



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**

**SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN
CÉLULAS T POSTERIOR A TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE
CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS.**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. ERIKA MARICELA GIL GARCÍA

ASESOR:

DR. JORGE VELA OJEDA



MÉXICO D.F. FEBRERO DEL 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central


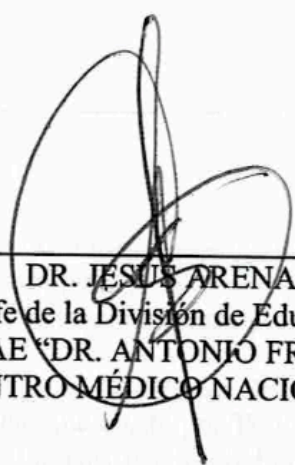


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JESUS ARENAS OSUNA.
Jefe de la División de Educación Médica.
UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR. JORGE VELA OJEDA
Jefe del Servicio de Hematología.
UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



DRA. DRA ERIKA MARICELA GIL GARCÍA
Médico Residente de Hematología
UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

No. De protocolo. R-2008-3501-104

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS: por darme los instrumentos que necesito para ser mejor cada día y enseñarme que la felicidad no se encuentra, ¡se crea! y cualesquiera que sean mis circunstancias, tengo en mi misma el poder para seguir adelante porque siempre cuento con EL.

A mi Papá: Heliodoro Gil Corona; Te Doy las Gracias pero esta vez no como cortesía sino por el gran amor y respeto que siento por Ti, tu sabes que sin tu apoyo no hubiera llegado a cumplir esta meta. Gracias por tu confianza al decirme: “ya estas grande y sabes lo que es bueno y malo”, que mas que un voto de confianza fue un reto a nunca fallarte.

A mi Mamá: Margarita García Licea: que lo único que me has dado toda la vida es amor y gracias a ti es que soy una persona con valores y buenos sentimientos. Gracias por enseñarme que aún con silencio puedo transmitir mis sentimientos. Pero sobre todo por hacer de mí una mujer con ganas de aprender siempre más.

A Mi Hermana: Liliana Gil García: gracias por todo tu amor y tu confianza por enseñarme a ver los problemas como pequeñas piedrecillas en mi largo caminar a los que puedo dar solución. Aprendí lejos de ti que uno de mis mayores triunfos es el poder contar con una hermana tan maravillosa. Te amo.

Al Dr. Jorge Vela: mi gratitud, respeto y cariño por siempre; por ayudarme en esta etapa de mi formación no solo como el titular de la cátedra, sino con el ejemplo de ser: un gran estudiante, un investigador incansable y un académico excelente

A Germán: gracias por tu apoyo, comprensión pero sobre todo paciencia. Siempre estuviste a mi lado para caminar junto a mí y me enseñaste el maravilloso don de la prudencia.

A cada uno de mis profesores y amigos, en especial a Los Titulares de la Clínica de Linfoma a quien debo parte de la realización de mi Tesis: Dr Francisco Tripp Villanueva, Dra Elsa Avila Arreguín, Dr Manuel Ayala S., Dra Elena García R., Dra Guadalupe Rodríguez G. Gracias por siempre apoyar mi superación Académica y orientar con su experiencia mi práctica clínica.

A La Dra. Laura Montiel: gracias por dejarme entrar en tu corazón y ser para mi no solo un ejemplo de superación si no también una amiga. Te quiero mucho.

Al Dr. Jaime García Chávez: mi agradecimiento por ser un excelente académico que compartió conmigo su sabiduría, cariño, amistad y sobre todo el ejemplo de la serenidad ante la tempestad.

Índice

| | |
|------------------------------------|----|
| I. RESUMEN..... | 4 |
| II. INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| III. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS..... | 7 |
| III. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 12 |
| IV. RESULTADOS | 24 |
| V. DISCUSIÓN | 28 |
| VI. CONCLUSIONES | 29 |
| VII. BIBLIOGRAFÍA..... | 32 |
| VIII. ANEXOS..... | 36 |

Título: SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS T POSTERIOR A TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS.

Introducción: El Linfoma No Hodgkin de células T, constituye un grupo de neoplasias agresivas. Clínicamente es común encontrar la presentación extraganglionar, lo que confiere menor respuesta terapéutica y mal pronóstico.

Objetivo: Evaluar la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes con LNHT posterior a trasplante autólogo de células hematopoyéticas. (TACH).

Material y Métodos: Se realizó una cohorte retrospectiva, descriptiva; de mayo de 1995 a mayo del 2008 incluyendo a pacientes con LNHT trasplantados. Se evaluó la SLE y la SG utilizando las curvas de Kaplan y Meier. Así como complicaciones postrasplante.

Resultados: La respuesta se evaluó en 23 pacientes, de los cuales dieciocho alcanzaron RC (72%), tres recayeron y 4 fallecieron. La mediana de seguimiento fue de 30 meses (6 a 104 meses). La media de SLE y SG fue: 68 meses (0.6 a 108m) y 82 meses, (0.6 a 108m) respectivamente. La SLE de acuerdo al género tuvo una tendencia en el femenino (P=0.1). De acuerdo al subtipo: el T periférico mostró tendencia en SLE, y en el sinonasal menor SLE. (P: 0.1). Los pacientes que al momento del trasplante se encontraban en RC, tuvieron mejor SLE, (70% de los pacientes) (P= 0.02). Las complicaciones más frecuentes durante el trasplante fueron infecciosas.

Conclusión El TACH mejora la SLE y SG de los pacientes con LNHT.

Palabras Clave: Trasplante autólogo células tallo; LNHT; SLE; SG.

Title: SURVIVAL OF PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA OF T CELLS AFTER AUTOLOGOUS TRANSPLANTS OF HEMATOPOIETIC CELLS.

Introduction: non-Hodgkin's lymphoma of T (TLHN) cells, a group of aggressive tumors. Clinically, it is common to find extranodal presentation, giving lower therapeutic response and poor prognosis.

Objective: To evaluate the overall survival (OS) and disease free survival (DFS) of patients with T-LHN were treated with autologous transplantation of hematopoietic cells.

Material and Methods: This study is retrospective cohort, descriptive. From May 1995 to May 2008 were included patients with T LHN, which were transplanted. DFS was assessed (time from the day of transplantation until relapse, progression or last visit) and OS (time from transplantation until death or last) curves using the Kaplan and Meier. Postoperative complications were studied.

Results: The response was evaluated in 23 patients, of whom eighteen achieved complete remission (72%), three relapsed and 4 died. Median follow-up was 30 months (6 to 104 months). The median PFS was 68 months (0.6 to 108M), mean OS was 82 months (0.6 to 108M). DFS according to the genre was a trend in the female gender ($P = 0.1$). Subtype according to the trend demonstrated in peripheral T DFS and in sinonasal exist less than DFS. ($P: 0.1$). Patients who at the time of transplant were at RC had better PFS (70% of patients) ($P = 0.02$). The most common complications during the transplantation were infectious.

Conclusion: The autologous stem cell transplantation improves DFS and OS in patients with T NHL

Keywords: Autologous stem cell transplantation; TNHL; OS,DFS.

INTRODUCCIÓN:

Las neoplasias malignas de los precursores de las células T pueden manifestarse como Leucemia linfoblástica aguda o como un linfoma agresivo. Estos procesos malignos son frecuentes en pacientes adultos jóvenes, con predominio en varones. (1)

El Linfoma no Hodgkin de células T (LNH T), constituye un grupo morfológico heterogéneo de neoplasias agresivas que tienen en común un inmunofenotipo de célula T madura. Para establecer su diagnóstico no es suficiente la biopsia ganglionar, sino de aplicación de técnicas de inmunohistoquímica. Clínicamente es común encontrar la presentación extraganglionar, lo que confiere una menor respuesta terapéutica. De acuerdo con ello, estos linfomas tienen mal pronóstico, y solo un 25% de los pacientes sobrevive a 5 años después del diagnóstico. (2)

El tratamiento más utilizado consiste en la administración de poliquimioterapia, sin embargo las remisiones completas con esta terapia son de 35 al 45% (3). Debido a esto y siendo un grupo de pacientes jóvenes, se propone el trasplante de células hematopoyéticas en modalidad autóloga para ofrecer mejores remisiones completas y sobrevida global, sin embargo pocos estudios existen al respecto y no existen trabajos con seguimiento a 5 años postrasplante (4).

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son, en una definición simple, neoplasia maligna de los componentes celulares del sistema inmune y, con mayor precisión, las neoplasias derivadas de los linfocitos y de sus precursores. Por lo que se trata de un grupo heterogéneo de entidades nosológicas que implican estirpe B y T. El motivo por el que se sigue considerando este grupo heterogéneo como una misma entidad es por compartir: origen común en el sistema linfoide; características patogénicas similares y que tienen, a pesar de una historia natural diversa, similitudes en el planteamiento de su estudio clínico, y en su orientación terapéutica básica, en la que juega un papel fundamental la poliquimioterapia. Los linfomas representan aproximadamente el 4% de todos los tumores malignos de distribución mundial. En Estados Unidos los LNH son el 5° tumor en incidencia y el 6° lugar de mortalidad. (5,6)

El Linfoma No Hodgkin célula T (LNH T), es una entidad poco frecuente, representando solo 12% de todos los linfomas. Diferente frecuencia se ha reportado de acuerdo a distribución geográfica, oscilando desde 18.3% en Hong Kong y 1.5 Vancouver (7). En México la incidencia se encuentra en el 10% (8). Esto se ha atribuido a mayor exposición a factores patogénicos como es Virus de la Leucemia Humana célula T y Virus de Epstein Barr (5).

Con frecuencia este tipo de linfoma se manifiesta con enfermedad extranodal y debido a que en la biopsia el tejido se encuentra con necrosis y/ apoptosis, es difícil establecer el diagnóstico y es necesario diferenciar con tejido solo inflamatorio. (9,10). La proliferación de las células T puede adoptar una gran variedad de imágenes morfológicas, núcleos convolutos, multilobulados, citoplasmas claros y sin características

plasmocitoides, histiocitos epitelioides, infiltrados polimorfos, mezcla de células reactivas benignas, proliferación arboriforme de pequeños vasos, etcétera, sin embargo éstos criterios solo son válidos en dos terceras partes de los casos y, además no excluyen un origen B (1,6). De acuerdo a la clasificación de: World Health Organization /European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO/EORTC), se reconocen nueve tipos clinicopatológicos (tabla 1) (1,11)

Por esta razón, en la actualidad para poder establecer no solo el diagnóstico sino la variedad de cada uno de estos linfomas y el pronóstico, se requiere de Inmunofenotipo, citogenética y análisis molecular.

La estadificación del LNH T se realiza mediante el sistema Tumor, Nódulo y Metástasis (TNM), similar a lo que ocurre en tumores sólidos, esta estadificación no solo sirve para conocer la extensión de la enfermedad, sino que tiene importancia pronóstica. (1) (ANEXO III). Su comportamiento clínico es agresivo, con una mediana de supervivencia inferior a 20 meses en la mayoría de las series. Pueden aparecer a cualquier edad, con una mediana de 35 a 40 años y con un claro predominio por el sexo masculino.

Es frecuente el antecedente de enfermedades del sistema inmune, como por ejemplo granulomatosis linfomatoide, síndrome de Sjogrén u otras enfermedades autoinmunes (1,12).

La mayor parte de los casos se encuentra ya diseminados desde el diagnóstico (>50% en estadio IV) y es frecuente encontrar síntomas B (fiebre > 38°, diaforesis o pérdida ponderal: 10% de peso corporal total en menos de 6 meses sin relación a cambios en la dieta). El síntoma más frecuente es la afectación ganglionar periférica (70%) y más de dos tercios de los casos tienen enfermedad extraganglionar, incluyendo la médula ósea en más del 25%.

El pronóstico de esta entidad se relaciona con la respuesta al esquema de quimioterapia administrado y la sobrevida global a 5 años reportada oscila entre 20 a 30% (13).

En ocasiones su inicio es silencioso, por lo que en estos casos se requiere la realización tomografía de senos paranasales, cara, cuello y torax-abdominal, lo cual es de utilidad también para estadificación. En la actualidad aún no se encuentran estudios publicados sobre uso de Tomografía por emisión de positrones en esta entidad (9,10).

Por lo tanto, el pronóstico no solo está relacionado con las características histológicas, sino además está íntimamente ligado a la respuesta a la quimioterapia y con la afección extranodal, sobre todo cuando se involucran los anexos oculares. En estos casos, a mayor grado de extensión de linfoma, menor tasa de respuesta (13).

Por lo tanto, de acuerdo al comportamiento clínico se han establecido tratamientos individualizados, como son la poliquimioterapia sola o combinada con radioterapia y en la actualidad nuevas líneas de terapia (14). Hasta la fecha, no se ha podido establecer una terapia estándar para este grupo de pacientes (15).

Se han reportado varios estudios en donde se administran esquemas de quimioterapia CHOP y variantes, con los que se alcanzó Remisión Completa (RC) de: 28 a 42% y una sobrevida Global (SG) de 8 a 38% (15,16).

Vose et al. Reportan estudio multicéntrico que incluye a 21 centros, con 1300 pacientes, a quienes se administró esquema CHOP y variantes. Haciéndose un seguimiento a 5 años en el cual solo se alcanzó una SG de 25% (17).

Se han realizado estudios, en los cuales se han tratado de explicar las posibles causas de falla al tratamiento con poliquimioterapia. En un estudio retrospectivo que se realizó en un periodo comprendido de 1992 a 1997, se analizaron 681 pacientes con diagnóstico de

LNH de los cuales 66 pacientes tenían variedad T. Representaban 9.8% de los linfomas. SG: 76% (18). Concluyendo que los factores que ensombrecían la SG y respuesta a tratamiento fueron: DHL aumentada, síntomas B y afección extranodal. La enfermedad voluminosa (>7.5cm), estadio clínico avanzado III y IV así como infiltración a médula ósea no impactaron en la SG. (19)

Debido a que los resultados terapéuticos en este tipo de linfoma no han sido satisfactorios, se han utilizado nuevas estrategias terapéuticas se han utilizado, entre ellas trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Sin embargo no se ha publicado reportes de seguimientos a largo plazo (5 años) (20,21).

Los pocos estudios que existen en donde se utiliza el Trasplante Autólogo de Células Tallo Periférica (TACTP) para tratar esta variedad de LNH T, han tenido diferentes objetivos, uno de ellos ha sido identificar que variedad histológica tiene una mejor respuesta con esta modalidad, sin embargo no se concluye cual es esta variedad, debido a que en la mayoría de los casos, el tamaño de la muestra ha sido insuficiente (22).

En otro estudio se valora factores pretrasplante que favorecen una adecuada respuesta, siendo el más contundente la etapa en la que ingresa al momento del trasplante, teniendo una mejor respuesta los pacientes que ingresan en remisión completa que los que entraron con actividad de la enfermedad. (23).

Tratando de mejorar los resultados en la remisión, se han publicado estudios en los que se utiliza el Trasplante de células periférica en modalidad alogénica en de los LNH T: variedad micosis fungoide y Sezary refractario a tratamiento, valorándose remisión molecular, citogenética y clínica. Los resultados con esta modalidad fue que entre los días 30 a 60 se alcanzó remisión molecular. La mediana de seguimiento fueron de 56 meses,

sin embargo la complicación más importante de esta terapia fue el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped 25% de pacientes (24).

La variedad histológica trasplantada en este tipo de régimen es LNH T, con lo que se alcanzó 59% de remisión completa. Y una Sobrevida global estimada a 5 años 62% con una sobrevida libre de enfermedad del 53%, el problema para la realización de estos estudios es que no siempre se cuenta con donador compatible de células hematopoyéticas (24,25).

También en este grupo de pacientes se han realizado los trasplante de intensidad reducida en le cual, se ha incluido solo los pacientes quienes son quimiosensibles (26), ya que los pacientes quienes se encuentra en etapa de refractariedad se prefiere el trasplante alogénico (27).

Actualmente, después de haberse encontrado una línea de terapia bien establecida para esta entidad heterogénea, se han iniciado nuevas estrategias en el tratamiento, pero aún se encuentran en fases de investigación 1 y 2 (28).

Los marcadores inmunológicos en este tipo de linfoma, han tenido gran importancia debido a que no solo han ayudado a su mejor clasificación, sino el entendimiento de su comportamiento clínico, y además han sido de utilidad en el seguimiento de tipo molecular después de tratamiento (12, 29).

Los avances en el conocimiento del gen del receptor de las células T, permiten mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico molecular de esta entidad. Por este motivo se ha postulado que este subgrupo de linfomas debe ser tratado con otros blancos terapéuticos (29,30),

En este contexto, sobre todo en los linfomas de célula grande anaplásico T que expresan CD30, se han realizado estudios fase I y II, en el que se ha mostrado una respuesta muy

pobre del 10.7%, por lo que se considera estudios en los que se administre poliquimioterapia más el anticuerpo monoclonal. (31).

Se ha administrado terapia con interferón intralesional, en pacientes con linfoma cutáneo, con lo que se alcanzan respuestas parciales, sin embargo no se ha demostrado eficacia alta terapéutica (32), así como administración de radiación con luz ultravioleta, sin buenos índices de respuesta (33).

De acuerdo a las vías de señalización y biología del LNH T Se ha encontrado que se encuentra inhibida y desregulada la actividad del Factor Nuclear Kappa B, lo que altera el ciclo celular, por lo que se encuentra en estudio fase II el uso de Bortezomib para este grupo de linfomas, sin contar aún con resultados. (34)

En los pacientes que cursan con la variedad: Linfoma Cutáneo de Células T, se está empleando como monoterapia en estudios fase II la administración del receptor selectivo de retinoide RXR Bexaroteno. El inconveniente de este fármaco es la alta hipertrigliceridemia reportada hasta en 79% de los pacientes, sin embargo se ha visto que las estatinas no solo pueden disminuir efecto colateral sino que también participan en la inmunomodulación de la expresión MHC clase II de la respuesta de la célula T, sin tener aún reportes contundentes. (35)

Otro fármaco empleado actualmente en estudio fase II es la Gemcitabina, en pacientes con variedades del LNH T: cutáneo, Micosis Fungoide y Linfoma T periférico inespecífico, solo de localización cutánea sin infiltración extranodal, con lo que se documentaron repuestas de (59%), sin embargo no se ha reportado la duración de la repuesta (36).

Otro fármaco en investigación es Lenalidomida por su comportamiento in Vitro como inmunomodulador y antiangiogénico, inhibe la producción de mediadores

proinflamatorios que incluyen al factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas: 1,6 y 12. Favorece producción de IL10 e inhibe la expresión de ciclooxigenasa 2 y prostaglandina E2, sin tener contundencia aún terapéutica para los LNH T. (37)

Se ha sugerido que en los linfomas con involucro epidérmico, la acumulación de linfocitos T de memoria estimulan la producción de antígenos crónicamente y estos a su vez estimulan al receptor de la célula T, liberándose Interleucina 2 (IL2), realizándose estudios fase I con anti-IL2 en pacientes con micosis fungoide. (38)

El Alemtuzumab anticuerpo monoclonal anti CD52, se encuentra en estudios fase II en pacientes con micosis fungoide, sin tener aún conclusiones terapéuticas del mismo (39)

También inhibidores de análogos de purina se han estudiado para estos linfomas como la Forodesina encontrándose en fase II. (40)

Finalmente se considera que la opción de la poliquimioterapia en modalidad liposomal, puede mejorar los índices de remisión completa sin embargo los efectos adversos no han permitido que esta modalidad tome un papel en la terapia de este grupo de linfomas (41).

Por lo tanto, se puede inferir que esta variedad de linfomas son de comportamiento agresivo y que en la mayoría de los casos el tratamiento convencional no es de gran utilidad y es necesario emplear otras medidas terapéuticas que ofrezcan al paciente mejores expectativas. Una de ellas pudiera ser el trasplante de células hematopoyéticas, modalidad terapéutica que ha mostrado su utilidad en la mayoría de los linfomas, sin embargo, es los LNH T, no existe suficiente experiencia al respecto, por lo que en el presente estudio se pretende, en forma retrospectiva, analizar la experiencia de nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO: PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN T, TRASPLANTADO EN MODALIDAD AUTÓLOGO DE MAYO DE 1995 A MAYO DEL 2008.

TIPO DE ESTUDIO:

OBSERVACIONAL

DESCRIPTIVO

TRANSVERSAL

RETROPROSPECTIVO

NO COMPARATIVO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico histológico de Linfoma No Hodgkin T.
- Cualquier edad y género.
- Aceptado por el Comité de Trasplante de Células Hematopoyéticas.
- Consentimiento por escrito

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Abandono en seguimiento.

Para el Trasplante autólogo de células hematopoyéticas, se realizó la movilización de progenitores por medio de la administración de Factor estimulante de colonias granulocito a dosis de 5-10mcg/Kg. por 4 a 5 días, posteriormente se colectaron las células tallo mediante programa de aféresis con selección de células CD34. Posterior de su obtención se procedió a Criopreservación de las células Tallo. El Acondicionamiento, fue con esquema BEAM. El mínimo de células a infundir el día del trasplante fue de:

2 x10⁶/kG de células CD34. Posterior al trasplante se ingresó en una base de datos: Signos vitales, Laboratorio (Biometría Hemática, Química Sanguínea de 6 elementos, sodio, potasio, calcio, cloro, fósforo, magnesio y pruebas de función hepática.), bitácora de fármacos administrados y reacciones adversas. Con este registro diario se determinó el día del injerto de: neutrófilos, eritrocitos, plaquetas y complicaciones.

El seguimiento de los pacientes a su egreso del hospital, se realizó de manera bisemanal los primeros tres meses, posteriormente mensual hasta cumplir el primer año, trimestral los siguientes 2 años y una vez al año hasta cumplir 5 años posterior al trasplante.

Para tener una actualización del estado actual de los pacientes que ya no acudían a consulta en el centro, se realizó contacto telefónico.

Respuesta posterior al TPH (por lo menos 100 días tras el trasplante): se definió:

- Respuesta completa (RC): Desaparición/ausencia de signos y síntomas de enfermedad del Linfoma (incluida la Tomografía Axial computarizada).
- Respuesta parcial (RP): Disminución de más del 50% del tumor, con desaparición de la sintomatología inicial del paciente.
- Ausencia de respuesta: Disminución del Tumor inicial inferior al 25% y persistencia de síntomas

Sobrevida Libre de enfermedad (SLE) se considerará desde el tiempo en que el paciente alcanza la remisión completa de su enfermedad hasta la recaída postrasplante.

Sobrevida Global: desde el día del trasplante hasta la última evaluación o muerte.

La SLE, SG y mortalidad relacionada al trasplante se analizaron por medio de las tablas de supervivencia y las curvas de Kaplan y Meier.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 15 (SPSS, Chicago, Illinois).

RESULTADOS:

Entre Mayo de 1995 a Junio del 2008, fueron incluidos 25 pacientes con el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Célula T, se les realizó trasplante de células tallo periférico, en el Centro Médico Nacional “ La Raza”, 23 de ellos en modalidad autólogo y 2 en modalidad alogénico. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. La mediana de edad de los pacientes fue de 36 años (rango: 19 a 60 años). El tipo de Linfoma de acuerdo a la clasificación de la WHO: sinonasal 10 (40%), T cutáneo tres (12%), T periférico diez pacientes (40%) y otros T dos (8%). El estado de la enfermedad al momento del trasplante: 1ªRC: 6 pacientes (24%), 2ªRC : diez (40%), 3ªRC: 2(8%), recaída: dos pacientes (8%), refractarios: cinco (20%). La mediana del diagnóstico al momento del trasplante fue: 25 meses (rango: 8-132 meses). Las características de los pacientes al momento del trasplante se encuentran en la tabla 2.

Al momento del diagnóstico 24 (96%) de 25 pacientes tenían ECOG (ANEXO 2) menor o igual a 2 y solo un paciente tuvo ECOG de 3.

La infiltración extranodal se encontró en veinte pacientes (80%). Y en el veintiocho por ciento a nivel nasal, el resto de las localizaciones se describen en la tabla 2.

Posterior a ser presentados en el comité de trasplante, se realizó la movilización de células tallo con FEC G, a dosis 10mcg/Kg/dosis y con un mediana de 2 aféresis (rango 1-4), fue cosechada una mediana de: 3.51 CD34 x 10⁶/Kg (rango de 1.7- 8.7). Requiriendo como mínimo 1.5x10⁶/kg de CD34 para realizar el trasplante.

De los veinticinco pacientes, 19 presentaron complicación infecciosa durante el trasplante, doce por infección bacteriana documentada por hemocultivo (48%), el resto fueron por etiología viral y micótica. Uno de ellos desarrollo Neumonía por Aspergillus que falleció. Catorce pacientes (64%) desarrollaron mucositis la mayoría Grado III y solo

un paciente grado cuatro que requirió Nutrición parenteral. Quince pacientes requirieron de administración de FEC-G (60%) postrasplante, hasta alcanzar cuenta de neutrófilos por arriba de $10 \times 10^9 /L$.

Todos los pacientes presentaron injerto, excepto uno que falleció por infección micótica, la mediana para alcanzar injerto de neutrófilos fue: 16 días (rango: 11-34 días) y la mediana para alcanzar injerto de plaquetas: 22 días (rango 13 a 62 días). Las características de las complicaciones del trasplante e injerto se describen en la tabla 3.

La respuesta se evaluó en 23 pacientes, posterior al trasplante de células tallo periférico (tabla 4), de los cuales dieciocho alcanzaron remisión completa de la enfermedad (72%), tres presentaron recaída, uno de ellos de comportamiento refractario pretrasplante y la recaída se documentó a 7 meses del trasplante. El segundo se encontraba en tercera RC y presentó recaída a los 11 meses postrasplante y la tercera paciente se encontraba en recaída al momento del trasplante con manifestación de actividad del Linfoma a los 7 meses postrasplante. Se les administró esquema de quimioterapia de salvamento.

Cuatro pacientes fallecieron, uno en el día +36 de trasplante secundario a infección por aspergillus con desarrollo de Neumonía, un paciente presentó: Leucemia mieloide secundaria a los 18 meses del trasplante, complicándose con infección y falleciendo. Otro paciente desarrolló trombocitopenia autoinmune teniendo hemorragia grave, con defunción a 22 meses del trasplante y el cuarto paciente que falleció fue secundario a broncoaspiración en su domicilio, cabe mencionar que el paciente se encontraba en remisión completa de la enfermedad (a 26 meses postrasplante).

La mediana de seguimiento fue de 30 meses (rango 6 a 104 meses).

La media de SLE fue: 68 meses (rango 0.6 a 108 meses), sin haberse alcanzado aún la mediana. (Fig 1)

La media de SG fue: 82 meses, sin haberse alcanzado aún la mediana (rango 0.6 a 108 meses), se muestra en la figura 2.

En el análisis univariado, hubo tendencia a mejor SLE en mujeres que en hombres ($P=0.1$). (Fig. 3).

En cuanto a la clasificación histológica: el subtipo el T periférico mostró tendencia en la Sobrevida Libre de Enfermedad, y en la estirpe sinonasal se observó menor SLE. ($P: 0.1$). Fig 4.

El estado de la enfermedad al momento del trasplante, se encontró que la SLE, fue mayor en el grupo de pacientes que se encontraban en Remisión Completa (70% de los pacientes) ($P= 0.02$). Fig. 5; no así en la SG ($P=0.1$) Fig 6.

DISCUSIÓN:

El papel del trasplante de células tallo hematopoyéticas tiene en la actualidad indicaciones ya bien establecidas en diferentes enfermedades hematológicas, tal es el caso de los Linfomas agresivos, como el Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes B. En el caso del Linfoma No Hodgkin de células T no se ha definido, si esta modalidad terapéutica mejora la Sobrevida global y Sobrevida libre de enfermedad.

En este estudio retrospectivo se evaluaron 23 pacientes que fueron trasplantados en modalidad autóloga, con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin células T, tuvieron una media de SLE: 68 meses (rango 0.6 a 108 meses), sin haberse alcanzado aún la mediana. La mediana de seguimiento fue de 30 meses (rango 6 a 104 meses). La SG tuvo una mediana de: 82 meses (rango 0.6 a 108 meses).

En el estudio retrospectivo por el grupo GELTAMO se evaluaron 37 pacientes con Linfoma Células T periférico en remisión completa, sometidos a trasplante de células tallo autólogo quienes alcanzaron una SG y SLE de 80% y el 79%, respectivamente, algo similar a lo que se encontró en este estudio, sin embargo en este estudio la estirpe histológica fue linfoma célula grande anaplásico T(19,23). por lo que no podría establecerse si esta modalidad es aplicable a todas los subgrupos de Linfoma T por la WHO, en este sentido en este trabajo se observó tendencia a mejor SLE en el linfoma T periférico, sin alcanzar un valor de P estadísticamente significativa, por lo que solo inferimos que la estirpe histológica influye sobre la SG y la SLE, por otro lado, en el estudio publicado por GELTAMO se hace la referencia del estado de la enfermedad al momento del trasplante también influye sobre los resultados ya que se encontraban en Remisión completa y en este trabajo se encontró que la SLE fue mejor en el grupo de

pacientes quienes entraron al momento del trasplante en RC con una P: 0.02; sin embargo no impactó en la sobrevida global. En el estudio publicado por Kyoung Kim y colaboradores (21) reportaron que los pacientes que se encontraban en RC al momento del trasplante tuvo impacto estadístico en la SG y SLE de los pacientes con Linfoma No Hodgkin células T con una P= 0.025 y 0.027 respectivamente.

Tratando de buscar otros factores que influyen en la respuesta de los pacientes con Linfomas T tratados con trasplante autólogo, analizaron: su escala de IPI (valorada por: edad, infiltración de médula ósea, numero de sitios extranodales y variedad histológica), sin encontrar que modificara la SLE y SG a 5 años de: 65 y 75 % respectivamente con P: 0.67 y 0.48. (22)

En este estudio no se pudo realizar la escala de IPI debido a que en la base de datos no se encontró en todos los pacientes: la infiltración a médula ósea y el reporte de inmunohistoquímica completa para tipificar la variedad histológica del Linfoma de acuerdo a la clasificación de la WHO, por lo que no se pudo valorar esta variable en el estudio.

En cuanto a las complicaciones del trasplante de manera temprana en su mayoría fueron infecciones de tipo bacterianas, en el 48% de los pacientes; excepto en un paciente quien presentó infección micótica por *Aspergillus* que complicó la evolución del paciente, que generó la defunción del paciente de manera temprana, estas complicaciones también se reportaron por en diferentes estudios, sin embargo no se reportaron defunciones por esta etiología. (21,23,25,27). En las complicaciones tardías: 2 fueron asociadas al trasplante: una por el desarrollo de neoplasia secundaria como fue Leucemia Mieloide Aguda y trombocitopenia autoinmune, complicaciones que se han descrito en esta modalidad de

tratamiento, sin embargo no se han realizado estudios en los que se demuestre una mayor incidencia de esta complicación en el grupo de pacientes de Linfoma T.

Los pacientes quienes mantienen hasta el momento remisión completa de la enfermedad, se han incorporado a sus labores de trabajo, sin complicaciones y con una buena calidad de vida, por lo que en este trabajo se encuentra a esta modalidad terapéutica como segura. En este sentido no hay estudios donde se valore la calidad de vida de los pacientes con Linfoma no Hodgkin células T postrasplantados en modalidad autóloga.

De acuerdo a los conocimientos actuales de la biología del Linfoma de células T (30), se han investigado otras líneas de tratamiento, como son: análogos nucleósido (20,24,28) principalmente en la variedad Micosis Fungoide, los cuales podrían ser parte de la terapia de este grupo de pacientes y posterior a alcanzar Remisión completa realizar el trasplante autólogo tratando de mejorar la SLE y SG de estos pacientes.

Otros estudios en donde se investigan otras líneas de tratamiento como son: Gemcitabina (36) y Alemtuzumab (39) como monoterapia en el tratamiento de este Linfoma, se han reportado respuestas de remisión completa del: 60 y 36% respectivamente, sin embargo aún no se tienen informes a largo plazo, de SLE y SG con esta modalidad, por lo que, se podrían hacer estrategias combinadas de terapia blanco mas trasplante con el objetivo de mejorar la SLE y SG o bien podrían plantearse estudios comparativos prospectivos que puedan definir el rol del trasplante, ante la terapia blanco con estos anticuerpos monoclonales.

En este estudio se incluyeron todos los pacientes con Linfoma T que se habían sometido a trasplante, sin embargo la población estudiada fue heterogénea, ya que tuvieron diferentes estirpes histológicas, con diferentes regímenes de acondicionamiento y con rangos muy

amplios del tiempo del diagnóstico del linfoma y la realización del trasplante, así como un número pequeño de pacientes lo que posiblemente influyó para no poder alcanzar poder estadístico para definir contundentemente el rol del trasplante autólogo de células tallo hematopoyéticas en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de células T.

Por lo que un estudio prospectivo, multicéntrico con una población más heterogénea y con mayor número de pacientes podrá clarificar esta interrogante.

CONCLUSIÓN:

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas es una opción efectiva y segura en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células T, ya que mejora la sobrevida global y libre de enfermedad.

Los factores que influyen en esta respuesta son: la variedad histológica y el estado de la enfermedad al momento del trasplante, siendo de mayor impacto en los pacientes que se encuentran en Remisión completa posterior a esquema de poliquimioterapia.

El género femenino presenta una tendencia de mejor SLE y SG con esta modalidad de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Marcus R., Sweetenham J., Williams M., et al. Lymphoma Pathology, Diagnosis and Treatment. Ed: Cambridge. 2007. pp: 3-11/ 44-46/215-232
- 2) Rüdiger T. Nodal peripheral t-cell lymphomas correspond to distinct mature t-cell populations. *Haematologica*. 2006; 13: 25-26
- 3) Keisuke S, Hirohiko M., Masaki K., et al. Head-and-neck stages I and II extranodal non-hodgkin's Lymphomas: Real classification and selection for treatment modality. Elsevier Science Inc. 2000; 48: 153-160.
- 4) Vela Ojeda J., García Ruiz M., Borbolla J., et all. Trasplante de células hematopoyéticas, Ed. Prado. 2008. 317-350.
- 5) Jaffe E. State of the art on t-cell lymphomas: the pathogenesis. *Haematologica*. 2006; 13: 4-11
- 6) Santucci M. Cutaneous T-cell lymphomas: histology. *Haematologica* 2006; 13: 46-50
- 7) Avilés A. T-cell lymphoma - standard treatment: the Mexican experience *Haematologica*. 2006;13: 22-24
- 8) Lee J., Hee Y., Seog W., et. Extranodal nasal type NK/T-cell Lymphoma: Elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. *European Journal of Cancer* 2005;30: 1-7.
- 9) King A., Klei K, Richards P. and Ahuja A. Non-Hodgkin's Lymphoma of the nasopharynx: ct and mr imaging. *ORL*. 2003; 58: 360-365.

- 10) Sarah E., Coupland M., Chalid A. et al. T-cell and T/Natural Killer-cell Lymphomas involving ocular and ocular adnexal tissues a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of seven cases. *Ophthalmology* 1999; 106: 2109–2120
- 11) Reiser M., Josting A., Soltani P., et al. T-cell non-Hodgkin's Lymphoma in adults: Clinicopathological characteristics, response to treatment and prognostic factors. *Leuk Lymph.* 2002; 25: 805–811
- 12) Berti E., Gimelli S., Venegoni L., et al. Molecular biology of cutaneous T-cell Lymphomas. *Haematologica* . 2006; 13: 51-53.
- 13) Weisenburger D. Peripheral t-cell lymphoma: prognostic factors. *Haematologica* 2006; 20: 87-88
- 14) Keating N. A new age in the management of lymphoid malignancies. *Haematologica* 2006; 13: 40-41
- 15) Tobinai K., Conventional treatment of peripheral T-cell lymphoma: the Asian perspective. *Haematologica*. 2006; 20: 19-21
- 16) Armitage J. Management of patients with peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 13: 15-18.
- 17) Rupoli B., Alterini M., Cantonetti P., et al. Qhemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma *Haematologica*.2006; 22: 95-96.
- 18) Vose J. Qhemotherapy for peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* . 2006;13: 93-94
- 19) Gisselbrecht S. Conventional treatment of peripheral T-cell lymphomas: view from GELA and European perspective. *Haematologica*. 2006; 13: 12-14

- 20) Plunkett W. Rationale for the design of combination therapies that is active in t-cell lymphomas? *Haematologica*. 2006; 13: 83-86.
- 21) Kyoung M., Shin K., Sung S., et al. High-dose chemotherapy and Autologous stem cell transplantation for peripheral t-cell lymphoma: complete response at transplant predicts survival . *Ann Hematol* 2007.1-7.
- 22) Aristeidis Ch., Kanfer E., Jane f. at all. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: disease stage. *Clin Haematol* 2007;20: 125-54.
- 23) Greb A., Bohlius A., Trelle A, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-hodgkin lymphoma – results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev*.2007; 22:1-8. Reimer P. Autotransplant in peripheral t-cell lymphomas. *Haematologica*. 2006;13: 97-101
- 24) Molina A., Zain J., Arber D., et al. Cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *Haematology*. 2005;25: 6163-6171
- 25) Sakamoto M., Miyairi Y., Hishizawa M., et al. Optimal specimen diagnosis of nasal T/NK cell limphoma and treatment including bone marrow trasplantation . *ORL*. 2003; 65:275-278.
- 26) Corradini P. Dodero A., Farina M., at al. Relapsed peripheral t-cell non-hodgkin's lymphomas: outcome following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* . 2006; 15: 102
- 27) Onida F. Auto and allotransplant in cutaneous T-cell Lymphomas. *Haematologica* 2006;13: 103-104.
- 28) Cheson B. New drugs for peripheral T-cell lymphomas. *Haematologica*.

2006;13: 42-45

- 29) Pileri S., Piccaluga P., Agostinelli C., et al. Gene expression analysis of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified reveals two distinct subgroups and recurrent PDGFR α deregulation. *Haematologica*. 2006;22: 27-28
- 30) Querfelda C. , Steven T., Rosen, et al. The spectrum of cutaneous t-cell lymphomas: new insights into biology and therapy. *Curr Opin Hematol* 2005;20: 273—278
- 31) Proctor S. and Wilkinson. Current status of anti-cd30 monoclonal antibody therapy in Anaplastic lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 13: 32-34
- 32) Dummer R., Cozzio A. and Urosevic M., Interferons in cutaneous T-cell Lymphomas. *Haematologica*. 2006;33: 71-74
- 33) Piekarcz R., Frye R., Turner M., et al. Phase II trial of Romidepsin (FK228 or depsipeptide) in peripheral T-cell lymphoma: clinical activity and molecular markers. *Haematologica*. 2006; 13: 29-31.
- 34) P. Zinzani. Care of t-cell lymphomas. Bortezomib. *Haematologica* 2006;22: 77-78
- 35) Duvic M. Optimizing Bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 22: 75-76
- 36) Tani M., Marchi E., Fina M., et al. T-cell lymphomas gemcitabine. *Haematologica* 2006;13: 61-64
- 37) Querfeld C., Kuzel Y., Rosen S., Lenalidomide (revlimid) in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica*. 2006;13:38-39

- 38) Duvic M. T-cell lymphomas optimizing denileukin diftitox (ontak) therapy. Haematologica. 2006;13:57-60
- 39) Querfeld C., Kuzel Y., Guitart J. et al. T-cell lymphomas Alemtuzumab (Campath-1h) Haematologica. 2006;13: 54-56
- 40) Gandhi V. T-cell lymphomas Forodesine – preclinical studies. Haematologica. 2006; 13: 35-37
- 41) Wollina U. Liposomal chemotherapy in cutaneous T-cell lymphomas: current status and future prospects. Haematologica. 2006. 65-70

ANEXOS

| Modified WHO classification of T-cell and NK-cell neoplasms [2] |
|--|
| Classified |
| Precursor T/NK-cell neoplasms |
| Precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma |
| Blastic NK-cell lymphoma (<i>CD4+/CD56+ hematodermotropic neoplasm or plasmacytoid dendritic cell neoplasm</i>) ^a |
| Peripheral T/NK-cell neoplasms |
| <i>Leukemic or disseminated</i> |
| T-cell prolymphocytic leukemia |
| T-cell granular lymphocytic leukemia |
| Aggressive NK-cell leukemia |
| Adult T-cell lymphoma/leukemia |
| <i>Extranodal</i> |
| Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type |
| Enteropathy-type T-cell lymphoma |
| Hepatosplenic T-cell lymphoma |
| Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (α - β only) |
| <i>-(Cutaneous γ-δ T-cell lymphoma)</i> |
| <i>Cutaneous</i> |
| Mycosis Fungoides/Se'zary syndrome |
| Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma |
| <i>-(Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma)</i> |
| <i>-(Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma)</i> |
| <i>Nodal</i> |
| Angioimmunoblastic T-cell lymphoma |
| Primary systemic anaplastic large cell lymphoma |
| Peripheral T-cell lymphoma (PTCL-u) |
| Unclassified |

Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de Salud de linfomas de células T.

ANEXO II

ESCALA ECOG

Grado

- 0 Capaz de realizar todas las actividades normales sin ninguna limitación.
- 1 Limitado para realizar una actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros.
- 2 Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ningún trabajo ambulante y despierto más del 50% de las horas de vigilia.
- 3 Capacidad limitada para los cuidados personales, encamado o confinado a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
- 4 Completamente incapacitado. No puede realizar los cuidados personales. Totalmente encamado o confinado a una silla.

Clasificación TNMB para LCCT (Bunn y Lamberg, 1979)[11]
Modificado por Sausville, 1988[12]

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| T Afectación cutánea | T1. Placas limitadas. Afectación <10% superficie cutánea T2. Placas generalizadas. Afectación >10% superficie cutánea T3. Tumores cutáneos T4. Eritrodermia | |
| N Afectación ganglionar | <i>Bunn y Lamberg</i> N0. No afectación ganglionar N1. Ganglios palpables histológicamente negativos N2. Ganglios no palpables histológicamente afectados N3. Ganglios palpables y afectados histológicamente | <i>Sausville</i> LN1. Adenitis reactiva LN2. Adenitis dermatopática. Grupos pequeños céls. cerebriformes LN3. Adenitis dermatopática. Grupos grandes céls. cerebriformes LN4. Borramiento ganglionar |
| M Afectación visceral | M0. No afectación visceral M1. Afectación visceral | |
| B Sangre periférica | B0. Células de Sézary <5% B1. Células de Sézary >5% | |

ANEXO III

Clasificación TNM. Supervivencia de acuerdo a estadio clínico

| Estadaje clínico LCCT | | | |
|-----------------------|-----|-----|---|
| Estadio clínico | T | N | M |
| IA | 1 | 0 | 0 |
| IB | 2 | 0 | 0 |
| IIA | 1-2 | 1 | 0 |
| IIB | 3 | 0-1 | 0 |
| IIIA | 4 | 0 | 0 |
| IIIB | 4 | 1 | 0 |
| IVA | 1-4 | 2-3 | 0 |
| IVB | 1-4 | 0-3 | 1 |

Grupos pronósticos de Sausville, 1988[12]

| Grupo | Manifestaciones | Estadio | Supervivencia media |
|-----------------------|---|---------|---------------------|
| Buen Pronóstico | Lesiones en placas No afectación ganglionar No afectación visceral No células de Sézary | IA-IB | > 12 años |
| Pronóstico Intermedio | Placas infiltradas Tumores, eritrodermia Afectación ganglionar Células de Sézary No afectación visceral | IIA-IIB | 5 años |
| Mal Pronóstico | Adenopatías generalizadas Afectación visceral | IVA-IVB | 2,5 años |

ANEXO IV

ESQUEMAS EMPLEADOS PREVIO A TRASPLANTE

1ª Línea: CEOP: Ciclofosfamida 750mg/m² Intravenoso (IV) Dosis Única (DU)

Epirubicina 60mg/m² IV DU

Vincristina 1.4mg/m² IV DU

Prednisona 100mg x Vía Oral 5 días

Se administra ciclo cada 21 días por 6 ciclos.

2ª Línea: MINE: Mitoxantrone 100mg/m² Día 1

Ifosfamida 1500mg/m² Días: 1 a 3

MESNA 20% de la dosis de Ifosfamida.

Etopósido 80mg/m² Días 1 a 3

Se administra ciclo cada 21 días por 6 ciclos.

3ª Línea: COPBLAM Ciclofosfamida 650mg/m² DU Día 1

Epirubicina 45mg/m² DU Día 1

Vincristina 1mg en infusión 24hrs x 2 días Día: 1-2

Bleomicina 10U/m² en infusión 24hrs Día 1 a 4

Melfalam 4mg/m² x VO Día 1 a 7

Prednisona 100mg VO c/24hrs VO Día: 1 a 14

Se administra cada 28 días por 4 a 6 ciclos.

Tabla 1. Características de los pacientes (N=25).

| | CARACTERISTICAS | | RANGO |
|--|-----------------|---------|--------------|
| Edad al trasplante | Masc | 34 | 36.2 |
| | Fem | 38 | |
| Sexo | Fem | 11 | |
| | Masc | 14 | |
| Estirpe Histológica | Sinonasal | 10 | |
| | T piel | 3 | |
| | T periférico | 10 | |
| | Otros T | 2 | |
| | | | |
| Estado de la enfermedad al momento del trasplante | 1ª RC | 6 | |
| | 2ª RC | 10 | |
| | 3ª RC | 2 | |
| | Recaída | 2 | |
| | Refractarios | 5 | |
| Intervalo Del diagnóstico al trasplante | | 25Meses | (8-132meses) |
| Movilización | Cy FECGM | 4 | |
| | Ifo FECGM | 1 | |
| TIPO TMO | FEC | 19 | |
| | Auto | 23 | |
| | Alo | 2 | |
| ACONDICIONAMIENTO | BEAC | 7 | |
| | BEAM | 6 | |
| | Otros | 12 | |
| CD34 x10-6/kg | | 3.51 | (1.7 -8.7) |

Tabla 2 Características clínicas de los pacientes (N: 25)

| | | |
|--------------------------------|----------------|----|
| ECOG | <2 | 21 |
| | 2 | 3 |
| | 3 | 1 |
| Infiltración extranodal | No | 5 |
| | Sí | 20 |
| Sitio de Infiltración | Nasal | 7 |
| | Partes blandas | 3 |
| | Tubo digestivo | 1 |
| | Pulmón | 2 |
| | SNC | 3 |
| | Globo Ocular | 1 |
| | Piel | 3 |
| | Otros | 5 |

Tabla 3 Características, complicaciones e injerto del trasplante.

| | | No. de Pac. | % |
|---|------------|-------------|----------|
| Factor estimulante colonia Postrasplante | Si | 15 | 60 |
| | No | 10 | 40 |
| Infección Postrasplante | No | 9 | 36 |
| | Bacteriana | 12 | 48 |
| | Zoster | 2 | 8 |
| | Cándida | 1 | 4 |
| | Aspergilos | 1 | 4 |
| Mucositis | No | 11 | 44 |
| | Grado II | 4 | 16 |
| | Grado III | 9 | 36 |
| | Grado IV | 1 | 4 |
| Injerto Leucocitos (días) | | 16 | (11- 34) |
| Injerto eritrocitario (días) | | 20 | (12-34) |
| Injerto plaquetas (días) | | 22 | (13-62) |

Tabla 4. Estado de la enfermedad actual.

| | | No. de Pac. | % |
|--------------------|-------------------|-----------------|----|
| Respuesta | Recaída | 3 | 12 |
| | Defunción | 4 | 16 |
| | Remisión Completa | 18 | 72 |
| Defunción | Neumonía | 1 | |
| | Broncoaspiración | 1 | |
| | Trombocitopenia | 1 | |
| | Leucemia Aguda | 1 | |
| Seguimiento | 30 meses | (6 a 104 meses) | |

Fig 1 Supervivencia libre enfermedad
Trasplante células hematopoyéticas

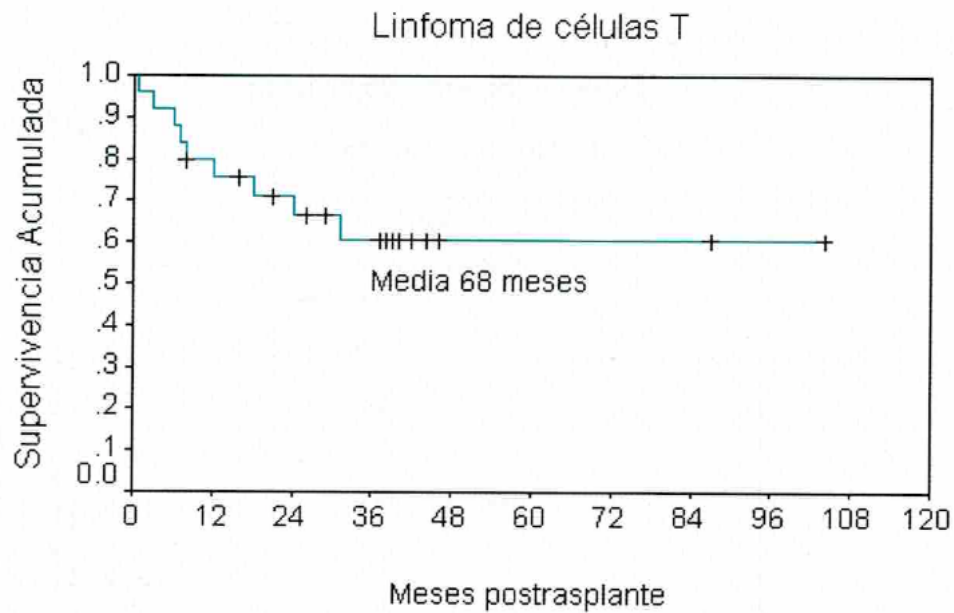


Fig 2

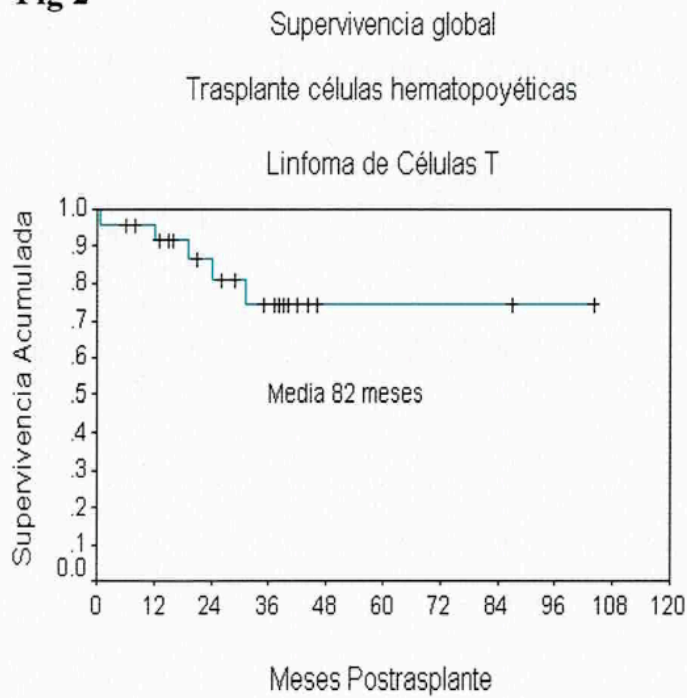


Fig 3

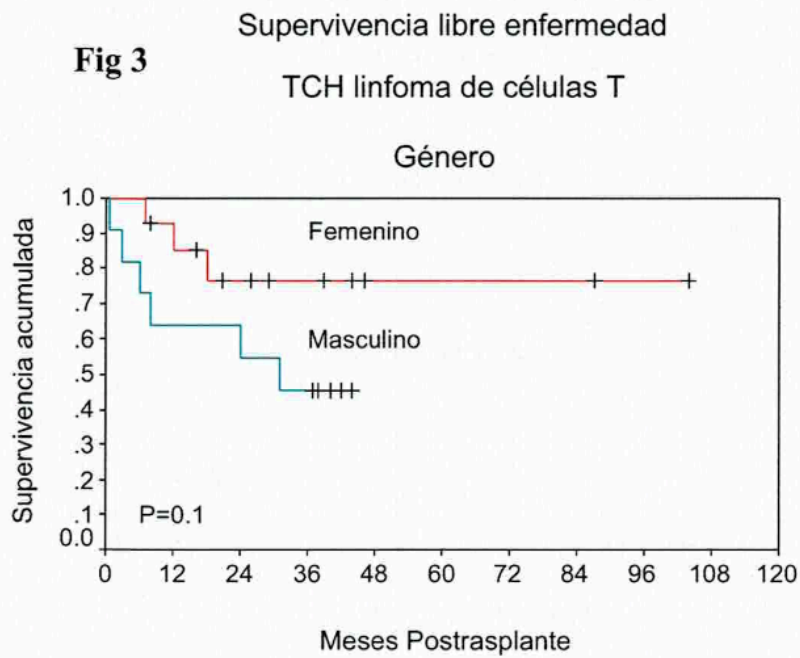


Fig 4 Supervivencia libre enfermedad

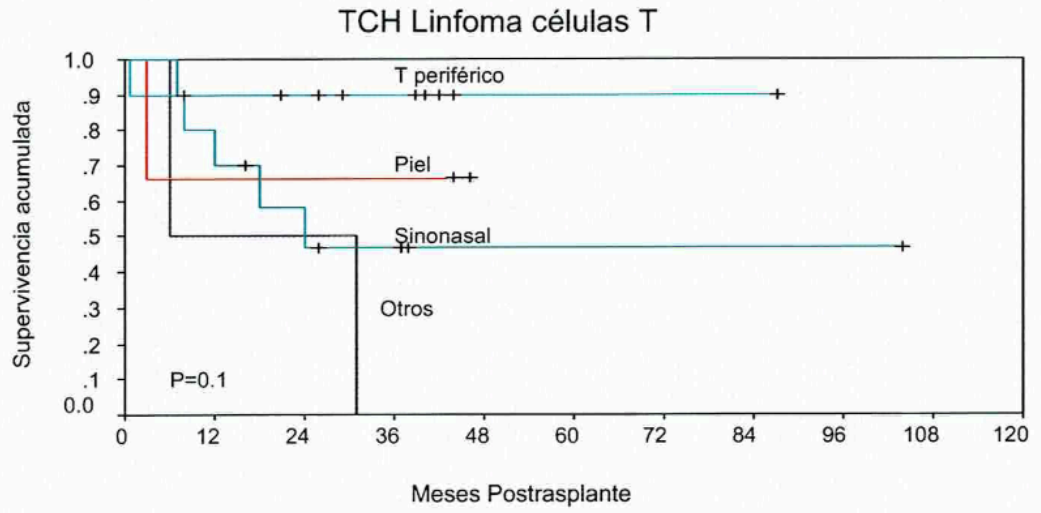


Fig 5 Supervivencia libre enfermedad

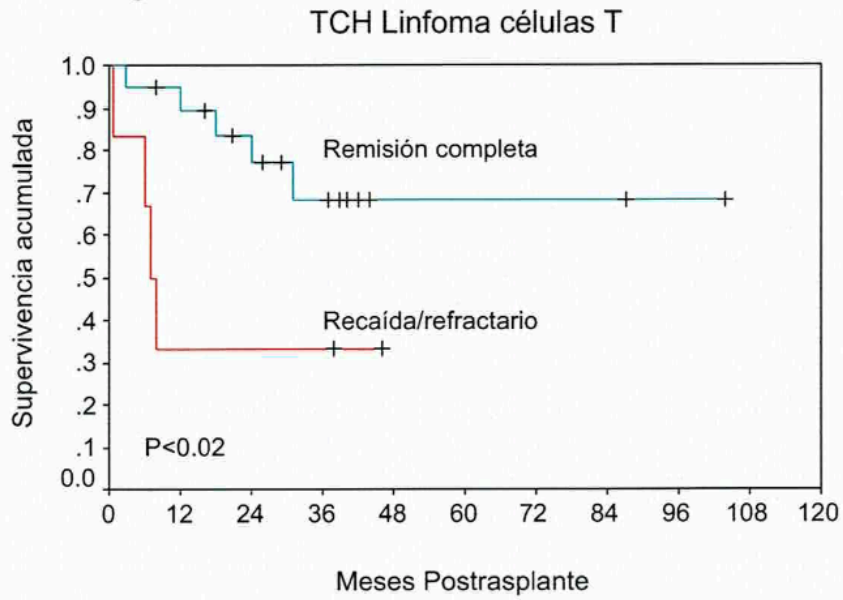


Fig 6 Supervivencia global
TCH Linfoma células T

