



**Universidad
de La Laguna**

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

**Trasplante de progenitores
hematopoyéticos en el linfoma de
células del manto.
¿Realmente es incurable?
Experiencia del Hospital Universitario de Canarias**

Trabajo de Fin de Grado (TFG)

Autora: Carolina Sarille García

Tutores: Miguel T. Hernández García y Sunil Lakhwani Lakhwani

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Canarias (HUC)

ÍNDICE

I. Resumen	3
II. Introducción	5
1. Linfomas.....	5
2. Linfoma de células del manto.....	7
3. Tratamiento de LCM.....	10
III. Hipótesis	12
IV. Objetivos	12
V. Material y métodos	13
1. Pacientes.....	13
2. Variables analizadas.....	13
3. Tratamiento recibido.....	15
4. Análisis estadístico	16
VI. Resultados	17
1. Descripción de la muestra.....	17
2. Descripción de los casos.....	17
3. Índice pronóstico.....	19
4. Tratamiento de inducción.....	20
5. Acondicionamiento.....	21
6. Movilización y aféresis con R-Hyper-CVAD.....	21
7. Toxicidad del R-Hyper-CVAD.....	21
8. Pretrasplante.....	22
9. Infusión e implante.....	23
10. Complicaciones infecciosas del TAPH.....	23
11. Neoplasias secundarias.....	25
12. Respuesta obtenida en cada fase de tratamiento.....	25
13. Mortalidad.....	25
14. Recidiva.....	25
15. Análisis de la supervivencia global y libre de enfermedad.....	26
16. Supervivencia según índices pronósticos.....	26
VII. Discusión	30
VIII. Conclusiones	34
IX. Qué he aprendido durante este TFG	35
X. Bibliografía	36

RESUMEN

Objetivo: Analizar la posibilidad de curación del linfoma del manto y describir si el tratamiento intensivo con acondicionamiento con Zevalin[®] puede tener un *plateau* en la supervivencia libre de progresión. Entre los objetivos secundarios hemos planteado algunos relacionados con la toxicidad, aparición de neoplasias secundarias, grado de cumplimiento de los tratamientos etc...

Material y métodos: Se ha estudiado de manera retrospectiva la historia clínica y terapéutica de 23 pacientes trasplantados en el Hospital Universitario de Canarias por linfoma del manto entre enero de 2005 y diciembre de 2019. Se han recogido y analizado los datos necesarios para esclarecer las curvas de supervivencia y demás estudios estadísticos que se ha propuesto.

Resultados: Queda demostrada la existencia de un *plateau* en la curva de supervivencia de los pacientes seleccionados que han llevado a cabo un tratamiento intensivo con R-Hyper-CVAD o similar, acondicionamiento con Z-BEAM y trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo en primera línea con una Supervivencia Global (SV) del 70,5% proyectada a 13 años y una Supervivencia Libre de Progresión (SLP) del 69,7% proyectada a 13 años también, observándose dicho *plateau* de la curva desde los 3,7 años. Además, se analizó la toxicidad del R-Hyper-CVAD y se concluyó que se trata de un compuesto altamente tóxico pero muy efectivo. También estudiamos el número de pacientes que necesitaron un reajuste de dosis o suspensión del tratamiento debido a dicha toxicidad y podemos decir que el 38.1% de los pacientes no terminaron el tratamiento por la no tolerancia a este. No se encontró una toxicidad importante del Zevalin[®] y tampoco se produjeron neoplasias secundarias al tratamiento durante el periodo estudiado. El 85,7% de los pacientes consiguieron movilizar progenitores hematopoyéticos de manera exitosa durante el tratamiento intensivo.

ABSTRACT

Background: The aim of this study is to analyse the possibility of remission in patients with mantle cell lymphoma and describe if intensive treatment with Zevalin[®] can create a *plateau* effect during life-long remission. Some of the secondary aims of this study looked into toxicity, secondary neoplastic disease, treatment compliance, etc...

Methods: this study was retrospective. Data collected included the medical and clinical history of 23 mantle cell lymphoma patients who had received a (bone marrow) transplant in the Hospital Universitario de Canarias (Canaries University Hospital) between January 2005 and December 2019. The data collected was analysed to plot the survival curve and further statistical analysis was carried out.

Findings: This study demonstrated that there was a *plateau* on the survival curve among selected patients who had had intensive treatment with R-Hyper-CVAD or similar, treatment with Z-BEAM and autologous haematopoietic precursors transplant as first line treatment. The global survival rate for the first 13 years was of 70.5% and the free progression survival rate was of 69.7%, also for the first 13 years. Therefore, the plateau effect was observed after 3.7 years. In addition, the toxicity of R-Hyper-CVAD was investigated. The findings of this study determined that it was a highly toxic compound with a high treatment efficacy. Patients who required a change in their treatment, whether it was dosage or suspension, were also looked at in this research due to its toxicity. It was determined that a total of 38.1% of the sample population did not finish their treatment due to the toxicity of it and the subsequent side effects. High toxicity levels of Zevalin[®] were not found and there was no secondary neoplastic disease related to treatment among subjects. To conclude, total of 85.7% of patients were successful in developing autologous haematopoietic precursors during their treatment.

INTRODUCCIÓN

1. Linfomas

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que se engloban dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos y que tienen en común la proliferación y/o acumulación de las células del sistema linfoide como resultado de su expansión de naturaleza clonal principalmente en ganglios linfáticos u otras estructuras linfoides ⁽¹⁾. Este conjunto de enfermedades se divide a su vez en dos grandes grupos, linfoma de Hodgkin y linfomas no Hodgkin (LNH), siendo más frecuente este último grupo que es en el que nos vamos a centrar.

1.1. Linfoma no Hodgkin

Los LNH son un grupo muy amplio y heterogéneo de neoplasias del sistema linfoide que afectan fundamentalmente a órganos linfoides, pero pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo humano ⁽²⁾.

Pese a que las manifestaciones clínicas son muy diversas, el dato clínico más frecuente es la presencia de adenomegalias periféricas. Menos frecuentes son la esplenomegalia, la hepatomegalia, los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso superior al 10% en los 6 meses previos) o la afectación extraganglionar (por ejemplo, tracto gastrointestinal, cutánea o sistema nervioso central).

Entre los datos de laboratorio, no hay ninguno específico en los LNH, pero es característico el aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), especialmente en los tipos más agresivos de LNH. Otros datos menos frecuentes serían la anemia normocítica y normocrómica (con patrón de anemia de procesos crónicos), la trombocitopenia especialmente si hay afectación de la médula ósea o la linfocitosis como expresión de la neoplasia en sangre periférica. También nos podemos encontrar elevación de la β_2 microglobulina (que tiene implicación pronóstica) o la presencia de un pico monoclonal en el proteinograma.

El diagnóstico se establece mediante el estudio anatomopatológico de una biopsia tisular ⁽²⁾ y el tratamiento va a depender del tipo histológico de linfoma y de su conducta clínica (indolente, agresiva o muy agresiva) así como de su estadificación ⁽³⁾. Entre los diferentes tratamientos podemos encontrar poliquimioterapia, radioterapia, trasplante de células hematopoyéticas e inmunoterapia entre otras.

1.2 Clasificación general de los linfomas no Hodgkin

La clasificación de los LNH ha ido evolucionando y se ha ido modificando conforme se ha ido profundizando en el conocimiento de este conjunto de enfermedades. Actualmente la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su versión más reciente (2016) se acepta como el estándar internacional. Sin embargo, recoge más de 60 entidades que clasifica según la naturaleza celular y la hace poco práctica. La modificación de 2014 del National Cancer Institute (NCI) de EE. UU. de la clasificación REAL/OMS divide las entidades según el pronóstico y parece más práctica.

Tabla 1. Clasificación de los LNH modificada de la Real/OMS por el NCI

Linfoma/leucemia indolente	Linfoma/leucemia agresiva
A. Linfoma folicular	A. Linfoma de célula grande difuso
B. Linfoma linfocítico	B. Linfoma de Burkitt
C. Linfoma linfoplasmocitoide/ Enf. De Waldenström	C. Leucemia/linfoma linfoblástico B o T
D. Linfoma de la zona marginal	D. Linfoma primario del SNC
1. Linfoma extraganglional de células B de la zona marginal MALT	E. Leucemia/linfoma de células T en adultos
2. Linfoma de la zona marginal nodal	F. <u>Linfoma de células del manto</u>
3. Linfoma de la zona marginal esplénico	G. Trastorno linfoproliferativo postransplante
E. Tricoleucemia	H. Linfoma relacionado con el SIDA
F. Micosis fungoide/Síndrome de Sézary	I. Linfoma histiocítico verdadero
G. Leucemia de linfocitos grandes granulares T	J. Linfoma de efusión primario
	K. Leucemia prolinfocítica N o T

<p>H. Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario/papulosis linfomatoide</p>	
<p>I. Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular.</p>	

2. Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia linfoide agresiva de células B maduras. Su origen se sitúa en las células de la zona del manto, de tamaño intermedio, que rodean al folículo linfoide secundario en el ganglio linfático. Clínicamente es un linfoma que se caracteriza porque además de presentar adenomegalias es frecuente la afectación medular (80%) con leucemización, y la afectación del tubo digestivo en forma de poliposis colónica o del anillo de Waldeyer. Solo un pequeñísimo porcentaje de pacientes debutan en estadios localizados o con una enfermedad de carácter más indolente ⁽²⁾.

En cuanto a la epidemiología, el LCM es un linfoma poco frecuente que supone entre el 5 y 10% del total de los linfomas y aparece más frecuentemente en varones alrededor de la sexta década de la vida ⁽⁹⁾.

2.1 Morfología celular

La morfología de las células en el linfoma del manto es la siguiente: tamaño intermedio, escaso citoplasma y un núcleo de contornos irregulares que recuerda al centrocito. Presenta una cromatina firmemente granular y, en general, no posee nucléolos aparentes. En raras ocasiones, las células tumorales presentan un pequeño nucléolo central, lo que puede crear problemas de diagnóstico diferencial con la leucemia prolinfocítica B.

Se han descrito distintas variantes morfológicas de linfomas del manto. Estas variantes han recibido diversos nombres en función de su aspecto morfológico: variante de células pequeñas, variante linfoblastoide, o blastoide y variante pleomórfica.

2.2. Biología del LCM

El inmunofenotipo de esta patología revelará que las células tumorales del linfoma del manto expresan antígenos característicos de estirpe B como CD20 y CD79a, y al igual que las células de los mantos foliculares normales, expresan IgD de superficie ⁽⁶⁾. También son CD5+, CD43+ y pueden ser SIg intensos y FMC7 ⁽⁵⁾.

Además, la mayoría de los casos de LCM van acompañados de la translocación t(11;14) (q13;q32) que comprende la fusión del promotor del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas ubicado en el cromosoma 14 y el locus BCL1 del brazo largo del cromosoma 11. Esta translocación determina la sobreexpresión del gen PRAD1 o CCND1 que codifica la ciclina D1, proteína reguladora del ciclo celular que, en condiciones normales no se detecta en las células linfoides ^(4,7). La detección de la expresión de la proteína nuclear (ciclina D1) es el rasgo más característico de esta entidad y, por el momento, se considera casi exclusiva de este linfoma (algunos mielomas lo expresan). Como consecuencia, se produce una activación de los procesos regulados por la misma, lo que podría explicar el elevado índice mitótico que se observa en este linfoma, que cursa con un porcentaje de expresión del antígeno Ki67 más elevado que la mayoría de los linfomas B de célula pequeña y que cuando supera el 60% se considera un factor de mal pronóstico ⁽⁸⁾. Algunos LCM no tienen la t(11;14) ni tampoco sobreexpresión de Ciclina D1. Muchos de estos casos tienen alteraciones que afectan a los genes CCND2 o CCND3 y que condicionan sobreexpresión de Ciclina D2 o Ciclina D3.

Recientemente se ha descrito que la sobreexpresión de la proteína SOX11 tiene valor diagnóstico y pronóstico en el LCM. Esta proteína es un factor de transcripción que condiciona la expresión de diferentes proteínas entre las que se encuentra PAX5 y otras proteínas implicadas en la maduración linfoide.

2.3 Pronóstico

El pronóstico en general es bastante desfavorable, con una mediana de supervivencia global inferior a 5 años. A pesar de los avances terapéuticos en la última década se sigue considerando una enfermedad incurable con frecuentes recaídas

precoces y una escasa supervivencia a largo plazo. Entre los factores asociados a un mal pronóstico destacan los comunes a todos los linfomas, como el estadio avanzado, el aumento de LDH sérica, presencia de mutaciones del gen p53 y, sobre todo, la existencia de niveles elevados de cualquier marcador de proliferación celular en las células tumorales (p.ej., una elevada expresión de Ki67). Así, la variante blástica del linfoma de células del manto, caracterizada por una elevada proliferación tumoral, tienen una mediana de supervivencia de 2 años ⁽⁹⁾.

Existe un índice pronóstico específico para el linfoma de células del manto, MIPI, que tiene en cuenta la edad, el estado de general, el recuento leucocitario y la LDH sérica ⁽⁹⁾. Se agrupa en bajo riesgo (entre 0 y 3 puntos), riesgo intermedio (entre 4 y 5 puntos) y riesgo alto (más de 5 puntos) contabilizando los puntos según la *Tabla 2*. Así mientras los pacientes de bajo riesgo tienen una supervivencia global estimada a 5 años del 83%, en los de alto riesgo es del 34%.

Tabla 2: Índice pronóstico MIPI ⁽¹³⁾

Points	Age, years	ECOG PS	LDH/ULN LDH	WBC, 109/L
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.00-1.49	214.999
3	70	-	1.500	15.000

Al combinar el MIPI junto al índice de proliferación Ki-67 se construye un score pronóstico más preciso (MIPI combinado).

En este tipo de linfoma la recaída tras haber conseguido una remisión completa es la norma. El período de tiempo transcurrido hasta la recaída y el MIPI en el momento de esta pueden ser útiles para la predicción de la supervivencia ^(3,14). Los mejores resultados en términos de supervivencia libre de progresión en la recaída se obtienen al emplear una consolidación de la respuesta con un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH) autólogo si no se ha usado en líneas previas, o en ese caso, un TAPH alogénico siempre y cuando la enfermedad sea quimiosensible ^(15, 16).

3. Tratamiento del LCM

El tratamiento de pacientes con LCM de nuevo diagnósticos va a estar condicionado por si son candidatos o no a un tratamiento intensivo. A su vez esa diferencia de ser o no candidatos va a depender principalmente de la edad y del estado general del paciente.

3.1. Tratamiento en jóvenes (<65-70 años)

El tratamiento de pacientes jóvenes es un tratamiento intensivo que incluye un tratamiento de inducción con dosis altas de citarabina seguido de una consolidación con TAPH autólogo. Varios estudios confirman la superioridad de los tratamientos de inducción cuando incorporan la citarabina a dosis altas, tanto en términos de tasa de respuestas completas como supervivencia libre de progresión^(10,11). Los esquemas más empleados en este sentido con la combinación de R-HyperCVAD con R-MTX/Citarabina y la combinación de R-CHOP con RDHAP.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (auto-TAPH), aplicado en primera línea como consolidación tras un tratamiento de inducción, aumenta la duración de la respuesta y podría tener impacto en la supervivencia, tal y como describen varios estudios en los que se afirma que los pacientes tratados con auto-TAPH en primera línea tienen mejores resultados en cuanto a tiempo libre de enfermedad y de tasa de supervivencia global en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia convencional⁽¹¹⁾ de manera que la mayoría de los centros lo incluyen en el algoritmo terapéutico de los pacientes jóvenes⁽⁹⁾. Aunque el estándar de tratamiento de acondicionamiento en el auto-TAPH es la combinación BEAM (carmustina, etopósido, citarabina, melfalán), se ha descrito una mejor respuesta cuando se añade ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]) al acondicionamiento (esquema Z-BEAM) sin un aumento significativo de toxicidad por lo que puede ser beneficioso⁽¹²⁾.

Recientemente se ha demostrado que añadir un tratamiento de mantenimiento con Rituximab tras el TAPH autólogo en pacientes jóvenes aporta una mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global por lo que se ha sumado al estándar de tratamiento en estos pacientes⁽²⁴⁾.

3.2 Tratamiento en mayores (>70 años)

Los pacientes que no son candidatos a un tratamiento intensivo pueden beneficiarse de combinaciones de Rituximab y quimioterapia como R-CHOP o R-Bendamustina. Para aquellos en respuesta tras el tratamiento de inducción se ha demostrado que el mantenimiento con Rituximab prolonga la respuesta y supervivencia. Las formas indolentes pueden ser seguidas de cerca y ser tratadas cuando la enfermedad se manifieste activamente ⁽⁹⁾.

3.3 Tratamientos alternativos

En la actualidad existen nuevas posibilidades de tratamiento en las que se utiliza moléculas con acción específica en el linfoma de células del manto, algunas muy recientemente incorporadas al arsenal terapéutico frente a la enfermedad, como son el inhibidor de proteasa bortezomib, la lenalidomida, el temsirolimus y, en particular, el inhibidor de BTK ibrutinib, que ha demostrado gran eficacia en pacientes refractarios al tratamiento convencional ⁽⁹⁾. Estos tratamientos se emplean actualmente en pacientes en recaída, salvo el bortezomib que puede emplearse en primera línea. Han demostrado buenos resultados tanto en monoterapia como combinados con inmunoterapia o quimioterapia.

HIPÓTESIS

En base a la impresión de varios clínicos del Servicio de Hematología del HUC, nos planteamos la posibilidad de que, con los tratamientos intensivos empleados en la actualidad en este centro, pueda haber una proporción de pacientes <70 años curados de un LNH del manto.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Analizar si existe una proporción de pacientes con LCM jóvenes que han recibido un tratamiento intensivo que podrían estar curados.

Objetivos secundarios

- Describir la toxicidad del esquema quimioterápico R-Hyper-CVAD.
- Identificar la aparición de neoplasias secundarias tras tratamiento intensivo del linfoma del manto.
- Analizar el grado de cumplimiento de R-Hyper-CVAD: cumplimiento de ciclos establecidos, reducción de dosis, etc...
- Describir la toxicidad del Zevalin[®].
- Evaluar la movilización con R-Hyper-CVAD.
- ¿Sigue teniendo valor pronóstico el MIPI en los pacientes trasplantados?

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes

Se analizaron de forma retrospectiva todos los casos de LCM diagnosticados y manejados en el Hospital Universitario de Canarias y del Hospital General de La Palma a los que se les realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Canarias, HUC (centro de referencia para el área norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife) en el período comprendido entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2019.

El listado de los pacientes se obtuvo filtrando la base de datos de trabajo de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Servicio de Hematología del HUC.

2. Variables analizadas

Se recogió de la historia clínica de cada paciente un conjunto amplio de variables demográficas, clínicas y biológicas del momento del diagnóstico, durante el tratamiento y en el seguimiento posterior. También se recogieron variables para evaluar la respuesta al tratamiento y variables de supervivencia. El listado de todas las variables recogidas se recoge en la siguiente *tabla*.

Tabla 3: Variables analizadas

Variables demográficas		Variables tratamiento inducción	
<i>Fecha nacimiento</i>	<i>Sexo</i>	<i>Tto 1</i>	<i>Fecha tto 1</i>
Variables al diagnóstico		<i>Nº ciclos tto 1</i>	<i>Respuesta tto1</i>
<i>Fecha diagnóstico</i>	<i>ECOG</i>	<i>Reducción de dosis</i>	<i>Nº líneas</i>
<i>Tipo LCM</i>	<i>Estadio</i>	<i>Tto 2</i>	<i>Fecha tto 2</i>
<i>Síntomas</i>	<i>Sudor</i>	<i>Nº ciclos tto 2</i>	<i>Respuesta tto2</i>
<i>Fiebre</i>	<i>Pérdida de peso</i>	<i>Motivo tto 2</i>	
<i>Nº de síntomas</i>	<i>Hábitos tóxicos</i>	<i>Tto 3</i>	<i>Fecha tto 3</i>
<i>Adenopatías</i>	<i>Nº de regiones</i>	<i>Nº ciclos tto 3</i>	<i>Respuesta tto 3</i>
<i>Esplenectomía</i>	<i>Masa bulky</i>	<i>Nº ciclos totales</i>	<i>Rituximab</i>
<i>Afect. extranodal</i>	<i>Afectación bazo</i>	Variables TAPH	
<i>Afectación MO</i>	<i>Afectación hepática</i>	<i>Tipo TAPH</i>	<i>Nº movilizaciones</i>

Variables al diagnóstico		Variables TAPH	
<i>Afectación digestiva</i>	<i>Afectación genital</i>	<i>Nº aféresis</i>	<i>Selección</i>
<i>Afectación SNC</i>	<i>Afectación pulmonar</i>	<i>Respuesta preTAPH</i>	<i>ECOG preTAPH</i>
<i>Afectación cutánea</i>	<i>Afectación ósea</i>	<i>Hb preTAPH</i>	<i>WBC preTAPH</i>
<i>Hb diagnóstico</i>	<i>WBC diagnóstico</i>	<i>Ne preTAPH</i>	<i>Linf preTAPH</i>
<i>Ne diagnóstico</i>	<i>Linf diagnóstico</i>	<i>PLT preTAPH</i>	<i>B2M preTAPH</i>
<i>PLT diagnóstico</i>	<i>B2M diagnóstico</i>	<i>LDH preTAPH</i>	<i>VSG preTAPH</i>
<i>LDH diagnóstico</i>	<i>VSG diagnóstico</i>	<i>BMO afecta pre TAPH</i>	<i>Fecha TAPH</i>
<i>Afectación SP</i>	<i>Patrón MO</i>	<i>Edad TAPH</i>	<i>Acondicionamiento</i>
<i>MIPI</i>	<i>Ki 67</i>	<i>Zevalin®</i>	<i>CD34 infundidas</i>
<i>MIPI agrupado</i>	<i>MiPic</i>	<i>Días CSF</i>	<i>Injerto</i>
Variables respuesta y seguimiento		<i>Días implante Ne</i>	<i>Días implante PLT</i>
<i>Respuesta final</i>	<i>Fecha RC</i>	<i>Fiebre TAPH</i>	<i>Cultivo</i>
<i>Exitus</i>	<i>Fecha última</i>	<i>Respuesta Ab</i>	<i>Días fiebre</i>
<i>Evento</i>	<i>Fecha evento</i>	<i>Inf bac precoz/tardía</i>	<i>Inf vírica prec./tardía</i>
<i>Recidiva</i>	<i>Fecha recidiva</i>	<i>Inf fung. prec./tardía</i>	
<i>Causa exitus</i>	<i>Tipo evento</i>	<i>Mucositis</i>	<i>VOD</i>
<i>SV</i>	<i>SLP</i>	<i>Cistitis</i>	<i>Neumonía</i>
<i>DFS</i>	<i>Mantenimiento</i>	<i>Vómitos</i>	<i>Diarrea</i>
		<i>Respuesta TAPH</i>	<i>Tto extra</i>

Se clasificó la respuesta del tumor acorde a los criterios estándares establecidos en la práctica clínica habitual como remisión completa (RC), remisión parcial (RP), enfermedad estable (EE), recidiva y progresión ^(17,18). Así cada categoría de respuesta se define de la siguiente manera:

- RC → erradicación de toda evidencia de enfermedad
- RP → reducción del 50% o más del tumor, sin nuevas localizaciones
- EE → no se alcanzó la RP o RC, ni tampoco hubo progresión
- Progresión → aumento del 50% o más del tumor o la aparición de nuevas lesiones
- Recidiva → aparición de alguna nueva lesión tras haber alcanzado la RC ⁽¹⁹⁾.

Para cada paciente se analizaron distintos tipos de supervivencia:

- Supervivencia Global (SG/SV): supervivencia de cada paciente desde el momento del diagnóstico hasta la última fecha en la que se le vio con vida.
- Supervivencia Global desde el Tratamiento (SGT): supervivencia de cada paciente desde el comienzo del tratamiento hasta la última fecha en la que se le vio con vida.
- Supervivencia Libre de Progresión desde el Tratamiento (SLP): supervivencia de cada paciente desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión de la enfermedad, recaída, exitus o, en caso de curación, la última fecha en la que se le vio con vida.
- Supervivencia Libre de Progresión desde el Trasplante (SLP2): supervivencia de cada paciente desde trasplante hasta la fecha de progresión de la enfermedad, recaída, exitus o, en caso de curación, la última fecha en la que se le vio con vida.
- Supervivencia Libre de Enfermedad (DFS): supervivencia desde la fecha de remisión completa (en caso de que se haya producido) hasta la fecha de progresión de la enfermedad, recaída, exitus o, en caso de curación, la última fecha en la que se le vio con vida.

Para responder al objetivo principal analizaremos si existe o no un *plateau* en la curva de Kaplan y Meyer de SLP

3. Tratamiento recibido

Todos los pacientes analizados recibieron un tratamiento similar (a excepción de los tratados con TAPH como rescate) que engloba las siguientes fases:

A) Tratamiento de inducción → tratamiento immunoquimioterápico con un esquema basado en dosis altas de citarabina.

B) Consolidación con TAPH → todos los pacientes recibieron un TAPH, la mayoría de ellos con un acondicionamiento tipo Z-BEAM que ha demostrado ser superior a la terapia convencional con solo BEAM^(12,22). Se trata de la asociación de ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90, que es administrado por parte del servicio de Radiología, junto con BEAM (carbamustina, etopósido, citarabina y melfalán) y Rituximab. La

dosis de este compuesto reactivo en pacientes con 150 000 plaquetas/mm³ o más es 15 MBq/kg, hasta un máximo de 1200 MBq. La administración de Zevalin[®] en pacientes con dosis reducidas de plaquetas es controvertido ⁽²³⁾.

C) Tratamiento post-TAPH → solo algunos pacientes recibieron tratamiento post-TAPH como RT o mantenimiento con Rituximab.

3. Análisis estadístico

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se empleó como medida central la media y como medida de dispersión el error estándar de la media (EEM) y se expresa como media ± EEM. Todas las pruebas de contraste de hipótesis se realizaron con contraste de dos colas, considerando los resultados significativos cuando se cumpliera un valor $p < 0,05$.

El cálculo del tiempo de seguimiento se hizo según el método llamado de Kaplan-Meyer inverso. Las probabilidades del tiempo de supervivencia global y del tiempo de supervivencia libre de enfermedad y las correspondientes curvas de supervivencia se realizaron según el método de Kaplan y Meyer. Las diferencias entre curvas se analizaron mediante el Log-Rank Test.

El análisis estadístico fue realizado con IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

Se seleccionaron un total de 26 pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin de células del manto que recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos entre enero de 2005 y diciembre de 2019. Tres se excluyeron del estudio debido a la imposibilidad de ir a recoger los datos en las historias en papel al hospital a causa de la pandemia del Covid-19. De estos 23 seleccionados, 19 eran hombres y 4 eran mujeres. El rango de edad al diagnóstico de la enfermedad abarca desde los 40 años hasta los 68 (media: $56 \pm 1,8$).

2. Descripción de los casos

De entre todas las variables cuantitativas analizadas, quedan recogidas en la *Tabla 4* las más importantes con respecto a la descripción diagnóstica inicial:

Tabla 4: Variables cuantitativas al diagnóstico

	$\bar{x} \pm EEM$	Mínimo	Máximo	N
Edad diagnóstico	56 ± 2	40	68	23
Número de regiones	$9,38 \pm 0,76$	3	16	21
Tamaño adenopatía mayor (cm)	$4,12 \pm 0,48$	2	11	18
Nº de afectaciones extranodales	$2 \pm 0,239$	0	4	21
Hb al diagnóstico (g/dl)	$12,68 \pm 0,5$	8,0	16,0	22
WBC al diagnóstico ($10^3/\text{microL}$)	$8,34 \pm 1,05$	3,4	23,4	22
Ne al diagnóstico ($10^3/\text{microL}$)	$3,73 \pm 0,37$	1,2	6,7	20
Linf al diagnóstico ($10^3/\text{microL}$)	$3,92 \pm 1,06$	0,7	19,2	20
PLT al diagnóstico ($10^3/\text{microL}$)	$189,27 \pm 19,85$	42	418	22
B2M al diagnóstico (mg/l)	$3,12 \pm 0,4$	1	7	20
LDH al diagnóstico (U/l)	$323,86 \pm 58,06$	103	1286	21
VSG al diagnóstico (mm/h)	$26,74 \pm 6,06$	2	89	19

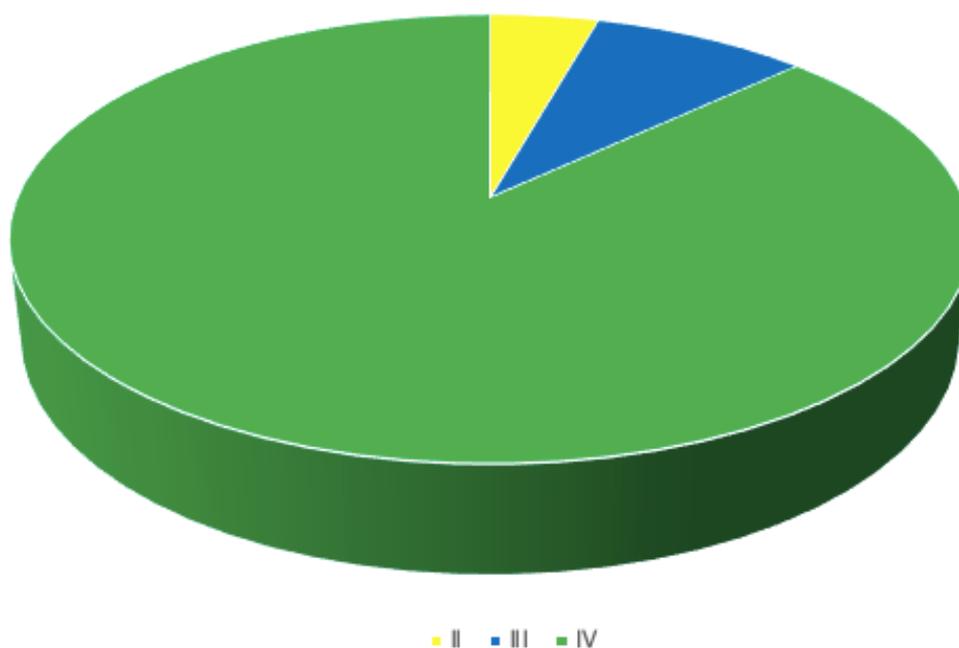
Por otra parte, quedan representadas en la *Tabla 5* las variables cualitativas principales al diagnóstico:

Tabla 5: Variables cualitativas al diagnóstico

	N	%
Sexo (n=23)		
<i>Varón</i>	19	82,6
<i>Mujer</i>	4	17,4
Estadio (n=23)		
II	1	4,3
III	2	8,7
IV	20	87
Síntomas (n=21)		
A	15	71,4
B	6	28,6
Nº de síntomas (n=21)		
0	15	71,4
1	4	19
2	2	9,5
Fuma (n=16)		
No	9	56,3
Sí	7	43,8
Bebe (n=16)		
No	11	68,8
Sí	5	31,3

	N	%
Adenopatías (n=23)		
Sí	23	100
Afectación bazo (n=21)		
No	13	61,9
Sí	8	38,1
Afectación MO (n=23)		
No	3	13
Sí	20	87
Afectación hígado (n=21)		
No	20	95,2
Sí	1	4,8
Afectación digestivo (n=21)		
No	15	71,4
Sí	6	28,6
Afectación pulmón (n=21)		
No	20	95,2
Sí	1	4,8
Afectación piel (n=21)		
No	20	95,2
Sí	1	4,8
Afectación ósea (n=21)		
No	20	95,2
Sí	1	4,8

Figura 1: Estadio al diagnóstico



En la *Tabla 6* quedan representadas las variables analíticas y de la biopsia de médula ósea concretamente:

Tabla 6: Variables cualitativas al diagnóstico

	N	%
Hb < 10 al diagnóstico (n=22)		
<i>No</i>	18	81,8
<i>Sí</i>	4	18,2
PLT < 150 al diagnóstico (n= 22)		
<i>No</i>	14	63,6
<i>Sí</i>	8	36,4
B2M aumentado al diagnóstico (n=20)		
<i>No</i>	14	70
<i>Sí</i>	6	30
LDH aumentado al diagnóstico (n=21)		
<i>No</i>	11	52,4
<i>Sí</i>	10	47,6
SP afecta al diagnóstico (n=21)		
<i>No</i>	14	66,7
<i>Sí</i>	7	33,3
Patrón MO al diagnóstico (n=19)		
<i>Paratrabecular</i>	1	5,3
<i>Nodular</i>	4	21,1
<i>Intersticial</i>	2	10,5
<i>Difuso</i>	3	15,8
<i>Mixto difuso-nodular</i>	4	21,1
<i>Mixto paratrabecular-nodular</i>	3	15,8
<i>Mixto paratrabecular-intersticial</i>	1	5,3
<i>Mixto paratrabecular-difuso</i>	1	5,3

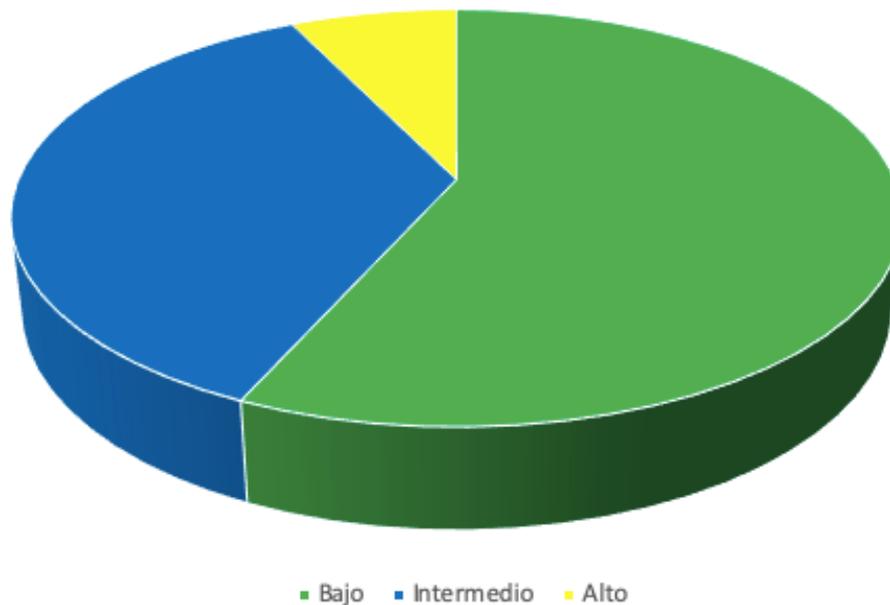
3. Índice pronóstico (MIPI)

En la *Tabla 7* quedan recogidos los datos sobre el índice pronóstico MIPI que presentaban los pacientes:

Tabla 7: Índice pronóstico MIPI

	N	%
MIPI (n=21)		
<i>1</i>	5	23,8
<i>2</i>	3	14,3
<i>3</i>	3	14,3
<i>4</i>	5	23,8
<i>5</i>	2	9,5
<i>6</i>	1	4,8
<i>7</i>	2	9,5
MIPI agrupado (n=21)		
<i>Bajo</i>	11	52,4
<i>Intermedio</i>	7	33,3
<i>Alto</i>	3	14,3

Figura 2: MIPI al diagnóstico



4. Tratamiento de inducción

Para ello, se llevaron a cabo entre una y tres líneas. Los casos en los que se consiguió la remisión completa en primera línea, se llevaron directamente a trasplante, mientras que los casos de no respuesta, respuesta incompleta o no tolerancia al tratamiento, llevaron mas líneas quimioterápicas en algunos casos.

Así pues, 16 de los 23 pacientes fueron tratados de manera intensiva con el esquema de tratamiento R-Hyper-CVAD y otros 3 con el esquema R-DHAP + R-CHOP, que lo consideramos como similar al primero. Los pacientes restantes llevaron otro esquema de tratamiento en primera línea: 4 llevaron R-CHOP; 2 de ellos como tratamiento para posterior TAPH inmediato, mientras que a los otros dos no se les indicó como tratamiento para TAPH, sino que este fue planteado ante la falta de respuesta del tratamiento con R-CHOP.

En segunda línea hubo 3 pacientes que llevaron R-CHOP, tratándose de los casos en los que hubo que cambiar el tratamiento de R-Hyper-CVAD por toxicidad grave; 1 R-Bendamustina, otro Ibrutinib, otro R-DHAP y otro RICE por respuesta insuficiente, toxicidad o progresión tras el tratamiento de primera línea y, como tercera línea solo a dos pacientes se les administró Ibrutinib + Rituximab + Bendamustina.

Durante el tratamiento de inducción para realizar el trasplante de células hematopoyéticas, se llevó a cabo la movilización, extracción y criopreservación de progenitores hematopoyéticos.

5. Acondicionamiento

De los 23 pacientes trasplantados, 21 llevaron a cabo un acondicionamiento con Z-BEAM. La media de la dosis de Zevalin[®] administrada a los 21 pacientes que llevaron acondicionamiento con este radiofármaco es $28,52 \text{ mCi} \pm 1,42$ (18,6 - 40).

Con respecto a los pacientes restantes, uno de ellos llevó BEAM y el otro CFM-ICT. A este último se le pautó dicha terapia de acondicionamiento porque no se realizó un trasplante autólogo, ya que fue imposible llevar a cabo la movilización, pero se le realizó un trasplante alogénico en el que decidieron tratarlo con dicha terapia en el acondicionamiento previo.

Tras el acondicionamiento se realizó el trasplante de células hematopoyéticas, en el que el día de la infusión se nombra como día 0 postrasplante, nombrando los acontecimientos que se vayan sucediendo a partir de este momento con los símbolos + y – según el día en el que se produzcan.

6. Movilización y aféresis con R-Hyper-CVAD

De los 23 casos, 19 de ellos se movilizaron con tratamiento intensivo (16 con R-Hyper-CVAD y 3 R-CHOP/R-DHAP), que son en los que nos vamos a centrar. Tres pacientes necesitaron una segunda movilización por problemas en la primera, de los cuales uno no se llegó a poder volver a movilizar nunca por lo que se le realizó un trasplante alogénico. Los dos restantes tuvieron problemas en la primera movilización pero en la segunda se llevó a cabo el procedimiento con éxito. La media de aféresis realizadas en total fue $1,89 \pm 0,28$ (0-4).

7. Toxicidad del R-Hyper-CVAD

De los 19 pacientes que llevaron un tratamiento de inducción intensivo con R-Hyper-CVAD o R-CHOP/R-DHAP, 16 de ellos presentaron complicaciones y efectos secundarios a causa de la quimioterapia además de los efectos adversos hematológicos esperados. Todos ellos presentaron neutropenia febril, diez de ellos solo una vez, cuatro la presentaron dos veces y uno la presentó tres veces siendo nueve de estas veces tras el primer ciclo, nueve tras el segundo ciclo, tres tras el tercer ciclo y dos tras el cuarto ciclo. Entre otras complicaciones que presentaron los pacientes (muchas de ellas debido al estado de inmunosupresión producido por la neutropenia febril) encontramos neumonía en tres ocasiones; una de ellas complicada que requirió ingreso en UVI; un caso de neurotoxicidad cerebelosa y un caso con toxicidad hepática, renal y neurológica (neuropatía periférica) simultáneamente.

De los 16 pacientes que sufrieron complicaciones, 4 precisaron un cambio de tratamiento por la elevada toxicidad que presentaron y a 4 de ellos se les redujo la dosis de R-Hyper-CVAD, mientras que los 8 restantes aguantaron todos los ciclos de tratamiento a pesar de los efectos adversos.

8. Pretrasplante

Una vez realizado el tratamiento intensivo con quimioterapia se llevó a cabo el estudio pretrasplante para evaluar la respuesta y las condiciones en que cada paciente se iba a someter al TAPH. Tras dicho estudio en el que se evaluó el PET-TAC, analítica, biopsia de médula ósea y aspirado medular de cada paciente se concluyó que, de los 23 pacientes a los que se les realizó posteriormente el trasplante, 21 de ellos (91,3%) fueron en respuesta completa y 2 de ellos (8,7%) en respuesta parcial. En las siguientes tablas (*Tabla 8* y *Tabla 9*) se esquematizan los datos más relevantes de estos estudios:

Tabla 8: Principales variables cuantitativas pretrasplante

	$\bar{x} \pm EEM$	Mínimo	Máximo	N
Hb pretrasplante (g/dl)	$12,75 \pm 0,34$	10,4	16,3	23
WBC pretrasplante ($10^3/\text{microL}$)	$4,63 \pm 0,35$	2	9	23
Ne pretrasplante ($10^3/\text{microL}$)	$2,92 \pm 0,34$	1	6	21
Linf pretrasplante ($10^3/\text{microL}$)	$0,92 \pm 0,11$	0,1	1,9	21
PLT pretrasplante ($10^3/\text{microL}$)	$193,57 \pm 15,82$	55	394	23
B2M pretrasplante (mg/l)	$2,31 \pm 0,2$	1,2	4,7	19
LDH pretrasplante (U/l)	$228,77 \pm 26,81$	129	712	22
VSG pretrasplante (mm/h)	$31,58 \pm 8,11$	10	85	12

Tabla 9: Principales variables cualitativas pretrasplante

	<i>N</i>	<i>%</i>
Nº afectaciones extranodales preTPH (n=23)		
0	22	95,7
1	1	4,3
B2M aumentado pretrasplante (n=19)		
No	18	94,7
Sí	1	5,3
LDH aumentado pretrasplante (n=22)		
No	19	86,4
Sí	3	13,6
BMO afecta pretrasplante (n=21)		
No	21	100

9. Infusión e implante

La infusión se realizó el día 0, siendo la media de células infundidas $4,07 \times 10^6/\text{kg} \pm 0,37$ (2,5-7,8). Todos los enfermos tuvieron un implante adecuado. La media de días hasta el implante de neutrófilos ($500 \text{ neutrófilos}/\text{mm}^3$ o más) fue $11,1 \pm 0,67$ (9 – 23) y el de plaquetas ($20.000 \text{ plaquetas}/\text{mm}^3$ o más) fue $16,2 \pm 1,65$ (9 – 31). Se analizó la toxicidad a largo plazo en los casos que fueron acondicionados con Zevalin® + BEAM, ya que la impresión clínica era de posible afectación del injerto plaquetas. Se consideró la normalización de la cifra de plaquetas, cuando ésta alcanzó una cifra igual o superior a $150 \times 10^9/\text{L}$ en cualquier momento. De 16 pacientes valorables que recibieron Zevalin®, 4 nunca alcanzaron una cifra normal de plaquetas llegando a tener como máximo 68, 75, 115. y 141 plaquetas $\times 10^9/\text{L}$ cada uno de ellos. De los que llegaron a normalizar su cifra de plaquetas tardaron una media de $168,3 \text{ días} \pm 46,26$. De los 4 que no la alcanzaron, la media de seguimiento fue de $1.578 \text{ días} \pm 747,2$.

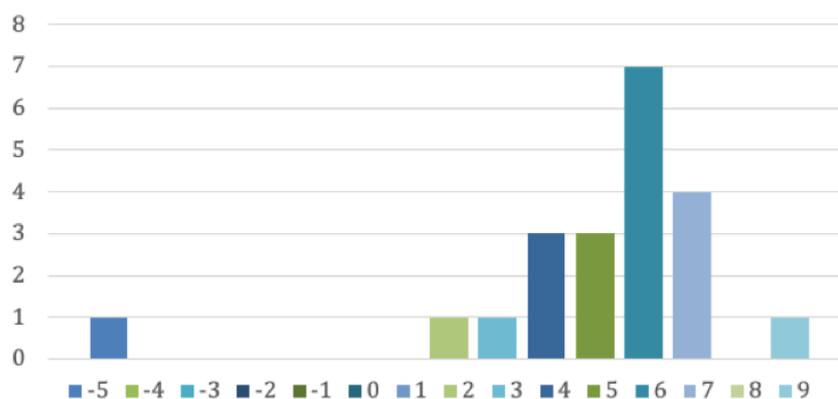
10. Complicaciones infecciosas del TAPH

10.1. Infecciones precoces (<30 días postrasplante)

Fiebre

Durante el ingreso del TAPH presentaron fiebre 21 casos. El pico máximo de incidencia fue el día +6 del TAPH (*Figura 3*).

Figura 3: Día de instauración de fiebre TAPH



Infecciones bacterianas

Consideramos aquí las infecciones bacterianas demostradas microbiológicamente. En total fueron 6 infecciones bacterianas que todas ellas respondieron a antibióticos. Los hemocultivos de dichos pacientes fueron positivos para *Staphylococcus epidermidis* en cinco de ellos y *Enterococcus faecium* en uno. Cabe destacar que los 15 pacientes que presentaron fiebre con cultivo negativo, fueron tratados con antibioterapia empírica resolviéndose el cuadro infeccioso correctamente en todos menos en uno de ellos, que falleció a causa de un shock séptico por infección respiratoria complicada el día +6 del TAPH.

Infecciones víricas y fúngicas

Se detectó infección vírica en un paciente (Herpes Simple) y se sospechó infección fúngica en 3 pacientes (aspergilosis invasiva en dos de ellos y candidiasis esofágica en uno). Todos estos cuadros se resolvieron con tratamiento empírico sin problemas asociados.

10.2 Infecciones tardías (>30 días postrasplante - <90 días)

Se detectó infección bacteriana en dos pacientes (*Staphylococcus haemolyticus*), infección vírica en uno (*Citomegalovirus*) y en ninguno se detectó infección fúngica.

11. Neoplasias secundarias

No se documentaron neoplasias secundarias en ningún paciente.

12. Respuesta obtenida en cada fase de tratamiento

Con la quimioterapia de primera línea alcanzó remisión completa el 78,3 % de los casos. Seis pacientes recibieron más de una línea, hasta un máximo de tres, siendo la media de líneas de $1,3 \pm 0,12$ y la media de ciclos recibidos $5,22 \pm 0,34$. Un caso recibió radioterapia como tratamiento extra, por persistencia de una masa, alcanzando la RC.

Finalmente, el TAPH se realizó en RC en el 91,3% de los pacientes (21 casos), estando los 2 casos restantes en remisión parcial. Tras el trasplante la proporción de enfermos en RC fue del 100%.

13. Mortalidad

En total han fallecido dos pacientes, uno de ellos relacionado con el trasplante y otro de ellos por un cáncer de pulmón independiente del linfoma. El primero murió el día +6 del TAPH por shock séptico de foco pulmonar. Cabe destacar que el paciente que falleció por la neoplasia pulmonar se encontraba en estado de recidiva del linfoma habiendo recibido tratamiento intensivo.

14. Recidiva

De los 23 pacientes, recidivaron 5 de ellos. Todos menos uno sufrieron la recidiva después del trasplante. Este paciente restante fue un caso especial, ya que se

trató con R-Hyper-CVAD con intención de ser trasplantado posteriormente, pero no se pudo ya que fue imposible la movilización de progenitores hematopoyéticos, por lo que recayó tres años después del tratamiento intensivo de quimioterapia. Recibió como tratamiento de segunda línea R-CHOP y ante la ausencia de respuesta adecuada Ibrutinib + Rituximab + Bendamustina como tratamiento de rescate con lo que alcanzó la remisión completa. Posteriormente se hizo un trasplante alogénico, encontrándose actualmente en remisión completa.

De los 4 pacientes que recayeron después del trasplante, dos de ellos fueron tratados en primera línea con R-CHOP. Uno de ellos entró directamente en remisión completa con este tratamiento y se le realizó el trasplante, mientras que el otro obtuvo una respuesta parcial y hubo que darle como segunda línea de tratamiento el esquema R-ICE sin obtener respuesta. Los otros dos fueron tratados inicialmente con R-Hyper-CVAD de forma intensiva, adquiriendo uno de ellos la remisión completa con posterior trasplante, mientras que el otro presentó intolerancia grave al tratamiento por lo que, tras el primer ciclo, hubo que cambiar a R-CHOP con lo que si que se produjo la remisión completa.

La recidiva de tres de ellos se produjo entre los 3 y 4 años postrasplante, mientras que uno de ellos recidivó 9 años después (el que se trató con R-CHOP en primera línea con remisión completa antes del TAPH). Todos ellos se beneficiaron de un tratamiento de rescate encontrándose actualmente en remisión completa dos de ellos, otro en progresión de la enfermedad y el otro falleció a causa de un adenocarcinoma de pulmón que aparentemente no estaba relacionado con el linfoma. Cabe destacar que de los 2 pacientes que fueron al trasplante en remisión parcial, uno de ellos recidivó posteriormente.

15. Análisis de la supervivencia global y libre de enfermedad

Se analizó la supervivencia desde dos perspectivas: supervivencia global (SV) y supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana del tiempo de seguimiento ha sido de 51,35 meses (IC 95% 17,81-84,89).

En un primer momento se calcularon estas dos variables con todos los pacientes que habían sido trasplantados independientemente del tratamiento de inducción y acondicionamiento que llevaran (*Figuras 4 y 5*). La SV del grupo global resultó del 79,7% proyectada a 13 años y la SLP del 47,4% proyectada a 13 años (71,1% a 4,9 años si excluimos el caso que falleció de ca. de pulmón)

Figura 4: SV global

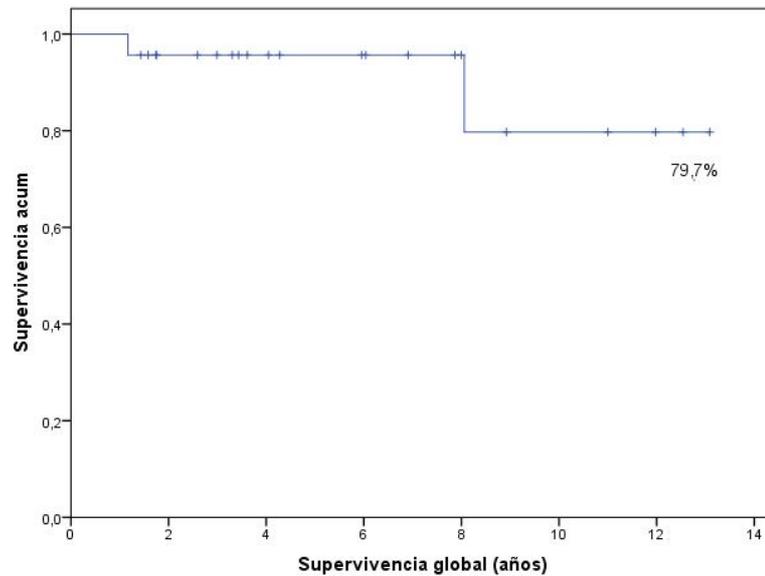
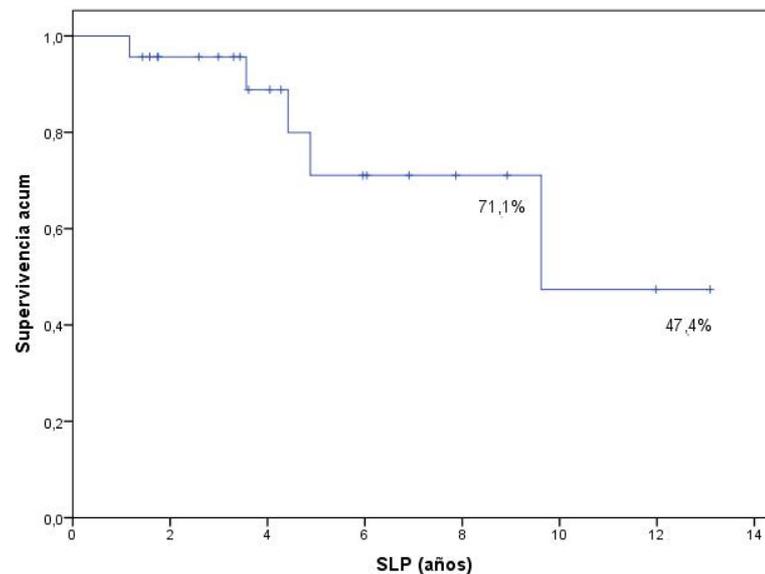


Figura 5: SLP global



Ya que el grupo global era heterogéneo en cuanto a la intención del TAPH (primera línea o rescate) y el tratamiento recibido, decidimos realizar el resto del estudio con los pacientes que habían llevado un tratamiento quimioterápico de

inducción intensivo con R-Hyper-CVAD o similar, y que recibieron trasplante autólogo en primera línea acondicionado con Z-BEAM. La SV fue del 70,5% proyectada a 13 años (Figura 6) y la SLP del 69,7% proyectada a 13 años, observándose un *plateau* de la curva evidente desde los 3,7 años (Figura 7).

Figura 6: SV de grupo seleccionado

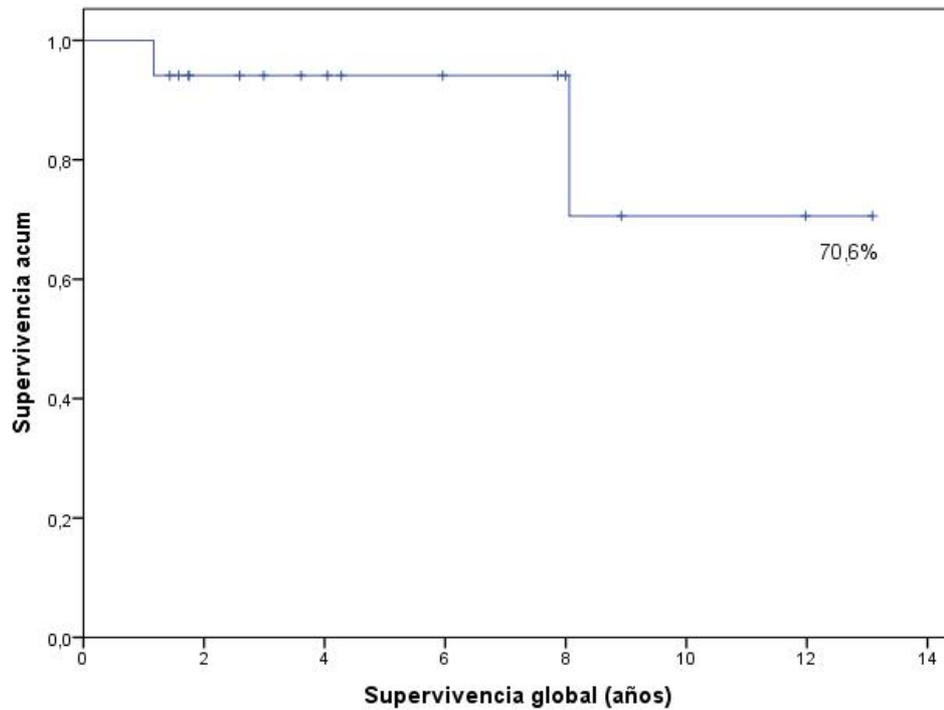
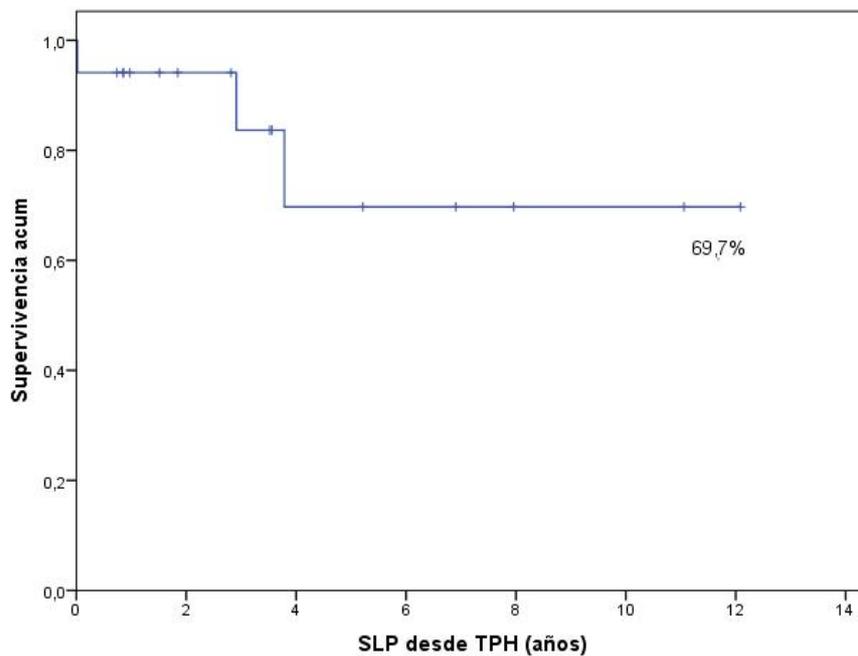


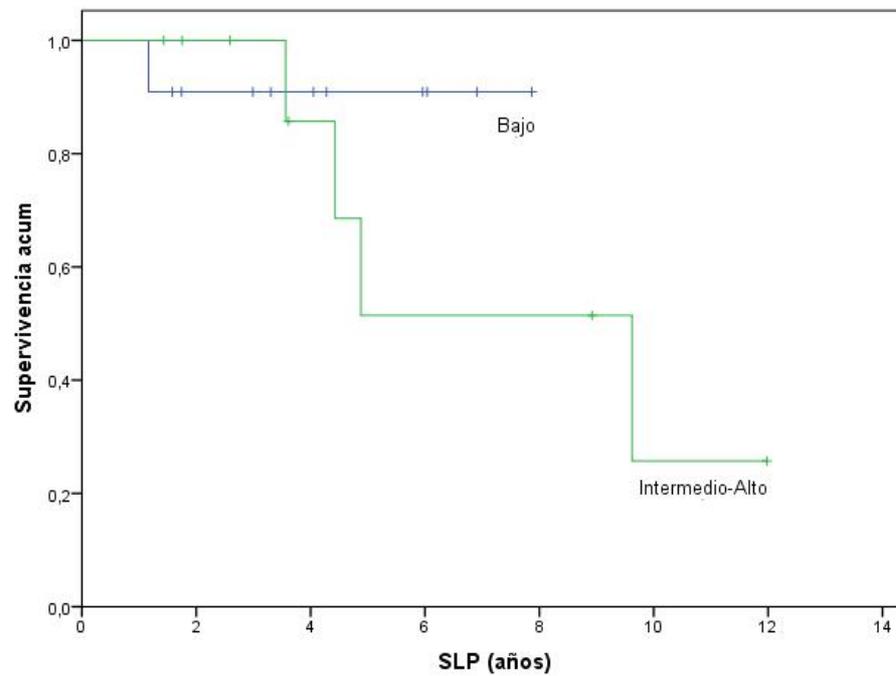
Figura 7: SLP de grupo seleccionado



16. Supervivencia según índices pronósticos establecidos

Se analizó la supervivencia según el índice pronóstico MIPI. Dado lo reducido de la muestra, se reagrupó en un grupo de bajo riesgo y otro de riesgo intermedio-alto. Como puede verse en la *Figura 8*, ambas curvas se separan claramente, aunque no se alcanzó la significación estadística posiblemente por el escaso número de pacientes.

Figura 8: SLP según MIPI



DISCUSIÓN

En este trabajo hemos encontrado que es factible un tratamiento inmunoquimioterápico intensivo seguido de un trasplante autólogo empleando un acondicionamiento que une la quimioterapia estándar tipo BEAM con la administración de radioinmunoterapia con ibritumomab tiuxetan (Zevalin®).

La hipótesis y objetivo, centrándonos en los pacientes que han recibido un tratamiento de inducción intensivo y seguido de un TAPH acondicionado con Z-BEAM, se ha podido demostrar. Los pacientes así tratados presentan una SLP de 69,7% a 13 años con un *plateau* evidente a partir de poco antes del 4º año. Es decir, en nuestra experiencia no se puede decir que este grupo de enfermos sea incurable.

La toxicidad del tratamiento de inducción con R-Hyper-CVAD no es desdeñable ya que, a pesar de haber demostrado tener unos mejores resultados en términos de supervivencia libre de enfermedad ⁽²⁰⁾, es más agresiva que otros tratamientos y produce efectos adversos indeseables ⁽²¹⁾. En nuestro trabajo, un 38,1% de los pacientes no pudo completar el tratamiento, un 14,3% precisó una 2ª movilización y 1 caso (4,8%) no pudo realizarse por lo que se le realizó un trasplante alogénico.

Además, hubo complicaciones como neutropenia febril, toxicidad cerebelosa, neurológica y hepática entre otras ya comentadas. Esta toxicidad nos hace plantear si este tratamiento puede ser adecuado para todos los casos de linfoma del manto. De hecho, numerosos estudios anteriores que hemos encontrado en la bibliografía plantean incluso que la relación beneficios del tratamiento – toxicidad no es rentable en la mayoría de los pacientes ⁽²¹⁾. Sin embargo, en nuestro estudio hemos encontrado que, aunque sea una terapia muy intensiva con un procedimiento que puede suponer, no sólo una situación indeseable para el paciente, sino también un mayor gasto de recursos médicos y hospitalarios, los resultados obtenidos a largo plazo son muy beneficiosos y rentables ya que este tratamiento puede producir un mínimo número de recaídas y/o comorbilidades en un futuro. En busca de mantener la eficacia, pero reduciendo la

toxicidad, se han propuesto recientemente otros esquemas intensivos, pero menos tóxicos ⁽²⁵⁾. Entre ellos cabe destacar la combinación R-CHOP/R-DHAP que se ha adoptado recientemente en el Servicio de Hematología del HUC. Está por ver si estos esquemas, en principio menos tóxicos, son tan efectivos a largo plazo. En nuestra experiencia los enfermos tratados sólo con R-CHOP, a pesar de ser trasplantados, no obtienen los mismos resultados favorables que con tratamientos más intensivos.

Añadir Zevalin[®] al acondicionamiento es factible, la toxicidad es similar al del BEAM solo, salvo un retraso en el injerto plaquetas a corto y largo plazo, que no nos explicamos, pues se supone que los progenitores hematopoyéticos se infunden cuando ya no hay actividad del Zevalin[®]. Antes de este estudio, la impresión clínica era que los pacientes que eran acondicionados con Zevalin[®] tenían retraso en la recuperación del implante plaquetario. Aunque el porcentaje de pacientes que no alcanzan la normalización de la cifra de plaquetas (25%) es similar a la descrita por otros grupos en pacientes que han recibido un trasplante autólogo por linfoma ⁽²⁶⁾ existe un retraso en el día de implante y los pacientes que alcanzan la normalización tardan una media de 5 meses y medio, lo cual es llamativo desde el punto de vista clínico, ya que lo habitual es la normalización en los dos primeros meses.

Una posible explicación es que la toxicidad no sea por añadir el Zevalin[®], sino que sea por daños de los progenitores hematopoyéticos extraídos que han estado previamente expuesto al esquema R-Hyper-CVAD. Este aspecto sobre la efectividad de añadir Zevalin[®] al acondicionamiento se podrá responder en un estudio prospectivo aleatorizado, sólo posible en el contexto de un ensayo multicéntrico.

Se ha sugerido recientemente que añadir un tratamiento de mantenimiento con Rituximab tras el TAPH autólogo aporta una mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global ⁽²⁴⁾, por lo que se ha sumado al estándar de tratamiento que ya han recibido 5 de nuestros pacientes más recientes.

Con respecto a la recidiva, cabe destacar que, de los 4 pacientes que recidivaron después del trasplante, 3 de ellos no habían recibido el tratamiento intensivo mencionado, ya que 2 de ellos fueron tratados con R-CHOP (uno fue llevado a TAPH en respuesta parcial ante la no respuesta a este tratamiento) y el otro fue tratado

inicialmente con R-Hyper-CVAD pero se tuvo que cambiar el tratamiento por la toxicidad que presentó. Este hecho nos hace plantearnos que la recidiva en los pacientes de nuestra muestra se produjo en la gran mayoría (75%) en los pacientes con otra terapia diferente a la intensiva. Además, también observamos que las recaídas tienden a producirse en los 4 primeros años, lo que se podría traducir en que, si los pacientes no recaen en este período, tienen alta probabilidad de una larga supervivencia libre de progresión o curación.

En el análisis de las neoplasias secundarias encontramos un caso controvertido, remitido desde otro Servicio. Se trata de un paciente que falleció 7 años después del trasplante. Haciendo un estudio de los TACs anteriores vemos que un nódulo pulmonar estaba presente antes del trasplante. Además, el paciente era fumador, lo que nos puede orientar más hacia un tumor primario independiente por su contexto. Por ello, hemos considerado que no se trata de una neoplasia secundaria al tratamiento.

Por último, podemos decir que el índice pronóstico MIPI sigue diferenciando en nuestros pacientes del estudio grupos de riesgo diferente. En nuestro caso dos grupos, los de riesgo estándar, que son los que más se benefician de este tratamiento intensivo, y los de riesgo intermedio-alto en los que no se aprecia, como grupo, un *plateau*, evidente.

Debe tenerse presente las limitaciones del presente estudio, empezando que es retrospectivo, no aleatorizado y sobre una muestra relativamente pequeña. La información del subtipo histológico de linfoma del manto faltaba en la mayoría de los casos. Este tratamiento sólo es apto para aquellos pacientes que sean aptos para recibir un tratamiento de inducción intensivo, seguido de un autotrasplante. Otra limitación, es que sólo se recogen los pacientes que han llegado al trasplante y con una intención de tratar desde el inicio. Falta saber si otros esquemas de inducción menos tóxicos que el R-Hyper-CVAD, son al menos igual de efectivos y si añadir Zevalin® al acondicionamiento del trasplante aporta algo frente al estándar BEAM. Para responder a estas preguntas harían falta ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y con un planteamiento de “intención de tratar”. A falta de dichos estudios, que tal vez nunca lleguen a realizarse, creemos que este tratamiento debe seguir ofreciéndose a enfermos que reúnan las condiciones de recibirlo, ya que es potencialmente curativo y sin las

complicaciones de un trasplante alogénico. Está por determinar si en el futuro el tratamiento con *CAR-T cells*, anticuerpos conjugados, biespecíficos o nuevos tratamientos por descubrir hará innecesario el trasplante para que pueda ser curable.

CONCLUSIONES

- Con el esquema de tratamiento intensivo empleado (R-Hyper-CVAD o R-CHOP – R-DHAP con acondicionamiento con Z-BEAM) encontramos una larga supervivencia libre de progresión, observándose un *plateau* que sugiere la curación en un alto porcentaje de pacientes.
- El esquema quimioterápico R-Hyper-CVAD presenta una toxicidad considerable que ha llevado al 38.1% de los pacientes a no terminarlo o a tener que cambiar de esquema para poder llegar al trasplante autólogo.
- El 85,7% de los pacientes consiguieron movilizar progenitores hematopoyéticos de manera exitosa durante el tratamiento intensivo.
- No hemos encontrado ninguna toxicidad significativa o relevante del Zevalin[®] salvo el posible retraso del implante plaquetario, del que no podemos asegurar que sea debido al Zevalin[®] o si es por el tratamiento quimioterápico de inducción.
- Se definen dos grupos pronósticos según el índice MIPI, beneficiándose claramente los pacientes de riesgo estándar, mientras que en los de riesgo intermedio-alto no parece que este tratamiento intensivo sea suficiente para contrarrestar el mal pronóstico.
- No hemos encontrado ninguna neoplasia secundaria como consecuencia del tratamiento intensivo y/o del trasplante.

QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG

- Manejar la información clínica de las historias para extraer los datos del estudio, familiarizándose con el HIS (SAP) del Hospital Universitario de Canarias.
- Establecer un planteamiento de una hipótesis y valorar determinadas variables que pueden ser de utilidad en lo que se pretende estudiar.
- Manejo de introducción de datos con Excel y análisis estadístico con el software SPSS.
- Conocer determinadas variables necesarias para estudios de supervivencia, entre otros, así como aprender a emplear determinadas técnicas estadísticas.
- Realizar una búsqueda bibliográfica adecuada en bases médicas (p.ej: PubMed), así como búsquedas específicas de determinados datos o por temas y palabras claves.
- Realizar las referencias bibliográficas según las normas de Vancouver.
- Conocimiento de literatura específica sobre linfoma.
- Mejoría en la capacidad de redacción de términos médicos y expresiones formales, así como términos estadísticos.
- Profundizar en los conocimientos relacionados con el linfoma en general y del de células del manto en particular, su diagnósticos, manejo y pronóstico.
- Aprendizaje sobre como realizar correctamente un trabajo de investigación.
- Capacidad de organización de trabajos de elevada extensión.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. M^a. Moraleda Jiménez, J. F. Tomás. Síndromes proliferativos. Leucemia linfática crónica. En: J. M^a Moraleda Jiménez. Pregrado de Hematología, Luzán 5, SA. Madrid, 2011. (16): 305-30
2. R. Arranz. Linfoma no Hodgkin. En: J. M^a Moraleda Jiménez. Pregrado de Hematología, Luzán 5, SA. Madrid, 2011. (18): 353-87
3. A. Salar, C. Besses. Linfomas no hodgkinianos: estudio de extensión, factores pronósticos y tratamiento. En: J. Sans-Sabrafen, C. Besses Raebel, J.L. Vives Corrons. Hematología clínica, Elsevier, Madrid, 2006. (27): 555-78
4. Bosch F, Jares P, Campo E. PRAD-1/Cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker on mantle cell lymphoma. Blood, 1994. (84): 2726-32
5. A. Orfao y J.F. San Miguel. Síndromes linfoproliferativos crónicos con expresión hemoperiférica no LLC. En: J. Sans-Sabrafen, C. Besses Raebel, J.L. Vives Corrons. Hematología clínica, Elsevier, Madrid, 2006. (23): 475-90
6. S. Serrano, C.Besses y D. Domínguez. Linfomas no hodgkinianos. Bases citoevolutivas y funcionales. Clasificación y descripción de sus distintas variedades. En: En: J. Sans-Sabrafen, C. Besses Raebel, J.L. Vives Corrons. Hematología clínica, Elsevier, Madrid, 2006. (25): 501-35
7. Rosenberg C, Wonge, Petty E. et al. Overexpression of PRAD-1, a candidate of BCL-1 breakpoint region oncogene, in centrocytic lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 1991; (88): 9238-42
8. Hernández L, Fest T, Cazorla M et al. P53 gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphoma. Blood 1996 (87): 3351-59.

9. A. López Guillermo y F. Bosch Albareda. Linfomas y otras enfermedades ganglionares. En: Farreras Rozman Medicina Interna edición XVIII Volumen II. Elsevier, 2016 (205): 1654-71
10. Christian H. Geisler, Arne Kolstad, Anna Laurell, Mats Jerkeman. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *British Journal of Haematology*, Blackwell Publishing, 2012.
11. J. Mangel, H. A. Leitch, J. M. Connors. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Annals of oncology*. 2004
12. Avichai Shimoni, MD; Irit Avivi, MD; Jacob M. Rowe, MD. A Randomized Study Comparing Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) and High-Dose BEAM Chemotherapy Versus BEAM Alone as the Conditioning Regimen Before Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Aggressive Lymphoma. *Cancer*. October 1, 2012.
13. Julie M. Vose. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology*. August 2017. P 806-813.
14. Velasquez WS, McLaughlin, P, Tucker S et al. ESHAP- an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-76
15. Salar A, Martino R, Perea G et al. High dose infusional ifosfamide, etoposide plus methylprednisolone followed by dexamethasone, high-dose ara-C and cisplatinum and autologous stem cell transplantation for refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2002;87: (1028-35)

- 16.** Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD et al. Myeloablative allogenic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 2004; 104: (3797-3803)
- 17.** Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999 Apr;17(4):1244-1253.
- 18.** Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):579-86.
- 19.** Miguel T. Hernández García (2008). Trasplante autogénico como tratamiento de primera línea en neoplasias linfoides indolentes en respuesta máxima (Tesis doctoral). Universidad de La Laguna, España.
- 20.** Alwasaidi TA, Hamadah A, Altouri S, et al. Outcomes of both abbreviated hyper-CVAD induction followed by autologous hematopoietic cell transplantation and conventional chemotherapy for mantle cell lymphoma: a 10-year single-centre experience with literature review. *Cancer Med.* 2015;4(12):1817-1827.
- 21.** Widmer F, Balabanov S, Soldini D, et al. R-hyper-CVAD versus R-CHOP/cytarabine with high-dose therapy and autologous haematopoietic stem cell support in fit patients with mantle cell lymphoma: 20 years of single-center experience. *Ann Hematol.* 2018;97(2):277-287.
- 22.** Fruchart C, Tilly H, Morschhauser F, et al. Upfront consolidation combining yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose therapy with stem cell transplantation

in poor-risk patients with diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):1905-1911.

23. European Medicines Agency. Ficha técnica Zevalin®. (Consultado el 12 de noviembre de 2019.) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zevalin-epar-product-information_es.pdf

24. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1250-1260.

25. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2013;121(1):48-53.

26. Carlsten M, Jädersten M, Hellström A, et al. The Karolinska experience of autologous stem-cell transplantation for lymphoma: a population-based study of all 433 patients 1994-2016. *Exp Hematol Oncol.* 2019;8:7. Published 2019 Mar 18.