

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de rescate en pacientes con linfomas no hodgkinianos agresivos

Reyes Arranz, César Sanz-Rodríguez, Francisco J. Pajuelo, Carmen Martínez Chamorro, Agustín Acevedo^a, Guillermo Pérez^b y José M.^a Fernández Rañada.

^aServicios de Hematología y Anatomía Patológica del Hospital Universitario de la Princesa.

^bServicio de Hematología del Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

FUNDAMENTO: La realización precoz del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) en pacientes con linfomas no hodgkinianos (LNH) agresivos es una indicación controvertida.

MÉTODOS: Análisis retrospectivo de 86 pacientes con LNH agresivos tratados con quimioterapia MACOP/VACOP-B. El TPH se utilizó como tratamiento de rescate en pacientes con edad inferior o igual a 65 años con progresión o recaída quimiosensible. Se determinaron las supervivencias libre de progresión (SLP) y global (SG) con el método de Kaplan-Meier. Se compararon los porcentajes de respuesta y las funciones de supervivencia entre los grupos del Índice Pronóstico Internacional (IPI) mediante las pruebas χ^2 y *log-rank*, respectivamente.

RESULTADOS: La mediana de edad de los pacientes fue de 48 años. El 22% tenían LNH-T y el 57% tenían IPI de intermedio-alto y alto riesgo. Hubo 6 muertes por toxicidad (7%), y 42 (48,8%) pacientes fracasaron al tratamiento de primera línea. De ellos, 31 fueron candidatos a TPH por edad inferior o igual a 65 años, aunque finalmente se trasplantaron 21 (incluyendo 13 de mayor riesgo). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la SLP y el IPI: 61,9% para los grupos bajo y bajo-intermedio (menor riesgo) frente al 28,2% para los de mayor riesgo ($p = 0,0007$). Con una mediana de seguimiento de 4,8 años, la SG fue del 80,5% para los grupos de menor riesgo frente al 52,6% ($p = 0,01$) para los de mayor riesgo, y del 83,7% frente al 62,0% ($p = 0,02$) para los mismos grupos en pacientes con edad inferior o igual a 65 años. La mediana de seguimiento posfracaso del tratamiento quimioterápico fue de 42,7 meses.

CONCLUSIONES: En este análisis retrospectivo la SG de los pacientes con LNH agresivos utilizando el TPH como tratamiento de rescate es similar a la comunicada utilizando el TPH más precozmente.

Palabras clave: Linfoma no hodgkiniano; Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; Quimioterapia; Quimioterapia MACOP/VACOP-B.

Hematopoietic stem cell transplantation as salvage treatment in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma

BACKGROUND: The indication of early hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (LNH) is controversial.

PATIENTS AND METHODS: Retrospective analysis of 86 patients with aggressive NHL treated with MACOP/VACOP-B chemotherapy. HSCT was performed as salvage treatment to patients under 65 years of age with progressive disease or chemosensitive relapse. Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were determined by the Kaplan-Meier method. Rates of response and survival functions were compared between the International Prognostic Index (IPI) groups using the Chi-square and log-rank tests, respectively.

RESULTS: Patients median age was 48 years; 22% had T cell NHL and 57% had intermediate-high and high risk (high risk) IPI. There were 6 toxic deaths (7%), and treatment failure was observed in 42 patients (48.8%). Thirty one of them were candidates for TPH due to age under 65 years, although 21 were finally transplanted (including 13 with high risk IPI). A significant association between PFS and IPI was observed, 61.9% for low risk (low and low-intermediate) versus 28.2% for high risk groups ($p = 0.0007$). With a median follow up of 4.8 years, OS was 64%; 80.5% for low risk versus 52.6% for high risk IPI groups ($p = 0.01$), and 83.7% versus 62% for the same groups in patients under 65 years of age ($p = 0.02$). The median follow up after failure to chemotherapy was 42.7 months.

CONCLUSIONS: In this retrospective study, OS rate in high risk IPI patients with NHL using HSCT as salvage treatment is similar to that reported using HSCT during earlier phases of treatment.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 128-131

Correspondencia: Dra. R. Arranz.
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid.
Correo electrónico: rarranzs@aehh.org

Recibido el 27-9-1999; aceptado para su publicación el 30-11-1999

El 50-60% de los linfomas no hodgkinianos (LNH) agresivos se curan con regímenes quimioterápicos que incluyen antraciclinas. El 40-50% restante fallecen por refractariedad, recurrencia de la enfermedad y toxicidad precoz o demorada del tratamiento^{1,2}. El fracaso de la quimioterapia a dosis convencionales es, por tanto, la causa fundamental del fracaso terapéutico. Actualmente, la utilización del Índice Pronóstico Internacional (IPI) permite la identificación al diagnóstico de grupos de pacientes con un riesgo de muerte diferente³. La utilización de quimioterapia a dosis altas con rescate de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) se ha consolidado como tratamiento de rescate eficaz, y significativamente superior a la quimioterapia convencional en los pacientes con LNH en situación de recidiva quimiosensible⁴⁻⁶. Actualmente, existe el acuerdo bastante generalizado de que los pacientes de mayor riesgo (intermedio-alto y alto riesgo) según el IPI, con una probabilidad de alcanzar la remisión y con supervivencia libre de enfermedad inferiores, serían los candidatos idóneos para la introducción más precoz en su tratamiento del TPH.

El aumento de toxicidad que podría conllevar esta estrategia estaría justificado en estos pacientes con una probabilidad de supervivencia con la quimioterapia convencional inferior al 50%. Se investigan dos opciones en la introducción precoz del TPH: como consolidación de la respuesta al tratamiento quimioterápico convencional⁷⁻¹⁴ o como parte del tratamiento de inducción¹⁵, en un intento de soslayar la refractariedad precoz. Los estudios publicados presentan resultados contradictorios. En general, los trabajos prospectivos y aleatorizados⁷⁻⁹ más recientes no han confirmado los resultados prometedores de las publicaciones previas, en relación a la superioridad del TPH precoz respecto a la quimioterapia convencional¹⁰⁻¹⁵. La variabilidad en los diseños de los estudios y la heterogeneidad de la selección de los pacientes de alto riesgo son algunos de los factores

que habría que considerar para interpretar los resultados. Es también incuestionable que la cumplimentación de los criterios de selección para TPH es, *per se*, un factor pronóstico favorable y asociado a una mayor supervivencia, dificultando la demostración del posible beneficio terapéutico del TPH precoz¹⁶.

En este trabajo se ha analizado de forma retrospectiva la supervivencia a largo plazo de 86 pacientes con LNH agresivos tratados consecutivamente, y en los que el TPH se empleó sistemáticamente como tratamiento de rescate. Los objetivos fueron conocer la supervivencia lograda con esta estrategia y la representatividad de la fracción de pacientes con IPI de riesgo, potencialmente candidatos a la realización de TPH en fases más tempranas de la enfermedad. El objetivo último era poder identificar la opción de tratamiento más favorable para mejorar los resultados.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Se analizaron consecutivamente los registros del servicio de anatomía patológica del hospital con el diagnóstico de LNH agresivos, subtipos D, F, G y H, según la clasificación Working Formulation (WF) y los anaplásicos ganglionares, no reconocidos en la WF y habitualmente incluidos en los estudios publicados que analizan el papel del tratamiento precoz con TPH. La fecha de inicio del estudio fue abril de 1986, y el requisito para finalizar la selección de los registros fue que los pacientes tuvieran como mínimo un año de seguimiento desde la finalización de la quimioterapia. También se incluyeron para este análisis 16 pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Severo Ochoa por seguir exactamente el mismo criterio terapéutico. Todos los pacientes tenían serología negativa para el VIH.

De un total de 110 registros, se excluyeron 24, por los siguientes motivos: linfoma linfoblástico y linfoma de Burkitt: 13; linfoma del manto: 3; linfoma histiocítico (por difícil tipificación definitiva): 1; pacientes referidos con un tratamiento quimioterápico distinto al empleado: 6, y un paciente diagnosticado de LNH anaplásico –relacionado con la enfermedad de Hodgkin, que en su evolución posterior resultó ser un linfoma hodgkiniano.

Las características generales de la serie se exponen en la **tabla 1**. El índice IPI fue calculado según los criterios publicados³ en la serie global y en los pacientes con edad inferior o igual a 60 años.

Para el estadije se realizaron hemograma, bioquímica hepática y renal, concentraciones de lactodeshidrogenasa sérica (LDH), TAC cervicotoracoabdominal y aspirado-biopsia bilateral de médula ósea. Las mismas determinaciones se repetían para evaluar la respuesta al tratamiento, a mitad del tratamiento y cada 4 meses durante el primer año, cada 6 meses durante los 2 años siguientes y, posteriormente, con periodicidad anual.

Descripción general de tratamiento

Desde abril de 1986 hasta diciembre de 1992 el esquema terapéutico empleado fue el MACOP-B¹⁷, que fue posteriormente reemplazado por el régimen VACOP-B¹⁸. Se contempló la administración de radioterapia de consolidación sobre zonas voluminosas al diagnóstico y/o sospecha de enfermedad residual. Todos los pacientes menores de 65 años (31 pacientes) en el momento del fracaso al tratamiento de primera línea (sin respuesta, con progresión, respuesta parcial (RP)) y aquellos con enfermedad en situación de recidiva fueron considerados candidatos a TPH. Todos los pacientes con fracaso terapéutico (excepto 8 pacientes con muy poca masa tumoral pretrasplan-

te) recibieron tratamiento quimioterápico de segunda línea con esquemas clásicos (ESHAP/DHAP en 18 pacientes y MINE en 3 pacientes), con la intención de alcanzar el máximo grado de respuesta pretrasplante o evaluar la quimiosensibilidad de la recidiva.

Trece pacientes recibieron como fuente de células progenitoras de médula ósea, y 8 pacientes progenitores de sangre periférica. El acondicionamiento empleado fue quimioterapia sola (BEAC en 8 pacientes y CBV escalado en 10 pacientes) o ciclofosfamida e irradiación corporal total (12 Gy) en 3 pacientes. Se contempló la administración postrasplante de RDT sobre el campo afectado en las localizaciones con sospecha de enfermedad residual, siempre que no existiera contraindicación por parte del servicio de radioterapia. Los 11 pacientes con edad superior a 65 años en el momento del fracaso al tratamiento quimioterápico recibieron quimioterapia de segunda línea a dosis convencionales con la intención de alcanzar una segunda RC.

Definición de las variables

Los criterios de respuesta a la primera línea de tratamiento² y al trasplante son los internacionalmente considerados¹⁹, y en algunos pacientes aplicamos el criterio de remisión completa incierta, que han podido catalogarse definitivamente de RC por el seguimiento del estudio.

Supervivencia libre de progresión (SLP). Se determinó en todos los pacientes desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de progresión o de recidiva tras el tratamiento de primera línea. Los pacientes con progresión fueron censurados como episodios en el momento de la evaluación de la respuesta y los pacientes con muerte precoz, en la fecha de fallecimiento.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se determinó en los pacientes que alcanzaron criterios de RC desde la fecha de obtención de la misma tras el tratamiento de primera línea, hasta la fecha de la recidiva.

Supervivencia global (SG). Se determinó en todos los pacientes desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte independientemente de su causa.

Métodos estadísticos.

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS V 6.01 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.). Para determinar las SG, SLE y SLP se utilizó el método de Kaplan-Meier, y la prueba de *log-rank* para la realización de comparaciones entre los grupos de pacientes. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de la χ^2 . Se consideraron significativos los valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

Tratamiento de primera línea

Cincuenta y seis pacientes del total de 86 (65,1%) alcanzaron criterios de RC. De ellos, 31 recibieron radioterapia, 17 de consolidación por afectación voluminosa al diagnóstico y 10 por sospecha de enfermedad residual posquimioterapia. Dieciséis (18,6%) pacientes alcanzaron una RP y 8 (9,3%) progresaron. Seis pacientes (7,0%) no fueron evaluables por mortalidad precoz en el seno del tratamiento, 5 por complicaciones infecciosas y uno

TABLA 1

Características generales de los pacientes de la serie

| | |
|--|-----------------------|
| Número | 86 |
| Sexo | 46 varones/40 mujeres |
| Edad: mediana (extremos) | 48 a (14-73 años) |
| Inmunofenotipo | |
| B | 58 |
| T | 19 |
| No testado | 9 |
| Edad ≤ 60 años/edad > 60 años | 61 (70,9%)/25 (29,1%) |
| Localizaciones extraganglionares 0-1/> 1 | 67 (77,9%)/19 (22,1%) |
| LDH normal/elevada | 35 (40,7%)/51 (59,3%) |
| Zubrod 0-1/> 1 | 57 (66,3%)/29 (33,7%) |
| Ann Arbor I-II/III-IV | 36 (41,9%)/50 (58,1%) |
| Localizaciones voluminosas (> 10 cm) | 27 (31,4%) |
| IPI al diagnóstico | |
| Bajo | 19 (22,1%) |
| Bajo-intermedio | 18 (20,9%) |
| Intermedio-alto | 32 (37,2%) |
| Alto | 17 (19,8%) |
| Histologías | |
| Centroblástico folicular | 6 |
| Centroblástico difuso | 42 |
| Inmunoblástico | 25 |
| Centrocitico-centroblástico difuso | 5 |
| Anaplásico ganglionar | 8 |

por causa no determinada. De los 56 pacientes que alcanzaron la remisión, 38 se mantenían en RC continuada al cierre del estudio, con una mediana de seguimiento de 59 meses (extremos 14-124 meses). Dieciocho pacientes (32%), de los 56 que alcanzaron la RC, recidivaron, en una mediana de tiempo de 10 meses (extremos 4-49 meses). La SLP y la SLE proyectadas a 10 años fueron 42,8% (IC: 31,5-54,1) y 64,6 (IC: 50,71-78,43), respectivamente.

En 4 pacientes (4,7%) en RC continuada se diagnosticó una segunda neoplasia (un LNH linfoblástico, un adenocarcinoma de pulmón, un adenocarcinoma enteróide de colon y un tumor cerebral) entre 3, 2 y 9 años del diagnóstico inicial de LNH.

Tratamiento de rescate

Tratamiento de los 8 pacientes con progresión. Siete de los 8 pacientes tenían una edad inferior a 65 años. Tres fallecieron precozmente, 3 recibieron quimioterapia de segunda línea y fueron trasplantados con cierto grado de respuesta (1) o en situación de refractariedad (2) y 1 paciente fue directamente sometido a TPH. En total, 4 de los 7 pacientes recibieron TPH, alcanzando 3 pacientes criterios de RC postrasplante, de los cuales 2 se mantenían al cierre del estudio vivos y sin evidencia de enfermedad, 37 y 50 meses tras el diagnóstico, respectivamente. El único paciente mayor de 65 años falleció por progresión en el seno de tratamiento de segunda línea. En resumen, 2 de los 4 pacientes trasplantados fueron rescatados.

Tratamiento de los 16 pacientes con respuesta parcial. Doce pacientes eran menores de 65 años. Once fueron sometidos

TABLA 2

Resultados del tratamiento en todos los pacientes incluidos en la serie estratificados por un grupo de riesgo según IPI

| Riesgo | Número | RC N.º (%) | No RC N.º (%) | Muerte precoz N.º (%) | SLP (%) X̄ (DE) | SG (%) X̄ (DE) |
|-----------------|--------|---------------|------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| Bajo | 19 | 17 (89,5) | 2 (10,5) | 0 | 71,0 (11,1) | 79,0 (11,1) |
| Bajo-intermedio | 18 | 12 (66,7) | 5 (27,8) | 1 (5,6) | 53,3 (14,9) | 83,0 (9,0) |
| Intermedio-alto | 32 | 20 (62,5) | 9 (28,1) | 3 (9,4) | 30,7 (8,3) | 56,0 (9,5) |
| Alto | 17 | 7 (41,1) | 8 (47,1) | 2 (11,8) | 23,5 (10,3) | 47,1 (14,2) |

RC: remisión completa (p = 0,072); SLP: supervivencia libre de progresión (p = 0,003); SG: supervivencia global (p = 0,070).

TABLA 3

Resultados del tratamiento en los pacientes de edad igual o inferior a 65 años estratificados por grupo de riesgo IPI. Los pacientes destacados en negrita presentaban al diagnóstico IPI ≥ 2

| Riesgo | Número | RC N.º (%) | No RC N.º (%) | Muerte precoz N.º (%) | SLP (%) X̄ (DE) | SG (%) X̄ (DE) |
|-----------------|--------|---------------|------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| Bajo | 17 | 15 (88,2) | 2 (11,8) | 0 | 74,5 (11,2) | 84,7 (10,3) |
| Bajo-intermedio | 18 | 12 (66,7) | 5 (27,8) | 1 (5,6) | 53,3 (14,9) | 83,0 (9,0) |
| Intermedio-alto | 24 | 14 (58,3) | 7 (29,2) | 3 (12,5) | 29,2 (9,3) | 62,5 (9,9) |
| Alto | 13 | 6 (46,2) | 6 (46,2) | 1 (7,7) | 30,8 (12,8) | 61,5 (13,5) |

RC: remisión completa (p = 0,182); SLP: supervivencia libre de progresión (p = 0,013); SG: supervivencia global (p = 0,160).

a TPH, 5 directamente y 6 tras tratamiento de segunda línea. Un paciente progresó en el seno de dicho tratamiento. Al cierre de este estudio, 10 de los 12 pacientes permanecían vivos en remisión con una mediana de seguimiento postrasplante a 37 meses (extremos 24-75 meses). Los 4 pacientes con edad superior a los 65 años recibieron quimioterapia de segunda línea, falleciendo tres de ellos a los 10, 14 y 26 meses, respectivamente, tras el diagnóstico inicial. Una paciente se mantenía en RC continuada después de 57 meses desde la obtención de la misma. En resumen, 11 pacientes de los 16 incluidos en este grupo fueron rescatados.

Tratamiento de los 18 pacientes que recidivaron. Doce pacientes tenían una edad inferior a 65 años en el momento de la recidiva. De ellos, 10 recibieron quimioterapia de segunda línea, un paciente falleció precozmente sin recibir tratamiento y otro se sometió a TPH directamente por presentar muy poca masa tumoral. De los 10 pacientes tratados, 5 presentaron una recidiva quimiosensible y fueron trasplantados, y 5 fueron quimiorresistentes. Actualmente, 6 de los 12 pacientes que recidivaron y que fueron trasplantados permanecen vivos y sin evidencia de enfermedad durante una mediana de 33 meses (extremos 5-86 meses) postrasplante. Seis pacientes de más de 65 años fueron tratados con poliquimioterapia de segunda línea, obteniendo 4 una segunda RC, que se mantuvo en 3 durante 14, 42 y 50 meses tras la recidiva. En resumen, 9 (50%) pacientes de los 18 incluidos en este grupo fueron rescatados. Globalmente, 42 pacientes fracasaron al tratamiento de primera línea, de los cuales 31 tenían una edad inferior a 65 años

en el momento del fracaso y fueron candidatos a TPH como tratamiento de rescate, recibiendo finalmente 21 (67,7%). Trece de los 21 pacientes trasplantados pertenecían a los grupos de mayor riesgo del IPI. La mediana de seguimiento postfracaso al tratamiento de primera línea de los pacientes rescatados fue de 42,7 meses (extremos 5-86 meses). La mortalidad tóxica asociada al TPH fue del 0%. Un paciente sometido a TPH fue diagnosticado de un carcinoma indiferenciado 29 meses después. La SG de la serie proyectada a 10 años es de 64,3% (IC: 52,5%-76,0) con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 4,8 años (extremos 1,2-10,3 años).

Asociación del IPI con la respuesta, SLP y SG. En la **tabla 2** se exponen de forma desglosada la relación entre los grupos del IPI y el porcentaje de RC y la SLP y la SG. En la **tabla 3** se exponen los mismos resultados de los 72 pacientes con edad inferior o igual a 65 años. En ambos casos se observa una asociación estadísticamente significativa entre los grupos de riesgo del IPI y la SLP. Respecto a la respuesta y la SG, la asociación es marginalmente significativa cuando se analizan los 4 grupos de riesgo por separado y se consideran todos los pacientes de la serie y pierde significación en los menores de 65 años. Sin embargo, al realizar las comparaciones agrupando a los pacientes con IPI de menor (riesgo bajo y bajo-intermedio) y los pacientes con IPI de mayor riesgo (riesgo intermedio alto y alto), se observaron diferencias en todos los supuestos. Para la serie global, el porcentaje de RC en los grupos de menor riesgo fue del 78,4% frente al 55,1% para los grupos de mayor riesgo (p =

0,06), y la SG del 80,5% (IC: 65,8-95,3) frente al 52,6 (IC: 36,59-68,59), respectivamente (p = 0,01). En los pacientes de edad inferior o igual a 65 años, los porcentajes de RC fueron 77,1 y 54,1% (p = 0,09), y la SG del 83,7% (IC: 70,0-97,5) frente al 62,0% (IC: 46,0-78,0) (p = 0,02) para los mismos grupos.

Discusión

En esta serie de pacientes con LNH agresivos en donde se ha utilizado el TPH sistemáticamente como tratamiento de rescate del fracaso a la quimioterapia de primera línea en los pacientes con edad inferior o igual a 65 años, la supervivencia proyectada a 10 años fue del 64%. Este resultado se puede considerar predictivo y estable ya que la mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de casi 5 años y la mediana de seguimiento de los pacientes que fracasaron al tratamiento de primera línea alcanzó 42,7 meses postrasplante de rescate. La supervivencia global y la obtenida de forma desglosada por grupos de riesgos del IPI pueden considerarse altas, si bien es necesario reseñar que 72 pacientes (83,7% de la serie) tenían una edad inferior o igual a 65 años y fueron mayoritariamente susceptibles al TPH como tratamiento de rescate. Si se contrastan los resultados obtenidos en la SLP con los de la SG, se hace evidente la eficacia del tratamiento de rescate, sobre todo en los pacientes de edad inferior o igual a 65 años y pertenecientes a los grupos de mayor riesgo del IPI. En éstos, la SLP observada fue del 30% y la SG del 62%.

El resultado de SG obtenido en esta serie es bastante similar al comunicado por otros autores utilizando el TPH como tratamiento de consolidación de la respuesta. Existen dos estudios aleatorizados publicados que comparan la efectividad del TPH temprano frente a la quimioterapia convencional. El grupo francés GELA comunicó una SG del 65% a 5 años utilizando TPH como consolidación de la respuesta, frente a una SG del 52% obtenida con una quimioterapia secuencial sin requerimiento de infusión de progenitores hematopoyéticos, resultando la diferencia casi significativa¹³. En el estudio publicado por el grupo italiano, la SLP en los dos grupos de alto riesgo con quimioterapia convencional VACOP-B fue del 37% frente al 65% (p = 0,08) en los tratados con VACOP-B + TPH de consolidación de la respuesta. Sin embargo, la SG fue equiparable, 55% frente a 65% (p = 0,7), respectivamente, indicando el buen rescate de los que fracasaban al tratamiento con VACOP-B¹⁴. Es destacable la similitud de resultados a pesar de la heterogeneidad de los criterios de selección utilizados, si bien la representatividad de

los grupos de riesgo tratados según el índice IPI fue del 49 y 56% en los estudios francés e italiano, respectivamente, y del 51,4% en esta serie. Otros estudios prospectivos y aleatorizados actualmente en marcha, como el del grupo alemán y el de la EORTC, han comunicado de forma preliminar resultados similares entre ambas opciones de tratamiento^{8,9}. Incluso en un posterior estudio del mencionado GELA se observó un impacto negativo de la realización del TPH temprano (SG 47%) frente a la quimioterapia convencional (SG 63%).

Hasta la fecha, los mejores resultados en pacientes con IPI de alto riesgo han sido comunicados por Gianni et al¹⁵ utilizando el TPH como parte del tratamiento de inducción de la respuesta. A diferencia de la estrategia anterior, el porcentaje de RC fue significativamente superior en los pacientes tratados intensamente en la inducción, alcanzando el 96%. La supervivencia obtenida fue del 81%, superior al 55% de la cohorte tratada con quimioterapia convencional y susceptible de ser rescatada con TPH, aunque la diferencia resultó ser marginalmente significativa ($p = 0,09$). Es destacable, sin embargo, que la mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue baja y se excluyeron pacientes con afectación medular al diagnóstico y con LNH de inmunofenotipo T, factores asociados a un peor pronóstico, según algunos autores²⁰. En esta serie, sin embargo, no observamos diferencias según el inmunofenotipo B o T con respecto a las variables analizadas (datos no expuestos).

La repercusión que una u otra estrategia de tratamiento conlleva en la práctica clínica puede ser importante. Philip et al²¹ comunicaron recientemente los resultados de un análisis realizado tras la revisión de los porcentajes de curación obtenidos por diferentes grupos americanos y europeos utilizando TPH de consolidación de la respuesta o como tratamiento de rescate. Sorprendentemente, el porcentaje de curaciones fue bastante similar entre ambas opciones, si bien el TPH de consolidación conllevaba la realización de un número muy superior de procedimientos. En esta serie, en los 37 pacientes con IPI de riesgo y candidatos a TPH, se produjeron 26 fracasos (13 no RC, 9 recidivas y 4 muertes tóxicas) y se lograron 11 «curaciones» realizando 13 TPH. Asumiendo una capacidad de rescate del TPH del 100%, la realización de TPH precoz im-

plicaría la realización de 37 TPH (33 excluyendo las muertes tóxicas) para hipotéticamente poder rescatar a los otros 11 pacientes que fracasaron y no fueron trasplantados por progresión precoz o recidiva quimiorresistente. Según el estudio de Philip et al²¹, el porcentaje de «curaciones» obtenido con el TPH de consolidación de la respuesta es del 39%. Si aplicamos esta cifra en esta serie, se habrían conseguido 15 «curaciones» a expensas de realizar 33 trasplantes. Considerando los resultados obtenidos realizando el TPH como tratamiento de rescate, es difícil decantarse por alguna de las estrategias que introducen este procedimiento en fases más tempranas del tratamiento. Sin embargo, es necesario subrayar que éste es un estudio retrospectivo del cual no pueden inferirse conclusiones en contra de la eventual utilidad del TPH precoz en el tratamiento de estos LNH. Es imprescindible la participación en estudios prospectivos y aleatorizados para conocer realmente el beneficio y la necesidad de su indicación sistemática.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento al Dr. Rafael de la Cámara por sus precisos comentarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM et al. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-1006.
- Sweetenham JW, Mead GM and Whitehouse JMA. Intensive weekly combination chemotherapy for patients with intermediate-grade and high-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2202-2209.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive NHL: the International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993; 29: 987-994.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1985; 333: 1540-1545.
- Gribben JG, Goldstone AH, Linch DC, Taghipour G, McMillan AK, Souhami RL et al. Effectiveness of high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphomas who are still responsive to conventional-dose therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1621-1629.
- López A, Palacio C. Tratamiento de los linfomas no hodgkinianos agresivos. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 614-618.
- Reyes F, Lepage E, Morel P, Lederlin P, Coiffier B, Tilly H et al. Failure of first line induction high dose chemotherapy in poor risk patients with aggressive lymphoma: updated results of the randomized LNH-93 study. *Blood* 1997; (Supl 1): 549.
- Kaiser U, Uebelacker L, Havemann K. High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in aggressive NHL. *Ann Oncol* 1999; 10 (Supl 3): 76.
- Kluin-Nelemans JC, Zagonel V, Thomas J, Teodorovic I, Anastasopoulos A, Bron D et al. Consolidation ABMT after standard chemotherapy vs CHVP/BV alone for primary intermediate and high grade NHL: a randomized Phase III EORTC Study. *Program/Proc Am Soc Clin Oncol. Thirty Fifth Ann Meeting* 1999; 18: 2.
- Freedman AS, Takvorian T, Neuberg D, Mauch P, Rabinow S, Anderson KC et al. Autologous bone marrow transplantation in poor prognosis intermediate grade and high grade B-cell non Hodgkin's lymphoma in first remission: a pilot study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 931-936.
- Pettengall R, Radford JA, Morgenstern GR, Scarffe JH, Harris M, Woll PJ et al. Survival benefit from high dose therapy with autologous blood progenitor cell transplantation in poor prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 586-592.
- Sierra J, Conde E, Montserrat E. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in first remission [carta]. *Blood* 1993; 81: 1968.
- Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Bastion Y, Coiffier B, Brice P et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1311-1317.
- Santini G, Salvagno L, Leoni P, Chisesi T, De Souza C, Sertoni MR et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796-2802.
- Gianni A, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290-1297.
- García Carbonero R, Hidalgo M, Paz-Ares L, Calzas J, Gómez H, Guerra JA et al. Patient selection in high dose chemotherapy trials: relevance in high risk breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3178-3184.
- Klimo P, Connors JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 1985; 102: 596-602.
- O'Reilly SE, Hoskins P, Klimo P, Connors JM. MACOP-B and VACOP-B in diffuse large-cell lymphomas and MOPP/ABV in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1991; 2: 17-23.
- Philip T, Armitage JO, Spitzer G, Chauvin F, Jannath S, Cahn JY et al. High dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high grade non-Hodgkin's. *N Engl J Med* 1987; 316: 1493-1498.
- Shipp MA. Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Who has «high-risk» disease. *Blood* 1994; 83: 1165-1173.
- Philip T, Sebban C, Biron P. Diffuse large cell lymphoma (DLCL): when to intensify and transplant? i.e to transplant in first CR or in first relapse? *Program/Proc Am Soc of Clin Oncol. Thirty Fifth Ann Meeting* 1999; 188: 12.