

"The Surgeon". Jan Sanders van Hemessen.



# Rol de la Terapia Altas Dosis y el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante los años 1994-2005

Miguel Angel Ticona Castro<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Antecedentes:** El uso de la terapia altas dosis (TAD) con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en el tratamiento de Linfoma Hodgkin (LH), Linfoma no Hodgkin de Bajo Grado (LNHBG) y Linfoma no Hodgkin de Alto Grado (LNHAG) recurrente o refractario ha mostrado beneficios que en nuestro país se ven limitados por la limitada accesibilidad, capacidad de aseguramiento y altos costos. La experiencia de doce años en la realización de TAD TCPH en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) ha sido descrita y analizada.

<sup>1</sup> Médico oncólogo. EsSalud - Tacna.

**Material y métodos:** Se colectaron datos clínicos de todos los pacientes con el diagnóstico de Linfoma Hodgkin o Linfoma No Hodgkin que fueron sometidos a TAD TCPH en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (UTMO) del HNERM, entre Enero 1994 a Diciembre 2005. Se incluyeron 25 casos que cumplían criterios OMS. Los regimenes de movilización incluyeron ICE (55%), Ciclofosfamida (33%) y GCSF (11%) en LH; Ciclofosfamida (100%) en LNHBG; y, Ciclofosfamida (63%), ICE (27%) y GCSF (9%) en LNH agresivo. Los regimenes de terapia altas dosis incluyeron CVD (36%), BEAM (27%) en LH; BEAC (100%) LNHBG; y, BEAC (33%) y BEAM (33%) en LNHAG. 23 (92%) recibieron TCPH autólogo, (4%) con LH, TCPH alogénico, y 1 (4%) con LNHAG, TCPH singénico, respectivamente.

**Resultados:** Se determinaron la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE). En LH, SG 50% a 3 años y SLE 40% a 3 años. En LNHBG, SG 75% a 7,7 años y SLE 70% a 3 años. En LNHAG, SG fue 40% a 4 años y SLE 50% a los 4 años. No se detectó ninguna muerte asociada al tratamiento.

**Conclusión:** TAD y TCPH tienen un rol preponderante en el tratamiento de LH y LNH recurrente o refractario con buena tolerancia y efectividad. Se deben propugnar medidas para su mayor cobertura y accesibilidad.

## ABSTRACT

**Background:** High dose therapy (HDT) and hematopoietic progenitor cells transplant (HPCT) for the treatment of recurrent or refractory Hodgkin's Lymphoma (HL), Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma (LGNHL) and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma (HGNHL) has shown benefits which are limited for accesibility and insurance. The HNERM's experience has been shown in this paper.

**Material and Methods:** Clinical dates have been collected from cases of HL, LGNHL and AGNHL. 25 cases were included. Mobilization regimenes included ICE (55%), Ciclofosamid (33%) and GCSF (11%) for HL; Ciclofosamid (100%) for LGNHL; and, Ciclofosamid (63%), ICE (27%) and GCSF (9%) for HGNHL. High dose therapy regimen included CVD (36%) and BEAM (27%) for HL; BEAC (100%) for LGNHL; and, BEAC (33%) and BEAM (33%) for HGNHL. 23 (92%) received autologic HPCT, (4%) of LH, allogenic HPCT, y 1 (4%) HGNHL, singenic HPCT.

**Results:** Overall Survive (OS) and Events Free Survive (EFS) were included. For HL, OS was 50% to 3 years and EFS was 40% to 3 years. For LGNHL, OS 75% to 7,7 years and EFL 70% to 3 years. In HGNHL, OS was 40% to 4 years and EFS 50% to 4 years. There was no one case of mortality.

**Conclusion:** HDT and HPCT have an important rol for the treatment of recurrent or refractory HL and NHL.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) o linfoma No Hodgkin (LNH) ofrece la posibilidad de cura en un porcentaje variable a la primera línea de tratamiento, a pesar de ser entidades distintas y con una subclasificación de acuerdo al grado de enfermedad y con distintos matices de pronóstico y conducta terapéutica. Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad en recaída o refractaria, de ambas entidades, tiene la tendencia cada vez más creciente respecto al uso de terapia de altas dosis (TAD) y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) por haber logrado mayores porcentajes de respuesta completa (CR), sobrevida global (OS) y sobrevida libre de enfermedad (DFS),

### Linfoma de Hodgkin

TAD con TCPH autólogo es la terapia estándar para pacientes con recaída de LH<sup>1-4</sup>. Nadenanee *et al.*<sup>2</sup> incluyeron 24 pacientes con LH en recaída con fracaso de alcanzar una remisión o con características de pobre riesgo que fueron sometidos a TAD – TCPH, en un periodo de seguimiento de 2 años, obtuvieron una OS y DFS de 72% y 59%, respectivamente.

El Grupo Italiano per lo Studio del Linfomi (GISL) condujo un estudio comparativo entre terapia convencional (TC) y TAD – TCPH autólogo en pacientes con LH en recaída a la primera línea de tratamiento<sup>3</sup>. La sobrevida global a 4 años fue de 81% en el grupo TAD-TCPH versus 38% en el grupo TC ( $p=0.019$ ). Los factores que predijeron una mayor OS fueron la edad < 45 años, la ausencia de síntomas sistémicos y un estado de Performance < 1. TAD con TCPH redujo el riesgo de muerte en 67% ( $p=0.001$ ) según un análisis multivariado para sobrevida.

Otro estudio prospectivo de GISL llevado a cabo más adelante<sup>4</sup>, mostró una mayor DFS en 102 pacientes con LH en primera recurrencia o refractarios a quienes se administró un régimen de quimioterapia secuencial de altas dosis (HDS) con TCPH autólogo. En un periodo de seguimiento de 5 años la OS y la sobrevida libre de eventos (EFS) fueron 64% y 53%, respectivamente. De una manera significativa, los pacientes con enfermedad refractaria tuvieron una respuesta más pobre en términos de OS y EFS.

No hay indicación corriente para TAD y TCPH en primera respuesta completa aún en pacientes con características de mal pronóstico al momento del diagnóstico; más aun el uso de regímenes de quimioterapia más intensos en primera línea (p. Ej. BEACOPP,

Standford V) reducirá el porcentaje de pacientes previamente refractarios.

En pacientes con enfermedad primariamente refractaria o pacientes en recaída quimiorrefractaria, TAD – TCPH autólogo tiene solo una pequeña probabilidad de inducir una remisión prolongada pero podría ser considerada como una terapia citorreductora inicial en el contexto de procedimientos tandem seguidos por un HCST alogénico como terapia de consolidación<sup>1</sup>. Anderlini *et al.*<sup>2</sup> enrolaron a 40 pacientes con LH en recaída o enfermedad refractaria para ser sometidos a TCPH alogénico con un régimen de condicionamiento de intensidad reducida (RIC) durante un periodo de 6 años 1997-2003 en el Hospital M.D. Anderson, U. S. A. Las tasas de OS, sobrevida libre de progresión (PFS), y tasa acumulativa de progresión de enfermedad (DP) a los 18 meses fueron 61%, 32% y 55%, respectivamente. La tasa de mortalidad relacionada al tratamiento (TRM) al día 100 fue de 5%. La incidencia acumulativa de TRM a los 18 meses fue de 22%. De este modo TPCH alogénico ofrece el beneficio del efecto injerto versus linfoma, logrando mejores tasas de sobrevida con relativamente baja TRM.

### Linfoma No Hodgkin Bajo Grado

Los paciente con LNH folicular normalmente no son candidatos para HCST autólogo como terapia de primera línea. HCST autólogo se plantea como manejo estándar para pacientes en recaída temprana<sup>1</sup>. En pacientes con recaída tardía la terapia es menos clara. Andreadis *et al.*<sup>6</sup> reclutaron 49 pacientes con un diagnóstico inicial de linfoma bajo grado con enfermedad avanzada para recibir TAD con TPCH, alcanzando una sobrevida libre de progresión media un plateau de 35% después de 5 años (Estimado de Kaplan-Meier). OS media tuvo un plateau de 56% a los 12,4 años (Kaplan – Meier). TRM fue de 1% secundario a sepsis. En un periodo de seguimiento de 5 años, DFS, EFS, y OS fueron 56%, 35% y 70%, respectivamente. El logro de RC después de TAD – TPCH estuvo asociado con EFS y OS prolongada, lo cual sugiere que el curso de la enfermedad podría ser modificado.

### Linfoma No Hodgkin Agresivo

La terapia de altas dosis y TCPH es considerado un procedimiento estándar para pacientes con recaída de LNH a células B agresivo<sup>1</sup>. TAD y TCPH como terapia de primera línea puede ser considerado en pacientes con características de mal pronóstico al diagnóstico. El Grupo Cooperativo de Hemato-Oncología de Alemania-Bélgica<sup>7</sup> desarrolló una estrategia de quimioterapia secuencial

de altas dosis y subsiguiente TCPH autólogo en pacientes adultos con diagnóstico reciente de linfoma agresivo de alto riesgo. La tasa de RC fue de 51% y la TRM fue de 6%. En un periodo de seguimiento de 4 años, OS, EFS y DFS fueron 50%, 49% y 74%, respectivamente.

Schmitz *et al.*<sup>8</sup> diseñaron un estudio aleatorizado fase II que comparó el tratamiento de primera línea de cuatro cursos (brazo A) versus seis cursos (brazo B) de CHOP más etopósido (mega-CHOEP) dosis escalonado con soporte ASCT. Obtuvieron respuesta completa en 27 pacientes (65,9%) del brazo A y en 13 pacientes (50%) del brazo B. En un periodo de seguimiento de 2 años, OS fue de 70% en el brazo A y 46% en el brazo B. De este modo la intensidad de dosis temprana es esencial en tratar pacientes jóvenes con linfoma agresivo de pobre pronóstico.

Los pacientes que recaen después de HCST autólogo pueden también ser considerados para un HCST alogénico usando un protocolo RIC con un donante HLA compatible o no emparentado<sup>1,15</sup>. HCST autólogo no es una opción para pacientes refractarios.

La Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Edgardo Rebagliati, ha llevado a cabo TAD – TCPH en pacientes con linfoma desde 1994 hasta la actualidad. Se ha planteado el siguiente problema de investigación: ¿Cuál es el rol de la TAD y el TCPH en pacientes con Linfoma Hodgkin y Linfoma No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins?

Como objetivo general se busca determinar la tolerabilidad y eficacia de TAD y TCPH en la población sujeta de estudio. La tolerabilidad será determinada por el prendimiento y TRM. La eficacia será determinada por las tasas de sobrevida tales como: DFS, EFS y OS.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Características clínicas

Los datos clínicos fueron recolectados retrospectivamente de todos los pacientes con diagnóstico inicial de Linfoma Hodgkin y Linfoma No Hodgkin quienes fueron sometidos a Terapia Altas Dosis y Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre 1994-2005. De 26 pacientes identificados, uno fue excluido debido a la edad (9 años). El diagnóstico de Linfoma Hodgkin o Linfoma No Hodgkin fue definido de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

### Movilización y colecta

En los pacientes sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (ASCT), la elección del régimen de movilización fue determinado por los protocolos institucionales (Tabla 1). Ocasionalmente, se hicieron sustituciones acorde a la decisión del médico tratante considerando la toxicidad.

Se determinó la cuenta de células CD 34+ colectadas expresada en  $n \times 10^6$  células CD 34+/ Kg de peso corporal.

**Tabla 1. Régimen de Movilización**

	N° de pacientes (%)
Linfoma Hodgkin	
ICE	5 (55)
Ciclofosfamida	3 (33)
GCSF	1 (11)
Linfoma No Hodgkin Bajo Grado	
Ciclofosfamida	1 (100)
Linfoma No Hodgkin Agresivo	
Ciclofosfamida	7 (63)
ICE	3 (27)
GCSF	1 (9)

**ICE:** Régimen administrado para el tratamiento de rescate en linfoma. La colecta se realiza siguiendo al nadir de neutropenia. Consiste en: Ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> una vez IV el día 2 de tratamiento, Carboplatino 5AUC una vez IV el día 2 de tratamiento, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> una vez diariamente IV los días 1 – 3 de tratamiento.

**Ciclofosfamida:** Régimen de movilización usual consistente de ciclofosfamida 3 g/m<sup>2</sup> una vez IV.

**GCSF:** (Factor Estimulante de Colonias Granulocito- Monocitos) Se usó filgrastim SC dos veces al día.

### Terapia con altas dosis

La elección del régimen de quimioterapia altas dosis utilizado fue determinado por los protocolos institucionales correspondientes a esa fecha (Tabla 2). Ocasionalmente se hicieron sustituciones a discreción del médico tratante debido a considerar el exceso de toxicidad o exposición previa a radiación.

### Prendimiento

El prendimiento fue definido como el primero de tres días consecutivos de una cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) >500/mcl. La recuperación de plaquetas fue considerado haber ocurrido en el día primero de siete días consecutivos y una cuenta de plaquetas mayor a 20 000/ mcl. Se consideró también el día del alta contando desde el día 0 TMO.

**Tabla 2. Régimen altas dosis**

	N° de pacientes (%) (N=25)
Linfoma Hodgkin	
CVB	4(36)
BEAM	3(27)
BEAC	1(9)
GAL/Ciclofosfamida	1(9)
BCNU/AraC	1(9)
Ciclofosfamida/TBI	1(9)
Linfoma Hodgkin Bajo Grado	
BEAC	2(100)
Linfoma No Hodgkin Agresivo	
BEAC	4(33)
BEAM	4(33)
BCNU/Ara C	2(16)
CVB	2(16)

**CVB** = BCNU 300 mg/m<sup>2</sup> una vez IV en el día -6, ciclofosfamida 1500 mg/m<sup>2</sup> una vez diariamente IV en los días -5 a -2 (dosis total 6000 mg/m<sup>2</sup>) y etopósido 350 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h IV en los días -5 a -3 (dosis total 2100 mg/m<sup>2</sup>).

**BEAM** = BCNU 300 mg/m<sup>2</sup> una vez IV en el día -7, etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> una vez IV en los días -6 a -3 (dosis total 800 mg/m<sup>2</sup>), citarabina 150 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h IV en los días -6 a -3 (dosis total 1200 mg/m<sup>2</sup>), melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> una vez IV en el día -2.

**BCNU/Ara C** = BCNU 300 mg/m<sup>2</sup> una vez IV en el día -7, citarabina 150 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h IV en los días -6 a -3.

**Ciclofosfamida/TBI** = ciclofosfamida 60 mg/kg una vez diariamente IV en los días -5 a -4 (dosis total 120 mg/kg) y TBI a 200 cGy en dos fracciones divididas diariamente en los días -3 a -1 (dosis total 1200 cGy).

Fuente de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

La elección de la fuente de células progenitoras hematopoyéticas también fue determinada por la decisión institucional. En 23 pacientes (92%) recibieron trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (cph) periféricas. Solo 1 paciente (4%) con diagnóstico de linfoma Hodgkin, recibió trasplante alogénico de cph con un donante hermano HLA compatible. Un paciente (4%) con el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin agresivo recibió trasplante singénico.

Un paciente con el diagnóstico de Linfoma Hodgkin recibió ASCT en 2 oportunidades debido a recaída de enfermedad luego del primer ASCT; por consiguiente, se consideraron los parámetros de supervivencia correspondientes al segundo trasplante.

### Evaluación de la enfermedad

La estimación de la respuesta fue realizada por el médico tratante, usando datos radiográficos, clínicos e histopatológicos.

Una remisión completa (CR) requirió normalización de valores radiográficos y laboratoriales, o una biopsia probada de una masa que sufrió 75% de reducción.

La respuesta parcial (PR) fue definida como al menos 50% de disminución en la suma de los productos de diámetros de alguna lesión medible persistiendo por al menos 4 semanas.

La enfermedad estable (SD) fue definida como una respuesta que no cumplía los criterios de RP o falta de evidencia de progresión de enfermedad. La enfermedad progresiva (PD) fue definida como al menos 50% de incremento en los diámetros medibles o la aparición de nuevos sitios de enfermedad. La muerte temprana fue definida como muerte previa al día 100 después de alo-SCT.

La quimiosensibilidad fue definida como una respuesta mayor que enfermedad estable al régimen administrado más recientemente antes de la quimioterapia de altas dosis. La quimiorresistencia fue definida como enfermedad estable o progresión al último régimen. Tanto la progresión de enfermedad como la recaída fueron consideradas PD. La supervivencia libre de enfermedad (DFS) para pacientes en CR fue medida desde el logro de CR después de ASCT hasta el tiempo de recaída de enfermedad o muerte relacionada a enfermedad, con detección del tiempo de muerte no relacionada a linfoma ó último seguimiento. La supervivencia libre de eventos (EFS) fue medida desde el día de la infusión de células progenitoras hematopoyéticas (día 0) hasta el tiempo de progresión de enfermedad, el desarrollo de neoplasia secundaria, o mortalidad relacionada a enfermedad/tratamiento, con determinación del tiempo de muerte no relacionada a linfoma/tratamiento o último seguimiento. La supervivencia global (OS) fue medida desde el día 0 hasta el día de muerte, con detección al tiempo de último seguimiento.

### Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados del archivo general de historias clínicas, usando cartillas retrospectivas y la revisión de base de datos. El día de cierre para el análisis fue el 30 de abril 2006. Todas las distribuciones y tasas de supervivencia fueron calculadas de acuerdo al método de Kaplan-Meier. Se hicieron las distribuciones de frecuencias correspondientes a las características clínicas y las modalidades de tratamiento empleadas.

## RESULTADOS

En total 25 pacientes con un diagnóstico inicial de Linfoma Hodgkin o Linfoma No Hodgkin fueron sometidos a quimioterapia altas dosis con ASCT en el Hospital Rebagliati durante los años 1994-2005 (Tabla 3).

**Tabla 3. Características clínicas**

	N° de pacientes (%) (N=25)
Edad (años)	
Media	31
Rango	14-52
Razón masculino : femenino	15:10
Histología al diagnóstico (OMS)	
Linfoma Hodgkin	
Esclerosis nodular	7(28)
Celularidad mixta	2(8)
Linfoma No Hodgkin Bajo Grado	
Folicular grado 2	1(4)
Linfoma No Hodgkin Agresivo	
Células Grandes B difuso	10(40)
T angioinmunoblástico	1(4)
Anaplásico de células Null	1(4)
Número de terapias fallidas	
Linfoma Hodgkin	
0	1(4)
1	4(36)
2	5(45)
3 o más	1(9)
Linfoma No Hodgkin Bajo Grado	
2	1(100)
Linfoma No Hodgkin Agresivo	
0	1(9)
1	6(54)
2	4(36)
Respuesta Previa a ASCT	
Linfoma Hodgkin	
Quimiosensible	9(81)
Quimiorresistente	2(18)
Linfoma No Hodgkin Bajo Grado	
Quimiosensible	1(100)
Linfoma No Hodgkin Agresivo	
Quimiosensible	7(77)
Quimiorresistente	2(22)

**Linfoma Hodgkin**

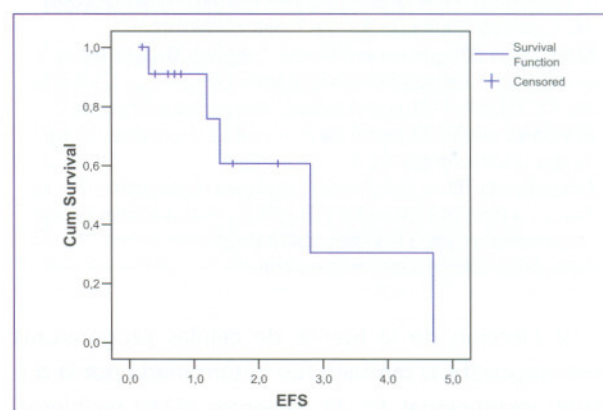
La edad media fue de 29 años (rango: 14-42 años). La histología inicial al momento del diagnóstico fue de esclerosis nodular en 7 pacientes (77%) y celularidad mixta en 2 (22%). Solo 1 paciente (9%) recibió ASCT como consolidación después de la primera línea de terapia, 4 (36%) después de la segunda línea, 5 (45%) después de la tercera línea y 1 (4%) después de la cuarta línea de terapia (tabla 3). Al momento del trasplante 9 pacientes (81%) tuvieron enfermedad quimiosensible y 2 pacientes (8%) tuvieron enfermedad quimiorresistente. La media de cursos de quimioterapia previos fue de 10 (rango = 5-17)

La media de células CD 34+ x 106/Kg de peso corporal colectadas fue de 4,47 (rango 1,61 a 7,92).

El prendimiento en pacientes sometidos a trasplante autólogo de cph determinado por la media de días para obtener una cuenta de leucocitos > 500 cels/mcl fue de 11 días (rango 7-12). La media de días para obtener una cuenta de plaquetas > 20 000 fue de 6 (rango 1-10). La media de días de alta desde el día 0 del TMO fue de 15 (rango 12 -20). En el caso de trasplante alogénico el número de días para obtener una cuenta de leucocitos > 500 cels/mcl fue de 12. El número de días para obtener una cuenta de plaquetas > 20 000 fue de 12. La determinación de días de alta contando desde el día 0 del TMO fue de 22.

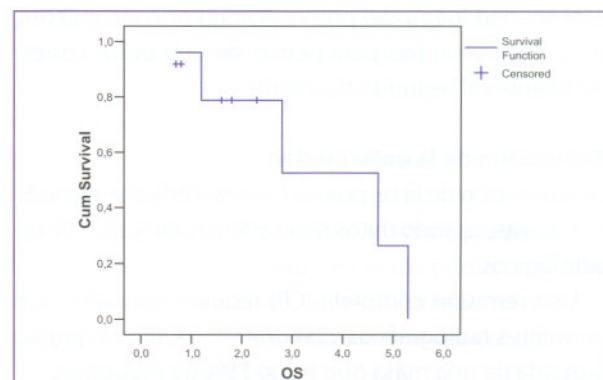
La EFS media en pacientes sometidos a trasplante autólogo de cph fue de 2,7 años. En el paciente sometido a trasplante alogénico la EFS fue de 0,3 años. EFS alcanzó un plateau de 30% a los 3 años (ver la curva de Kaplan Meier en la figura 1-A).

**Figura 1- A. La EFS media en pacientes sometidos a trasplante autólogo de cph fue de 2,7 años**



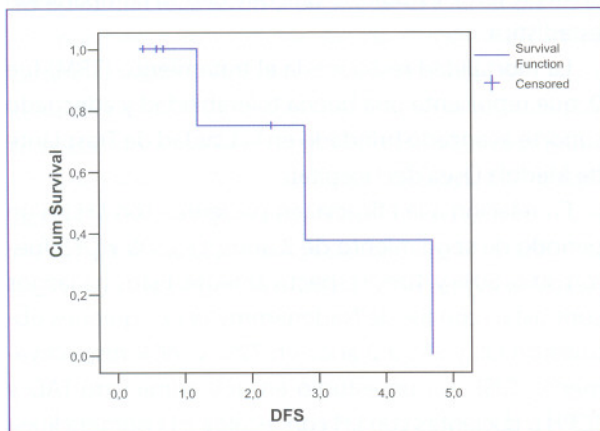
La OS media fue de 2 años para los pacientes sometidos a trasplante autólogo. En el caso de trasplante alogénico la OS fue de 0,7 años. OS alcanzó un plateau inicial de 50% a los 3 años y un segundo plateau de 30% a los 5 años (ver la curva de Kaplan Meier en la figura 1-B)

**Figura 1- B.**



La DFS media fue de 3,1 años. El paciente sometido a trasplante alogénico no alcanzó una respuesta completa previa por lo que no se pudo valorar DFS. DFS alcanzó un plateau de 40% a los 3 años (ver la curva de Kaplan Meier en la figura 1-C).

**Figura 1-C.**



### Linfoma No Hodgkin Bajo Grado

La edad media fue de 28 años (rango 27-30). La histología inicial al momento del diagnóstico fue Linfoma No Hodgkin folicular grado 2. ASCT se dio después de la tercera línea de quimioterapia, ingresando en respuesta completa. La media de cursos de quimioterapia previos a ASCT fue de 14.

La media de células CD 34+ x 106/Kg de PC colectadas fue de 2,8. La media de días en obtener una cuenta de leucocitos >500/mcl fue de 17. La media de días en obtener una cuenta de plaquetas >20 000 células/mcl fue de 21. La media de días de alta contando desde el día 0 de TMO fue de 28.

La EFS media fue de 6,2 años. EFS alcanzó un plateau de 75% a los 3 años. La OS media fue de 8 años. OS alcanzó un plateau de 75% a los 7,7 años. La DFS media fue de 5,1 años. DFS alcanzó un plateau de 70% a los 3 años.

### Linfoma No Hodgkin Agresivo

La edad media fue de 37 años (rango:20-53 años). La histología inicial al momento del diagnóstico fue de Linfoma No Hodgkin a células grandes B difuso en 10 pacientes (83%); Linfoma No Hodgkin T angioinmunooblástico en 1 paciente (8%); y Linfoma No Hodgkin anaplásico de células null en 1 paciente (8%). Solo 1 paciente (9%) recibió ASCT como consolidación después de la primera línea QT, 6 (54%) después de la segunda línea QT y 4 (36%) después de la tercera línea QT (Tabla 3). Al momento del trasplante, 7 pacientes

(77%) tuvieron enfermedad quimiosensible y 2 pacientes (22%) tuvieron enfermedad quimiorresistente. La media de cursos de quimioterapia previas fue de 9 (rango 5-17).

En el caso de pacientes sometidos a trasplante autólogo, la media de la cuenta de células CD34 + x 106/kg de PC fue de 2,8 (rango 1,1 – 7,07). La media de días en obtener una cuenta sostenida de leucocitos > 500 células/mcl fue de 11 (rango 9 – 12). La media de días en obtener una cuenta sostenida de plaquetas > 20 000 células/mcl fue de 9 (rango 6-13). La media de días de alta contando desde el día 0 de TMO fue de 18 (rango 13-30).

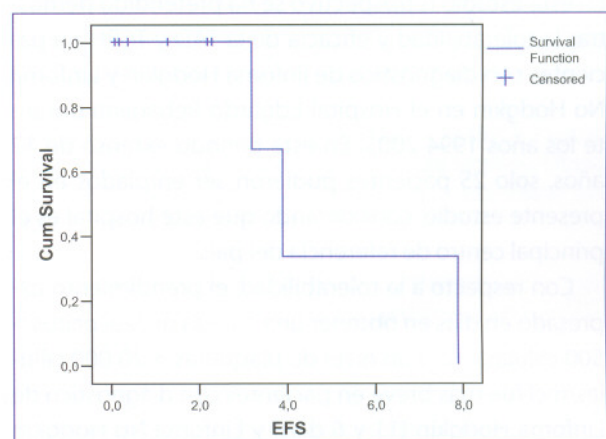
En el paciente sometido a trasplante singénico, la determinación de días en obtener una cuenta sostenida de leucocitos > 500 células/mcl fue de 10. El número de días en obtener una cuenta sostenida de plaquetas > 20 000 células/mcl fue de 10. La determinación de días de alta contando desde el día 0 de TMO fue de 20.

EFS media en pacientes sometidos a trasplante autólogo fue de 5 años. La EFS en el paciente ha sometido a trasplante singénico fue de 1,3 años. EFS media alcanzó un plateau de 35% a los 4 años (ver la curva de Kaplan Meier en la figura 2-A).

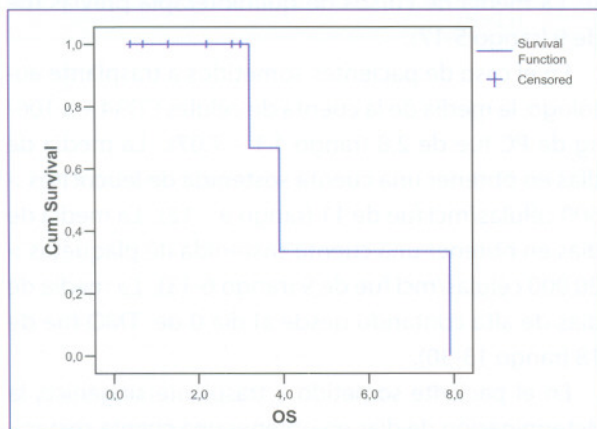
La OS media en pacientes con trasplante autólogo fue de 5 años. La OS en el paciente sometido a trasplante singénico fue de 1,3 años. OS media alcanzó un plateau de 40% a los 4 años (ver la curva de Kaplan Meier en la figura 2-B).

La DFS media en los pacientes sometidos a trasplante autólogo fue de 5,9 años. El paciente sometido a trasplante singénico no alcanzó CR previa. DFS media alcanzó un plateau de 50% a los 4 años (ver la curva de Kaplan Meier en la figura 2-C).

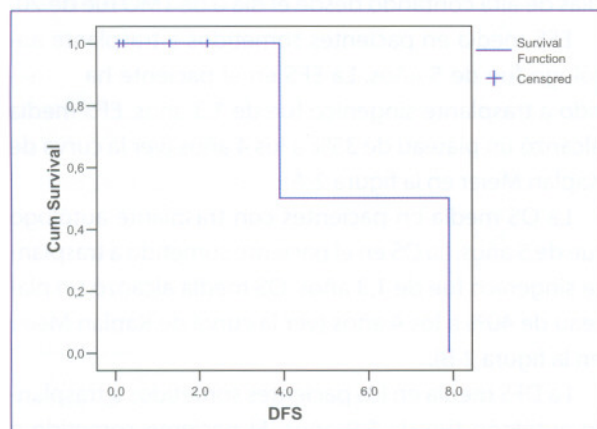
**Figura 2-A. EFS media en pacientes sometidos a trasplante autólogo fue de 5 años**



**Figura 2- B.** La OS media en pacientes con trasplante autólogo fue de 5 años



**Figura 3- C.** DFS media alcanzó un plateau de 50% a los 4 años en paciente sometido a trasplante singénico



## DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo se ha pretendido demostrar la tolerabilidad y eficacia de la TAD y TCPH en pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin y Linfoma No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati durante los años 1994-2005. En este periodo extenso de 12 años, solo 25 pacientes pudieron ser enrolados en el presente estudio, considerando que este hospital es el principal centro de referencia del país.

Con respecto a la tolerabilidad, el prendimiento expresado en días en obtener una cuenta de leucocitos > 500 células/mcl y un nivel de plaquetas > 20 000 células/mcl fue más breve en pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin (11 y 6 días) y Linfoma No Hodgkin

agresivo (11 y 6 días), respectivamente. Esto podría ser explicado porque los pacientes con LNH bajo grado usualmente han sido sometidos a una mayor cantidad de regímenes de quimioterapia previos a TCPH y frecuentemente tienen compromiso por el linfoma de la médula ósea. Sin embargo, solo 2 pacientes con el diagnóstico de linfoma bajo grado fueron enrolados en el presente estudio, lo que dificulta su comparación estadística.

La mortalidad relacionada al tratamiento (TRM) fue 0, que representa una buena tolerabilidad y adecuado soporte avanzado brindado en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital.

En relación a la eficacia, en pacientes con LH en un periodo de seguimiento de 3 años, EFS, OS y DFS fueron 30%, 50% y 40%, respectivamente. Estos hallazgos contrastan con los de Nadenamme *et al.*<sup>2</sup>, quienes obtuvieron OS y EFS a 2 años en 72% y 59%, respectivamente. GISL<sup>3</sup> en un estudio en que administró TAD y TCPH a pacientes con LH con recaída a la primera línea de tratamiento, en un periodo de seguimiento de 4 años, obtuvieron una OS de 81%. Otro estudio de GISL<sup>4</sup> con un régimen de quimioterapia secuencial altas dosis (HDS) con TCPH autólogo, obtuvieron en un periodo de seguimiento de 5 años, OS y EFS en 64% y 53%, respectivamente.

Los pacientes con LNH bajo grado en un periodo de seguimiento de 5 años, obtuvieron una EFS, OS y DFS en 75%, 75% y 70%, respectivamente. Estos hallazgos se comparan a los obtenidos por Andreadis *et al.*<sup>6</sup> quienes en un periodo de seguimiento de 5 años, lograron EFS, OS y DFS en 35%, 70% y 56%, respectivamente.

Los pacientes con LNH agresivo alcanzó un plateau de 50% para la DFS media a los 4 años, en un periodo de seguimiento de 4 años obtuvieron un EFS, OS y DFS en 35%, 40% y 50%, respectivamente. Estos hallazgos contrastan con los del grupo germano-belga<sup>7</sup> quienes encontraron EFS, OS y DFS a 4 años en 49%, 50% y 74% usando un régimen de quimioterapia secuencial con TAD – TCPH en primera línea. Gutierrez-Delgado *et al.*<sup>11</sup> con un régimen de condicionamiento basado en TBI/Ciclofosfamida/Etopósido versus Busulfán/Melfalán/Tiotepa, en un periodo de seguimiento de 5 años encontraron tasas de OS y EFS de 44% y 32% siguiendo a TBI/Ciclo/Etopósido y 42% y 34% siguiendo a Busulfán/Melfalán/Tiotepa. Sin embargo, en este estudio no se discriminó el grado de malignidad de los pacientes con linfoma.

Saler *et al.*<sup>12</sup> reportaron el registro GEL/TAMO español en el que 139 pacientes con LNH CGBD fueron auto-trasplantados. La OS a 8 años de pacientes condiona-



dos con BEAM o BEAC (58%) fue más favorable que con CBV (40%) y significativamente mejor que con Cy-TBI (31%). De este modo, los regímenes preparativos consistentes de quimioterapia solamente parecen ser más eficaces que Cy-TBI como régimen de condicionamiento para LNH CGBD.

Kaiser *et al.*<sup>14</sup> en un estudio de 312 pacientes con LNH agresivo que recibieron 2 cursos de CHOEP seguido ya sea por tres cursos adicionales de CHOEP más RT de campo envuelto (brazo A) o 1 curso adicional de CHOEP seguido por TCPH autólogo, encontraron no haber diferencias significativas en las tasas de supervivencia en un periodo de seguimiento de 3 años, siendo la OS de 63% para el brazo A y 62% para el brazo B. En contraste, Schmitz *et al.*<sup>8</sup> ensayaron un régimen secuencial de sólo cuatro cursos CHOP previo a TAD – TCPH en primera línea

encontrando OS a 2 años en 70%. Estos resultados nos orientan hacia dar mejores dosis tempranas en pacientes jóvenes con linfoma agresivo de pobre pronóstico.

## CONCLUSIONES

El rol de TAD y TCPH en pacientes con Linfoma Hodgkin y Linfoma No Hodgkin en el Hospital Edgardo Rebagliati se puede sintetizar en buena tolerancia y eficacia. La tolerancia se ha expresado en un tiempo óptimo de prendimiento y ninguna mortalidad relacionada al tratamiento. La eficacia se ha logrado al obtener tasas de supervivencia comparables a otros estudios realizados principalmente en Europa y Norteamérica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Caravazza-Calvo M, Demirel T, Dini G *et al.* Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe; Bone Marrow Transplant 2006;37:439-449
2. Nadenamsee A, Sniecinski I, Schmidt G, Dagens A, O'Donnell M, Snyder D, *et al.* High-Dose therapy followed by autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphoma using unprimed and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral-blood stem cells; J. Clin Oncol 12:2176-2186, 1994
3. Morabito F, Stelitano C, Luminari S, Mammi C, Marcheselli L, Callea V, *et al.* The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with primary refractory Hodgkin's lymphoma: a report from the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi (GISTL); Bone Marrow Transplant 2006; 37: 283-288
4. Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, Liberati M, Nicola M, Cortelazzo S, *et al.* High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma; Cancer 2003; 1997: 2748 – 2759
5. Anderlini P, Saliba R, Acholonou S, Okoroji G-J, Donato M, Giralto S, Andersson B, *et al.* Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen; Bone Marrow Transplant 2005; 35: 943-951
6. Andreadis C, Schuster SJ, Chong EA, Svoboda J, Luger SM, Porter DL, *et al.* Long-term event free survivors after high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for low-grade follicular lymphoma; Bone Marrow Transplant 2005;36:955-961
7. Van Imhoff G, van der Holt B, MacKenzie M, van't Veer M, Wijermans P, Ossenkoppele G, *et al.* Impact of three courses of intensified CHOP prior to high-dose sequential therapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in poor-risk, aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: comparative analysis of Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Studies 27 and 40; J Clin Oncol 2005, 23:3793-3801
8. Schmitz N, Kloess M, Reiser M, Berdel W, Metzner B, Dorken B *et al.* Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (MegaCHOEP) and autologous stem cell transplantation; Cancer 2005;106:136-145
9. Schmitz N, Stem Cell transplantation in adults, the EBMT Handbook; 2004; 269-279
10. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl J Med 1993;329:987-993
11. Gutierrez-Delgado F, Maloney OG, Press OW, Golden J, Holmberg L *et al.* Autologous stem cell Transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: comparison of radiation based and chemotherapy-only preparative regimens; Bone Marrow Transplant 2001; 28: 455-461
12. Saler A, Sierra J, Gandarillas M, Caballero MD, Marin J *et al.* Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. Bone Marrow Transplant 2001, 27:405-412
13. Voso MT, Martin S, Hohaus S, Abdallah A, Schlenk RF, Ho AD *et al.* Prognostic factors for the clinical outcome of patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). Bone Marrow Transplant 2000; 25:957-964
14. Kaiser V, Vebecker I, Abel U, Birkman J *et al.* Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. J Clin Oncol 2002; 22:4413-4419
15. Peggs K, Machimman S and Linch D. The role of allogeneic transplantation in non Hodgkin's lymphoma. British Journal of Haematology, 2004; 128: 153-168