

Gradu Amaierako Lana  
Medikuntzako Gradua

**Zelula handiko ez Hodgkin linfoma hedatsua:  
Donostia Ospitalean 10 urteko kohorte baten  
azterketa. Ezaugarri demografikoak, prognosi  
faktoreak, tratamendua eta biziraupena. R-CHOP  
kimioterapiari erantzuten ez dioten gaixoen  
azterketa**

Egilea:  
Cristina Millán García  
Zuzendaria:  
Izaskun Zeberio Etxetxipia

© 2018 Cristina Millán García

Leioa, 2018ko apirilaren 16a

**AURKIBIDEA**

<b>1. SARRERA</b> .....	1
1.1 PRONOSTIKOA .....	1
1.2 TRATAMENDUA .....	5
<b>2. METODOLOGIA</b> .....	7
2.1 DATUEN BILKETA .....	7
2.2 ANALISI ESTADISTIKOA .....	9
<b>3. EMAITZAK</b> .....	9
<b>4. EZTABAIDA</b> .....	14
<b>5. ONDORIOAK</b> .....	16
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	18

## 1. SARRERA

B-zelula handiko linfoma hedatsua (BZHLH) helduen artean neoplasia linfoide ohikoena izateaz gain, ez Hodgkin linfoma (EHL) ohikoena ere bada, horien %30-40a osatuz<sup>1</sup>. Gehienetan linfoma oldarkor moduan aurkezten da, hilabete gutxitan sintomatikoa bilakatuz eta tratamendurik gabe hilgarria bihurtuz<sup>2</sup>.

BZHLHren intzidentziak adinarekin gora egiten du eta aldakorra da Europan zehar. Arrisku faktore moduan identifikatuak izan dira linfomaren aurrekari familiarak, gaixotasun autoimmuneak, giza immunogutxipenaren birusa (GIB), hepatitis C birus (HCV) seropositibotasuna, gazte-heldutasunean gorputz masa indize altua eta zenbait lanbide esposizio<sup>3</sup>.

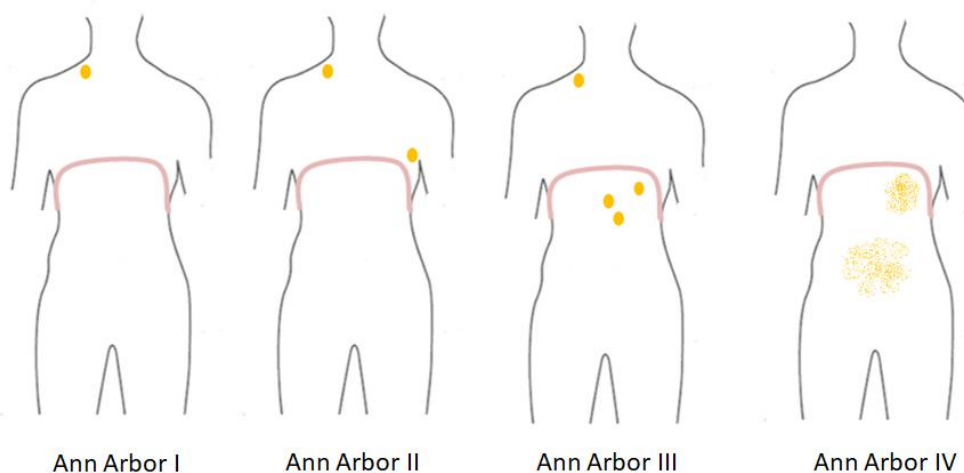
Gaixotasunaren estadifikaziorako Ann-Arbor klasifikazioa erabiltzen da eta horretarako gold standard froga da fluorodeoxyglucosa positroi emisio tomografia/tomografia konputerizatua (FDG-PET/TC)<sup>2</sup>. Pronostikoa ezagutzeko, ordea, indize pronostiko internazionala (IPI) kalkulatu da, arrisku aldagaia kliniko eta analitikoetan oinarrituta<sup>2</sup>. Horietaz gain, beste pronostiko txarreko aldagai batzuk ere deskribatu dira, horien artean Bulky gaixotasuna (tumorearen diametroa  $\geq 10$  cm izatea), MYC edota BCL2 geneen mutazioak, ABC genotipoa, gizonezko sexua, hezur muin kaltetua baino zelula txiki diskordanterik gabe, kate arin askeen maila seriko altuak, linfozito/monozito totalen kontaketa baxua eta D bitamina defizita daude<sup>2</sup>.

Paziente hauen biziraupena asko hobetu da azkeneko urteetan. BZHLH duten pertsona gehienak R-CHOP (errituximab, ziklofosfamida, doxorribizina, binkristina eta prednisona) kimioterapiaren 6-8 ziklorekin sendatzen dira, baina %10-15ak gaixotasun errefraktarioa du eta %20-30ak errezidibak ditu<sup>4</sup>. R-CHOP tratamenduak huts egiten duen kasuetan pronostikoa asko okertzen da eta beraz, lehenengo lerroko tratamenduaren optimizazioa eta erreskaterako estrategia berrien garapena helburu garrantzitsuak dira<sup>2</sup>.

### 1.1 PRONOSTIKOA

Ann Arbor klasifikazioak lau estadio bereizten ditu (**Irudia 1**). I. estadioan daude area linfatiko bakarria hartuta dutenak (I) edo era lokalizatuan organo extralinfatiko

bakarra hartuta dutenak (IE). II. estadioan diafragmaren alde berdinean bi area ganglionar edo gehiago (II) edo organo extralinfatiko bat eta diafragmaren alde berdinean gongoil linfatiko bat edo gehiago hartuta daude (IIE). III estadioan area linfatikoak diafragmaren bi aldeetan hartuta daude eta IV estadioan organo extralinfatikoak era difuso edo zabalduan (diseminatuan) hartuta daude, gongoil linfatikoak hartuta edo ez daudelarik<sup>3</sup>.



**Irudia 1 Ann Arbor estadifikazio klasifikazioa.** I. estadioa area linfatiko bakarra hartuta egotea. II. estadioa bi area linfatiko edo gehiago hartuta egotea, denak diafragmaren alde berean. III. estadioa area linfatikoak diafragmaren bi aldeetan hartuta egotea. IV estadioa gaixotasun diseminatua, organo extralinfatikoak era zabalduan hartuta daudenean.

BZHLHren pronostikoa ezagutzeko, IPI kalkulaten da. Lau arrisku talde bereizten dira 5 arrisku faktoreren arabera, arrisku aldagai horiek >60 urte, LDH serikoa > normala, Ann Arbor III-IV, gaixoaren egoera orokorraren eskalan 2-4 puntu eta afektazio extranodal >1 direlarik<sup>3</sup> (**Taula 1**).

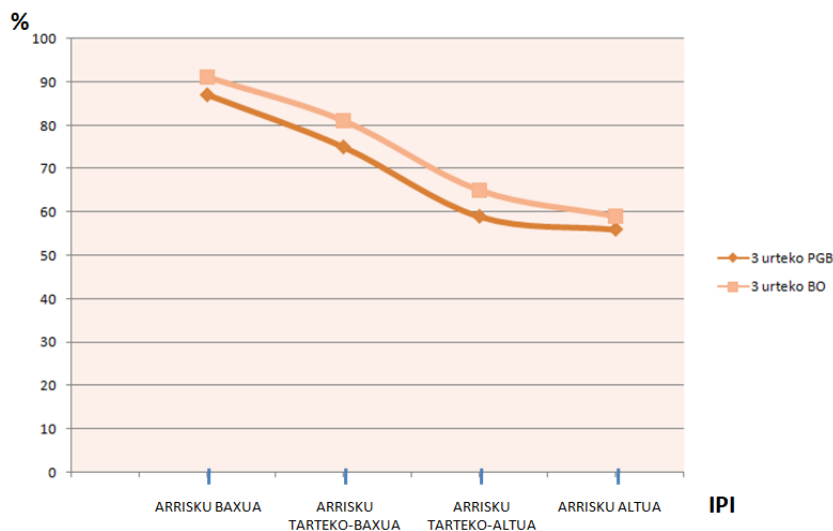
**Taula 1 IPI sailkapena. Arrisku faktoreak eta arrisku taldeak.**

IPI <sup>a</sup>
Arrisku faktoreak: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;60 urte</li> <li>• LDH seriko &gt; balio normala</li> <li>• Ann Arbor III-IV</li> <li>• Gaixoaren egoera orokorraren eskalan 2-4 puntu</li> <li>• Afektazio extranodal &gt;1</li> </ul>
IPIn araberako arrisku taldeak: <ul style="list-style-type: none"> <li>Baxua: &lt; 2 arrisku faktore</li> <li>Tarteko baxua: 2 arrisku faktore</li> <li>Tarteko altua: 3 arrisku faktore</li> <li>Altua: &gt;3 arrisku faktore</li> </ul>

<sup>a</sup>IPI: indize pronostiko internazionala.

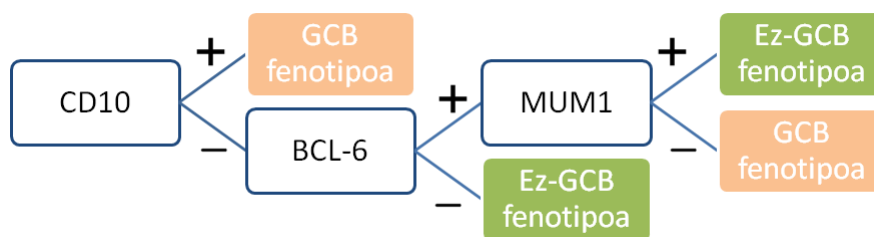
Arrisku baxuko taldean sailkatzen dira arrisku faktorerik ez edo arrisku faktore bakarra dutenak eta hauen biziraupen orokorra hiru urtetan (3-urte BO) 91% da eta gaixotasunaren progresio gabeko biziraupena 3 urtetan (3-urte PGB) %87koa da. Tarteko-baxuko arrisku taldean daude bi arrisku faktore dituztenak, hauen pronostikoa 3-urte BO %81 eta 3-urte PGB %75 delarik. Tarteko-altuko arrisku taldean, ordea, 3 arrisku faktore dituztenak sailkatzen dira, 3-urte BO %65 eta 3-urte PGB %59 dutelarik. Lau edo bost arrisku faktore dituztenak arrisku altuko taldea osatzen dute eta hauen pronostikoa 3-urte BO %59 eta 3-urte PGB %56 da<sup>5</sup> (**Irudia 2**).

Dena den, IPI-an arrisku faktore moduan aurkezten diren aldagaiak ez dira pronostikoa markatzen duten bakarrak. Pronostiko markatzaile garrantzitsua ere bada tumorearen fenotipoa. Zentro germinaleko fenotipoa (GCB) duten tumoreen pronostiko kliniko esanguratsuki hobea da B zelula aktibatu fenotipoa (ABC) dutenekin alderatuz, izan ere, ABC azpimotak erantzun pronostiko eskasagoa aurkeztu du R-CHOP tratamenduarekin<sup>2</sup>.



**Irudia 2 IPI taldearen araberako biziraupena.** Indize pronostiko internazionalaren arrisku taldearen araberako 3 urteko biziraupen orokorra (3 urteko BO) eta 3 urteko gaixotasunaren progresio gabeko biziraupena (3 urteko PGB) irudikatzen dira.

GCB fenotipoa duten BZHLHen jatorria zentro germinaleko zelula linfoidetan dagoela uste da; hori dela eta, zentro germinaleko B zelulen adierazpen genetikoa dute. ABC fenotipoko minbizien jatorria, ordea, B zelula plasmatikoetan dagoela pentsatzen da eta beraz, adierazten dituzten geneak zelula plasmatiko helduetan adierazten direnak dira<sup>2</sup>. Hori kontuan izanda, DNA sekuentziak erabiliz eta immunohistokimika (IHK) bidez GCB eta ez-GCB motako BZHLHak bereizi daitezke. Immunohistokimikan oinarritutako Hansen algoritmoak 3 markatzaile erabiltzen ditu, CD10, BCL-6 eta MUM1. Honela, GCB fenotipoa duten BZHLHeK izango duten IHK izango da CD10 + edo CD10 -, BCL6 + eta MUM1 -. Bestalde, ez-GCB motatakoek izango duten IHK CD10 - eta BCL6- edo CD10 -, BCL6 + eta MUM1 +. Ohikoena da GCB fenotipokoak CD10 + izatea eta ez-GCB motatakoak CD10 - eta BCL6 - izatea<sup>6</sup> (**Irudia 3**).



**Irudia 3 Inmunohistokimika bidezko fenotipoa.** Zelulak dituen markadoreen arabera bidezko fenotipoen sailkapena. Zentro germinaleko B zelula (GCB) izango da immunohistokimika CD10 positibo edo CD10 negatibo, BCL-6 positibo eta MUM1 negatibo bada. Ez zentro germinaleko B zelula izango da baldin eta CD10 negatibo eta BCL-6 negatibo edo CD10 negatibo, BCL-6 positibo eta MUM1 positibo bada.

## 1.2 TRATAMENDUA

BZHLHren tratamendu estandarra immunokimioterapia da. Alde batetik, tratamenduaren pilarea den CHOP (ziklofosfamida, doxorribizina, binkristina eta prednisona) polikimioterapia erabiltzen da, izan ere, konbinazio intentsiboagoek ez bait dute onura gehigarrik eragiten. Bestalde, azken urteetan polikimioterapia horri erituximab izeneko CD20 aurkako antigorputz monoklonala gehitu zaio, zeinak pronostikoaren hobekuntzan izugarrizko eragina izan duen<sup>2</sup>.

Estadio goiztiarrean, Ann Arbor I edo II den kasuetan, gomendatzen den tratamendua 3-4 R-CHOP ziklo gehi erradioterapia (RT) lokala da. Dena den, limfomaren kokapenagatik erradioterapiak epe luzeko konplikazioak ekar ditzakela susmatzen bada 6 R-CHOP ziklo RTrik gabe gomendatzen dira. Kokapen horien adibide dira ahoa, xerostomia izanik epe luzeko konplikazioa eta mediastinoa, bihotzeko konplikazioengatik, balbulopatiak edo kardiopatia iskemikoa hala nola eta emakumeetan bular minbizi arriskuagatik. Bai I eta bai II estadioetan, Bulky gaixotasuna egotekotan, aukerako tratamendua 6 R-CHOP ziklo gehi RT lokala da<sup>4</sup>.

Estadio aurreratuetan aukerako tratamendua 6-8 R-CHOP ziklo dira. Bulky gaixotasuna edo afektazio extranodala egotekotan, gomendagarria da RT lokala gehitzea kimioterapia zikloekin amaitu eta gero<sup>4</sup>.

Tratamendua bukatu ondoren PET/TAC froga egitea gomendatzen da, kimioterapia zikloak amaitu eta gutxienez 3 astetara edo RT amaitu eta 8-12 astetara. Erremisio

osoa (EO) lortzen duten pazienteetan ez da gomendagarria jarraipen frogarik egitea, errezidiba gehienak klinikoki identifikatzen direlako<sup>7</sup>.

Tratamendua jaso eta gero, pazientearen egoera klinikoa izan daiteke erremisio osoa, erremisio partziala, erantzunik eza edo gaixotasun egonkorra eta gaixotasun aurrerakorra, Lugano 2014 erizpideak jarraituta<sup>8</sup>. Talde horietakoren batean sailkatzeko FDG-PET/TC bidez pazientearen erantzun metabolikoa aztertzen da, Deauville 5 puntuen eskala erabiliz. Puntu 1 da kaptaziorik ez dagoenean, 2 kaptazioa mediastinokoa baino txikiagoa denean, 3 mediastinoa baino gehiago eta gibela baino gutxiago kaptatzean, 4 gibela baino pixka bat gehiago kaptatzen badu eta 5 gibela baino askoz gehiago kaptatuz gero; X bidez adierazten dira irudi frogan agerturiko kaptazio area berriak, linfomarekin zerikusirik izateko probabilitate gutxi dutenak. Horrela, erremisio osoan 1, 2 edo 3 puntu dituzten pazienteak egongo dira eta erremisio partzialean, ordea, 4 edo 5 puntu dituztenak, betiere kaptazioa basalarekin alderatuta jaitsi bada. Lau edo 5 puntu izatekotan, eta kaptazio basalarekin alderatuz aldaketa esanguratsurik ez badago, gaixotasun egonkor egoeran egongo da pazienteak eta kaptazioa igo bada, ordea, gaixotasun aurrerakorran<sup>8</sup>.

Pazienteak lehenengo lerroko tratamendua bukatu ondoren gaixotasun errefraktarioa badu (ez badu EO lortu), edo EO lortu eta gero errezidibarik badu, bigarren lerroko tratamendua da hurrengo pausoa<sup>1</sup>. BZHLHa errezidiba momentuan kimiosentikorra bada, bigarren lerroko aukerako tratamendua da dosi altuko terapia eta jarraian zelula ama autologo bidezko erreskatea. Fase honetarako platinoan oinarritutako kimioterapiko konbinazio desberdinak daude, horietako batzuk DHAP (dexametasona, zisplatino, zitarabina), ESHAP (metilprednisona, etoposide, zitarabina, zisplatino) eta GDP (genzitatina, dezametasona, zisplatino) direlarik. Gaixotasun kimioerrefraktarioa, konmorbilitateak edo hirurogeita hamar urte baino gehiago duten pazienteak dosi altuko terapia eta jarraian zelula ama autologo bidezko erreskatea egiteko hautakorrak ez direnez, entsegu kliniko testuinguruan tratatu beharko lirarteke. Horrelakorik ez egotekotan, kimioterapia aukera desberdinak daude, esaterako Bendamustina, GDP, GEMOX (gemzitatina eta oxaliplatinoa) edo Lenalidomida beste batzuen artean<sup>1</sup>.



BZHLHaren ezagutza patologiko eta molekularrak aurrera doazen heinean, itu terapeutiko berriak ikertzen doaz. ABC azpimotako BZHLHak NF- $\kappa$ B bidea aktibatzeagatik bereizten dira eta hori itu bezala ustiatu daiteke, bortezomib edo lenalidomida bidez adibidez<sup>3</sup>. Beraz, heterogenitate biologikoaren ezagutza sakontzen molekula berriak ikertzen ari dira, BZHLH mota bakoitzerako espezifikagoak direnak eta toxikotasun orokor gutxiago dutenak<sup>2</sup>.

## **2. METODOLOGIA**

Gradu amaierako lan honen bitartez azken 10 urteetan Donostia Ospitaleko B zelula handiko ez Hodgkin linfoma hedatsua duen kohorte baten azterketa burutuko da. Donostia Ospitalea Gipuzkoa osoko erreferentzia izanik gaixotasun hematologiko honentzako, lurralde zehatz batean patologia hau duen kohorte osoa ikertzeko aukera egongo da, nahiz eta kasu honetan ikertuko den kohortea 18-70 adin tartekoak izango den. Lanaren helburu nagusia patologiaren intzidentzia eta biziraupen kurbak aztertzea da, bigarren mailako helburuak prognosi faktoreak, toxizitatea, heriotza arrazoiak eta R-CHOP kimioterapiari erantzuten ez dioten gaixoek duten biziraupena aztertzea direlarik. Horretarako, kohorteko behaketa erretrospektibo motatako ikerketa bidez egingo da azterketa.

### **2.1 DATUEN BILKETA**

Donostiako Unibertsitate Ospitaleko datuak erabili ahal izateko bertako Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa sailari eskaera idatzi bat egin genion, ikerketa gomendio etikoak jarraituz burutuko zela eta pazienteen datuen konfidentzialtasuna babestuko zela baieztatuz (1. Eranskina).

Donostia Unibertsitate Ospitaleko Anatomia Patologikoko zerbitzutik 2007-2016 urteen artean BZHLH diagnostiko posiblea zuten pazienteen zerrenda bat atera zen eta Gipuzkoako Tumoreen Erregistroko beste zerrenda batekin kontrastatu zen, honela lortutako paziente kopurua guztira 333 izanik.

Zerrenda hori akotatu egin zen aurretik ezarritako onarpen eta eskusio irizpideen arabera. Onarpen irizpideak ziren BZHLH diagnostiko anatomopatologikoa (AP) izatea, diagnostiko momentua 2007 eta 2016 urte bitartean izatea, diagnostiko momentuan pazientearen adina 18-70 urte bitartekoa izatea eta diagnostiko

momentuan pazientearen erresidentzia ofiziala Gipuzkoan egotea. Esklusio irizpideak, bestalde, BZHLH primario testikularra, BZHLH primario nerbio sistema zentrala (NSZ), BZHLH primario azalekoa, BZHLH diagnostiko anatomotapologikoan beste patologiaren batekin diagnostiko diferentziala egiteko ezintasuna, BZHLH diagnostiko anatomopatologiko eza edo diagnostiko anatomopatologiko desberdina izatea, diagnostiko momentuan 17 urte edo gutxiago edo 71 urte edo gehiago izatea, diagnostiko momentuan erresidentzia ofiziala Gipuzkoa ez izatea eta ikerketarako beharrezkoak diren datuak erabilitako datu baseetan aurkitzeko ezintasuna izan ziren (**Taula 2**).

**Taula 2 Onarpen eta esklusio irizpideak.**

ONARPEN IRIZPIDEAK	ESKLUSIO IRIZPIDEAK
BZHLH diagnostiko AP <sup>a</sup>	BZHLH <sup>b</sup> primario testikularra
Diagnostiko urtea 2007-2016	BZHLH primario NSZ <sup>c</sup>
Adina 18-70 urte	BZHLH primario azalekoa
Gipuzkoa erresidentzia ofiziala	BZHLH diagnostiko diferentzial ez zehatza
	BZHLH diagnostiko AP-rik ez edo diagnostiko AP desberdina
	Diagnostiko urtea 2007-2016 ez izatea
	<18 edo >70 urte diagnostiko momentuan
	Erresidentzia ofiziala Gipuzkoatik kanpo
	Datu falta datu baseetan

<sup>a</sup>AP: Anatomopatologiko. <sup>b</sup>BZHLH: B zelula handiko linfoma hedatsua. <sup>c</sup>NSZ: nerbio sistema zentrala.

Akotatzea egiteko beharrezkoak ziren datuak eskuratzeko Osabide Global eta Clinic datu baseak erabili ziren. 333 paziente 180 baztertu ziren ondorengo kriterioekin: 105 paziente 70 urte baino gehiago izateagatik, 1 paziente 18 urte baino gutxiago izateagatik, 7 BZHLH primario testikularra, 17 BZHLH primario NSZ, 9 BZHLH primario azalekoa, 2 diagnostiko anatomopatologiko diferentzial ez zehatza, 4 diagnostiko anatomopatologikorik ez, 20 beste diagnostiko anatomopatologiko izateagatik, 12 erresidentzia ofiziala Gipuzkoa ez izateagatik, 2 diagnostiko urtea 2007-2016 ez izateagatik eta 1 erabilitako datu baseetan beharrezkoa zen

informazioa eskura ez egoteagatik. Honela, aztertu den kohortea 153 pazienteek osatu dute (n=153).

Kohortea aztertzeko hainbat aldagai eskuratu dira Osabide global eta Clinic datu baseetatik. Aztertu diren aldagaiak izan dira:

- Pazienteen adina eta sexua.
- Gaixotasunaren estadia.
- IPIa
- Gaixoaren egoera orokorra.
- LDH serikoa.
- Tratamendu ziklo kopurua
- Tratamenduari erantzuna.
- Tratamenduaren toxikotasuna.
- Errezidibarik egon den.
- Bigarren tratamenduaren beharra eta mota.
- Heriotza arrazoia.

Datu hauek biltzeko erabili zen programa Excel 2016 izan zen.

## **2.2 ANALISI ESTADISTIKOA**

Datu basearen interpretaziorako erabili ziren bai estatistika deskribatzailea bai estatistika analitikoa, Excel 2016 eta STATA v15 programen bidez lortu zirenak. Biziraupen orokorra estimatzeko Kaplan-Meier metodoa erabil zen eta gaixotasunaren diagnostikoaren data eta heriotzaren data hartu ziren kontuan. Gaixotasunaren progresiorik gabeko biziraupenaren (GPGB) estimazioa ere, Kaplan-Meier metodo bidez burutu zen eta gaixotasunaren diagnostikoaren data eta errezidibaren datak erabili ziren.

## **3. EMAITZAK**

Aztertutako 153 pazienteen kohortean, batz besteko adina 54 urte izan da mediana 57 izanda eta errango interkuartilikoa (EI) 19. Horien artean %44.4 emakumeak ziren eta beste %56.6 gizonezkoak. Diagnostikoko momentuan gaixotasunaren ezaugarriak honakoak ziren: gaixoen %22.9 (n=35) I. estadioan zeuden, %26.8

(n=41) II. estadioan, %13.1 (n= 20) III. estadioan eta %37.2 (n=57) IV. estadioan; gainera %33.3 (n=51) B sintomak zituen eta %22.2 (n=34) Bulky gaixotasuna zuen. Faktore pronostikoei dagokionez, %41.2 (n=63) IPI 1 zen, %24.8 (n=38) IPI 2, %18,3 (n=28) IPI 3 eta %15.7 (n=24) IPI 4; horretaz gain %47.7 (n=73) LDH seriko altua zeukan eta %12.4 (n=19) gaixoaren egoera orokorraren eskalan 2 puntu edo gehiago zituen. Zentro germinaleko B zelulen Fenotipoa izan zen %42.5 (n=64) pazientetan eta ez zentro germinaleko B zelulena %28.1 (n=43) pazientetan. Datu baseetan datuak ez egoteagatik fenotipoa aztergaitza izan zen %29.4 (n=45) pazientetan. (**Taula 3**).

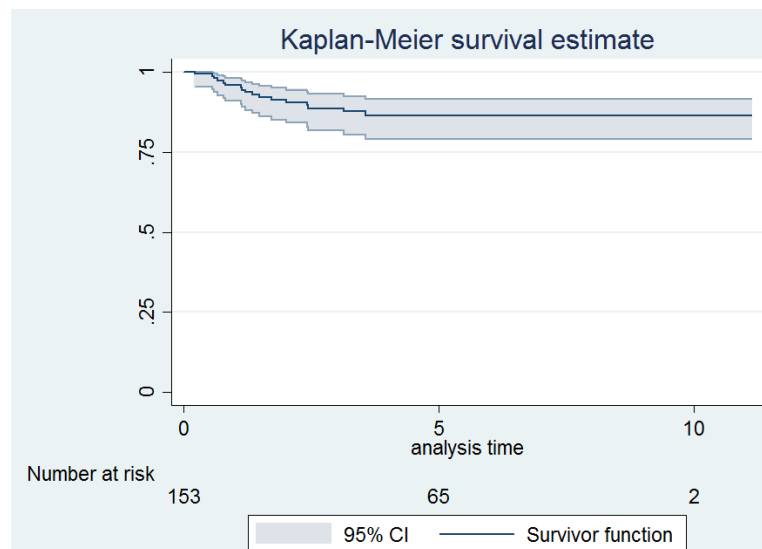
**Taula 3 Pazienteen ezaugarriak diagnostiko momentuan.**

EZAUGARRIAK	n:153
Adina (urtetan) bb <sup>a</sup> ; mediana (EI) <sup>b</sup>	54; 57 (19)
Sexua	
Emakumeak n (%)	68 (%44,4)
Gizonezkoak n (%)	85 (%56,6)
Faktore pronostikoak	
Estadioa	
I n (%)	35 (%22.9)
II n (%)	41 (%26.8)
III n (%)	20 (%13.1)
IV n (%)	57 (%37.2)
B sintomak n (%)	51 (%33.3)
Bulky n (%)	34 (%22.2)
IPI	
1 = Arrisku baxua n (%)	63 (%41.2)
2 = Tarteko-baxuko arriskua n (%)	38 (%24.8)
3 = Tarte- altuko arriskua n (%)	28 (%18.3)
4 = Arrisku altua n (%)	24 (%15.7)
LDH seriko altua n (%)	73 (%47,7)
Gaixoaren egoera orokorraren eskalan 2-4 puntu n (%)	19 (%12.4)
Fenotipoa	
GCB <sup>c</sup> n (%)	65 (%42.5)
Ez-GCB n (%)	43 (%28.1)
Sailkatu ezinak n (%)	45 (%29.4)

<sup>a</sup> bb: batz bestekoa. <sup>b</sup> EI: errango interkuartilikoa. <sup>c</sup> GCB: zentro germinaleko B zelula

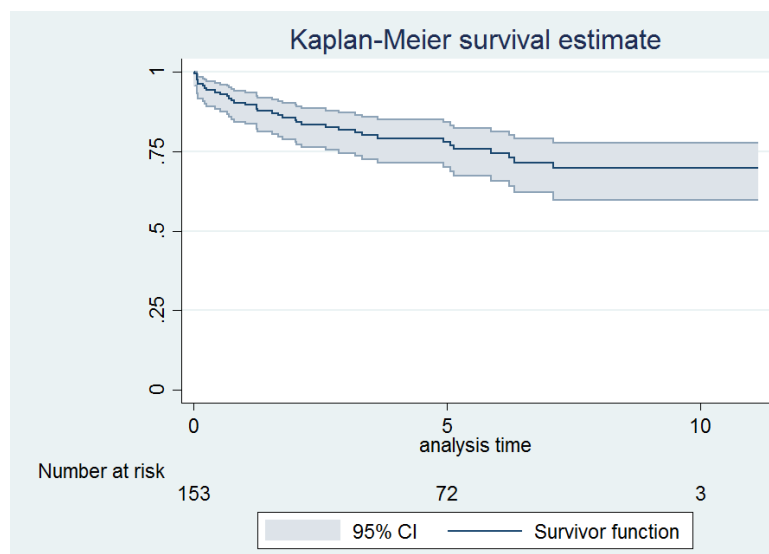
Gaixotasunaren progresio gabeko biziraupena (GPGB) denboran zehar **4. Irudian** aztertzen da. Guztira 17 pazientek (%11.11) pairatu du gaixotasunaren errejidiba,

jarraipen urteen media 4.36, mediana 3.73 eta errangoa 11,12 izan direlarik. Diagnostikotik hiru urtetara GPGB 0.89 izan da, KI (konfidantza interbaloa) [0.82-0.93] eta DE (desbiderapen estandarra) 0.03 izanda.



**Irudia 4 Gaixotasunaren progresio gabeko biziraupena Kaplan-Meier metodoaren bidez aztertuta (urteetan adierazita).** Gaixotasunaren diagnostiko unetik hiru urtetara GPGB (gaixotasunaren progresio gabeko biziraupena) 0.89 da KI (konfidantza interbaloa) [0.82-0.93]. Kurban ikusten den moduan denbora aurrera joan ahala GPGB gutxituz doa, momentu batera iritsi arte zeinetan estable mantentzen den, momentu hori diagnostiko unetik lau urtetara da, zeinetan GGB 0.86 den KI [0.71-0.85].

Gaixoen biziraupen orokorra irudikatuta ikusi daiteke **5. Irudian**. Aztertutako 153 pazienteetatik 37 (%24.18) hil dira, jarraipen urteen media 4.69, mediana 4.73 eta errangoa 11.12 izan direlarik. Diagnostiko momentutik bi urtetara biziraupena 0.85 da KI [0.78-0.90] eta DE 0.03 izanik. Bost urtetara, ordea, biziraupena 0.78 da KI [0.70-0.84] eta DE 0.04 izanik.



**Irudia 5 Biziraupen orokorra Kaplan Meier kurba bidez irudikatua (urteetan adierazita).** Kurban ikusten denez, diagnostiko momentutik hilabete gutxietara biziraupena 0.99koa da eta denbora aurrera joan ahala jetsiz doa, urtebetera 0.90ra jeisten da eta bi urtetara 0.85koa da. Diagnostiko unetik zortzi urte igarotakoan biziraupena 0.7koa da eta hortik aurrera denboran mantentzen da.

Hildako 37 (%24,18) pazienteak aztertzean, horietatik %83.78 (n=31) gaixotasunaren egoera progresioa zela hil ziren, eta beste %12,22a (n=6) gaixotasunaren egoera EO zela hil ziren. EOn zeuden 6 paziente horietatik batek adenokartzinoma bat ere bazuen eta beste batek Chron Gaixotasuna, gainontzeko lau pazienteetan ezin izan dira datuak eskuratu heriotzaren arrazoia aztertzeko. Progresioan hil ziren pazienteetatik %41.935 (n=13) EO lortu zuten lehenengo lerroko tratamenduarekin, beste %41.935 (n=13) ez zuten EO lortu lehenengo lerroko tratamenduarekin eta %16.13 ez zuten BZHLH-ri zuzendutako tratamendurik jaso ( **Taula 4**).

**Taula 4 Heriotza arrazoia.** Hildako pazienteen azterketa gaixotasunaren egoeraren arabera.

HILDAKO PAZIENTEAK	n:37 (%24.18)
Gaixotasunaren egoera heriotza momentuan	
EO <sup>a</sup>	6 (%12.22)
Progresioa	31 (%83.68)
1. lerroko tto <sup>b</sup> -rekin EO lortu zuten	13 (%41.935)
1. lerroko tto-rekin EO ez zuten lortu	13 (%41.935)
BZHLH <sup>c</sup> -ri zuzendutako tto-rik ez zuten jaso	5 (%16.3)

<sup>a</sup> EO: erremisio osoa. <sup>b</sup> tto: tratamendua. <sup>c</sup> BZHLH: B zelula handiko linfoma hedatsua.

EO lortu eta errejidibak pairatu zituzten 17 (%11.11) pazienteetatik 11 (%64.71) hil ziren eta 6 (%35.29) biziraun zuten. Erreskate tratamenduei dagokionez, 17 pazienteetatik 8-k (%47.06) autotransplante bat jaso zuten horietatik 4 (%50)hil zirelarik, 7-k (%41.18) immunokimioterapia soilik jaso zuten 5 (%71.43) hil zirelarik eta 2-k (%11.76) ez zuten errejidibari zuzendutako tratamendu espezifikorik jaso eta biak hil ziren (**Irudia 6**).

EO LORTU ETA ERREZIDIBATU	N=17 (%11.11)
ERRESKATEKO TTO: autotransplantea	N=8 (%47.06)
•Hil ziren pazienteak: 4 (%50)	
ERRESKATEKO TTO: immunokimioterapia	N=7 (%41.18)
•Hil ziren pazienteak: 5 (%71.43)	
ERRESKATEKO TTO: tratamendurik ez	N=2 (%11.76)
•Hil ziren: 2(%100)	

**Irudia 6 Errezidibak pairatu dituzten pazienteen azterketa.** Behin EO lortu eta errejidibak izan dituzten pazienteak 17 izan dira. Horien artean autotransplantea jaso duten erdiek biziraun dute, immunokimioterapia jaso duten pazienteen pronostikoa okerragoa izanik.

Tratamenduari erantzuna aztertzean, kohortean aztertutako gaixo guztien %86.27 ak (n=132) EO lortu zuen beste %13.73ak (n=21) lortu ez zuen bitartean, azken hauek gaixotasun errefraktario duten gaixoak bezala sailkatzen direlarik. EO lortu ez zutenen artean, 4 pazienteek (%19.05) ez zuten BZHLHri zuzendutako tratamendurik jaso eta denak hil ziren. Lehenengo lerroko tratamenduren bat jaso zuten 17 (%80.95) pazienteetatik, 3 (%17.65) autotransplante bidez erreskatatzen saiatu ziren eta beste 3 (%17.65) immunokimoterapiaz bakarrik, gainontzeko 11 (%64.70) pazienteek ez zuten erreskate tratamendurik jaso. Autotransplantea jaso zuten pazienteetatik 1 (1/3) hil zen, immunokimioterapia jaso zutenetatik 3 (3/3) hil ziren eta erreskate tratamendurik jaso ez zutenetik denak hil ziren. Beraz, EO lortu ez

zuten 21 pazienteetatik %9.52 (n=2) baino ez daude bizirik, heriotza tasa %90,48 izanik ( **Irudia 7**).

EO lortu ez zuten pazienteen BZHLHaren fenotipoa GCB motakoa izan zen 6 pazientetan (%28.57), ez-GCB 9 pazienteetan (%42.86) eta gainontzeko 6 pazienteetan ezin izan zen aztertu.

<b>EO LORTU EZ DUTEN PAZIENTEAK N=21 (%13.739)</b>	
<b>1.LERROKO TTO: BZHLH-ri zuzendutako tto-rik ez. N=4 (%19.05)</b>	
• GPE HILDAKOAK: 4 (%100)	
<b>1.LERROKO TTO: R-CHOP.</b>	<b>N=16 (%76.19)</b>
• ERRESKATE TTO eta bakoitzari dagokion GPE <sup>C</sup> HILDAKOAK :	
• Tto-rik ez	10 (%62.50) GPE <sup>C</sup> HILDAKOAK : 10 (%100)
• IKT	3 (%18.75) GPE <sup>C</sup> HILDAKOAK : 3 (%100)
• AutoTX	3 (%18.75) GPE <sup>C</sup> HILDAKOAK : 1 (%33.33)
<b>1.LERROKO TTO: Beste motatako tto-ren bat.</b>	<b>N=01 (%4.47)</b>
• GPE <sup>C</sup> HILDAKOAK:	1 (%100)

**Irudia 7 Erremisio osoa lortu ez duten pazienteen azterketa.** Erremisio osoa (EO) lortu ez zuten pazienteetatik BZHLHri zuzendutako tratamendurik jaso ez zuten guztiak GPE (gaixotasunaren progresio egoeran) hil ziren. 1. lerroko tratamendua R-CHOP eskema izan zen kasuetan, erreskate tratamendua autotransplantea (AutoTX) izan zenean GPE hil ziren pazienteak %33.33 izan ziren eta immunokimioterapia (IKT) jaso edo erreskate tratamendurik jaso ez zutenak, guztiak hil ziren GPE. 1. lerroko tratamendua R-CHOP eskema ez zen beste tratamenduren bat jaso zuen pazienteak GPE hil zen erreskate tratamendurik jaso gabe.

Tratamenduaren toxikotasuna aztertzeko nahikoa datu ezin izan dira bildu, beraz, nahiz eta helburuen artean egon ez dago horren inguruko emaitzarik. Muestraren tamaina txikia izanik ezin izan dugu ere arrisku faktoreen analisi unibarianterik egin.

#### **4. EZTABAIDA**

Ikerketa honen emaitzek Gipuzkoan 2007-2016 urte bitarteko BZHLHaren diagnostikoa duten pazienteen ezaugarrien ikuspen global bat eskaintzen digute, betiere dituen mugak kontuan hartuz. Alde batetik, laginaren tamaina txikia izateak



estatistiketan eragin handia du eta beraz, hauek interpretatzerako orduan kontuan izan behar da. Beste alde batetik, analisi erretrospektiboek dituzten mugak kontuan hartu behar dira, izan ere, era honetara osatutako datu baseek bere mugak dituzte. Pazienteen selekzioa egiterakoan, nahiz eta kontu handiz egin eta zerrenda desberdinak kontrastatu, izan liteke pazienteren bat ikerketatik kanpo gelditzea eta Donostia Unibertsitate Ospitalera iritsi ez diren kasuak galtzea. Nahiz eta Donostia Unibertsitate Ospitalea Gipuzkoa osoko erreferentzia zentroa izan patologia honentzako, seguruenik pazienteren batzuk diagnostikorik edo tratamendurik jaso gabe hiltzen dira eskualdeetako ospitaletan. Analisi erretrospektiboek aurkezten duten beste muga bat beharrezkoa den informazioa historia klinikoetatik lortzea da. Kontuan izan behar da Donostia Unibertsitate Ospitaleko datuen bilketa asko aldatu dela hamar urte hauetan zehar, azken 5 urteetan paperezko historia klinikoak era informatizatuetara pasa baitira. Guzti horrek datuen erauzketan eragina du, beraz, nahiz eta datu base desberdinak erabili diren datuak lortzeko ezin izan dira hasierako helburuetan aztertu nahi ziren alderdi guztiak behatu.

Ikerketak mugak izan dituela jakinda, esan dezakegu orokorrean eskuratutako emaitzak bat datozela gaur egungo literaturan deskribatzen diren ezaugarriekin. Gaixotasunaren diagnostikoa adinak gora egin ahala ohikoagoa da, mediana (urteetan) 57 izanik. Diagnostiko momentuan pazienteen Ann Arbor estadioak nahiko parekatuta daude, baino IPIa behatuz gero, arrisku baxu edo baxu-ertainak dira ohikoen topatzen direnak. Fenotipoari dagokionez, literaturan aipatzen da ez-GCB motatako BZHLHek balitekelako R-CHOP eskemari erantzun eskasagoa izatea. Ikerketa honetan ikusten da EO lortu ez duten paziente gehiagok zutela ez-GCB fenotipoa (%42.86) GCB fenotipoa baino (%28.57), dena den, gaixotasun errefraktarioa zuten pazienteen ehuneko altu batean (%28.57) ezin izan da fenotipoa determinatu eta beraz, ezin da ondo aztertu fenotipoa eta gaixotasun errefraktarioaren arteko harremana.

Superbiventzia kurban adierazten denez, gaixotasun oldarkorra izan harren, bizirauteko aukerak oso altuak direla ikusi dezakegu. Gaixotasunaren progresio gabeko biziraupenaren kurban ere ikusten da errezidibak denbora aurrera joan ahala geroz eta gutxiago direla, diagnostikotik hiru urte igarotzen direnetik aurrera kurba

lautu egiten dela ikusiz. Orokorrean, GPGB eta superbibetzia globalaren kurbak parera doaz, pazienteak orokorrean progresioan hiltzen direlako. Gure ikerketan, ordea, ez datoz hainbeste bat eta horren erantzule izan liteke txikia izatea. Izan ere, progresioan hil ez diren 6 pazienteak izan daitezke superbibetzia orokorraren kurban denbora aurreratuagoan ikusten den beherakadaren erantzule.

Donostia Unibertsitate Ospitalean, gidetan gomendatzen den bezala, paziente gehienek lehenengo lerroko tratamendu moduan jasotzen duten eskema R-CHOP immunokimioterapia da eta horietako gehienek erremisio osoa lortzen dute. Literaturan irakurri daitekeen moduan, pazienteen portzentai batek, %10-15 inguruan, ez du EO lortzen lehenengo lerroko tratamenduarekin gaixotasun errefraktarioa izanez. Horrek pronostikoa asko okertzen du, ikertutako kohortean EO lortu ez duten 21 pazienteetatik 2 pazienteek baino ez baitute bizirik irautea lortu, behatu dugun heriotza tasa %90.48 izanda azpitalde honetan.

EO lortzen duten pazienteei dagokionez, %11.11 errezidibak pairatu dituzte, literaturarekin alderatuz %10-20 gutxiago izan direlarik guk aztertutako kohortean. Literaturarekin dagoen aldea justifikatu dezake ere laginaren tamaina txikiak. Dena den, kasu honetan ere pronostikoak okerrera egiten du, errezidibatutako pazienteen heriotza tasak altuak direlako, %64.71 hain zuzen.

Beraz, onartu daiteke gaixotasun oldarkorra dela baino R-CHOP eskemari esker, bai eta urteak pasa ahala lortzen diren beste hobekuntzei esker, diagnostiko metodo onak, tratamendu unitate espezializatu multidisziplinarrak eta euskarri tratamenduak esaterako, paziente hauen pronostikoa asko hobetu du. Dena den, oraindik badaude zenbait egoera zehatz, bereziki errezidibak eta gaixotasun errefraktarioak beste, zeinetan pronostikoa oso txarra izaten jarraitzen duen.

## **5. ONDORIOAK**

B zelula handiko ez Hodgkin linfoma hedatsua patologia oldarkorra izan harren, geroz eta biziraupen tasa hobea du, gure kohortean aztertu den biziraupena %75.82 izan delarik. Aldi berean, patologia honen diagnostikoa duten paziente gehienek heriotza gaixotasunaren progresioagatik izan da, gure kohortean %83.68 hain zuzen,

bai errezydiba baten ondorioz (%41.935) bai inoiz erremisio osoa lortu ezagatik (%58.235).

Hortaz, R-CHOP eskemarekin sendatzea lortzen ez duten pazienteen pronostikoa ikusirik, oso interesgarria litzake paziente hauen erreskateko estrategia berrien garapena.

Gidetan lehenengo lerroko tratamendua oso ondo definituta dagoen bitartean, erreskaterako tratamenduak ez daude hain ondo protokolizatuta eta emaitzak nahiko eskasak dira. Horregatik, oraindik ere egoera honetan paziente asko entsegu kliniko kontestuan tratatzea gomendatzen da. Beraz, lehenengo lerroko tratamenduekin EO lortzen ez duten eta errezydibak dituzten pazienteentzako entsegu klinikoak diseinatzea helburu garrantzitsua da. Horretarako funtsezkoa da BZHLHren patogenesia ondo ezagutzea. Izan ere, badakigu perfil genetiko desberdinek B zelularen errezeptoreen bide desberdinak aktibatzen dituztela eta horrek itu terapeutiko berrien aukera ematen duela. Ikerkuntza prozesu honetan Donostiako Biobankuan gordetzen diren biopsia ganglionarrak oso lagungarri izan daitezke. Gongoil osoa biopsiatzeak diagnostikoa errazteaz gain, ehuna gordetzea ahalbidetzen du etorkizunean erretrospektiboki azterketa genetikoak egin ahal izateko.

Helburu horrekin, Donostia Unibertsitate Ospitaleak dagoeneko Biodonostiarekin proiektu berriak garatzen ari da eta gaur egun R-CHOPari erresistentzia mekanismoak aztertzen dituen ikerketa bat martxan dago.

Itu espezifikokoak ezagutzeak ere beste abantaila bat ekar lezake, tratamenduen toxikotasuna txikitzea hala nola. Izan ere, artikuluan zehar aipatzen diren tratamenduek toxikotasun handia dute eta horrek bi arazo nagusi aurkezten ditu: alde batetik, pazienteen bizi kalitateak behera egiten du eta bestetik, adinak gora egitean tratamenduak toleratzeko gaitasuna jaisten du.

Azkenik, interesgarria litzake ere R-CHOP eskemarekin erantzun ona izango ez duten pazienteak diagnosi momentuan identifikatu ahal izatea eta paziente horientzako optimoagoa den lehenengo lerroko tratamendu eskema bat definitzea.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al; Panel Members B-cell Lymphomas. *NCCN Guidelines Version 5*. 2017
2. Sehn LH, Gascoyne RD; Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood Journal*. 2015; 125(1):22-32.
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al; Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol*. 2015; 26(5):116-25.
4. Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016; 174(1):43-56.
5. Caimi PF, Hill BT, Hsi ED, et al; Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood Journal*. 2016; 30(6):477-491.
6. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al; Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood Journal*. 2004; 103(1):275-82.
7. Shah GL, Moskowitz CH; Role of Positron Emission Tomography in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30(6):1215-1228.
8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al; Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27):3059-68
9. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, et al; Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(34):3993-8.

10. Cohen JB, Behera M, Thompson CA, et al; Evaluating surveillance imaging for diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Blood Journal*. 2016; 129(5):561-564

El CEIC del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Izaskun Ceberio Echechipia como Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Cristina Millán García, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2017/2018 y titulado:

***“Zelula handiko ez Hodgkin linfoma hedatsua: Donostia Ospitalean 10 urteko kohorte baten azterketa. Ezaugarri demografikoak, prognosi factoreak, tratamendua eta biziraupena. R-CHOP kimioterapiari erantzuten ez dioten gaixoen azterketa”***

**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 19 de Diciembre de 2017

Firmado:



Fdo.: Jose Ignacio Emparanza

1. ERANSKINA: Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoaren onarpena.