

Proyecto Célula T 2.0: análisis interino a junio 2021

T-cell project 2.0: interim analysis to June 2021

Pereyra P¹, Fiad L², Martín C², Alfonso G¹, Presas V¹, Isnardi S³, Ottino A³,
Warley F⁴, Kohan D⁴, Enrico A⁵, Sardú L⁶, Suarez G⁶, Gabus R⁷, Marquez
M⁸, Arriola JP⁸, De Dios Soler M⁸, Cugliari MS⁹, Rojas Bilbao E⁹, Maradei J¹⁰,
Leonardi I¹⁰, Trucco JI¹¹, Rodríguez Zubieta M¹¹, Mahuad C¹², Rojas Bilbao E¹²,
Guanchiale L¹³, Sánchez AV¹³, Jarchum G¹⁴, Mariano R¹⁵, Gilli V¹⁵, Vijnovich
Barón A¹⁶, Narbaitz M^{17,18}, Pavlovsky A^{17,18}.

¹ Htal. Nacional Alejandro Posadas, Bs. As.

² Htal. Italiano de La Plata, Bs. As.

³ HIGA La Plata, Bs. As.

⁴ Htal. Italiano de Buenos Aires, CABA.

⁵ Htal. Gutiérrez de La Plata, Bs. As.

⁶ Htal. El Cruce Néstor Kirchner, Bs. As.

⁷ Htal. Maciel, Montevideo, Uruguay.

⁸ Htal. De Oncología María Curie, CABA.

⁹ Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, CABA.

¹⁰ Htal. Emilio Ferreyra de Necochea, Bs. As.

¹¹ Htal. Universitario Austral, Bs. As.

¹² Htal. Alemán, CABA.

¹³ Htal. Privado Universitario, Córdoba.

¹⁴ Sanatorio Allende, Córdoba.

¹⁵ Htal. Gral. San Martín de Paraná, Entre Ríos.

¹⁶ Instituto Alexander Fleming, CABA.

¹⁷ Fundaleu, CABA.

¹⁸ Centro Pavlovsky, CABA.

astridp@intramed.net
patriciohernanpereyra@gmail.com

Fecha recepción: 1/6/2022
Fecha aprobación: 30/6/2022



**ARTÍCULO
ORIGINAL**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 2: xx-xx
Mayo - Agosto 2022

Palabras claves: linfomas no Hodgkin T,
América Latina,
Proyecto Célula T 2.0.

Keywords: T-cell non-Hodgkin lymphomas,
Latin America,
T-Cell Project 2.0.

Resumen

Las neoplasias linfoides T/NK maduras (LNH-T) son infrecuentes y conforman un grupo heterogéneo de enfermedades. En Argentina y en el resto de América Latina no existen datos epidemiológicos sobre la presentación, metodología diagnóstica, esquemas terapéuticos y evolución de los pacientes con LNH-T. Además, debido a su baja incidencia y heterogeneidad, no hay estudios prospectivos ni aleatorizados que evalúen las distintas estrategias terapéuticas. Con el objetivo de mejorar el entendimiento de estas enfermedades surge el *International T-Cell Project 2.0*. Aquí se presentan los resultados preliminares a junio del año 2021.

Abstract

Mature T/NK lymphoid neoplasms (T-NHL) are infrequent and constitute a heterogeneous group of diseases. In Argentina and the rest of Latin America there is not any epidemiologic data about presentation, diagnostic methodology, therapies, and evolution of patients with T-NHL. Furthermore, because of their low incidence and heterogeneity, there are not prospective randomized trials assessing the different therapeutic strategies. The International T Cell Project 2.0 emerges with the aim of improving the understanding of these diseases. Herein its preliminary results to June 2021 are presented.

Introducción

Las neoplasias linfoides T/NK maduras (LNH-T) conforman un grupo heterogéneo de enfermedades con características fenotípicas, morfológicas y clínicas heterogéneas. La última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 reconoce 28 subtipos incluyendo entidades cutáneas primarias⁽¹⁾. Estos son infrecuentes y representan el 10 al 15% de los linfomas no Hodgkin (LNH). Se conoce su asociación con factores genéticos/étnicos con una distribución geográfica característica: su prevalencia es mayor en Asia y se estima que también en algunas regiones de Centro y Sur de América⁽²⁾. Se asocian a pronóstico pobre, con una supervivencia global a 5 años menor al 50%. Debido a su infrecuencia, existen escasos estudios clínicos prospectivos aleatorizados y nuestra práctica diaria se fundamenta principalmente en análisis retrospectivos^(3,4).

En el año 2006 surge en Italia el *International T-cell Project 1.0 (ITCP)* liderado por Massimo Federico (hematólogo y profesor de la universidad de Modena y Reggio Emilia), con el objetivo de mejorar el conocimiento de las características clínicas y biológicas de los linfomas T. Este registro permitió registrar más de 1500 linfomas T/NK de todo el mundo. En 2018, debido a cambios en la clasificación de la OMS y a la incorporación de la tomografía por emisión de positrones (PET) como método de evaluación de respuesta, se da paso al inicio del *T-Cell Project 2.0 (TCP 2.0)*, registro internacional que colecta prospectivamente información de pacientes de Europa, Asia, Oceanía, Estados Unidos y América Latina. Al momento del último cierre de información existían 18 países activos; de América del sur participan Argentina, Chile, Uruguay, Brasil y Perú. En nuestro país no existe a la fecha un registro de estas neoplasias infrecuentes.

Objetivos del TCP 2.0 en Argentina y América Latina.

1. Determinar la prevalencia de los distintos subtipos de LNH-T en Latinoamérica.
2. Describir las estrategias terapéuticas utilizadas.
3. Evaluar el índice de respuestas globales (RG) y completas (RC).
4. Describir la supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) a 6, 12 y 24 meses.

Material y métodos

Estudio prospectivo, observacional e internacional con recolección de información a partir del e-CRF (*electronic Case Report Forms*) del TCP 2.0. Este estudio incluye el Registro Latinoamericano Prospectivo de LNH-T, creado dentro del marco de la Sociedad Argentina de Hematología, con el apoyo del TCP 2.0.

Resultados

Análisis interino llevado a cabo en junio del 2021. A partir de 2018 se registraron 648 pacientes (630 evaluables) de 75 centros activos del mundo con la siguiente distribución geográfica: América Latina n=385, Oceanía n=159, Europa n=57, Estados Unidos n=17 y Asia n=12 (Gráfico 1). Brasil cuenta con un registro propio previo al inicio del TCP 2.0 que es luego incorporado a la información recolectada a nivel mundial.

Los pacientes de América Latina (excluyendo Brasil) representaron el 13,5% (con Brasil el 61%), correspondiendo el 47,8% a Brasil, el 12,1% a Argentina, el 0,8% a Chile, 0,5% a Perú y el 0,2% a Uruguay. La edad media al diagnóstico fue de 55 años (rango 18-92), siendo similar en todos los países. La distribución por sexo tampoco evidenció diferencias según las áreas geográficas, correspondiendo el 59% al sexo masculino. En toda la población latinoamericana, el subtipo más frecuente fue el LNH-T periférico NOS (LNHTP NOS), seguido del linfoma anaplásico de células grandes (LACG) ALK-negativo, angioinmunoblástico (LTAI), LNH-T/NK, linfoma/leucemia T del adulto (LLTA) y el LACG ALK positivo, representando el 31%, 19%, 13%, 12%, 10% y 9% respectivamente (Gráfico 2).

Brasil reportó la mayor frecuencia de LLTA (n=46, 75%) y LNH-T/NK (n=39, 53%). El LACG ALK-negativo (n=40, 25%) y LTAI (n=25, 16%) fueron más frecuentes en Oceanía y el angioinmunoblástico en Europa y Estados Unidos (18% y 24%

respectivamente) (Gráfico 3).

En lo que respecta a la Argentina, nuestro país ha registrado 76 pacientes al momento de este análisis interino, con 32 centros activos, representando el 12% de las neoplasias T/NK de los 5 continentes (Gráfico 4). La edad media al diagnóstico fue de 54 años con una relación hombre:mujer de 1.6. La distribución de los diagnósticos más frecuentes fue la siguiente: LNHTP NOS 34% (n=26), LACG ALK negativo 15.8% (n=12), LACG ALK positivo 11.8% (n=9), LTAI 9% (n=7) y LLTA 6.6% (n=3). El resto de los diagnósticos (linfomas T asociado a enteropatía, linfomas NK tipo nasal, linfoma T monomórfico epiteliotrópico intestinal, linfoma linfoepitelioide, LACG asociado a implante mamario, linfoma T hepatoesplénico y leucemia de linfocitos grandes granulares) representaron individualmente menos del 5% del total (Gráfico 5).

El 60% de nuestros pacientes presentó estadios avanzados al debut de la enfermedad con compromiso extranodal (exceptuando médula ósea) en el 55% y compromiso de médula ósea en el 25%. En el 92% de los

Gráfico 1. Distribución de casos reportados en el TCP 2.0 según región geográfica.

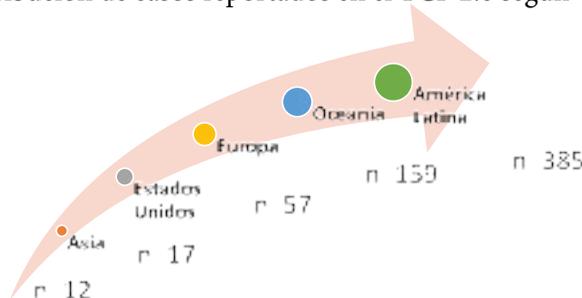


Gráfico 2. Prevalencia de los subtipos de LNH T/NK en el mundo según análisis interino del TCP 2.0.

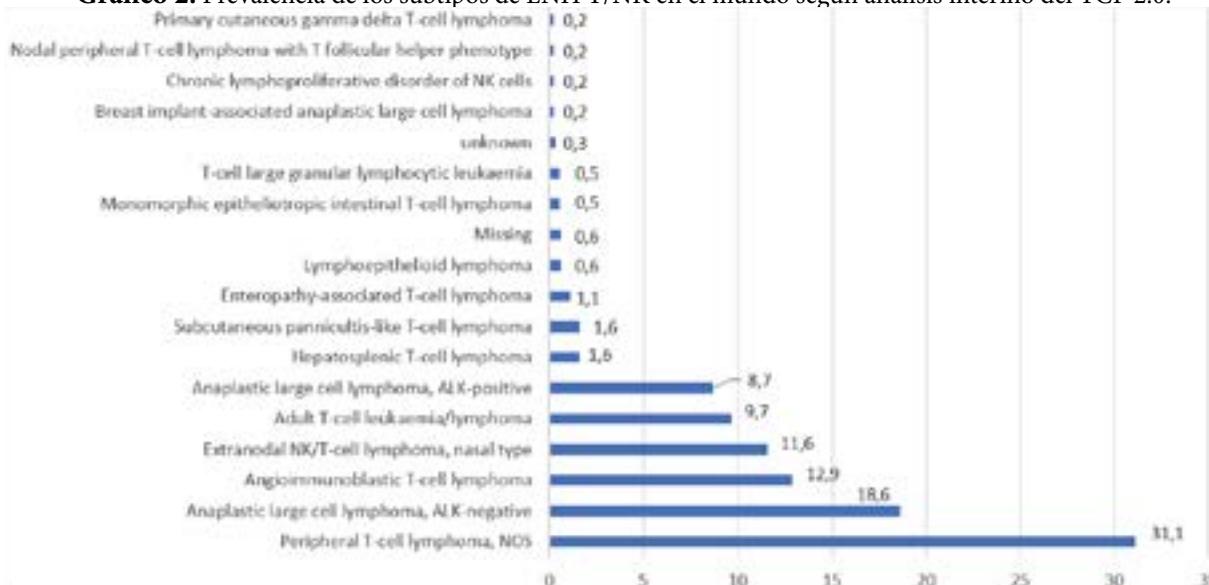


Gráfico 3. Distribución de los subtipos de linfomas T/NK según cada continente.

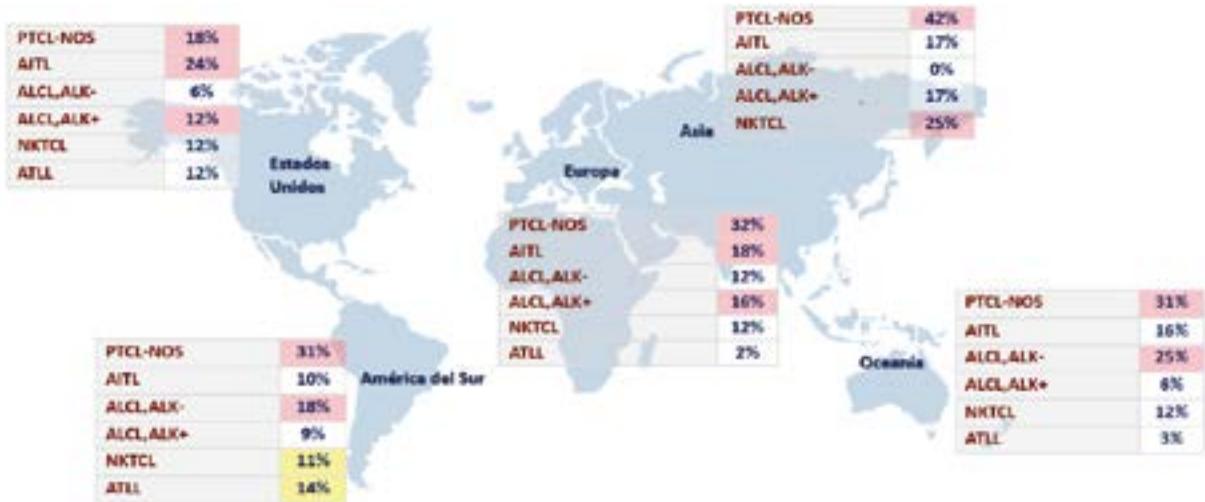


Gráfico 4. Centros activos en Argentina.

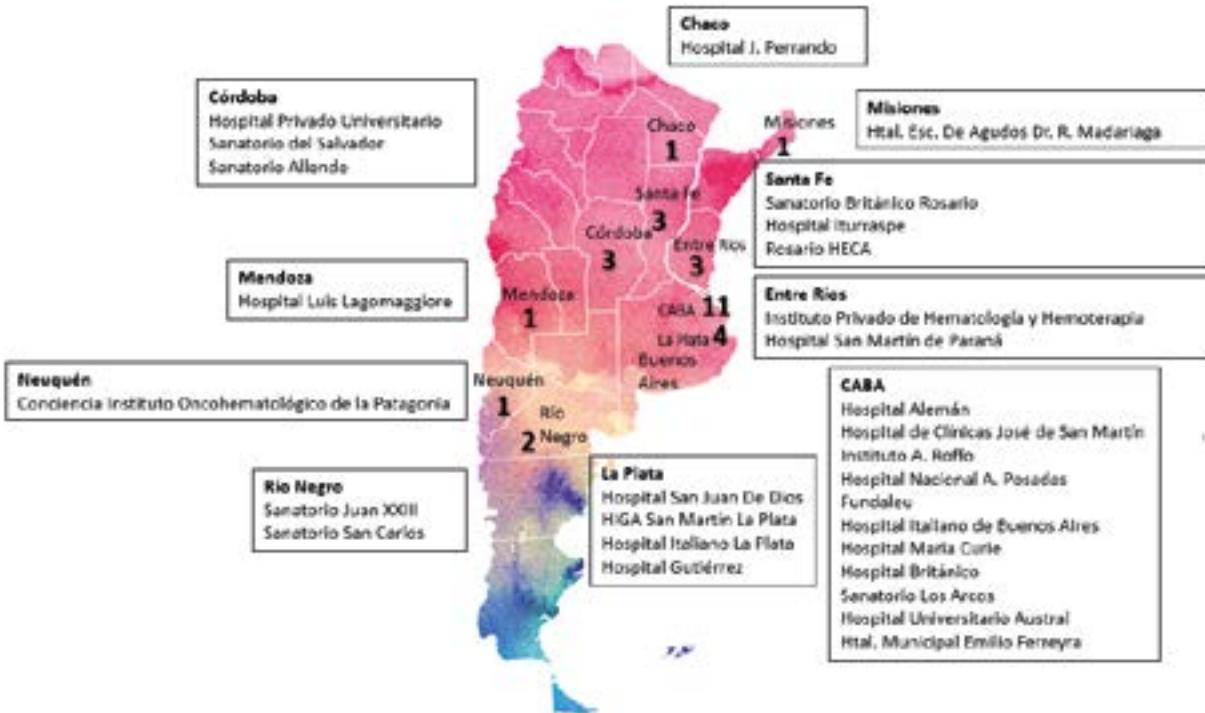
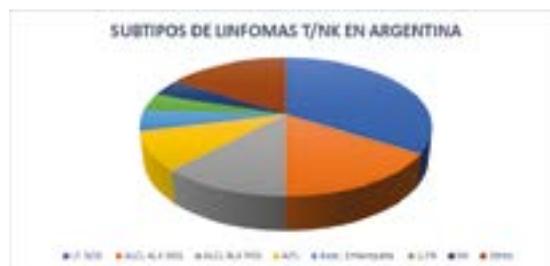


Gráfico 5. Distribución de los subtipos de linfomas T/NK en Argentina.



casos se indicó tratamiento con quimioterapia, de los cuales el 80% contenía antraciclínicos, y solamente 2 pacientes recibieron radioterapia. El 15% se consolidó con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TACPH). Con las estrategias antes mencionadas el 48% alcanzó remisión completa, 22% remisión

parcial, 20% enfermedad progresiva y 10% se informó como respuesta indeterminada (Tablas 1 y 2). Con un corto tiempo de seguimiento a la fecha (mediana de 8.2 meses) la mediana de sobrevida global en la curva de Kaplan Meier no ha sido alcanzada (Gráfico 6).

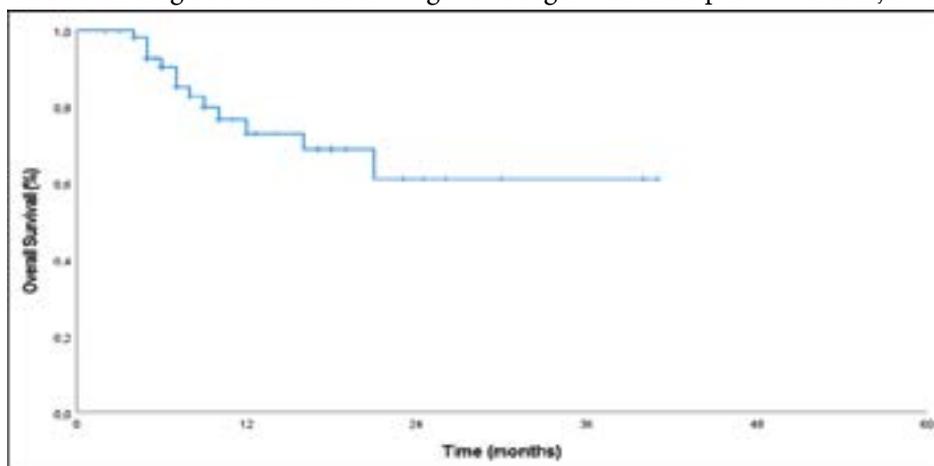
Tabla 1. Principales características clínicas de los pacientes con linfomas T/NK en Argentina

Parámetros	N	%
Estadio III/IV	46	60
ECOG/PS > 2	2	2.6
Compromiso EN	41	54
Compromiso MO	19	25
Síntomas B	58	76
LDH > LSN	55	72
Hb < 12 g/dL	19	25
Plaquetas < 150.000/mm3	10	13

Tabla 2. Tratamientos y respuestas en Argentina.

Tratamiento	N	%
Quimioterapia convencional	70	92 (80% con antraciclinas)
Radioterapia	2	2.6
Consolidación con TACPH (N 71)	11	15.5%
Respuesta (N=69)		
• Completa	33	48
• Parcial	15	22
• Enfermedad progresiva	14	20
• Indeterminada	7	10
Estado (N=60)		
• Vivo	44	74
• Muerto	15	25
• Pérdida de seguimiento	1	1

Gráfico 6. Sobrevida global estimada en Argentina según los datos preliminares a junio de 2021.



Discusión

Se observan variaciones en la frecuencia de los distintos subtipos según el área geográfica, especialmente entre América Latina y Europa. El subtipo más frecuente en todas las regiones del mundo fue el LNHTP NOS.

En Argentina la prevalencia de los distintos subtipos de linfomas T/NK es similar a la descripta en estudios europeos y norteamericanos. En nuestro país la mayoría de los pacientes fue tratado con esquemas de quimioterapia con antraciclínicos (al momento del análisis no contamos con información con respecto al uso de brentuximab vedotin) y la minoría recibió radioterapia y consolidación con TAPH. Aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzó RC y la SG proyectada a 24 meses es del 61%.

A fin de generar una revisión de los diagnósticos realizados se creó una base de datos internacional

con base en Miami a donde se envían imágenes escaneadas del vidrio de anatomía patológica. Para esto se solicita a los patólogos el préstamo temporal de los vidrios y se generó un arreglo con un centro de escaneo en Buenos Aires. La Argentina ha comenzado a intervenir en dicho proceso.

Además, el TCP 2.0 aspira a futuro recolectar muestras de sangre al diagnóstico (biopsia líquida), final de tratamiento y seguimiento, y llevar a cabo una revisión centralizada del PET/TC (estadificación y fin de tratamiento).

Resulta importante continuar con el registro de estos pacientes para contribuir al mejor entendimiento y al avance de métodos diagnósticos y terapéuticos de los LNH-T. En el año 2022 el TCP 2.0 tiene como objetivos continuar con dicho registro aumentando la cantidad de centros activos como así también el número de países participantes.

Conflictos de interés: Arriola J declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y por parte de Takeda, Sanofi, Janssen y Raffo por concepto de asesoría / consultoría. Mahuad C declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Raffo, Roche, Abbvie, AstraZeneca y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas. Cugliari MS declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen, Roche, Genzyme, Sandoz, Takeda y AstraZeneca por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Fiad L declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Roche por concepto de actividades educativas. Alfonso G declara haber recibido honorarios por parte de Raffo y Novartis por concepto de asesoría / consultoría. Márquez M declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Servier, Abbvie, y Takeda por concepto de asesorías y por parte de Janssen y Takeda por concepto de actividad educativa. Narbaitz M declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Pavlovsky A declara haber recibido honorarios para un miembro de su equipo quien trabaja para el registro del T-Cell Project colaborando con los centros participantes en el cargado de datos. Trucco J declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca, Raffo y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Vijnovich Barón A declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA y col. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20):2375-2390.
2. Adams SV, Newcomb PA, Shustov AR. Racial patterns of peripheral T-Cell Lymphomas incidence and survival in the United States. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):963-971.
3. Vose JM. Peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(5):997-1005.
4. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-30.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.