamauchi N, Maruyama D. Current development of chimeric antigen receptor T-cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2024

RESULTADOS Y CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES EN LINFOMA NO HODGKIN B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES EN RECIDIVA O REFRACTARIEDAD



AUTOR: MARÍA DEL PILAR NIETO CANTALAPIEDRA
 TUTOR: DRA. ESTHER FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ
 SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. HURH. VALLADOLID



INTRODUCCIÓN

El LDCBG es el LNH más frecuente y agresivo. Con la terapia de primera línea con R-CHOP se consigue una supervivencia a largo plazo de 60-70%. Un 30-40% de los pacientes con LDCBG recaen o son refractarios a este tratamiento y se les valora para TAPH. Aproximadamente el 50% de los pacientes responden a la quimioterapia de rescate y por lo tanto pueden someterse al TAPH. El TAPH presenta una tasa de curación global del 25-30%. Para aquellos pacientes no candidatos al TAPH o en recaída o refractariedad, hasta hace poco han sido tratados con intenciones paliativas. La aparición de nuevas terapias como la CAR-T parece ser una alternativa eficaz y segura para estos pacientes.

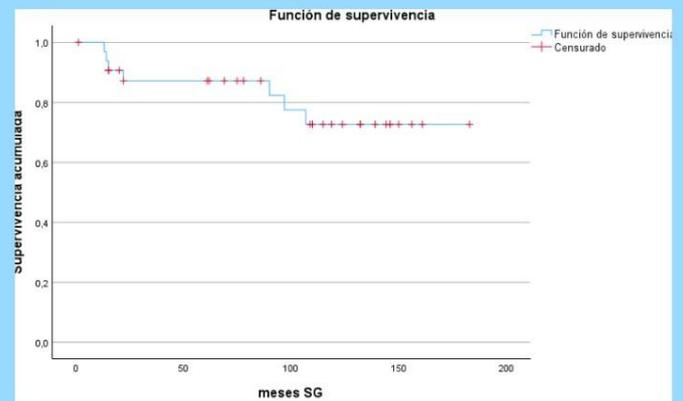
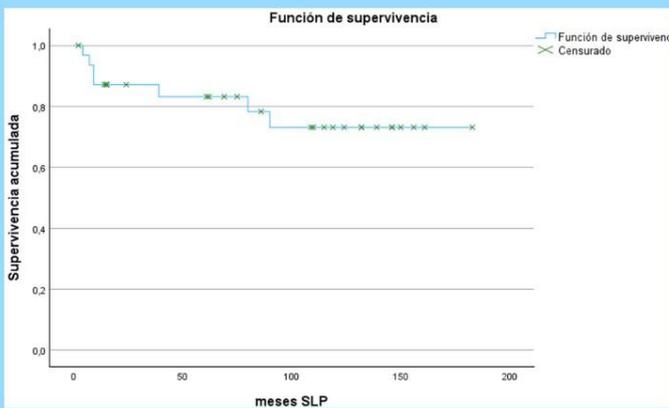
MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una recopilación y revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes del HCUV y HURH con LBDCG R/R tratados con TAPH durante 2007-2022. Se seleccionaron 33 pacientes para estudiar la SG y la SLP tras el TAPH y hacer una comparación entre los pacientes con recaída precoz (POD12) vs tardía (no POD12). Se realizó un estudio estadístico mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y valoración estadística del nivel de significación con Log Rank.

OBJETIVOS

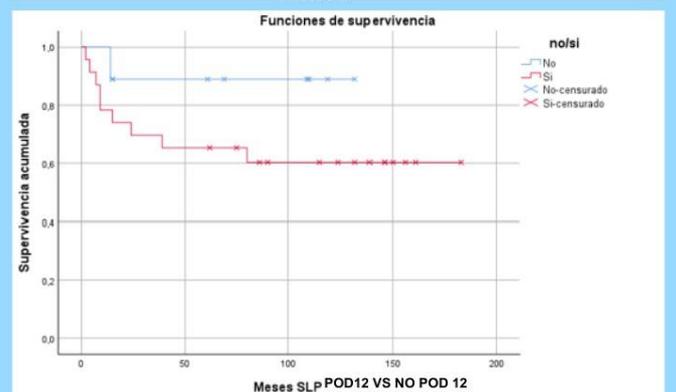
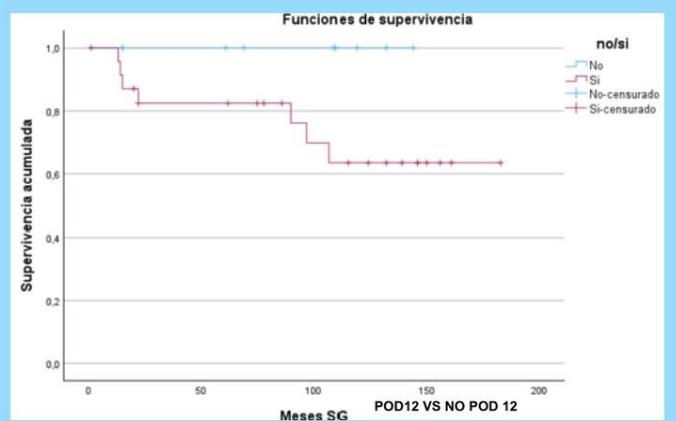
- Revisar el resultado del TAPH en el LDCBG en recaída o refractariedad durante 2007-2022 en el HURH y HCUV.
- Analizar la SG y SLP.
- Analizar la tolerancia y toxicidad asociada al trasplante.
- Analizar el tiempo de injerto leucocitario y plaquetar tras el trasplante.
- Valorar si existen diferencias según el tiempo de recaída (12 meses) desde el diagnóstico (POD12).

RESULTADOS



SG 1 año	SG 2 años	SG 5 años	SG 10 años	Media SG (meses)	Mediana SG (meses)
100%	87,14%	87,14%	72,62%	149,2	—

SLP 1 año	SLP 2 años	SLP 5 años	SLP 10 años	Media SLP (meses)	Mediana SLP (meses)
84,38%	78,13%	71,33%	67,14	130,230	—



	SG 5 años	SG 10 años	SLP 5 años	SLP 10 años
POD12	82,38%	63,37%	65,22%	60,2%
NO POD12	100%	100%	88,9%	88,89%

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos muestran unos resultados favorables, con supervivencias globales y libres de progresión a largo plazo superiores al 70%. Los pacientes POD12 presentan peores resultados frente a los pacientes no POD12, aunque de manera no significativa. En definitiva, los resultados señalan que el TAPH sigue siendo una opción eficaz y segura frente a las nuevas terapias.

BIBLIOGRAFÍA

Se adjunta en el QR.