



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea  
Facultad de Medicina y Odontología

Gradu Amaierako Lana  
Medikuntzako Gradua

## **Ez-Hodgkin linfoma folikular eraldatua: intzidentzia, prognosi faktoreak eta tratamendua**

Egilea  
Amaia Zumalde Murua  
Zuzendaria  
Izaskun Ceberio Echechipia

© 2017 Amaia Zumalde Murua

Donostia, 2017ko Martxoaren 30a

# **AURKIBIDEA**

## **1. SARRERA**

1.1 LINFOMA FOLIKULARRA

1.2. LINFOMA FOLIKULAR ERALDATUA

1.3. HELBURUAK

## **2. MATERIALA ETA METODOAK**

2.1. DISEINUA ETA IKERKETA-POPULAZIOA

2.2. ALDAGAIK

2.3 AZTERKETA ESTATISTIKOA

2.4. KONTSIDERAZIO ETIKOAK

## **3. EMAITZAK**

3.1. PAZIENTEEN ETA GAIXOTASUNAREN EZAUGARRIAK

3.2. TRATAMENDUAREN INGURUKO EMAITZAK

3.3. TRATAMENDUAREKIKO ERANTZUNA ETA  
BIZIRAUPENAREKIN ERLAZIONATURIKO EMAITZAK

## **4. EZTABAIDA**

## **5. ONDORIOAK**

## **6. ESKERRAK**

## 1. SARRERA

### 1.1 LINFOMA FOLIKULARRA

Linfoma folikularra (LF) mendebaldeko herrialdeetan bigarren linfoma ohikoena da, ez-Hodgkin linfomen %35 eta linfoma indolenteen %70a delarik. Bataz beste 65 urteko helduei eragiten die eta intzidentzia bi sexuetan oso antzekoa bada ere, emakumezkoetan gehiago diagnostikatzen da.

LFean gongoil linfatikoetako zentro folikularretan dauden B linfozitoetan alterazio linfoproliferatiboak gertatzen dira. LFak, orokorrean, bilakaera kliniko indolentea du, era geldoan garatzen da. Hori dela eta, gaixotasuna era barreiatuan adierazten da, hezur muina pazienteen %70ean erasana egoten delarik. Gaixotasunaren aurkezpenean, aipaturiko hezur muinaren afektazioaz gain, linfadenopatia asintomatikoak eta esplenomegalia azaltzen dira, baina gaueko izerditzea, sukarra eta pisu galera bezalako B sintoma ez dira ohikoak, pazienteen %20ak baino gutxiagok izaten dituelarik.

Histologiari dagokionez, eta 2008ko Munduko Osasun Erakundearen (MOE) sailkapenaren arabera, LFa hiru gradu ezberdinetan banatzen da:

- 1 gradua: <5 zentroblasto/potentzia handiko eremu bakoitzeko (hpf)
- 2 gradua: 6-15 zentroblasto/hpf
- 3 gradua: A motan zentrozitoak oraindik presente daude eta B motan folikuluak zentroblastoz osaturik daude.

3B mota B zelula handien linfoma hedatsu (BZHLH) bezala sailkatzen da eta beraz, gradu altuko linfoma bezala tratatzen da.

Diagnostikoa, beste motatako linfomen eran, histologian oinarriturik dago eta honetarako gongoil linfatikoaren biopsia egiten da. Immunohistokimikari dagokionez, linfozitoaren azalean CD19, CD20, CD10 proteinak eta immunoglobulina monoklonala izaten dira eta BCL-6 eta BCL-2 proteinak adierazi ohi dira. Honetaz gain, kasu gehienetan t(14;18) translokazio bereizgarria agertzen da, bertako IgH/BCL-2 geneak inplikaturik.

LFaren estadiatzea eta pronostikoa ezartzeko Ann-Arbor sailkapena eta *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) indizea erabiltzen dira, hurrenez hurren (**1a. eta 1b. taulak**).

**1a. taula: Ann-Arbor estadiatze-sailkapena**

ANN-ARBOR SAILKAPENA
<p><u>Estadioak</u></p> <p>I Gune ganglionar bakarra edo egitura linfoide bakarra (barea, timoa, Waldeyer-en eraztuna) (I) edo kokapen extralinfatiko bakarra eta mugatua (IE).</p> <p>II Diafragmaren alde berdineko <math>2 \leq</math> gune ganglionar (II) edo organo extralinfatiko bakarraren erasan lokalizatua diafragmaren alde berdineko gune linfatiko bat edo gehiagoren erasanarekin batera (IIE).</p> <p>III Diafragmaren bi aldeko gune linfatiko <math>\geq 1</math> erasana.</p> <p>IV Organo extralinfatiko <math>\geq 1</math> erasan hedatsu edo diseminatua, gune linfatikoen erasanekin edo gabe.</p>
<p>A Sintoma konstituzionalik gabe</p> <p>B Sintoma konstituzionalak: sukarra (<math>&gt;38.5^\circ</math>), gaueko izerditzea eta pisu galera (pisu totalaren <math>&gt;10\%</math> azken 6 hilabeteetan).</p>

**1b. taula: *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) indizea.**

FOLLICULAR LYMPHOMA INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX (FLIPI)
<p><u>Aldagaiak</u></p> <p>Adina <math>&gt;60</math> urte</p> <p>Hemoglobina <math>&lt;12\text{g/dl}</math></p> <p>Serumeko LDH balio altuak</p> <p>Ann-Arbor III-IV estadioak</p> <p>Erasandako gongoil eremuak <math>&gt;4</math></p>
<p><u>Arrisku kategoriak</u></p> <p>Baxua 0-1</p> <p>Ertaina 2</p> <p>Altua <math>3 \leq</math></p>

Nahiz eta LFa kimioterapiarekiko sentikorra izan ohi den, gaur egun ez dago LF hedatua sendatzen duen tratamendurik. Horregatik, sintomarik gabeko kasuetan tratamendua atzera daiteke, eboluzioaren jarraipena eginez. Izan ere, kasu hauetan, kimioterapia edota rituximabarekin hasteak ez du biziraupenean emaitza hobirik erakutsi.

B sintomak, organo disfuntzioa, zitopenia edo gongoilen hazkuntza azkarra dagoen kasuetan, berriz, tratamendua egokietsita dago. Tratamendu estrategiari dagokionez, paziente gehienak estadio aurreratuetan egoten direnez, kimioterapia-rituximab konbinazioa jasotzen dute, zeinak erantzun tasa, erantzunaren iraupena eta bataz besteko biziraupena (BBB) hobetzen dituen. Horretarako, R-CHOP (rituximab, ziklofosfamida, adriamizina, binkristina eta prednisona), R-CVP (rituximab, ziklofosfamida, binkristina eta prednisona) eta R-B (rituximab eta bendamustina) eskemak dira erabilienak. R-B eskema R-CHOParekin alderatu zen III. fasean dagoen entsegu kliniko randomizatu batean. Bertan, R-B eskemak progresiorik gabeko biziraupen handiagoa eta toxizitate hematologiko eta extrahematologiko gutxiago dituela ikusi da, BBBean ez zen desberdintasunik ikusi 45 hilabeteko jarraipenean (Freedman A, 2015).

Progenitore hematopoietikoen transplante (PHT) autologoak eta alogenikoak, berriz, ez dituzte emaitzak hobetzen eta berrerortze errepikarietan kontsideratzen dira. Honetaz gain, zenbait estudiok mantenuzko rituximaba onuragarria dela erakutsi du, birgaixotzea atzeratzen baitu (Freedman A, 2015).

Gaixotasun sendaezina den arren, LFak bilakaera ona du, pazienteen BBBa 12 urte ingurukoa delarik. Hauen artean tratamendurik beharko ez dutenak edo lehenengo mailako tratamenduarekin biziraungo duten pazienteak daude. Hala eta guztiz ere, heriotza arrisku altuagoa duten pazienteak ere badaude. Horien artean, FLIPI indizean arrisku altukoak, kimioimmunoterapia jaso ondorengo bi urteetan berrerortzeak jasan dituztenak, diagnostikatzeko orduan 60 urte baino gutxiago dutenak eta eraldaketa histologikoa (EH) izan dutenak daude (Kahl BS *et al*, 2016).

## **1.2 LINFOMA FOLIKULAR ERALDATUA**

LFaren eboluzio naturalean EHa gertaera garrantzitsua da, urteko, %2-3an gertatzen da. Eraldaketa honen ondorioz, klinikoki gradu baxuko linfoma, gradu altuko linfoma bilakatzen da, orokorrean BZHLH, hain zuzen ere. Maiztasun txikiagoan LF eta BZHLH osaturiko histologia konposatua du edo bestetan, sailkaezina deritzo, BZHLH eta Burkitt motako linfomen arteko ezaugarriak izaten dituelarik. Pronostikoari dagokionez, histologia konposatuak bilakaera hobea du BZHLH motakoak baino eta sailkaezinak du bilakaera okerreana (Kridel R *et al*. 2015).

LFEaren fenotipoari dagokionez, kasuen gehienak (%80), zentru germinal (GCB) azpimotakoak izaten dira, baina kontuan hartzeko moduko kasuen proportzio bat (%16) B zelula aktibatu (ABC) edo ez-zentru germinal bezala definitzen da. Azkeneko kasu hau, BCL2 translokaziorako negatiboa izaten da eta, era berean, BCL2 translokazio negatibo edota IRF4 espresatzen duen LFa izan ohi du jatorria (Kridel R *et al*, 2015).

Historikoki, rituximabaren erabileraren aurretik, EH pronostiko oso ilunarekin lotzen zen, serie ezberdinetako BBBa 1-2 urtetakoa izanik. Hala eta guztiz ere, azken ikerketetan eraldaketaren ondorengo BBB 50 hilabetekoa da, tratamendurako erabili ohi den elkarketa kimioimmunoterapikoak EH duten pazienteen bilakaera hobetzen duela iradokiz (Casulo C *et al*, 2015).

Harritzekoa ez den moduan, tratamenduaren ondoren erremisio osoa (EO) lortzen duten pazienteek ere bilakaera hobea dute, baita diagnostikatzean gaixotasun mugatua dutenek hedatua dutenekin alderatuta eta EH orduan kimioterapia jaso gabekoak direnek, aurretik tratamendua jaso dutenekin alderatuta ere (Casulo C *et al*, 2015). EH gertatu arte pasatzen den denbora zein gradura arte den adierazkorra, berriz, ez dago argi. Hala eta guztiz ere, estudio batean LFaren diagnostikotik EHra <18 hilabete izatea bilakaera okerragoarekin erlazionatu da, EHa beranduago gertatzen den kasuekin alderatuta. EH goiztiarra diagnostiko garaian antzeman gabeko histologia konposatuen ondorio izan daiteke. Beraz, bilakaera okerragoa erasokorragoa den linfomaren tratamendua egoki ez betetzeagatik izan daiteke. Eraldaketa goiztiar eta berantiarrak, hala ere, prozesu biologiko ezberdinak errepresenta ditzakete, eta, beraz karakterizazio molekular gehiago beharko lirakeke gertaera hau hobeto ulertzeko (Link BK *et al*, 2013).

Aurrerapen terapeutikoei dagokienez, azken ikerketek EHaren “driver” molekular eta biologiaren ulertzea erraztu dute. Lehenagotik zegoen LFetik eratorri baino, kasu gehienak aitzindari amankomun batetik eratorriak direla dirudi. p53 genearen galera, ziklo zelularrean eragina duten geneen eta erregulatzailer epigenetikoaren mutazioak, eta NF- $\kappa$ B seinalizazioa garrantzitsuak dira eraldaketaren patogenesisian (Okosun J *et al*, 2016).

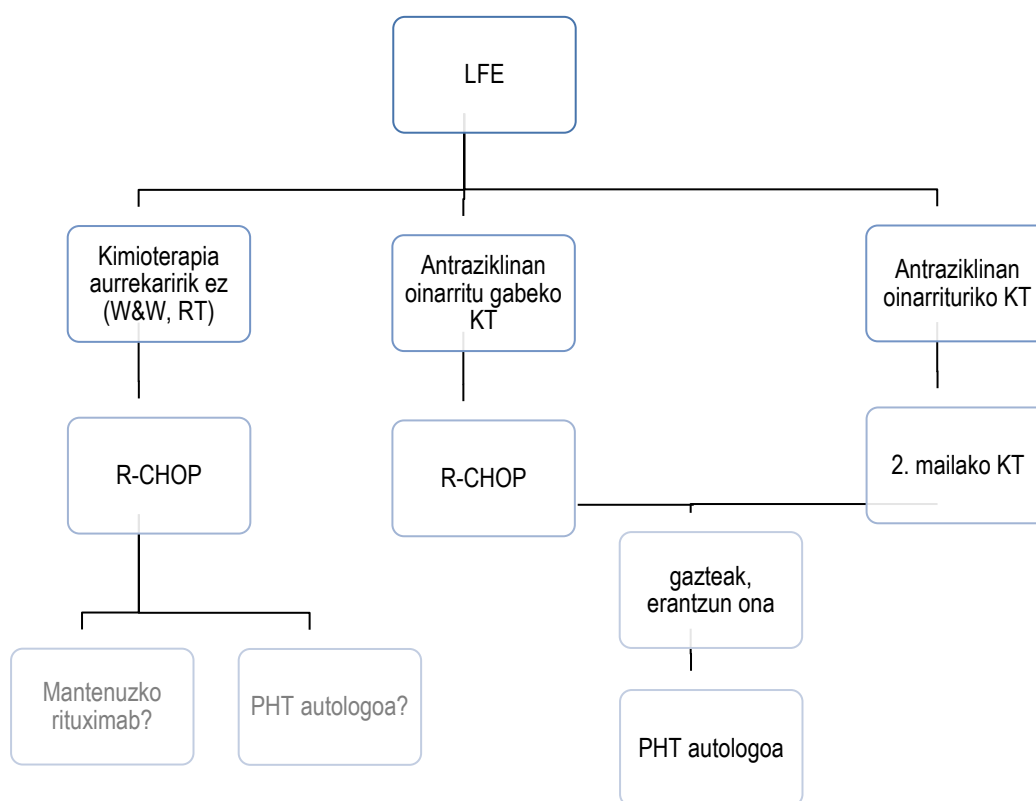
LFEaren diagnostikoa egiteko biopsia kontsideratzen da gold standard-a eta, beraz, ahal den kasu guztietan, EHaren susmoa patologikoki baieztatu beharra dago. Hala eta guztiz ere, diagnostiko histologikoaren ausentzian, EHa klinikoki diagnostikatzerik ere badago. LFEren diagnostikorako LDH mailaren igoera, gongoilen handitze azkarra, B sintomen agertzea (sukarra, gaueko izerditzea edo  $>10$  pisu galera), egoera funtzionalaren bat-bateko okertzea, eremu extraganglionar ezohikoen hedapena edota hiperkaltzemiaren presentzia datu fidagarriak izanik. Are gehiago, LFEa diagnostikatzeko kriterio klinikoak erabili dituzten estudioek, biziraupenean histologikoki baieztatutakoaren emaitza antzekoak lortu dituzte (Casulo C *et al*, 2015).

Fluorodeoxiglukosa-positroi emisio bidezko tomografia (FDG-PET) bidezko irudi froga EHren diagnostikoan laguntzeko tresna garrantzitsu bilakatu da. Absortzio balio estandarizatu (SUV) altuak histologia erasokorragoekin loturik baitaude. Estudio batean  $SUV > 10$  izanda, linfoma erasokorrerako eraldaketa %80ko espezifikotasunarekin aurreikusi zuten eta  $SUV > 13$  %90ekin. Beste estudio batean,  $SUV > 17$  zuten pazienteetan EHa antzemateko balio prediktibo positiboa %100 izan zen. Hori horrela izanik, eta nahiz eta ez dagoen estudio nahikorik FDG-PETak biopsia bidezko diagnostikoa ordezkatu ahal izateko, zenbait kasu zehatzetan,  $SUV > 17$  izanik, iritsi ezineko biopsia denean, egoera funtzionalaren bat-bateko okertzea edo EH susmagarri egiten duen beste ezaugarri kliniko baten kontextuan, zentzuzkoa litzateke biopsia gabeko LFEaren abordai terapeutikoa egitea (Casulo C *et al*, 2015).

BBBari buruzko azken datuak itsaropentsuak badira ere, EHaren heterogeneotasun biologikoak, gertaeraren ezohikotasun erlatiboak edo pazienteak maiz entsegu klinikoetatik baztertuak izateak, estandarizatutako manei u estrategiak sustatu ahal izateko ebidentzian oinarrituriko datuak mugatzen dituzte (Freedman A, 2015).

LFEaren manei u optimorik ez da ondo ezarri orain arteko entsegu klinikoetan. Zenbait ikerketa erretrospektiboren arabera, aurretik tratamendurik jaso ez duten pazienteek bilakaera hobea dute tratamendua jaso dutenek baino. Gainera, tratamendua aukeratzeko orduan lehenagotik tratatua izateak, ondorengo terapia baldintzatzen du.

Aurretik antraziklinan oinarrituriko tratamendurik jaso ez dutenetan 6 ziklotako R-CHOP eskema da lehenengo mailako aukera, lehenagotik jaso duten pazienteak, berriz, bigarren mailako platinotan oinarrituriko erregimena jasotzeko hautagaiak dira. Ondoren, egoera funtzional ona duten gaixo gazteetan, aurrez LFERako tratamendua jaso dutenetan bereziki, dosi altuko terapia eta PHT autologo bidezko kontsolidazioa gomendatzen da (Casulo C *et al.*, 2015). Lehenagotik tratamendurik jaso ez duten eta R-CHOP ondoren EO izan duten pazienteetan PHT autologoa zalantzakoa da, paziente hauek duten bilakaera ona dela eta (Montoto, 2015). Kasu honetan, hautatutako zenbait pazienteetan, rituximab bidezko mantenua kontsidera liteke, nahiz eta datu nahikorik ez dagoen kasu zehatz honetarako (Casulo C *et al.*, 2015).



1. irudia: LFEaren tratamendu-algoritmoa. W&W= *watch & wait*, jokabide espektantea, RT= radioterapia, KT=kimioterapia.



### **1.3. HELBURUAK**

Ikerketa honen helburua 11 urtetan zehar Donostiako Ospitalean LFEarekin diagnostikatu diren pazienteek osaturiko kohorte baten deskribapena egitea da, gaixotasun honen intzidentzia eta biziraupen globala aztertzearekin batera. Era berean, tratamendu eta hilkortasunarekin erlazionaturiko datuen ikerketa burutu nahi da.

## **2. MATERIALA ETA METODOAK**

### **2.1. DISEINUA ETA IKERKETA-POPULAZIOA**

Proiektu hau 11 urtez jarraitutako ikerketa obserbazional erretrospektibo batean datza. Ikerketa-populazioari dagokionez, 2006-2016 urte bitartean LFEarekin diagnostikatuak izan ziren pazienteek osatzen dute, Gipuzkoako Tumore Erregistroak eta Donostia Ospitaleko Anatomia Patologiako (AP) Zerbitzuak luzatutako paziente-zerrendatik eskuratu direnak.

Inklusio-irizpideak ondorengoak izan dira:  $\geq 18$  urteko pazienteek LFEa *de novo* (BZHLH eta LF histologia konposatua edo LF 3b gradua) edo LFaren (1-3a graduak) ondorengo eraldaketaren ondorio izatea. Honez gain, LFEaren diagnostikoa histologiko, nahiz klinikoki egin da. Diagnostiko klinikoa FDG-PETean  $SUV > 17$ , bat-bateko LDH mailaren igoera, gongoilen handitze azkarra, B sintomen agertzea, egoera funtzionalaren bat-bateko okertzea, eremu extraganglionar ezohikoen hedapena edota hiperkaltzemiaren presentziarekin definitu da.

### **2.2. ALDAGAIK**

Ikerketa-populazioa finkatu ondoren aldagai ezberdinak aztertu ziren, datu-basea osatuz (**2. taula**).

**2. taula. Datu-basea osatzeko erabilitako aldagaiak.**

<b>DATU-BASEA OSATZEKO AZTERTU DIREN ALDAGAIAK</b>
<b>PAZIENTEEN DATU OROKORRAK</b>
1. CIC 2. Jaiotze data 3. Sexua
<b>LINFOMA FOLIKULARRAREN EZAUGARRIAK</b>
4. Diagnostikatze eguna 5. Histologia konposatua 6. Gradua 7. Estadioa 8. Adenopatia kopurua 9. LDH maila altua 10. LDH zifra 11. Hb<12 12. FLIPI 13. Hezur muinaren erasana 14. ECOG 15. Tratamenduaren hasiera data 16. Tratamendua hasi arteko denbora 17. Jasotako tratamendua 18. Erantzuna 19. Mantenuzko Rituximab
<b>LINFOMA FOLIKULAR ERALDATUAREN EZAUGARRIAK</b>
20. Eraldaketa histologikoaren data 21. Eraldaketara arteko denbora 22. Mota histologikoa 23. Baieztapen histologikoa 24. Histologia konposatua 25. Susmo klinikoa 26. PET kaptazioa 27. Erasan extraganglionarra 28. Hiperkaltzemia 29. B sintomak 30. LDH zifra 31. Jasotako tratamendua 32. Progenitore hematopietikoen transplantea 33. Erantzuna

- 34. Heriotza
- 35. Heriotza arrazoia
- 36. Azken jarraipen data

### 2.3. AZTERKETA ESTADISTIKOA

Datu basearen interpretaziorako estatistika deskribatzaile, nahiz analitikoak erabili da. Biziraupen globala kalkulatu ahal izateko, LFEaren diagnostiko datatik heriotzara edo azken jarraipen datara arte bitarteko denbora hartu da kontuan. Progresiorik gabeko biziraupen (PGB) medianarako, berriz, LFEaren diagnostikotik ondorengo progresio edo birgaixotzera arteko denbora. Datu hauen estimaziorako Kaplan-Meier-en metodoa erabili da eta biziraupen-kurben alderaketa burutzeko log-rank test-a.

### 2.4. KONTSIDERAZIO ETIKOAK

Pazienteen informazioa ikerketa-proiektuan erabiltzeko helburuarekin soilik erregistratu zen, eta momentu oro Datu Pertsonalen Babeserako Lege Organikoa 12 (DPBLO, 15/1999) errespetatu zen. Era berean, ikerketarekin hasi aurretik, honen memoria Gipuzkoako Osasun Arloko Etika eta Ikerkuntza Klinikokoaren Komiteari (EIKK) aurkeztu zitzaion, bere oniritzia jasoaz (**1. eranskina**).

## 3. EMAITZAK

### 3.1. PAZIENTEEN ETA GAIKOTASUNAREN EZAUGARRIAK

Gipuzkoan 2006ko martxoaren 22tik 2016ko irailaren 1era LFEaren diagnostikoa egin zitzaien  $\geq 18$  urteko pazienteak hautatu ditugu ikerketarako. Honez gain, denbora tarte honetan egon diren LF kasuak aztertu ditugu LFEaren intzidentzia kalkulatu ahal izateko. 11 urte hauetan 291 LF diagnostikatu dira, hauetatik 10 EHa jasan dutelarik. Hau honela, intzidentzia %3.44koa izan da. Pazienteen LFEaren diagnostiko uneko ezaugarriak, **3. taulan** zerrendatzen dira.

Guztira 29 paziente dira, horietatik 19 *de novo* eraldatuak eta 10 denborara. Diagnostikoa histologikoa (n=28), zein klinikoa (n=1) egin da, azken kasu honetan FDG-PETaren  $SUV_{max}$  23 izanik. Eraldaketaren diagnostikoaren garaiaren adinaren

mediana 63 urtekoa da (tartea 47-81). LDH maila altuak *de novo* eraldatutako (n=19) 5 pazientetan eta denborara eraldatueto (n=10) beste 5etan neurtu dira.

FDG-PET bidezko irudi-froga 12 pazienteri egin zitzaizen, horietatik 9k SUVmax>13 izanik.

### 3. taula: Paziente eta gaixotasunen ezaugarriak.

	N=29	
	N	%
<b>Adina LF diagnostikoan</b> (mediana, tartea)	63 (47-81)	
<b>Sexua</b>		
Emakumea	17	58.6
Gizona	12	41.4
<b>Eraldaketa-denbora</b>		
<i>de novo</i>	19	65.5
Denborara	10	34.5
<b>LFE mota histologikoa</b>		
ABC	3	10.3
GC	23	79.3
Ez espezifikatua	3	10.3

### 3.2. TRATAMENDUAREN INGURUKO EMAITZAK

LFE duten pazienteen %100ak rituximab bidezko indukzio-immunokimioterapia jaso dute (29/29) eta horietatik 19k R-CHOP. Eraldaketa *de novo* (n=19) izan den kasuetan 18k R-CHOP jaso dute.

Denborara eraldatutakoetan (n=10) aurrez LFERako tratamendua jaso zuten: R-CHOP (n=3), R-CVP (n=4), R-CP (n=1) eta R-B (n=1). Ondoren, eraldaketaren ondorioz, platinoan oinarrituriko kimioterapia (n=7) jaso dute, R-DHAP (n=2), R-CNOP (n=1), R-GEMOX (n=2) eta R-GDP (n=2) bidez. LFaren tratamendurako R-CHOP jasotako paziente 1ek R-CVP jaso du eraldaketa garaian eta lehen momentuan R-CVP jaso zuen beste batek, berriz, R-CHOP.

4 pazientek birgaixotzearen ondoren PHT autologoa jaso dute eta ez da PHT alogenikoa erabili LFEaren tratamenduan.

### 3.3. TRATAMENDUAREKIKO ERANTZUNA ETA BIZIRAUPENAREKIN ERLAZIONATURIKO EMAITZAK

Tratamenduaren erantzunari dagokionez, 22k (%76) izan zuten EO (**5. taula**). Hala ere, horietatik 8k birgaixotzea izan dute gerora.

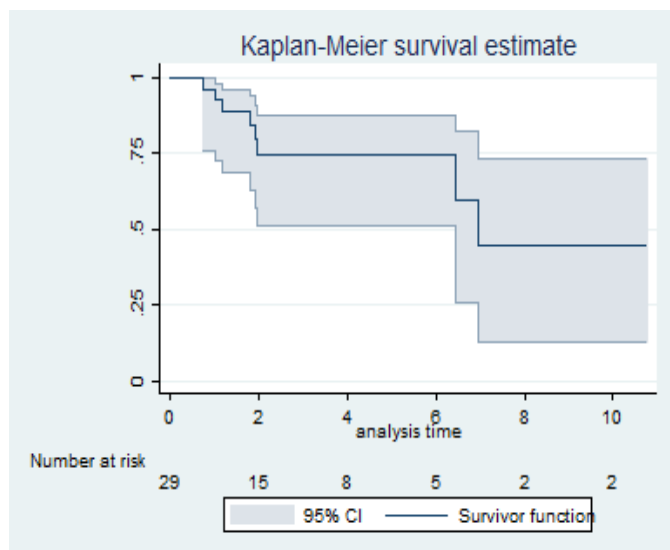
Heriotza kausak linfomaren progresioa (n=4), 2. neoplasia (n=3) eta tratamenduaren toxizitatea (n=1) izan dira. 2. neoplasia arrazoia leuzemia akutu mieloidea (LAM) izan zen bi kasutan, horietako bat fludarabinarekin tratatua izan zen aurretik eta, bestea, PHT autologoarekin.

**5.taula: LFEan tratamenduaren erantzuna eta gaixotasunaren bilakaerari buruzko ezaugarriak.**

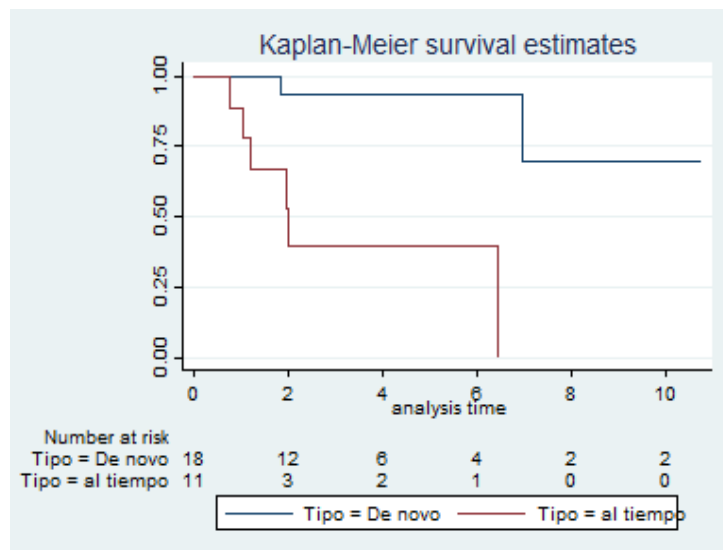
	N=29	
	N	%
<b>Erantzuna</b>		
EO	22	75.9
EP	5	17.2
GE	0	0
Progresioa	2	6.9
<b>Heriotza</b>		
Bai	8	27.6
Ez	21	72.4

EO: erremisio osoa, EP: erremisio parziala, GE: gaixotasun establea Cheson irizpideen arabera (Cheson BD et al., 2007)

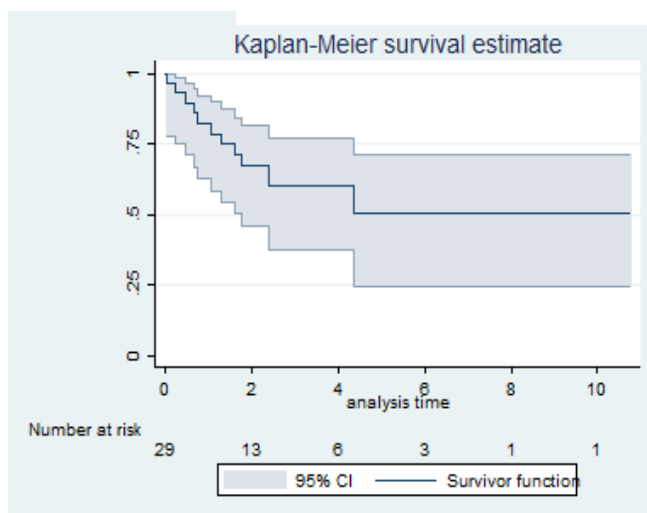
Pazienteen jarraipenaren mediana 2 urtekoa izan da, guztira hil diren pazienteetatik (n=8) 6 denbora tarte horretan hil direlarik. Kohorte osorako biziraupen mediana 7 urtekoa da. Honez gain, *de novo* eraldatutakoek bilakaera hobea dute denborara eraldatzen direnekin alderatuta (p=0.0006), hil direnen artean 2 *de novo* eta 6 denborara eraldatutakoak direlarik. PGB mediana ez da iritsi, jarraipen luzeagoa beharko litzateke datu hau zehazteko. Tratamendu ondorengo progresioa eta birgaixotzea 11 pazientek izan dute, horietatik 9 lehen bi urteetan gertatu direlarik.



2. irudia: Biziraupen globala (urteetan adierazita)



3. irudia: Eraldaketa motaren araberako biziraupena (urteetan adierazita)



4. irudia: Progresiorik gabeko biziraupena (urteetan adierazita)

## 4. EZTABAIDA

Ikerketa honen emaitzek LFEak Gipuzkoa mailan aurkezten dituen ezaugarrien inguruko ikuspen global eguneratu bat izatea ahalbidetzen dute. Jasotako datuak bat datoz, oro har, egungo literatura zientifikoan deskribatzen denarekin.

LFEaren diagnostikoa duten pazienteekin egindako ikerketan baieztatu dezakegu rituximabaren garai honetan LFEaren biziraupena hobetu dela. Rituximabaren erabileraren aurretik LFEa zuten pazienteen BBBa 1-2 urte bitartekoa zen; orain, 4

urte baino gehiagokoa izanik (Casulo C *et al.*, 2015). Ikerketa honetan, bi urteko jarraipen medianan biziraupena 7 urtekoa da, *de novo* eraldatutakoek, denborara eraldatzen direnek baino bilakaera hobea dutela ikusi dugularik. *De novo* eraldatuak diren kasuak, diagnostikatu arte tratamendurik jaso ez dutenez, lehen mailako tratamendua den R-CHOParen aurrean erantzun hobea izango dute, LF tratatua izan dutenekin alderatuz. Honek baldintza lezake bien arteko bilakaera. Hala ere, prozesu biologiko ezberdinen isla izan daiteke eta, beraz karakterizazio molekular gehiago beharko lirateke gertaera hau hobeto ulertu ahal izateko (Link BK *et al.*, 2013).

LFEaren diagnostikoa egiteko gold standarra biopsia da, baina FDG-PETaren erabilerak asko lagundu du azken urteotan. Izan ere, FDG-PETaren kaptazio altua eraldakeraekin erlazionatuta dago. Estudio batean, esaterako,  $SUV_{max} > 13$ -k %90eko espezifikotasunarekin aurreikusi zuen LFEa (Casulo C *et al.*, 2015). Gure ikerketan, FDG-PET bidezko 12 pazienteren irudi-frogak jaso ditugu eta horietatik 9k  $SUV_{max} > 13$  zuten.

Gaixotasunaren hilkortasunari dagokionez, 8 pazientetatik 6 lehen bi urtetan hil dira. Tratamendu ondorengo progresioa eta birgaixotzea, aldiz, 11 pazientek izan dute eta horietatik 9 lehen bi urteetan gertatu dira. Honekin ikus dezakegu gaixotasunaren progresio eta hilkortasun arriskua lehen bi urtetan handiagoa dela.

Tratamendua aukeratzeko orduan antraziklinan oinarritu gabeko tratamendurik jaso ez zutenen artean R-CHOP izan da erabilitako tratamendua, jaso zutenetan aldiz, orokorrean, platinoan oinarrituriko 2. mailako elkarketa immunokimioterapikoa. PHT autologoa progresio edo birgaixotzeetan erabili da eta ez horrela tratamenduaren aurrean EOa izan duten pazienteen kontsolidazio tratamendu bezala. Historikoki, PHT autologoa LFEa duten hautatutako pazienteetan erabili izan da. Hala ere, prozedura honek morbiditate esanguratsua du eta ez dago argi bere erabilerak zenbaterainoko onura luken kontsolidaziorako tratamendu gisa (Wagner-Johnston ND *et al.*, 2017).

Gure kohortean, deigarria da PHT autologoa jaso duten 6 pazientetatik bik eta fludarabina jasotako paziente bakarrak bigarren neoplasia hematologiko bat garatu zutela (leuzemia akutu eta sindrome mielodisplasikoa) eta honen ondorioz hil zirela.

Gure kasuetan zenbakiak txikiak direnez, ezin izan dugu biziraupenerako arrisku faktoreei buruzko anlisi unibarainterik egin eta ezta ondoriorik atera ere.

## 5. ONDORIOAK

EHa hilkortasun kausa garrantzitsua da LFa duten pazienteetan. Azken urteetan rituximabarekin tratamendua jasotako pazienteek biziraupen hobea duten arren, gaur egun EHa jasaten duten pazienteen BBB laburra da. EHak duen heterogeneotasun histologikoaz gain, erlatiboki maiztasun txikian gertatzen den gertaera izanik, gaixotasun honen maneian gidatuko gaituen entsegu prospektiborik izatea zaila izango da.

PHT autologoa prozedura garestia eta morbilidade handia sortzen duena izanik, entsegu prospektiboak behar dira EHaren tratamenduan duen papera argitzeko.

Gure datuek, antraziklina-naïve pazienteetan R-CHOP tratamenduarekin emaitza onak lortu daitezkeela baieztatzen dute PHT autologorik erabili gabe.

Etorkizuneko ikerketak eraldaketaren tratamenduari bideratuak egoteaz gain, litekeena da haren prebentzioan jardutea. Honetarako, garrantzizkoa litzateke eraldaketarako arriskuan dauden pazienteak identifikatuko dituen biomarkatzaileren bat aurkitzea. Honez gain, lehenagotik zegoen LFetik eratorri baino, kasu gehienak aitzindari amankomun batetik eratorriak direla dirudenez, arrazoizkoa litzateke terapia ereduak aberrazio genetiko goiztiarrei bideratuta egotea.

## 6. ESKERRAK

Proiektu honetan lagundu duen guztiei eskerrik beroenak, hala nola, Gipuzkoako Tumore Erregistroari eta Anatomia Patologiako Zerbitzuko Carmen Lobori pazienteen zerrenda luzatzeagatik, Iratxe Urreta Barallobreri azterketa estatistikoarekin laguntzeagatik, Hematologiako zerbitzuari datu-basea osatzen laguntzeagatik, Irene Lopezeri egindako lanagatik eta nola ez, Izaskun Ceberiori lan hau egiteko aukera emateaz gain, eskeinitako denbora eta lanean zehar gidatzeagatik.



## BIBLIOGRAFIA

1. Casulo C, Burack WR, Friedberg JW: Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 125:40-47, 2015.
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579–586, 2007.
3. Freedman A: Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 90:1171-8, 2015.
4. Gleeson M, Hawkes EA, Peckitt C, et al: Outcomes for transformed follicular lymphoma in the rituximab era: the Royal Marsden experience 2003-2013. *Leuk Lymphoma* 58(8):1805-1813, 2017
5. Kahl BS, Yang DT: Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood* 127 (17):2055-63, 2016.
6. Kridel R, Mottok A, Farinha P, et al: Cell of origin of transformed follicular lymphoma. *Blood* 126:2118-27, 2015.
7. Link BK: Will a Better Understanding of the Problem With Transformed Follicular Lymphoma Lead to Better Outcomes? *J Clin Oncol* 34:2566-2567, 2016.
8. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al: Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: A report from the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol* 31:3272-3278, 2013.
9. Montoto S.: Treatment of patients with transformed lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015:625-30, 2015.
10. Okosun J, Montoto S, Fitzgibbon J: The routes for transformation of follicular lymphoma. *Current Opinion in Hematology* 23:385-91, 2016

11. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, et al: Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: A report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood* 126:851-857, 2015.

El CEIC del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Izaskun Ceberio, como Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Amaia Zumalde, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2016/2017 y titulado:

*“Linfoma folicular transformado. Epidemiología, factores pronósticos y supervivencia en el Hospital Universitario Donostia en los últimos 10 años”*

**Y Resuelve:**

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la Ley de Protección de Datos 15/1999, que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 21 de Febrero de 2017

Firmado:



Fdo.: Jose Ignacio Emparanza