

CONSOLIDACIÓN DE RESPUESTA CON TRASPLANTE ALOGÉNICO TRAS PROGRESIÓN A TERAPIA CELULAR CAR-T EN UN LINFOMA MOLECULAR TRANSFORMADO A ALTO GRADO. A PROPÓSITO DE UN CASO

DRA. MARTA MARTÍNEZ CUTILLAS

Hospital Puerta de Hierro

TUTORES: Dr. Juan Cristóbal Sánchez González y Dra. Virginia Calvo de Juan

INTRODUCCIÓN

El linfoma folicular (LF) es el segundo linfoma no Hodgkin (LNH) más común.¹ Se caracteriza por una buena respuesta al **tratamiento con inmuno-quimioterapia con unas tasas de respuesta cercanas al 90%.² La supervivencia global (SG) a 10 años es también elevada situándose en torno a un 73%.³** Sin embargo, a pesar de su curso indolente, presenta una alta tendencia a la progresión y, en ocasiones, puede sufrir una transformación histológica (TH) a linfoma de alto grado.

Las **células CAR-T (chimeric antigen receptor T cells)** se han convertido en una nueva opción terapéutica para los casos de enfermedad refractaria. A pesar de ello, una proporción de pacientes progresarán y requerirán de opciones terapéuticas posteriores. Los datos para guiar el manejo de estos pacientes son limitados, por tanto, existe un interés científico creciente en la identificación de estrategias que permitan optimizar el manejo de estos enfermos y prolongar su supervivencia⁴.

Según la bibliografía, **la asociación de rituximab a la quimioterapia ha aumentado las tasas de supervivencia de los pacientes con LF;** en la serie elaborada por el Registro Español de Linfomas Foliculares la mediana de SG alcanza incluso los 20 años.³ A pesar de un pronóstico excelente, **esta enfermedad se**

caracteriza por su tendencia a la progresión y entre el 4-27% de los pacientes sufrirán a lo largo de su enfermedad una TH a alto grado. La identificación de predictores de transformación sigue siendo un desafío.⁵

Para los pacientes con **LF refractario o transformado,** el **trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)** se ha presentado como una alternativa. Sin embargo, a pesar de que existe evidencia de que esta terapia mejora la supervivencia libre de progresión (SLP), no se han observado diferencias en términos de SG en la era del rituximab.⁶ Existe un grupo de pacientes refractarios a múltiples líneas, que progresan al tratamiento de inducción y no son subsidiarios de TAPH a pesar de un estado funcional adecuado. Es en este subgrupo de pacientes de mal pronóstico, en el que se necesitan nuevos tratamientos, con diferentes mecanismos de acción, que nos permita mejorar su supervivencia.

El tratamiento con **células CAR-T** parecen dar respuesta a esta necesidad terapéutica. **Las tasas de RC en el linfoma B difuso de célula grande (LDCBG) oscilan entre el 40%-60% y los datos de los ensayos sugieren que entre el 30%-40% de los pacientes mantienen las respuestas más allá de 1 año.⁷⁻⁸** A pesar de este gran avance, una proporción de enfermos progresarán tras una terapia celular. Los mecanismos por lo que el tumor recae

Esta enfermedad se caracteriza por su tendencia a la progresión y entre el 4-27% de los pacientes sufrirán a lo largo de su enfermedad una TH a alto grado.

son desconocidos y no existe un tratamiento estándar posterior. La evidencia del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en este escenario es limitada, pero los datos apuntan a que la tasa de eventos adversos no difiere de lo estudios previos al uso de estas terapias celulares. Del mismo modo, la recuperación hematológica no parece verse deteriorada por un tratamiento con células CAR-T previo.⁹ **El TPH, parece, por tanto, una alternativa válida de consolidación para pacientes que responden al tratamiento de rescate tras la progresión a la terapia CAR-T.**¹⁰

Presentamos el caso de un largo superviviente con diagnóstico de LF con transformación histológica a LBDCG.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Varón de 42 años, sin antecedentes de interés, que consulta en 2010 por adenopatías cervicales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Se realiza biopsia que objetiva una **proliferación linfoide de crecimiento folicular**. Inmunohistoquímica (IHQ): CD20(+), CD3(-), CD10(+), BCL-6(+) y CD5(-). Ki67 20%. El estudio de extensión confirma la afectación ganglionar supra-infradiaphragmática (**Figura 1**) y la infiltración de parénquima renal derecho, así como infiltración de la médula ósea.

Con juicio clínico de **linfoma folicular estadio IVAE FLIPI 2**, se inicia **rituximab-CHOP** x 6 con respuesta completa (RC). En **abril de 2012** consulta por adenopatía submandibular izquierda. Se confirma la recaída ganglionar y subcutánea con TAC y dada la ausencia de clínica continua seguimiento hasta **diciembre de 2012**, que se objetiva nueva progresión por lo que se inicia **rituximab-bendamustina** x 6 con respuesta parcial (RP). Continuó mantenimiento con rituximab hasta **marzo de 2014** que debido a progresión ganglionar y pulmonar se inicia nueva línea con un **inhibidor de PI3K** con RP.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

En **febrero de 2015** presenta nueva progresión ganglionar. Descartada transformación



Figura 1. Adenopatías cervicales. Diagnóstico (2010).

12. Consolidación de respuesta con trasplante alogénico tras progresión a terapia celular CAR-T en un linfoma molecular transformado a alto grado. A propósito de un caso

mediante biopsia ganglionar, se mantuvo seguimiento hasta **mayo de 2015** que inicia 4ª línea con **90Y-ibritumomab tiuxetan**.

En **enero de 2016**, consulta por aparición de adenopatías axilares y decidimos comenzar 5ª línea con **rituximab-ESHAP** logrando RP tras 6 ciclos, pero se produce nueva progresión adenopática y se decide inducción con esquema ICE de cara a trasplante TAPH que se desestima finalmente por nueva progresión. Inicia **gemcitabina-oxaliplatino-obinutuzumab** sin respuesta, momento en el que se confirma la transformación a **LBDCG BCL2 (18q21) traslocado**.

En **diciembre de 2016**, comienza 8ª línea con **cemiplimab**, suspendiéndose tras 9 ciclos por nueva progresión ganglionar y pulmonar tratada con radioterapia (RT) facial y torácica (Dosis: 30.6Gy).

Tras 6 meses, la enfermedad progresa y se inicia **rituximab-fludarabina-ciclofosfamida**, consiguiendo una RP tras 4 ciclos.

En **junio de 2018** consulta por nuevas adenopatías y, ante buena situación basal (SB) y enfermedad refractaria, se deriva a centro de referencia para tratamiento con células

CAR-T. Se consigue RC durante 1 año con nueva recaída cervical confirmada (LBDCG) y comienza tratamiento con rituximab-bendamustina con RP tras 3 ciclos, suspendiéndose por toxicidad hematológica.

En **octubre de 2020** consulta por ginecomastia izquierda. La mamografía muestra nódulos retroareolares (**Figura 2**) cuya biopsia fue compatible con LBDCG, BCL2 y MYC traslocado. Se propone Ensayo Clínico (EC) con anticuerpo biespecífico IgG1 anti CD3/CD20 que comienza en **enero de 2021** con RC tras la primera reevaluación.

El paciente mantiene excelente estado basal y se decide consolidar la respuesta con trasplante alogénico. La infusión se realizó el **24 de junio de 2021** con prendimiento granulocítico en día +18 y plaquetario en +25. Como complicaciones ha presentado enfermedad injerto contra huésped aguda intestinal y hepática (IBMRT D, Magic III) resuelta con tratamiento inmunosupresor.

Actualmente, el paciente se encuentra sin evidencia de enfermedad en la última prueba de imagen de **enero de 2022** (**Figura 3**) y presenta excelente SB (*Karnofsky 90%*).



Figura 2. Recaída mamaria. Mamografía (2020).

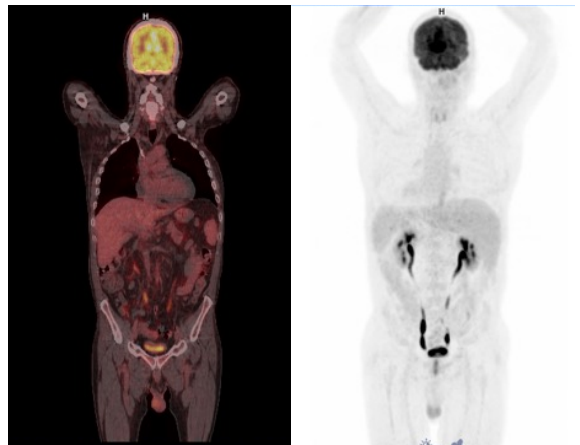


Figura 3. Respuesta completa tras TAPH. Tomografía por emisión de positrones (PET) 2022.

CONCLUSIONES

- ▶ La evidencia del **TPH** tras terapia CAR-T es limitada.
- ▶ Un adecuado conocimiento de la enfermedad, la integración de los tratamientos aprobados y en investigación y el manejo multidisciplinar nos puede permitir alcanzar y consolidar respuestas duraderas en pacientes con mal pronóstico que han agotado las armas terapéuticas disponibles en nuestras guías clínicas.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Compartimos un caso clínico en un escenario donde la evidencia científica es muy limitada, progresión a CAR-T en un paciente con linfoma folicular transformado a alto grado. Ante el fracaso de diferentes estrategias terapéuticas incluyendo quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, la comprensión de la enfermedad y de los fundamentos terapéuticos resultó en una correcta aplicación de la utilidad de consolidación con TAPH tras una respuesta completa a un EC.

En nuestro paciente hemos observado el beneficio del tratamiento, investigación y, finalmente, la importancia de integrar el conocimiento sobre los linfomas de forma conjunta para decidir donde no llegan las guías clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest*. 2012; 122:3424-3431.
2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and re-lapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27S5:v83-v90.
3. Provencio M, Sabin P, Gomez-Codina J, Torrente M, Calvo V, Llanos M et al. Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: A Spanish Lymphoma Oncology Group registry PLoS ONE. 2017; 12(5):e0177204.
4. Michael Byrne, Olalekan O. Oluwole Bipin Savani, Navneet S. Majhail, Brian T. Hill, Fredrick L. Locke Understanding and Managing Large B Cell Lymphoma Relapses after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25. 2019; e344e351.
5. Fischer T, Zing NPC, Chiattonne CS, Federico M, Luminari S. Transformed follicular lymphoma. *Ann Hematol*. 2018; 97(1):17-29.
6. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, Doorduijn JK, Sydes MR & Kvalheim G. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized Euro- pean CUP trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21, 3918-3927.
7. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2531-2544.
8. Abramson JS et al. "Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study." *Lancet* (London, England) vol. 396,10254; 2020:839-852.
9. Dreger P et al. "Cellular Immunotherapy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Era: Still a Role for Allogeneic Transplantation?" *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2020; vol. 26,4: e77-e85.
10. Shadman M et al. "Safety of allogeneic hematopoietic cell transplant in adults after CD19-targeted CAR T-cell therapy." *Blood advances*. 2019; vol. 3,20: 3062-3069.