



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**VALORACIÓN DE SUPERVIVENCIA EN TRATAMIENTO
DE RESCATE CON TRASPLANTE AUTÓLOGO EN
LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE**

AUTOR: CARMEN REDONDO GARCÍA

TUTOR: ALBERTO CANTALAPIEDRA DÍEZ
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA
H.U. RÍO HORTEGA
VALLADOLID

ABSTRACT

Introducción. Dentro del tratamiento del Linfoma no Hodgkin (LNH), el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se ha utilizado a modo de intensificación tras una quimioterapia de rescate. Las células madre del propio paciente, tras recibir un tratamiento de inmunquimioterapia que haya sido eficaz, provocan una aplasia medular para intentar eliminar rastros de enfermedad residual.

Material y métodos. Se ha realizado estudio retrospectivo en pacientes diagnosticados de LNH indolente en primera recidiva (folicular en su mayoría) que recibieron TAPH en las áreas hospitalarias HURH y HCU entre los años 2000-2019. Teniendo como objetivo valorar su eficacia como tratamiento de rescate, comparando los resultados de Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Progresión mediante el programa estadístico SPSS-IBM Statistics 26. Se ha comparado con datos de otros ensayos e investigaciones recopilados en la bibliografía, alcanzando valores de supervivencia similares a los reportados en ella. Se han valorado fundamentalmente los resultados en relación con aquellos enfermos de alto riesgo en la recidiva a primera línea de tratamiento con tiempos de recidiva menores de 24 meses (POD 24).

Resultados. Hemos seleccionado 30 pacientes con una edad media 53 años (31-69) de y una distribución por sexos Hombre/Mujer de 47/53, 25 estaban diagnosticados de linfoma folicular, 3 de linfoma marginal y 2 de linfoma linfoplasmocitoide. En su mayoría recibieron como terapia de rescate a altas dosis tipo ESHAP y en más del 60% con inclusión de rituximab. Al trasplante la mayoría habían obtenido remisión completa de su enfermedad. En el grupo de tratamiento con un seguimiento mediano de 108 y 88 meses respectivamente no se alcanzó mediana de SG o SLP ni en el grupo global ni en los subgrupos no existiendo diferencias significativas entre POD 24 frente a no POD 24 si bien si parecía objetivarse una tendencia a peor supervivencia en el grupo de recidiva precoz.

Conclusiones. Se objetiva una supervivencia tanto global como libre de enfermedad concordante con la literatura que confirma el excelente pronóstico asociado al uso de TAPH tras inmunquimioterapia de rescate en pacientes con LNH indolente en recidiva, sin objetivarse de forma significativa en nuestro grupo diferencias entre su uso en recidivas POD 24 frente a no POD24.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas indolentes son neoplasias hematológicas de curso lento que pueden afectar a las estirpes B, T y NK de la serie leucocitaria. Los linfomas de línea B son los más frecuentes en occidente. El linfoma folicular B (LF) representa en este conjunto de neoplasias la forma más frecuente de enfermedad linfomatosa siendo la segunda causa más frecuente de linfoma B (20%) en nuestro medio, tras el linfoma B difuso de células grandes, y la primera causa de forma indolente (70%) (1).

En nuestro estudio, centrado en los linfomas indolentes en recidiva, casi la totalidad de la muestra presento un diagnóstico de linfoma B folicular (LF), con varios casos restantes de linfoplasmocítico y marginal asociado a mucosa (MALT). Dada su prevalencia e importancia clínica nos centraremos más en este primer tipo de Linfoma no Hodgkin.

Desde los años cuarenta han aparecido clasificaciones que han ido variando según las nuevas técnicas del momento, la más reciente actualmente es la Clasificación de los tumores hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su 5ª edición de 2021 es una herramienta fundamental para categorizar los LNH según sus características celulares, histológicas y anatómicas (Tablas 1 y 2) (2).

Los linfomas foliculares (LF) son trastornos linfoproliferativos de la serie B, de bajo grado e indolentes. Se desarrollan tras la malignización de sus células germinales por distintas causas:

- Alteraciones genéticas. Mutaciones en los genes EZH2, CREBBP y/o KMT2D (modifican la cromatina); sobreexpresión de la proteína inhibidora de apoptosis BCL-2 por traslocación t(14;18), siendo esta última la más frecuente, favoreciendo la mitosis descontrolada de células cancerígenas.
- Perturbación en la función habitual de linfocitos T. Parece tener cierta relación con la alteración de ciertos genes (TNFRSF9, PMCH y ETV1) y la motilidad de dichas células.
- Un tipo concreto de LNH de bajo grado, el linfoma MALT, suele tener relación con diversas infecciones entre ellas a nivel gastrointestinal es relevante la infección de *H. pylori* (3).

WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
Tumour-like lesions with B-cell predominance	
Reactive B-cell-rich lymphoid proliferations that can mimic lymphoma	<i>Not previously included</i>
IgG4-related disease	<i>Not previously included</i>
Unicentric Castleman disease	<i>Not previously included</i>
Idiopathic multicentric Castleman disease	<i>Not previously included</i>
KSHV/HHV8-associated multicentric Castleman disease	Multicentric Castleman disease
Precursor B-cell neoplasms	
B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas	
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2): <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3): <i>KMT2A</i> -rearranged
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1): <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features	<i>Not previously included</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3): <i>TCF3-PBX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1): <i>IGH/IL3</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion	<i>Not previously included</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities	(Same)
Mature B-cell neoplasms	
Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations	
Monoclonal B-cell lymphocytosis	(Same)
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma	(Same)
(Entity deleted)	B-cell prolymphocytic leukaemia
Splenic B-cell lymphomas and leukaemias	
Hairy cell leukaemia	(Same)
Splenic marginal zone lymphoma	(Same)
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	(Same)
Splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli	<i>Not previously included</i> (encompassing hairy cell leukaemia variant and some cases of B-cell prolymphocytic leukaemia)
Lymphoplasmacytic lymphoma	
Lymphoplasmacytic lymphoma	(Same)
Marginal zone lymphoma	
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	(Same)
Primary cutaneous marginal zone lymphoma	<i>Not previously included</i> (originally included under "extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue")
Nodal marginal zone lymphoma	(Same)
Paediatric marginal zone lymphoma	(Same)
Follicular lymphoma	
In situ follicular B-cell neoplasm	In situ follicular neoplasia
Follicular lymphoma	(Same)
Paediatric-type follicular lymphoma	(Same)
Duodenal-type follicular lymphoma	(Same)
Cutaneous follicle centre lymphoma	
Primary cutaneous follicle centre lymphoma	(Same)
Mantle cell lymphoma	
In situ mantle cell neoplasm	In situ mantle cell neoplasia
Mantle cell lymphoma	(Same)
Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma	(Same)
Transformations of indolent B-cell lymphomas	
Transformations of indolent B-cell lymphomas	<i>Not previously included</i>
Large B-cell lymphomas	
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	(Same)
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	(Same)
Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> rearrangements	High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements
ALK-positive large B-cell lymphoma	(Same)
Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement	(Same)
High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations	Burkitt-like lymphoma with 11q aberration
Lymphomatoid granulomatosis	(Same)
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	(Same)
Fibrin-associated large B-cell lymphoma	<i>Not previously included</i> (Previously considered a subtype of diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation)

Tabla 1. Clasificación de los tumores hematolinfoides de la OMS, 5ª edición: Proliferaciones linfoides de células B y linfomas. Tabla obtenida de Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia.* julio de 2022;36(7):1720-48.

Fluid overload-associated large B-cell lymphoma	<i>Not previously included</i>
Plasmablastic lymphoma	(Same)
Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites	<i>Not previously included</i> , encompassing primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS in revised 4 th edition (<i>plus primary large B-cell lymphoma of the vitreoretina and primary large B-cell lymphoma of the testis</i>)
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	(Same)
Intravascular large B-cell lymphoma	(Same)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	(Same)
Mediastinal grey zone lymphoma	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma
High-grade B-cell lymphoma, NOS	(Same)
Burkitt lymphoma	
Burkitt lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas	
Primary effusion lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma	HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder	HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation	
Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing non-destructive post-transplant lymphoproliferative disorders, among others
Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, among others
EBV-positive mucocutaneous ulcer	(Same)
Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, classic Hodgkin lymphoma posttransplant lymphoproliferative disorders, lymphomas associated with HIV infection, among others
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas	Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders
Hodgkin lymphoma	
Classic Hodgkin lymphoma	(Same)
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	(Same)
Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins	
Monoclonal gammopathies	
Cold agglutinin disease	<i>Not previously included</i>
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Monoclonal gammopathy of renal significance	<i>Not previously included</i>
Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition	
Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis	Primary amyloidosis
Monoclonal immunoglobulin deposition disease	Light chain and heavy chain deposition disease
Heavy chain diseases	
Mu heavy chain disease	(Same)
Gamma heavy chain disease	(Same)
Alpha heavy chain disease	(Same)
Plasma cell neoplasms	
Plasmacytoma	(Same)
Plasma cell myeloma	(Same)
Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome	(Same) Except AESOP syndrome <i>not previously included</i>
-POEMS syndrome	
-TEMPI syndrome	
-AESOP syndrome	
Mesenchymal dendritic cell neoplasms	
Follicular dendritic cell sarcoma	(Same)
EBV-positive inflammatory follicular dendritic cell sarcoma	Inflammatory pseudotumour-like follicular/fibroblastic dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell tumour	(Same)
Myofibroblastic tumour	
Intranodal palisaded myofibroblastoma	<i>Not previously included</i>
Spleen-specific vascular-stromal tumours	
Splenic vascular-stromal tumours	
Littoral cell angioma	<i>Not previously included</i>
Splenic hamartoma	<i>Not previously included</i>
Sclerosing angiomatoid nodular transformation of spleen	<i>Not previously included</i>

Tabla 2. Clasificación de los tumores hematolinfoides de la OMS, 5ª edición: Proliferaciones linfoides de células B y linfomas. Tabla obtenida de Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. julio de 2022;36(7):1720-48.*

Mención especial de otros posibles orígenes de distintos tipos de LNH destacamos la infección por virus como el virus Epstein-Barr (VEB) asociado de forma epidémica a la mutación del oncogén c-myc por traslocación t(8;14) en el linfoma de Burkitt. Contraer el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) de células T puede desencadenar leucemia e indiscutiblemente, hay más probabilidad de padecer linfomas en casos de altas exposiciones a radiación perpetuadas en el tiempo. En los últimos años se ha incrementado la evidencia de una probable relación con la infección por VIH, y a la inmunosupresión como concepto general, sobre todo aquellos con mayor avidez por el sistema nervioso central. A pesar de toda esta información, la procedencia de los LNH en su mayoría es desconocida.

Como ocurre en la mayor parte de las neoplasias, es necesaria más de una modificación genética para que finalmente se desarrolle un LNH.

Los Linfomas no Hodgkin tienen distintos comportamientos, variando desde indolente hasta agresivo y muy agresivo con componente leucémico linfoblástico. Como bien se ha mencionado anteriormente, nuestro estudio se enfoca en los primeros. Podemos destacar de ellos una serie características (2–7), (Tabla 3):

- ✓ Crecen difusamente y son poco destructivos.
- ✓ Aumento de su frecuencia a partir de los 50-60 años.
- ✓ Adenomegalias indolentes sin infiltración extraganglionar en la mayoría de los casos.
- ✓ No suelen invadir el sistema nervioso central.
- ✓ Frecuente afectación en estadios avanzados al diagnóstico y afectación medular.

Tabla VII. Aspectos clínicos diferenciales de los linfomas indolentes y agresivos

Características	Indolentes	Agresivos
Evolución natural	Indolente	Agresiva
Estadio III-IV en el diagnóstico	85 %	60 %
Infiltración retroperitoneal	90%	50-60%
Infiltración medular	50-60%	10-20%
Infiltración extraganglionar	Rara	Frecuente
Leucemización	No aparente	Aparente
Tratamiento convencional	No curable	Curable

Tabla 3. Características clínicas de los linfomas. Tabla obtenida de la *Guía de Linfomas de 2017 de la Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia*.

-Epidemiología

Los LNH se consideran una de las neoplasias hematológicas más frecuentes y suele aparecer en todos los grupos de edad, aumentando su frecuencia proporcionalmente a la edad de los pacientes (mediana de 65 años) (Figura 1).

Existe una mayor frecuencia de LF en Europa occidental y EE. UU. Aumentando su incidencia en familiares de primer grado y a los 65 años, ligado usualmente al sexo masculino (dos veces mayor probabilidad de padecerlo que en mujeres). Se estima la aparición de 19,2 casos de LNH nuevos cada 100.000 habitantes por año y una mortalidad de 6/100.000 habitantes por año, basándonos en datos del Instituto Nacional de Cáncer de EE. UU. Posee una mortalidad superior a otras neoplasias más conocidas como el melanoma, el cáncer de próstata y el de mama (8).

La incidencia en España se encuentra en 12,3 casos/100.000 varones y 10,8 casos/100.000 mujeres por año. Ocupando el séptimo lugar en frecuencia de aparición entre los demás procesos oncológicos. Existe una probabilidad del 1/43 hombres y 1/51 mujeres de desarrollar un LNH. Se diagnostican alrededor de 2400 casos en mujeres y 3100 en hombres cada año. Se posiciona como la novena causa de muerte por tumor tanto en hombres como mujeres, simbolizando el 3% del total de muertes por neoplasias. Gran parte de estos datos se le achaca a la asociación a la infección por VIH, los nuevos criterios de clasificación, y la mejoría en la detección precoz y molecular junto con la aparición de nuevos tratamientos de carácter inmune o dirigido (1).

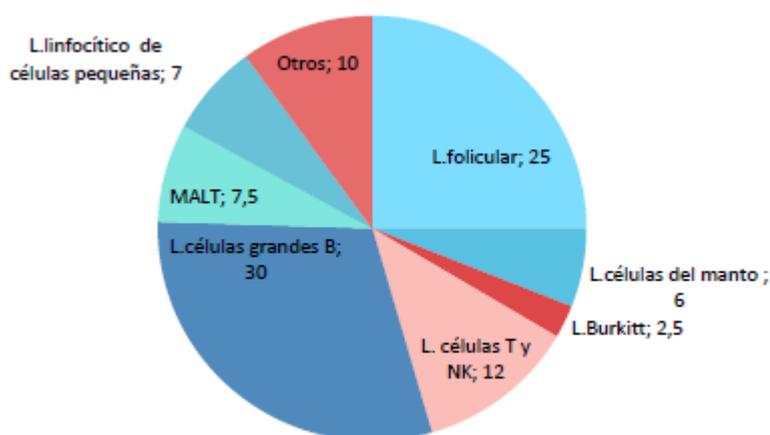


Figura 1. Distribución epidemiológica de los LNH. Figura obtenida de *Actualización en Oncología y Hematología para farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, Bristol-Myers Squibb.*

-Clínica

La clínica de los LNH de bajo grado suele ser solapada e indolente, lo que conlleva años de evolución silente y diagnósticos frecuentes en estadios avanzados. A diferencia las formas de alto grado con un comportamiento agresivo que facilita muchas veces un diagnóstico precoz.

El signo más característico es la aparición de adenopatías en diversos territorios del organismo muchas veces sin clínica acompañante y que pueden permanecer en el tiempo, con escaso crecimiento tumoral lo que permite incluso actitudes terapéuticas expectantes. En un 25% de los casos puede manifestarse de forma más generalizada, pudiendo afectar a casi la totalidad de los tejidos (siendo los más frecuentes piel, amígdalas e intestino) (2).

Alrededor del 70% de los casos tienen afectación de la médula ósea y solamente en un 20% aparecen síntomas B (fiebre, pérdida >10% de peso involuntaria en 6 meses y sudores nocturnos), siendo más frecuentes en el Linfoma de Hodgkin, indicando diseminación de la enfermedad (4,7,9).

-Diagnóstico

Se produce una hiperproliferación de las células germinales del folículo linfoide, compuesto de células con mayor o menor grado de inmadurez (centroblastos y centrocitos). Su agresividad aumenta con la cantidad de centroblastos presentes por campo de gran aumento (CGA). A partir de este hecho, la OMS creó una clasificación con la que poder diferenciar los linfomas foliculares en grados 1, 2 y 3 (0-5, 6-15 y >15 centroblastos/CGA respectivamente). Dentro del grado 3, existe una subclasificación A y B, considerando la última como Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG)(4).

A lo largo de los años se han ido creando distintas clasificaciones en las que catalogarlos, dividiéndolos según su grado de malignidad en 3 escalones: bajo, medio y alto. En la práctica se suele simplificar habitualmente en alto y bajo grado para un manejo más sencillo y cómodo de la patología.

La estadificación de este tipo de linfomas se basa en la clasificación Ann Harbor, creada originalmente para Hodgkin (Tabla 4).

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
Estadio I	Afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E)
Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
Estadio III	Afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES)
Estadio IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos.
-A: sin síntomas B -B: presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos -X: Masa Bulky >10 cm (ganglio o masa ganglionar > de 10 cm de diámetro de cualquier localización excepto mediastino, donde el criterio es que la masa sea > de 1/3 del diámetro torácico interno)	

Tabla 4. Clasificación de Ann Harbor. Tabla obtenida de *Actualización en Oncología y Hematología para farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, Bristol-Myers Squibb.*

Es sumamente importante conocer las regiones involucradas en el momento del diagnóstico para la posterior elección de tratamiento y lograr la remisión completa de la enfermedad. Evidentemente para llegar hasta el diagnóstico definitivo debemos basarnos en la historia clínica, exploración física, pruebas complementarias y biopsia del ganglio, aunque esta última no es obligatoria (gana importancia en el estudio de la citogenética, inmunofenotipo y biología molecular) (7,10).

Recopilación de otras pruebas diagnósticas importantes (7):

- ✓ Biopsia de MO. En los casos en los que existe infiltración a este nivel (frecuencia del 40-90% en linfomas de bajo grado e indolentes, sobre todo en foliculares).
- ✓ Analítica completa. Estudio de la sangre y bioquímica. Los perfiles hepático y renal pueden verse alterados, así como los niveles de Beta-2-microglobulina y lactato deshidrogenasa (LDH), considerados marcadores de mal pronóstico. Suelen cursar con eritropoyesis ineficaz y por consecuente reticulocitos disminuidos, junto con células neoplásicas en sangre periférica en foliculares.
- ✓ Pruebas de imagen. Si se quiere hacer un estudio de extensión y afectación de otros órganos, se procederá a realizar PET-TAC o en su defecto TC.

Se debe hacer un diagnóstico diferencial entre las posibles patologías capaces de aumentar el tamaño ganglionar, tales como infecciones, leucemias u otras neoplasias fundamentalmente.

-Tratamiento

Para alcanzar un tratamiento eficaz se debe tener en cuenta la extensión, histología y factores pronósticos. Las principales terapias usadas en el manejo de los Linfomas no Hodgkin indolentes son:

- ✓ Quimioterapia (QT). El tratamiento más utilizado, se basa en el uso de alquilantes y antraciclinas asociado a esteroides.
- ✓ Radioterapia (RT). Buena opción para aquellos casos con LNH localizados que en el caso del folicular van a dar una posibilidad de curación y suponen en torno a un 20% de los casos.
- ✓ Terapia con agentes biológicos o inmunoterapia. Ayuda al sistema inmunológico para reconocer y atacar células neoplásicas. Es de destacar desde los primeros años de este siglo el uso de rituximab (anti-CD20). Suele ir combinado con QT, maximizando su eficacia. Han aumentado las tasas de supervivencia y supervivencia libre de progresión siendo hoy por hoy pilar fundamental del tratamiento.
- ✓ Trasplante de células madre. Utilizado en los linfomas indolentes fundamentalmente en recidivas y en pacientes de edad menor a 70 años, normalmente como terapia autóloga. Su uso tras un tratamiento adecuado de rescate que demuestre quimiosensibilidad y previo a un acondicionamiento con quimioterapia a altas dosis mieloablativo ha supuesto una excelente arma como terapia de rescate.

El trasplante alogénico de donante familiar o no familiar se ha visto desplazado a líneas posteriores de tratamiento debido a la aparición de nuevas terapias como las células CART y a su importante morbimortalidad. Si bien puede plantearse en situaciones concretas de la enfermedad

El tratamiento de elección en caso de cumplir criterios de tratamiento (Grupo francés GELF en Tabla 5 o grupo británico) (5), pues según ellos nos podemos incluso plantear actitudes de esperar y ver sin tratamiento con solo vigilancia, en la inducción a la respuesta en los linfomas indolentes y particularmente foliculares, se basa clásicamente en un tratamiento con inmunquimioterapia (ej. R-CHOP o RB) si bien existen en la

actualidad nuevos tratamientos con inmunomoduladores (R2) que pueden producir respuestas objetivas similares sin necesidad de quimioterapia (5).

En muchas ocasiones en este tipo de linfomas el uso de inmunoterapia en mantenimiento ofrece una posibilidad de aumentar el tiempo a la recaída, en general suele ser la norma antes o después en la mayoría de estos pacientes, incluso muchos años después del diagnóstico, lo que lleva a muchos autores a considerar la enfermedad como incurable y en cierta medida crónica.

La aparición de recidivas precoces y sobre todo en los primeros 24 meses (POD 24) desde el inicio de tratamiento se asocia a un peor pronóstico y peores resultados en los tratamientos de rescate habituales, suponiendo en torno a un 20% de los casos diagnosticados y tratados.

Tras una primera fase de terapia generalmente con QT y/o anticuerpos monoclonales (R/B-CHOP y mantenimiento con algún anticuerpo monoclonal anti-CD20), en los casos recidivantes o resistentes al tratamiento según las características de esta, se puede optar en pacientes jóvenes con una inmunquimioterapia más agresiva basada en platino y citarabina generalmente y en caso de quimiosensibilidad posteriormente intensificación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) que ha demostrado mayor potencial curativo terapéutico (11).

En los pacientes ancianos estas terapias de rescate están limitadas por su toxicidad, prefiriéndose otras terapias de segunda línea (3).

-Respuesta al tratamiento

Los Criterios de Cheson-Lugano (2014) son fundamentales para reconocer una buena respuesta o una posible progresión del LNH ante la gran diversidad de respuestas al tratamiento, pudiendo plantear nuevas alternativas terapéuticas. El TAC y hoy en día, el PET-TAC serán piezas clave para dicha tarea ya que esta clasificación se basa en el nivel de afectación del sistema linfático y su extensión (12).

Cabe agregar que aproximadamente el 20% de los casos serán víctimas de recidivas precoces de la enfermedad y, por consiguiente, de una menor supervivencia. Un progreso de la enfermedad en menos de 1-2 años suele asociarse a un peor pronóstico. El TAPH puede ser una de las posibles soluciones para dichos sucesos siempre que no exista clara resistencia a la quimioterapia (4,13).

-Pronóstico

Depende en gran medida del estadio e histología del LNH junto con factores propios del paciente fundamentalmente edad y comorbilidad. Los LNH de alto grado suelen tener tasas de Supervivencia Libre de Progresión del 60-80% a los cinco años mientras que en los de bajo grado las perspectivas no han mejorado, siendo la recidiva la norma, la supervivencia media se sitúa en torno los 10 años (esto parece haberse incrementado en los últimos años gracias a los nuevos tratamientos y las terapias de soporte a 12-18 años) , ya que con el tiempo, la enfermedad presenta recidivas en periodos más cortos y frecuentes transformaciones a formas agresivas no respondiendo incluso con quimioterapia intensiva (4).

Los linfomas foliculares tienen sus propios modelos pronósticos, entre ellos el más usado: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), su posterior modificación, FLIPI2 y revisiones posteriores; así como una serie de criterios como los del grupo francés GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires), que determinan la carga tumoral y necesidad de inicio de tratamiento (Tabla 4) (1,4–6,14).

El uso de quimioterapia +/- Radioterapia intensiva en el acondicionamiento del TAPH puede mejorar los resultados a largo plazo en supervivencia en estos pacientes recidivantes (15).

TABLE 1 Prognostic models for follicular lymphoma

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)¹⁹
Age >60
Serum LDH > ULN
Hgb < 12 g/dL
Stage III or IV
Number of nodal sites >4
FLIPI2²⁰
Age >60 years
Bone marrow involvement
Hemoglobin level <12.0 g/dL
Greatest diameter of the largest involved node more than 6 cm
Serum beta-2 microglobulin level greater than the upper limit of normal
GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) criteria for high tumor burden²¹
Any site >7 cm
3 or more sites greater than 3 cm
B symptoms
Spleen below umbilical line
Compressive symptoms
Pleural or peritoneal effusions
5000 tumor cells/mm ³
Absolute neutrophil count <1000/mm ³
Platelet count <100 000/mm ³

Tabla 5. Modelos pronósticos del Linfoma Folicular. Tabla obtenida de *Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. American Journal of Hematology. 2022;97(12):1638-51.*

MATERIAL Y MÉTODOS

Las metas de este estudio retrospectivo son:

- Valorar los resultados del TAPH en el tratamiento de rescate de los LNH, en concreto los de bajo grado (folicular en su mayor parte) en los Hospitales Universitarios Río Hortega y Clínico de Valladolid.
- Calcular y analizar la Supervivencia Libre de Progresión total de enfermedad.
- Calcular y analizar la Supervivencia Global total de enfermedad.
- Comparaciones de resultados de supervivencia entre grupo con recaídas tempranas tras primera línea de tratamiento (primeros 24 meses) y tardías (POD24 si/no respectivamente).

Se inició seleccionando pacientes de estas áreas hospitalarias que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de bajo grado indolente (incluye: folicular, linfoplasmocítico y marginal) en primera recidiva o posterior,
2. Tratamiento de rescate adecuado con respuesta y quimiosensibilidad e intensificación posterior con TAPH
3. Dada la historia prolongada de la enfermedad se ha valorado un periodo entre los años 2000-2019 con las limitaciones implicadas de la aparición de nuevos tratamientos.

En cuanto a los criterios de exclusión: se eliminaron todos aquellos pacientes con LNH de alto grado o foliculares grados 3 y aquellos cuyo tratamiento con TAPH que se administrara fuera de las fechas establecidas. Tras este cribado se seleccionaron 30 pacientes que cumplían dichos criterios para su posterior estudio.

Con anterioridad a la recogida y análisis de datos, se presentó un informe en el Comité Ético de Investigación del HURH y HCU, en el que se presentaron las ideas principales del estudio y sus objetivos. Se incluyó la solicitud de exención de consentimiento informado para la valoración de datos dado las características del estudio retrospectivo, la mortalidad de la enfermedad, la dificultad de citar a todos los pacientes por el tamaño muestral y el gran periodo de tiempo en el que está enfocado. Por lo que nunca se recogieron datos personales de los pacientes y, por tanto, ninguno de ellos aparecerá

en los resultados finales. Se trabajó con datos estadísticos y de la patología exclusivamente, no implicando ninguna acción directa sobre dichos pacientes.

Posteriormente a la aprobación del proyecto, se llevó a cabo una revisión bibliográfica en distintas bases de datos de investigaciones médicas como *Pubmed* y *Uptodate*, así como datos extraídos de páginas oficiales del NIH (Instituto Nacional del Cáncer), la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) y del GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante de Médula Ósea). Completando con una revisión retrospectiva de las respectivas historias clínicas de los 30 pacientes seleccionados.

Finalmente, mediante el programa estadístico SPSS-IBM, se creó una base de datos estadísticos en el que se analizaron distintas variables: sexo, fecha de nacimiento, tipo de LNH, grado y estadio, fecha de diagnóstico, clínica, fecha de trasplante, recuento de células del sistema inmune-plaquetario, recaída y fecha de recaída, exitus y fecha de exitus, fecha de última consulta, la Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global en meses y por último efectos tóxicos tras TAPH de algunos de los pacientes.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El tratamiento con TAPH se produjo en los 30 pacientes seleccionados pertenecientes a las áreas del HCU y HRUH. Del conjunto total de la muestra 14 eran mujeres (46,67%) y 16 varones (53,33%), con edades comprendidas entre los 31 y 69 años en el momento de la fecha del trasplante, con una mediana de 55,5 y media de 53,25 años.

De estos 30 casos, un 83,33% eran LNH B folicular, un 10% LNH B marginal asociado a mucosas (MALT) y un 6,67% LNH B linfoplasmocítico.

Del grupo total, recayeron un 43,33% (13 casos) tras el TAPH. Del total de la muestra, 12 pacientes han fallecido (40%) y 18 siguen con vida (60%). Dentro de los 100 primeros días postrasplante solamente hubo un éxitus.

Analizamos dos grupos de pacientes teniendo en cuenta su trascendencia según la literatura, aquellos que fueron al trasplante con recaídas precoces (POD24) tras primera línea de tratamiento frente a los que habían presentado una recidiva tardía (no POD24), un 43% y un 57% respectivamente.

Se creó una base de datos para su posterior estudio en el programa estadístico IBM-SPSS Statistics 26. Los resultados y representación por medio de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se detallan más adelante.

Tras una mediana de seguimiento de 108 meses, en primer lugar, nos centraremos en la Supervivencia Global (SG). En la Tabla 6 se plasman los resultados siguientes: como grupo completo, y tras una mediana de seguimiento de 108 meses (0-247), al finalizar el estudio, no se alcanzó la mediana de supervivencia con una media de SG de 165,287 meses (129,079 - 201,496 meses). No existían diferencias significativas entre el grupo POD24 frente al no POD24 (es decir, pacientes con recaída precoz a la primera línea de tratamiento frente a los que no).

Se elaboró una estimación de la SG al año, 2 años y 5 años (12, 24 y 60 meses respectivamente) basándonos en las gráficas obtenidas, alcanzándose los datos siguientes (Tabla 6, Figuras 2-3):

Supervivencia Global	SG 12 meses	SG 24 meses	SG 60 meses	Media SG (meses)	Mediana SG (meses)
No POD 24	94%	94%	70%	159,475	171,000
POD 24	92%	85%	64%	163,615	-
Grupo total	93%	90%	67%	165,287	-

Tabla 6. Supervivencia Global, media y mediana sí/no recaída en primeros 24 meses pretrasplante y grupo completo.

- SG del grupo completo a 12 meses fue del 93%, a 24 meses del 90% y finalmente, a 60 meses del 67%.
- En el subgrupo no POD24 de 94%, 94% y 70% a 12, 24 y 60 meses respectivamente.
- En el grupo POD24 fueron de 92%, 85% y 64% a 12, 24 y 60 meses respectivamente.

En cuanto a la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), con una mediana de seguimiento de 85 meses, tampoco se alcanzó la mediana de SLP, siendo la media de 147,297 meses, con límites inferior y superior de 106,727 y 187,867, respectivamente. (Tabla 7, Figuras 4-5):

Supervivencia Libre de Progresión	SLP 12 meses	SLP 24 meses	SLP 60 meses	Media SLP (meses)	Mediana SLP (meses)
NO POD24	88%	81%	63%	150,366	-
POD 24	70%	70%	54%	139,692	-
Grupo total	80%	76%	59%	147,297	-

Tabla 7. Supervivencia Libre de Progresión, media y mediana sí/no recaída en primeros 24 meses pretrasplante y grupo completo.

- SLP del grupo completo a 12 meses fue del 80%, a 24 meses del 76% y finalmente, a 60 meses del 59%.
- En el subgrupo no POD 24 al trasplante fueron de 88%, 81% y 63% a 12, 24 y 60 meses respectivamente.
- En aquellos POD24 fueron de 70%, 70% y 54% a 12, 24 y 60 meses respectivamente.

En ambas curvas podemos observar una supervivencia superior en el grupo de aquellos pacientes no POD24 frente a los POD24, aunque no es muy significativa en las fechas próximas a finalizar el estudio (Figuras 3 y 5).

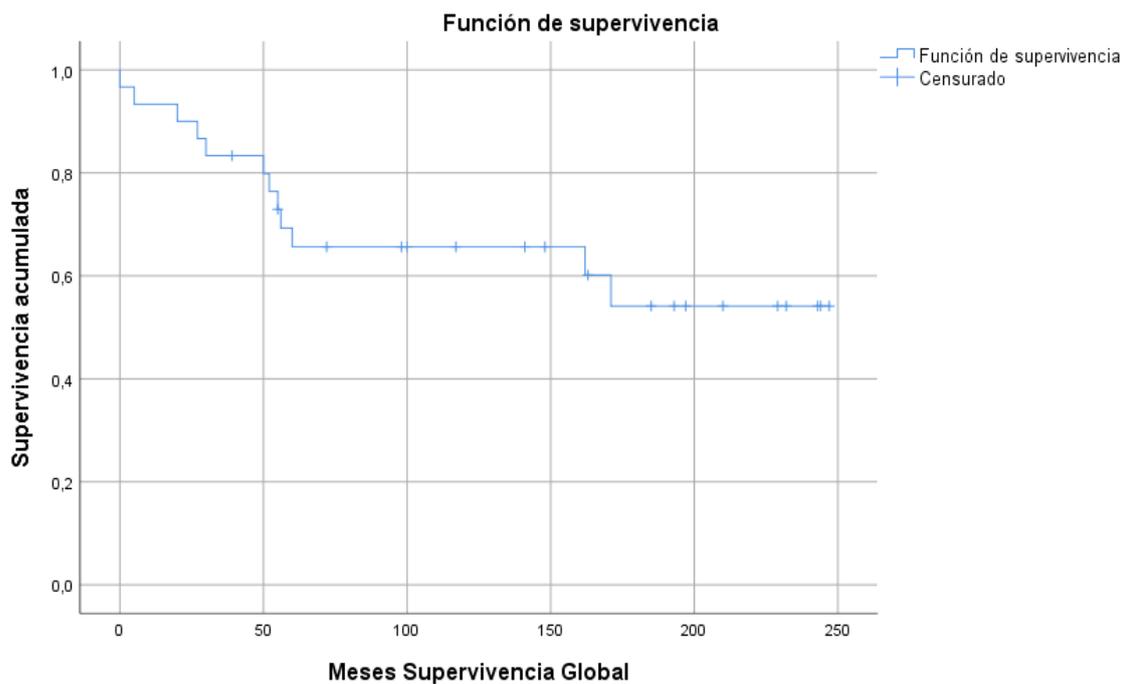


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier: Supervivencia Global en el total de pacientes.

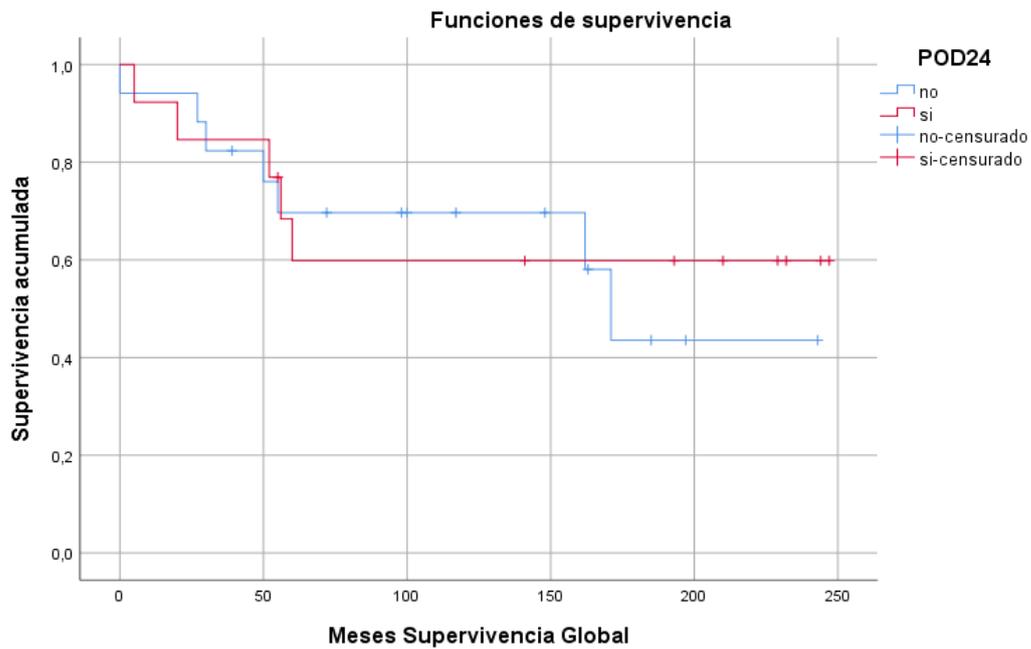


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier: Supervivencia Global en grupos sí/no recaída 24 meses pre-TAPH.

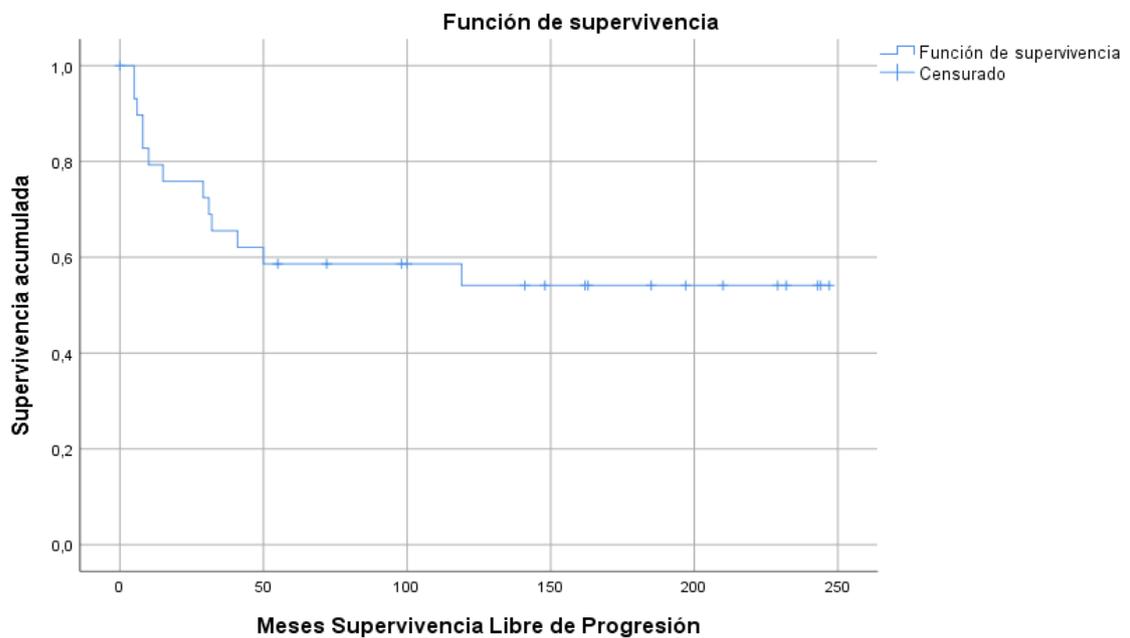


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier: Supervivencia Libre de Progresión en el total de pacientes.

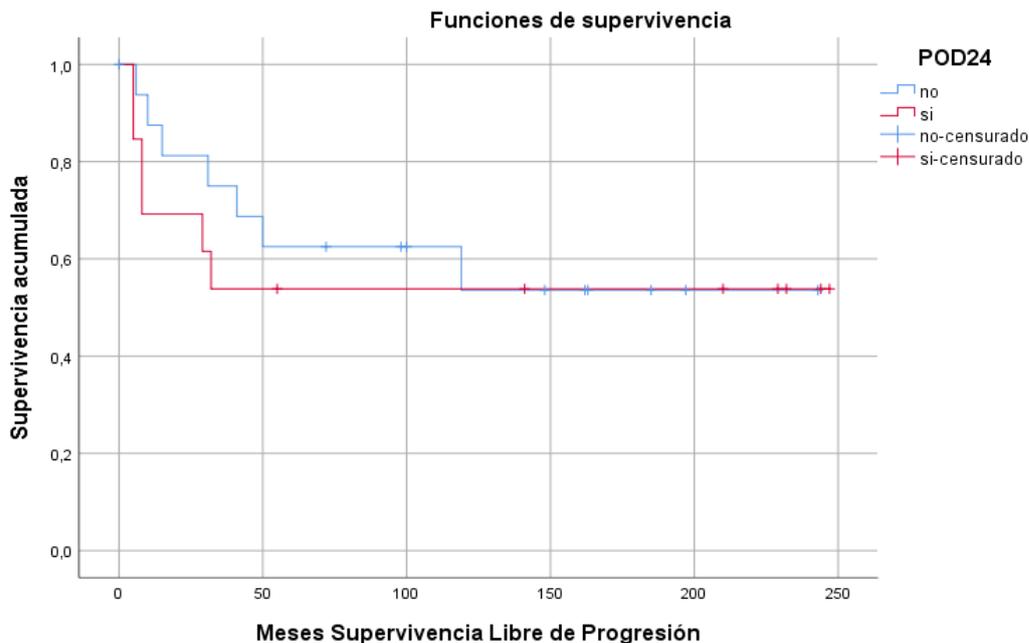


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier: Supervivencia Libre de Progresión en grupos sí/no recaída 24 meses pre-TAPH.

DISCUSIÓN

Con las limitaciones del estudio por el número de pacientes y el periodo prolongado analizado debemos resaltar la coherencia con otras investigaciones, mencionadas en la bibliografía y a continuación.

Las edades de este estudio se encuentran entre los 31-69 años en el momento del trasplante, respetando el límite de edad máximo en el que se suele descartar la terapia con TAPH (alrededor de los 70 años), debido a la gran toxicidad y mortalidad que supondría exponer a pacientes de esas características a este tratamiento.

Respecto a la incidencia por sexo, alrededor del 53% del total de pacientes en este estudio son hombres y un 47% mujeres. Por lo que cumple con la premisa del aumento de la frecuencia de LNH en varones, aunque en nuestro caso no sea muy llamativo y estén más igualados.

La Supervivencia Global a 5 años resultante de toda la muestra es del 67%, comparada con registros de LNH anteriores entre 2000-2004 cuya media de supervivencia relativa es de 65,15% y observada de 59,2%, comprobamos que nuestro valor es concordante con lo esperado e incluso existe cierta mejoría con el avance del tiempo. En otro estudio descriptivo se menciona una supervivencia del 65-70% en linfomas de estas

características. Se obtiene por tanto un pronóstico favorable con TAPH de rescate en el subgrupo de linfomas de bajo grado, intensificando las respuestas resultantes de tratamientos de primera línea (15,16).

En su mayor parte, los pacientes de nuestro estudio recibieron como terapia de rescate tipo ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina o Ara C y cisplatino) y en más del 60% con inclusión de rituximab (anti-CD20). Obteniendo al trasplante, la mayoría, la remisión completa de su enfermedad.

Usualmente los LNH foliculares en estadios tempranos tienen unas tasas de supervivencia a 10 años de alrededor del 60% (10), que en nuestro caso fue del 66% según las curvas de Kaplan-Meier analizadas (Figura 2). Los fracasos tempranos al tratamiento con rápido progreso de la enfermedad, recaídas reiteradas, remisiones escuetas y escasa supervivencia son los que obtienen un mayor beneficio del trasplante autólogo.

Si bien en nuestro estudio los datos de recidiva antes de 24 meses postQT de inducción no parecen afectar de forma significativa a las tasas de supervivencia, si parece estimarse una tendencia, lo que podría deberse tanto al número de pacientes analizados que es limitado, como al hecho de que algunos de los pacientes no recibiesen a la inducción inmunoterapia teniendo en cuenta las fechas analizadas.

Un ensayo aleatorizado de fase 3 europeo anterior a la era del rituximab realizó una comparación entre ciclofosfamida a dosis altas con irradiación corporal total (ICT) para posteriormente administrar TAPH frente a QT en monoterapia. Tras una mediana de seguimiento de 69 meses, aumentó la SLP a 2 años y SG a 4 años en los casos tratados con la primera opción mencionada (11).

CONCLUSIÓN

Se confirma en nuestro estudio el buen resultado de la terapia de rescate con TAPH en linfomas indolentes con supervivencias prolongadas globales y libres de enfermedad no alcanzándose la mediana de SG o SLP tras un seguimiento prolongado.

Si bien en nuestro estudio con sus limitaciones, no parece existir un factor de mal pronóstico asociada a la recidiva precoz a tratamientos de primera línea de la enfermedad (POD24) si parece intuirse en nuestros datos tendencia a peor Supervivencia Global.

Hemos de mencionar la importancia que está tomando la aparición de otros agentes inmunomoduladores como el obinutuzumab, que parecen favorecer una mayor supervivencia en los pacientes con linfoma folicular. En un ensayo prospectivo un 88% de los casos que recibieron dicho agente tuvieron una Supervivencia Global a los 3 años del 97% (10).

Por otro lado, la aparición de tratamientos para las recidivas de linfomas de bajo grado está en continua evolución y se caracteriza por la búsqueda de moléculas diana o tratamiento inmunomoduladores celulares o con terapias de anticuerpos, como ibrutinib (inhibidor de BTK), T-CAR (en recidivas múltiples), inhibidores de PI3K (idelalisib, umbralisib, duvelisib y copanlisib), tazemetostat (inhibidor de EZH2) venetoclax (inhibidor de Bcl-2), lenalidomida e inhibidores de muerte celular programada 1 (PD1) o su ligando 1 (PDL1); que parecen prometer futuras mejoras en la supervivencia de esta patología (11).

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Cantalapiedra por aceptar a ser mi tutor y ayudarme y orientarme en toda la elaboración de este trabajo, especialmente por su paciencia, compromiso y dedicación, además de ofrecer todos los medios necesarios para realizarlo. Agradezco igualmente a todo el personal de la unidad de TAMO del servicio de Hematología del HURH, así como al personal del HCU por facilitarnos los recursos para completar dicho estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Linfomas no Hodgkin - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?showall=1&showall=1>
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. julio de 2022;36(7):1720-48.
3. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2005;55(6):368-76.
4. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*. 2022;97(12):1638-51.
5. GUIA_DE_LINFOMAS_CyL_2017.pdf.
6. Guía de Linfomas [Internet]. [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-y-documentos/122408-guia-de-linfomas>
7. HEMATOLOGÍA - J. M. Moraleda Jiménez - Libro_Hematologia_Pregrado.pdf.
8. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. SEER. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html
9. Signos y síntomas del linfoma de Hodgkin [Internet]. [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-y-sintomas.html>
10. Linfoma-no-Hodgkin.-Rafael-Ferriols.pdf [Internet]. [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/12.-Linfoma-no-Hodgkin.-Rafael-Ferriols.pdf>
11. Freedman AS, Friedberg JW. Treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma.
12. Cheng J. Lugano classification (PET-CT treatment response) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [citado 25 de abril de 2023]. Disponible en: <https://radiopaedia.org/articles/lugano-classification-pet-ct-treatment-response?lang=us>
13. Freedman AS, Friedberg JW. Autologous hematopoietic cell transplantation in follicular lymphoma.
14. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 1 de septiembre de 2004;104(5):1258-65.
15. Robau CH, Clara S, Clara V. EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON LINFOMAS.
16. Padró JG. Epidemiología de los linfomas en España.

VALORACIÓN DE SUPERVIVENCIA EN TRATAMIENTO RESCATE CON TRASPLANTE AUTÓLOGO EN LINFOMA NO HODGKIN INDOLENTE EN HURH



Y HCUV ENTRE 2000 Y 2019

Autor: Carmen Redondo García
Tutor: Alberto Cantalapiedra Díez



Universidad de Valladolid

1. Introducción

Los linfomas indolentes son neoplasias hematológicas de curso lento que pueden afectar a las estirpes B, T y NK de la serie leucocitaria. Dentro del tratamiento del LNH, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se ha utilizado como intensificación tras inmunoQT eficaz, provocando una aplasia medular para eliminar rastros de enfermedad residual.

En esta patología, la recidiva precoz (en los primeros 24 meses tras tratamiento de primera línea) tiene un pronóstico más desesperanzador y, por tanto, peor supervivencia que aquellos que no recaen en ese periodo de tiempo.

2. Material y métodos

Se ha realizado estudio retrospectivo de 30 pacientes diagnosticados de LNH indolente en primera recidiva, folicular en su mayoría, que recibieron TAPH en las áreas hospitalarias HURH y HCUV entre los años 2000-2019. Se analizaron la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) totales y posteriormente, se valoraron los resultados en relación con aquellos enfermos de alto riesgo en la recidiva a primera línea de tratamiento con tiempos de recidiva menores de 24 meses (POD 24).

Teniendo como objetivo cuantificar su eficacia como tratamiento de rescate, comparando los resultados de SG y SLP mediante el programa estadístico SPSS-IBM Statistics 26.

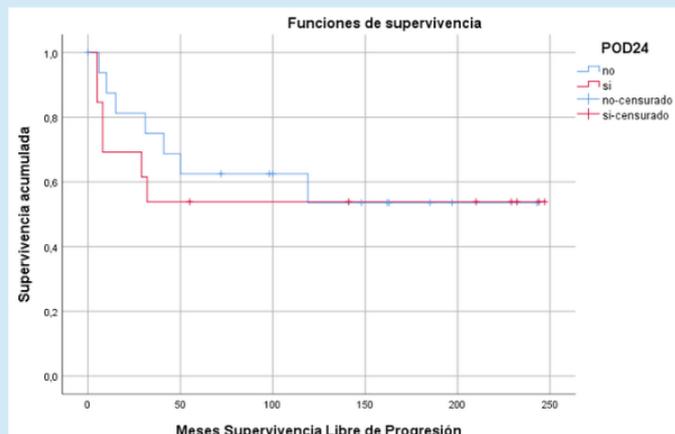
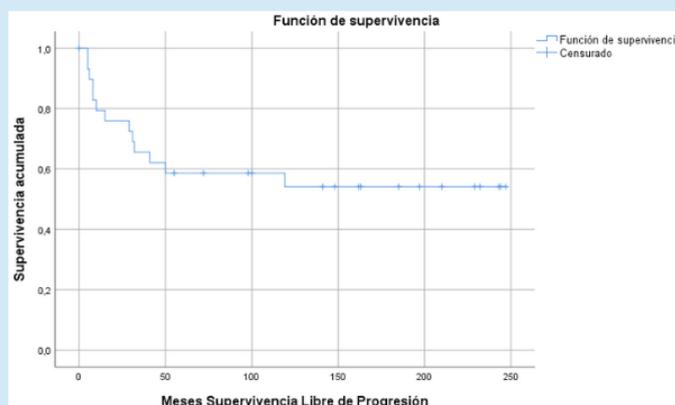
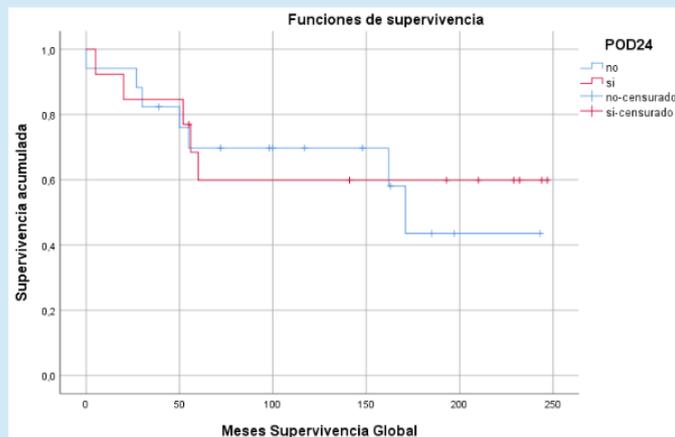
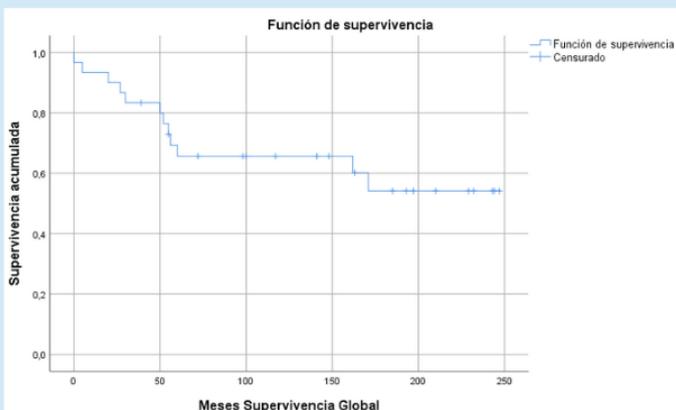
Se recogieron en dicha base de datos parámetros como: tipo de LNH, grado y estadio, fecha de diagnóstico, fecha de trasplante, recaída y fecha de recaída, éxitus y fecha de éxitus, fecha de última consulta, SLP y SG en meses.

3. Resultados

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 108 meses con valores entre los 0 y 247 meses. Los resultados se desarrollan en las siguientes gráficas y tablas.

Supervivencia Global	SG 12 meses	SG 24 meses	SG 60 meses	Media SG (meses)	Mediana SG (meses)
No POD 24	94%	94%	70%	159,475	171,000
POD 24	92%	85%	64%	163,615	-
Grupo total	93%	90%	67%	165,287	-

Supervivencia Libre de Progresión	SLP 12 meses	SLP 24 meses	SLP 60 meses	Media SLP (meses)	Mediana SLP (meses)
NO POD24	88%	81%	63%	150,366	-
POD 24	70%	70%	54%	139,692	-
Grupo total	80%	76%	59%	147,297	-



4. Conclusión

Se objetivan una SG y SLP concordantes con la literatura, alrededor del 70% y del 60%, respectivamente, a 5 años.

Es evidente el excelente pronóstico asociado al TAPH tras inmunoQT en pacientes con LNH indolente en recidiva, sin objetivarse de forma significativa en nuestro grupo diferencias entre su uso en recidivas POD24 frente a no POD24 (ligeramente superiores en este último grupo).

5. Bibliografía

- Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. American Journal of Hematology. 2022;97(12):1638-51.
- GUIA_DE_LINFOMAS_CyL_2017.pdf.
- HEMATOLOGÍA - J. M. Moraleda Jiménez - Libro_Hematología_Pregado.pdf.
- SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. SEER.
- Freedman AS, Friedberg JW. Autologous hematopoietic cell transplantation in follicular lymphoma.