



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA

**FACTORES DE RIESGO PREDICTORES DE RECAÍDA
EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, EN PACIENTES
CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA MENDOZA TORRES

**DRA. ANA FLORENCIA RAMÍREZ IBARGUËN
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen
Presidente de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirectora de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Alejandra Mendoza Torres
Médico Residente de Tercer Grado Hematología
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

INDICE

I. Introducción	4
II. Marco teórico	6
III. Planteamiento del problema.....	14
IV. Justificación	15
V. Objetivos	16
VI. Metodología de la investigación.....	17
Diseño del estudio.....	17
Población de estudio.....	17
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión	17
Criterios de eliminación	17
Material y métodos.....	18
Técnica y procedimiento	18
Consideraciones éticas	20
Definición y operacionalización de las variables.....	20
Variables independientes	20
Variables dependientes	21
Variables universales.....	21
Operacionalización de variables.....	21
VII. Análisis estadístico	25
VIII. Resultados	26
IX. Discusión	35
X. Conclusión	38
XI. Bibliografía.....	39

Factores de riesgo predictores de recaída en sistema nervioso central, en pacientes con linfoma difuso de células grandes B

I. Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es un linfoma de proliferación difusa de células neoplásicas B maduras, de mediano a gran tamaño. El LDCGB es el subtipo histológico más común de los linfomas no Hodgkin, representando hasta el 31% de todos los casos a nivel internacional.¹

La gran mayoría son clasificados según la OMS 2017 como “NOS”, donde no se puede atribuir una variante morfológica, molecular o biológica. Los LDCGB NOS se subdividen por su origen histológico en centrogerminal y no centrogerminal, logrando identificarlos de acuerdo a su patrón de expresión por inmunohistoquímica. Los linfomas de origen centrogerminal representan el 50% de los casos y se asocian a ganancia de 12q12. Los linfomas de origen no centrogerminal representan el 30 a 40% de los casos y se asocian con frecuencia a trisomía 3 y amplificación de 18q21 y pérdidas de 6q21-q22.²

En Estados Unidos la incidencia de LDCGB es de 7 casos por cada 100,000 habitantes por año. La mediana de edad de presentación es la séptima década de la vida, sin embargo también se puede presentar en niños y adultos jóvenes. Existe una discreta tendencia de afección al género masculino. De manera global no hay diferencias en cuanto a grupo étnico o grupo racial. En México existen pocas publicaciones de la epidemiología de los linfomas en adultos y en niños. En 2012 se reportaron 4316 casos nuevos de linfoma no Hodgkin, con una mortalidad de 3.2%.³

No se ha identificado un factor de riesgo. En la minoría de los casos se ha visto asociación con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infección por VIH, antecedente de trasplante, uso de agentes inmunosupresores, entre otras.

El LDCGB es curable en poco más de la mitad de los casos con la terapia actual estándar (R-CHOP), principalmente en aquellos que logran remisión con la primera línea de tratamiento.

El índice pronóstico internacional (IPI) es una herramienta clínica que permite determinar la probabilidad de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con LDCGB al momento del diagnóstico considerando la etapa clínica de acuerdo a la de Ann Arbor, la afección a sitios extraganglionares, los niveles en sangre de DHL, el estado funcional (ECOG) y la edad del paciente.⁴

El LDCGB es un linfoma agresivo, pese a el tratamiento actual, la supervivencia global a 5 años se encuentra entre el 50 a 70%. Aproximadamente un 30 a 40% de los pacientes experimentarán recaída o enfermedad refractaria. La recaída es definida por la aparición de actividad tumoral después de una respuesta completa. Los pacientes con recaída o refractariedad tiene disminuida su probabilidad de supervivencia. En el estudio CORAL, llevado a cabo en pacientes en recaída que se sometieron a tratamiento de segunda línea, se observó a una supervivencia global a 3 años de 49%. Con una mediana de seguimiento de 27 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue de 31%.⁵

Además del gran impacto en cuestión de morbimortalidad, esto representa altos gastos a nivel hospitalario; en términos de costos hospitalarios, tratar un paciente con LDCGB en recaída tiene un gasto aproximado de 6,998 dólares por paciente al mes comparado con un paciente sin recaída con un gasto aproximado de 3,314 dólares, incluyendo servicios de urgencia, hospitalización, costos de farmacia, entre otros.⁶

Se sabe que hasta 50% de los pacientes presentarán recaída a lo largo de su evolución y de un 4 a 12% serán a nivel de sistema nervioso central (SNC). Por todo lo anterior es importante identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de recaída con el fin de optimizar el tratamiento de primera línea y evitar las complicaciones asociadas a la propia enfermedad y el tratamiento.

II. Marco teórico

En la era de la inmunoterapia más del 50% de los pacientes con LDCGB de novo son curados con terapia combinada con rituximab y ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. Dependiendo del número de factores adversos del IPI de 20 a 50% de los pacientes serán refractarios o presentarán recaída.

De particular interés es la recaída a sistema nervioso central debido a la alta tasa de complicaciones asociadas a dicha afección además del impacto a nivel de morbimortalidad en estos pacientes. De acuerdo a la literatura, existe un riesgo del 5% a 7% de recaída a sistema nervioso central. La mitad de estas recaídas son aisladas a sistema nervioso central (enfermedad parenquimatosa principalmente) mientras el resto son el contexto de enfermedad sistémica progresiva.⁷

Una vez documentada la progresión, aun siendo sistémica o con predominio nodal siempre es importante interrogar síntomas indicativos de actividad tumoral a nivel de sistema nervioso central y en caso de ser positivos es importante realizar imagen de sistema nervioso, dentro de los cuales la resonancia magnética contrastada tiene una sensibilidad de 71% comparada con la tomografía computarizada donde solo es de 36%. Uno de los hallazgos típicos va ser el reforzamiento a la aplicación del medio de contraste en leptomeninges, nervios craneales o región periventricular. Por otro lado es importante realizar una punción lumbar para análisis citológico y de citometría de flujo. Muchos estudios han demostrado la utilidad de la citometría de flujo con 8 colores demostrando sensibilidad del 3 a 20% comparado con la citología convencional.

Generalmente la progresión a sistema nervioso central es temprana, cercano al tiempo de la primera inducción. Cuando la recaída se presenta el pronóstico es sombrío, con una disminución importante en la supervivencia global, en casos avanzados hasta 6 meses.⁸

Muchos investigadores han intentado definir los factores de riesgo de recaída de LDCGB a sistema nervioso central, sin embargo las limitaciones metodológicas de los estudios para definir el alto riesgo con sensibilidad y especificidad han sido un reto. Gran parte de la información actual es derivada de análisis retrospectivos en los cuales el tratamiento sistémico y uso de profilaxis ha sido heterogénea.⁹

En el estudio RICOVER-60, a los pacientes mayores de 60 años, se les aleatorizó para recibir R-CHOP o CHOP. La profilaxis intratecal con metotrexate durante la quimioterapia fue mandatoria en aquellos pacientes con infiltración a médula ósea, testículo, cabeza y cuello. En el análisis post hoc multivariado, los niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), involucro de más de un sitio extranodal y un estado funcional por ECOG mayor a 1 fueron catalogados como factores de riesgo para recaída a sistema nervioso central cuando recibieron R-CHOP.¹⁰

En otras series se ha reportado como factor de riesgo niveles elevados de DHL, involucro de múltiples sitios extranodales, tales como los senos paranasales, mama, testículo, médula ósea, riñón, órbita y espacio epidural.¹¹

El grupo de estudio alemán de linfomas no Hodgkin (DSHNHL) propone la siguiente clasificación para estratificar el riesgo de recaída en sistema nervioso central, edad mayor a 60 años, DHL elevada, ECOG mayor a 1, estadio clínico III o IV, involucro más de un sitio extranodal o involucro renal y/o suprarrenal. Con 0 o 1 punto, se trata de riesgo bajo, de 2 a 3 puntos riesgo intermedio y de alto riesgo aquellos con 4 a 6 puntos¹². En este modelo de riesgo 87% de los pacientes fueron encasillados en riesgo bajo e intermedio con tasa estimada de recaída a SNC a 2 años de 0.6 a 3.4%. A diferencia de aquellos de alto riesgo con 10.3% de riesgo de recaída a SNC a 2 años. En este último grupo se propone uso de dosis altas de metotrexate intravenoso como tratamiento profiláctico.¹³

El modelo pronóstico de DSHNHL fue validado en otra cohorte independiente tratada con R-CHOP en la agencia de cáncer de la Columbia Británica (BCCA). Se analizaron 1597 pacientes que recibieron R-CHOP y se hizo un seguimiento a 4.2 años. Aplicando el modelo de 6 factores, se encuentran 3 grupos muy similares de

riesgo, riesgo bajo 0 o 1 factor de riesgo con 0.8% de riesgo de recaída, riesgo intermedio, con 2 o 3 factores con 3.9% de riesgo de recaída y riesgo alto aquellos con 4 a 6 factores con un riesgo de recaída de 12% a SNC.¹⁴

Figura 1. Modelo de riesgo para recaída a SNC del grupo DSHNHL y grupo BCCA.

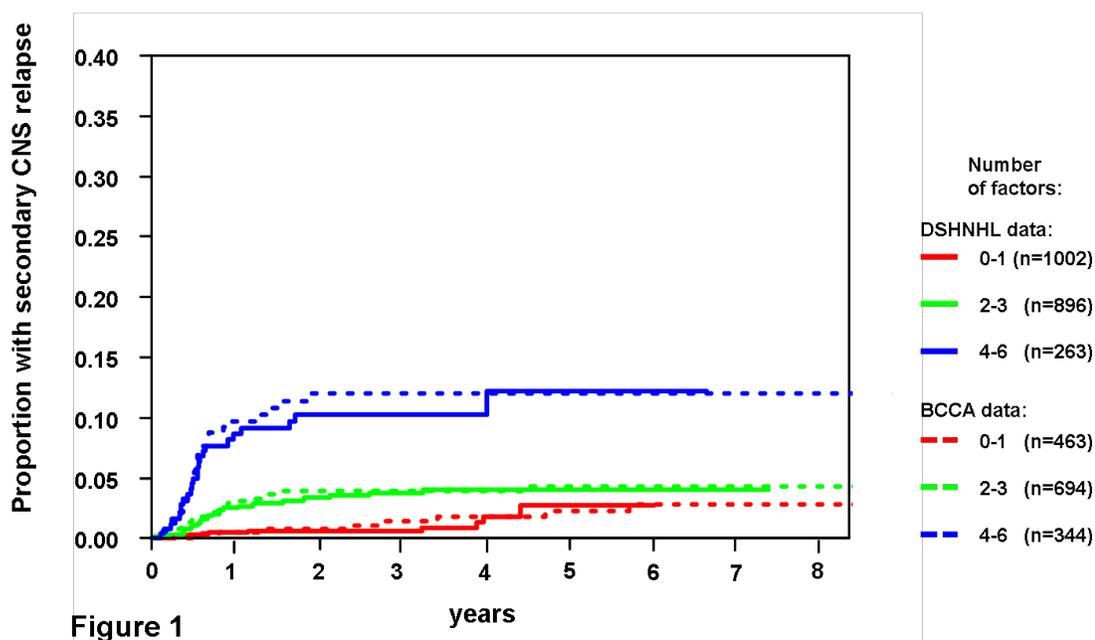


Figure 1

Otros factores de riesgo han sido estudiados, entre ellos los macrófagos, que son un componente importante del microambiente tumoral y la respuesta inmune a la neoplasia. Recientemente se ha encontrado que la monocitosis, se asocia a pobre pronóstico en pacientes con linfoma.¹⁵ Nitta y colaboradores encontraron en un análisis retrospectivo de 550 pacientes con LDCGB, la asociación entre monocitosis en sangre periférica ($0.5 \times 10^9 /L$ o más) y recaída a sistema nervioso central con un impacto deletéreo en la supervivencia libre de recaída (78.4% vs 67.4% a 5 años; $P=0.0019$).¹⁶

Los macrófagos asociados a tumor y los monocitos pueden favorecer la progresión de cáncer promoviendo proliferación celular y angiogénesis. Se ha reportado aumento de monocitos sin expresión de HLA en LDCGB con comportamiento clínico más agresivo. Estos monocitos periféricos suprimen la inmunidad inhibiendo la habilidad del interferón y alterando la capacidad de diferenciación de las células dendríticas.¹⁷ No obstante, son necesario un mayor número de estudios prospectivos para determinar su verdadero impacto,

Otro factor relacionado es la infección por virus de inmunodeficiencia humana. En algunas series se sugiere que es común el involucro a SNC en los pacientes con linfoma asociado a VIH. Sin embargo en estudios prospectivos con R- quimioterapia para los LDCGB asociados a VIH no se ha podido establecer con exactitud la tasa de recaída a SNC. Sin embargo, es interesante que el 20% de los pacientes con LDCGB asociado a VIH tienen la translocación MYC y tienen morfología inmunoblástica, ambos factores asociados a recaída a SNC en pacientes con LDCGB no asociado a VIH.¹⁸

Los linfomas con rupturas en el cromosoma 8q24 (MYC), en combinación con otros puntos de ruptura, como t(14:18)(q32,q21) involucrando BCL2 son clasificados como doble hit, entidades clínicamente agresivas. La prevalencia de los linfomas doble hit se estima de 5 a 16% con ayuda de técnicas de FISH. Se observó en algunos estudios retrospectivos que hasta el 4 a 7 % de los pacientes tenían involucro a SNC al momento del diagnóstico. En el MD Anderson, en trabajos retrospectivos se encontró una incidencia de recaída a SNC de 13% y el uso de tratamiento intratecal con metotrexate disminuyó de un 15 a un 5% la incidencia a tres años de recaída a SNC.¹⁹

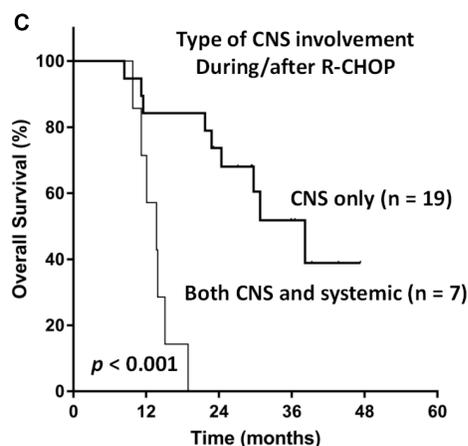
Más de un tercio de los pacientes con LDCGB coexpresan proteínas MYC/BCL2 por inmunohistoquímica. Recientes datos sugieren que estos pacientes están en riesgo incrementado de progresión a SNC. Savage y colaboradores estudiaron a 447 pacientes con LDCGB, 131 (29%) expresaron MYC/BCL2, factor independiente predictivo de recaída a SNC a 2 años, de un 9.4% a 2.4% con una p=0.001. Combinando la coexpresión con el IPI facilitaba la identificación de

grupos de más alto riesgo a 2 años, IPI de 2 a 3 de 12.6% e IPI 4 a 5 hasta un 17.2%. Este hallazgo requiere validación en cohortes independientes.²⁰

Algunas series mencionan que el involucro a médula ósea es un factor de riesgo para SNC sin embargo, el impacto a largo plazo no ha sido aclarado en los pacientes con LDCGB. Este hallazgo ha sido más concluyente en aquellas cohortes donde los pacientes fueron tratados sin uso de rituximab.²¹

Los pacientes que presentan recaída aislada a SNC muestran supervivencia global superior comparada con aquellos que a la vez presentan recaída sistémica, con una supervivencia global de 38.2 meses comparada con 13.7 meses respectivamente ($P < 0.001$). Sin embargo se ha observado que la mayoría de los pacientes con recaída aislada a SNC eventualmente morirán de progresión a SNC o sistémica, además de complicaciones infecciosas asociadas a tratamiento.²²

Figura 2. Supervivencia global de pacientes con recaída aislada a SNC vs recaída sistémica²²



Con base en la morbilidad asociada a recaída a SNC, se han establecido estrategias terapéuticas con el fin de disminuir el riesgo de recaída a dicho sitio, sin embargo, hasta la actualidad ninguna de ellas ha logrado ser completamente efectiva. No existe un consenso actual en cuanto a que grupo de pacientes deben de recibir profilaxis para SNC principalmente por que no se ha visto una efectividad clara en la era de la quimioinmunoterapia.⁹

Bernstein y colaboradores reportaron en el estudio SWOG8516, 899 pacientes con linfoma agresivo, aleatorizados para recibir una de 4 opciones de tratamiento con quimioterapia, dos de ellos incluían tratamiento intratecal con metotrexate. La tasa de recaída global fue de 2.8% y no hubo diferencia en los esquemas que contenían terapia intratecal.²³

Boheme y colaboradores observaron que en el estudio RICOVER-60, se recomendó uso de metotrexate intratecal cuando había involucro a médula ósea, testículos, senos paranasales, órbita, cavidad oral, lengua y glándulas salivales, sin embargo hasta el 43% de los pacientes no recibieron la profilaxis. No se apreció reducción significativa en la tasa de recaída en los pacientes que recibieron quimioterapia intratecal.²⁴

Existen diversas explicaciones de la eficacia subóptima de la terapia intratecal aislada, principalmente la pobre penetración de la quimioterapia intratecal al parénquima cerebral, tomando en cuenta que la mayoría de las recaídas son en parénquima o en meninges y parénquima²⁵. En diversas revisiones se ha demostrado que la mayoría de las recaídas son a nivel de parénquima cerebral. A continuación se muestra la distribución de recaídas a nivel de SNC²⁶.

Tabla 1. Distribución de recaídas a SNC en pacientes con LDCGB

Autor	Número de recaídas	Recaída a parénquima cerebral(%)	Recaída exclusiva a leptomeninges(%)
Hollender et al. (2002)	106	≥20.8	≥69.8
Tilly et al (2003)	35	40	60
Boehme et al (2007)	37	≥67.6	≥21.6
Bernstein et al (2009)	25	≥20	≥56
Boehme et al (2009)	58	74.1	25.9
Shimazu et al (2009)	42	76.2	23.8
Villa et al (2009)	31	71	29

Se ha observado que el metotrexate intravenoso a dosis altas o intermedias tiene mejor distribución en el neuroeje que la administración intratecal. También se ha observado que las infusiones continuas resultan en mejores resultados que las dosis administradas como bolos.²³

Cheah y colaboradores en un análisis retrospectivo en pacientes con LDCGB con alto riesgo de recaída (definido por la presencia de múltiples sitios extranodales, DHL elevada, síntomas B o involucro de sitios anatómicos específicos). Se compararon tres estrategias de tratamiento, el grupo 1 con R-CHOP+ terapia intratecal con metotrexate, el grupo 2 con R-CHOP+ terapia intratecal con metotrexate+ 2 ciclos de dosis altas de metotrexate ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) y el grupo 3 tratamiento con terapia que contenga agentes antimetabolito como Hyper-CVAD o CODOXM/IV AC con tratamiento intravenoso e intratecal con metotrexate.

Se identificaron 217 pacientes, con una media de seguimiento de 3.4 años, 23 pacientes presentaron recaída a SNC, 12 pacientes en el grupo 1 (18.4%), 10 pacientes (6.9%) en el grupo 2 y 1 paciente en el grupo 3 (2.3%), con una p=

0.009, como conclusión los autores mencionan beneficio al añadir citarabina y metotrexate intravenosa en estos pacientes, sin embargo, por tratarse de estudios retrospectivos esto debe de tomarse con reserva.²⁶

Por lo tanto las guías actuales de tratamiento recomiendan tratamiento sistémico de profilaxis con metotrexate a dosis altas, en pacientes con involucro a testículo principalmente. La quimioterapia sistémica ofrece una buena distribución en el neuroeje, evita la administración intratecal o la necesidad de colocación de reservorio ventricular, sin embargo con riesgo a toxicidad medular, renal y hepática principalmente.²⁷

En pacientes con recaída a SNC, se recomienda como tratamiento dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos para evitar enfermedad recurrente. Es importante considerar esquemas a base de metotrexate para llevar a segunda remisión y posteriormente usar esquemas de acondicionamiento basados en carmustina o tiotepa.²⁸

En pacientes que recaen en menos de 6 meses o que presentaron resistencia a metotrexate no son candidatos para tratamiento de consolidación con trasplante.²⁹

En estudios prospectivos fase II, dosis altas de metotrexate, ifosfamida, dexametasona y quimioterapia intratecal con citarabina liposomal seguidas de un acondicionamiento con citarabina, tiotepa y quimioterapia intratecal con citarabina liposomal. Los tratamientos de rescate en segunda recaída incluyen tiotepa y etopósido con tasas de respuesta completa del 50% a dos años y una supervivencia global a dos años de 68% posterior al trasplante.³⁰

III. Planteamiento del problema

De acuerdo a la literatura la tasa de recaída a SNC va del 4 hasta el 12%. Se ha observado en diversos análisis un impacto directo sobre la supervivencia global. Tomita y colaboradores, en un análisis de 1221 pacientes, encontraron una tasa de recaída a SNC de 6.7 %, con una supervivencia global a 2 años después de la recaída de 27.1% y una mediana de supervivencia de 6.1 meses³¹, a diferencia de los pacientes con recaída sistémica sin involucro de SNC donde se aprecia una supervivencia global a 3 años de 49%.

Debido a la reducción significativa en la supervivencia global y a la alta tasa de complicaciones asociadas a la recaída a SNC es importante lograr identificar a aquellos pacientes en riesgo. Existen diversos factores de riesgo identificados para recaída, sin embargo aún no validados en diferentes poblaciones, incluso algunos no disponibles en la práctica clínica. Actualmente el modelo de estratificación más aceptado y validado para predecir el riesgo de recaída de LDCGB a SNC es la escala propuesta por las guías de la NCCN, que involucra la medición del IPI y el involucro a nivel renal y suprarrenal. Sin embargo no considera otros factores ya descritos en la literatura como la afección de otros sitios extranodales distintos a riñón, factores biológicos como la presencia de alteraciones por FISH como MYC, la infección por VIH, entre otros, por lo tanto aquellos pacientes que si presentan dichos factores pudieran encontrarse mal estratificados y no brindarles el beneficio de ciertas terapias profilácticas para reducir el riesgo de recaída.

Al establecerse factores de riesgo claros aplicables para cierta población, se puede establecer estrategias terapéuticas profilácticas para evitar este mal pronóstico que se les confiere a los pacientes con recaída a SNC. Además de reducir costos hospitalarios, evitar uso de esquemas quimioterapia de mayor intensidad, disminuir las complicaciones asociadas a tratamiento

IV. Justificación

El LDCGB es el linfoma más común en nuestro medio, representando hasta el 31% de todos los casos de LNH diagnosticados. En el Instituto Nacional de Cancerología, por año se presentan aproximadamente 150 casos nuevos, con gran variabilidad en sus características clínicas. Por desgracia gran número de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad por retraso en búsqueda de la atención médica y acceso a métodos diagnósticos certeros.

En el Instituto Nacional de Cancerología no se tiene un dato establecido que defina la incidencia real de recaída a SNC, por lo que hace difícil en la práctica clínica establecer un algoritmo estandarizado para identificar aquellos pacientes de alto riesgo de recaída así como en quienes implementar estrategias profilácticas. Por otro lado debido a que existen amplia información en la literatura con respecto a múltiples factores de riesgo en diversas cohortes internacionales, no se sabe en realidad que factores están francamente a recaída en SNC dentro de nuestra población.

Conocer la incidencia y los factores de riesgo de recaída a SNC en nuestra población permitirá definir de manera objetiva y útil un algoritmo diagnóstico y terapéutico para aquellos pacientes con alto riesgo de recaída, todo con el fin de evitar un impacto deletéreo en la supervivencia y periodo libre de enfermedad a largo plazo. Dicha estrategia debe incluir métodos con adecuada sensibilidad y especificidad diagnóstica, como la citometría de flujo y la resonancia magnética, además algoritmos de tratamiento profilácticos.

V. Objetivos

Objetivo general

- Determinar los factores de riesgo predictores de recaída y/o progresión en sistema nervioso central en pacientes con linfoma difuso de células grandes B.

Objetivos específicos

- Identificar la prevalencia de recaída y/o progresión a sistema nervioso central en pacientes con linfoma difuso de células grandes B.
- Identificar los factores de riesgo predictores de recaída y/o progresión en sistema nervioso central, en linfoma difuso de células grandes B.
- Evaluar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con recaída y/o progresión en sistema nervioso central, en linfoma difuso de células grandes B.

VI. Metodología de la investigación

Diseño del estudio

- Retrospectivo, transversal y descriptivo.

Población de estudio

- Pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B que acudieron al servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología de marzo de 2011 a septiembre de 2016.

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico de Linfoma difuso de células grandes B tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no concluyeron primera línea de tratamiento.
- Pacientes con otras patologías hematológicas.
- Diagnóstico de linfoma secundario a otra neoplasia.

Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente clínico con información incompleta.

Material y métodos

Se realizó una revisión del expediente clínico de pacientes con LDCGB a cargo del servicio de Hematología en Instituto Nacional de Cancerología de 1 marzo de 2011 a 31 de diciembre de 2016.

Se capturaron las variables sociodemográficas de los casos.

Las variables referentes a la enfermedad fueron la fecha de diagnóstico histopatológico y los siguientes parámetros de laboratorio, todos ellos considerados al momento del diagnóstico, biometría hemática, dentro de esta se incluyó hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y monocitos, albúmina sérica, ELISA para VIH, beta 2 microglobulina sérica. Otras variables a considerar fueron el origen celular, índice pronóstico internacional (IPI), la presencia de enfermedad voluminosa, tipo de tratamiento, quimioterapia, uso de radioterapia. También se capturó el tipo de respuesta posterior a tratamiento de primera línea y fecha de última visita. En caso de presentar recaída, se capturó el sitio de recaída, si se otorgó tratamiento de segunda línea y/o consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, respuesta alcanzada con la segunda línea y en caso de fallecimiento la causa del mismo.

Técnica y procedimiento

Se consideró para el diagnóstico de LDCGB, material proveniente de biopsia excisional de ganglio linfático en la mayoría de los casos, excepto en aquellos donde la biopsia se realizó por trucut por la inaccesibilidad al sitio anatómico de enfermedad. Se utilizó inmunohistoquímica con los siguientes marcadores: CD10, CD20, BCL2, BCL6 y MUM1, para categorizar el origen celular.

El tratamiento se eligió de acuerdo a las recomendaciones internacionales de linfoma no Hodgkin, con rituximab y quimioterapia con antracíclico como CHOP, en la gran mayoría de los casos, a consideración del clínico en algunos casos se retiró el antracíclico por mal estado funcional.

Aquellos pacientes con enfermedades voluminosas recibieron radioterapia a campo afectado como consolidación. La respuesta a tratamiento fue valorada al fin de tratamiento con tomografía por emisión de positrones y tomografía computada PET-CT o TAC al fin de quimioterapia y radioterapia en un lapso de 8 a 12 semanas de haber concluido tratamiento. Y fue valorado de acuerdo a la ausencia de enfermedad tumoral visible y/o metabólicamente activa, como respuesta completa, aquellos con enfermedad que disminuyó más del 50% una respuesta parcial. En aquellos pacientes en los cuales la actividad tumoral se mantuvo entre 25% y 50% el tamaño original con enfermedad estable y cuando se evidenció crecimiento de la lesión original o aparición de nuevas lesiones tumorales donde previamente no se habían documentado enfermedad, se llamó progresión.

La recaída se definió con la presencia de datos clínicos de sospecha, síntomas B y aparición de nueva adenopatía palpable, con la presencia de imágenes sugestivas por técnicas de radiología como TAC y PET CT, corroborado por diagnóstico histopatológico en la mayoría de los casos. La elección de quimioterapia de segunda línea fue con base a las recomendaciones de las guías internacionales de linfoma no Hodgkin. La respuesta fue valorada entre la 4ª y 6ª quimioterapia, con estudio de PET CT y/o tomografía corporal, en ausencia de enfermedad metabólica o tumoral fue catalogado como respuesta completa, aquellos con enfermedad que disminuyó más del 50% una respuesta parcial, aquellos en los cuales la actividad tumoral se mantuvo entre 25% y 50% del tamaño original con enfermedad estable y cuando se evidenció mayor crecimiento de la lesión o aparición de nuevas lesiones tumorales donde previamente no se habían documentado se llamó progresión.

Con respecto a los pacientes que mostraron recaída en sistema nervioso central la sospecha fue clínica por la presencia de cefalea, deterioro del estado de alerta, crisis convulsivas o parálisis de nervios craneales. Confirmado por hallazgos en resonancia magnética y TAC de cráneo, ya sea por reforzamiento meníngeo o por aparición de tumoración en parénquima cerebral o médula espinal. Fue corroborado el diagnóstico por citología de líquido cefalorraquídeo. Una vez demostrada la recaída por métodos objetivos algunos pacientes recibieron radioterapia como tratamiento locorregional y/o quimioterapia sistema con penetrancia a sistema nervioso central, como dosis altas de metotrexate.

Consideraciones éticas

La investigación fue de tipo retrospectivo y descriptivo, por lo cual no representó ningún riesgo para la población estudiada. Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes durante todo el proceso del estudio.

Definición y operacionalización de las variables

Variables independientes

- Albúmina
- Índice pronóstico internacional
- ECOG
- DHL
- B2 microglobulina
- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- Linfocitos
- Monocitos
- Sitios extranodales
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Respuesta

Variables dependientes

- Recaída en sistema nervioso central en pacientes con linfoma difuso de células grandes B.

Variables universales

- Edad
- Género

Operacionalización de variables

Expediente: Número de expediente asignado al paciente en el INCan.

Escala de medición: numérico

Género: Género del paciente

Tipo de variable: Categórica nominal.

Edad: Edad en años al momento del diagnóstico .

Tipo de variable: numérica discreta.

Fecha de diagnóstico: día en el que se emitió el diagnóstico histopatológico

Etapas clínicas: según clasificación Ann Arbor, de acuerdo a los sitios ganglionares o extraganglionares afectados.

Tipo de variable: categórica nominal.

Índice pronóstico internacional (IPI): escala pronóstico para determinar supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma difuso de células grandes B, en la era de uso de rituximab. En pacientes menores de 60 años se uso IPI ajustado a la edad. Considera edad mayor de 60 años, afección de 2 o más sitios extranodales, DHL elevada, etapas clínicas III y IV, y ECOG de 2 o más. Cada variable otorga un punto y se categoriza en 4 grupos, de acuerdo al los puntos otorgados. Con 0 o 1 punto, riesgo bajo, 2 puntos grupo intermedio bajo, 3

puntos riesgo intermedio alto y 4 o más puntos riesgo alto. Ajustado a la edad en menores de 60 años, 1 punto, riesgo intermedio bajo, 2 puntos intermedio alto y 3 puntos o más riesgo alto.

Tipo de variable: categórica nominal.

Deshidrogenasa láctica: valor sérico de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico en UI/L.

Tipo de variable: categórica nominal.

Sitios extranodales: La afectación de cualquier area anatómica distinta a tejido linfoide.

Tipo de variable: categórica nominal.

Albúmina: Albúmina sérica medida en g/dL al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: cuantitativa continua y categórica nominal.

Hemoglobina: Hemoglobina en sangre medida en g/dL al momento del diagnóstico

Tipo de variable: cuantitativa continua y categórica nominal.

Plaquetas: plaquetas en sangre medidas en miles/mm³ al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: cuantitativa continua y categórica nominal.

Leucocitos: Leucocitos en sangre medidas en miles/mm³ al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: Cuantitativa continua y categórica nominal.

Neutrófilos: Neutrofilos en sangre medidas en miles/mm³ al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: Cuantitativa continua y categórica nominal.

Monocitos: Monocitos en sangre medidas en miles/mm³ al momento del

Tipo de variable: Cuantitativa continua y categórica nominal.

β2 microglobulina: β2 microglobulina medida en suero al diagnóstico en mg/L

Tipo de variable: Cuantitativa continua y categórica nominal.

Elisa para VIH: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas para detección de anticuerpos contra antígenos del VIH.

Tipo de variable: Categórica nominal

Enfermedad voluminosa: presencia de tumoración o conglomerado ganglionar mayor a 10 cm.

Tipo de variable: categórica nominal

Respuesta: La respuesta a tratamiento fue valorada al fin de tratamiento con tomografía por emisión de positrones y tomografía computada PET-CT o TAC al fin de quimioterapia y radioterapia en un lapso de 8 a 12 semanas de haber concluido tratamiento. Y fue valorado de acuerdo a la ausencia de enfermedad tumoral visible y/o metabólicamente activa, como respuesta completa, aquellos con enfermedad que disminuyó más del 50% una respuesta parcial. En aquellos pacientes en los cuales la actividad tumoral se mantuvo entre 25% y 50% el tamaño original con enfermedad estable y cuando se evidenció crecimiento de la lesión original o aparición de nuevas lesiones tumorales donde previamente no se habían documentado enfermedad, se llamó progresión.

Tipo de variable: categórica nominal

Quimioterapia: tratamiento otorgado al paciente.

Tipo de variable: categórica nominal

Radioterapia: recepción de radioterapia a sitios voluminosos.

Tipo de variable: categórica nominal

Rituximab: anticuerpo monoclonal anti CD20 como parte del tratamiento

Tipo de variable: categórica nominal

Recaída: la presencia de enfermedad ganglionar o extraganglionar confirmada por histopatología posterior a una respuesta completa.

Tipo de variable: categórica nominal

Segunda línea de tratamiento: tratamiento de quimioterapia después de una primera línea de tratamiento.

Tipo de variable: Categórica nominal

Respuesta a tratamiento de segunda línea: Se valoró por PET CT o tomografía.

Respuesta completa: Sin actividad metabólica. Desaparición de actividad tumoral antes documentada. Respuesta parcial: Disminución de más del 50% de la actividad tumoral. Enfermedad estable: Disminución de 25 a 50% de la actividad tumoral antes documentada. Progresión: aparición de nuevas lesiones tumorales. No valorada: no fue posible valorar respuesta.

Tipo de variable: Categórica nominal

Recaída a sistema nervioso central: actividad de linfoma difuso de células grandes B, posterior a una respuesta completa, a nivel de sistema nervioso central sin haber sido evidenciado en los estudios de diagnóstico inicial. Con presentación clínica con síntomas neurológicos como cefalea, deterioro del estado de alerta o parálisis de nervios craneales. Con imágenes sospechosas por estudios tales como resonancia magnética y tomografía axial computada y confirmado por citología de líquido cefalorraquídeo o biopsia.

Tipo de variable: Categórica nominal

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas autólogas.

Tipo de variable: Categórica nominal

Fecha de última visita: última valoración en el Instituto Nacional de Cancerología

Fecha de muerte: último seguimiento en pacientes que estaban con enfermedad activa o progresión franca o fecha de fallecimiento.

Causa de muerte: motivo directo que ocasionó el fallecimiento del paciente

Tipo de variable: Categórica nominal

VII. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados se realizó en el paquete SPSS versión 22 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.).

Se incluyeron en el estudio 442 pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B de novo que cumplían los criterios de inclusión. El análisis estadístico fue un análisis comparativo, con muestras independientes. Para las variables numéricas se utilizó la prueba t de student y las ordinales prueba de U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas prueba de chi cuadrada. En el análisis multivariado con regresión de Cox. La supervivencia global fue medida desde la fecha de diagnóstico y hasta la fecha de última visita/muerte. La supervivencia libre de progresión desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de progresión o recaída.. Las curvas de supervivencia se generaron por el método de Kaplan- Meier.

VIII. Resultados

Características generales de los pacientes

Nuestro universo de estudio fueron 676 pacientes, de los cuales se excluyeron 235 pacientes debido a que no concluyeron tratamiento de primera línea ya sea por pérdida en el seguimiento o por complicaciones propias del linfoma o asociadas al tratamiento. Se incluyeron 441 pacientes con LDCGB en el análisis. De estos 204 eran hombres (46.3%) y 237 eran mujeres (53.7%). La mediana de edad fue 57 años (rango de 20-92 años).

Trescientos cinco pacientes se encontraban en etapas avanzadas (III o IV). El involucro de 2 sitios extranodal se encontró en 48 pacientes (10.9%), 3 sitios extranodales 19 (4.3%) y 4 o más sitios en solo 8 casos (1.8%). Un total 28 (6.3%) tenían infiltración a médula ósea al diagnóstico. De ellos, 249 pacientes (56.5%) tuvieron la DHL elevada.

De la cohorte 153 pacientes correspondieron a un IPI intermedio alto (34.7%) y 100 pacientes a un IPI alto (22.7%). De los 441 pacientes 20 pacientes (4.7%) resultaron reactivos para VIH. Un total 228 pacientes (51.7%) eran de origen centrogerminal y 162 pacientes (36.7%) eran de origen no centrogerminal, 51 pacientes fueron de origen no determinado (11.6%). Tabla 2 descripción de población general.

Respuesta a tratamiento de primera línea

Cuatrocientos siete pacientes (92%) recibieron tratamiento con R-CHOP, 9 pacientes (2%) recibieron R-EPOCH, 20 pacientes (4.5%) recibieron tratamiento de quimioterapia sin antracíclico, y 5 pacientes (1.1%) recibieron otras terapias como RICE o dosis altas de metotrexate.

El 73.7% (325) lograron respuesta completa, 30 pacientes (6.8%) presentaron respuesta parcial, 2 pacientes (0.5%) enfermedad estable y 61 pacientes (13.8%) presentaron enfermedad progresiva. De toda la cohorte hubo 23 (5.2%) pacientes

en los cuales no fue valorable la respuesta a tratamiento de primera línea, principalmente secundario a que no se pudo realizar estudio de fin de tratamiento ya que sufrieron complicaciones asociadas a tratamiento o se perdieron en el seguimiento.

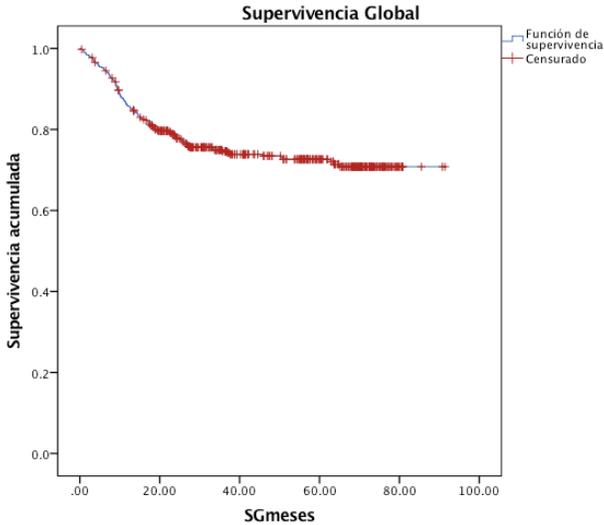
Supervivencia global y supervivencia libre de progresión

La mediana de seguimiento fue de 40.1 meses (rango 0.4-91.4 meses). Respecto a la supervivencia global a 5 años fue de 70% con una mediana que aún no ha sido alcanzada. La supervivencia libre de progresión a 5 años fue de 70%, la mediana aún no ha sido alcanzada. Gráfica 1 y 2.

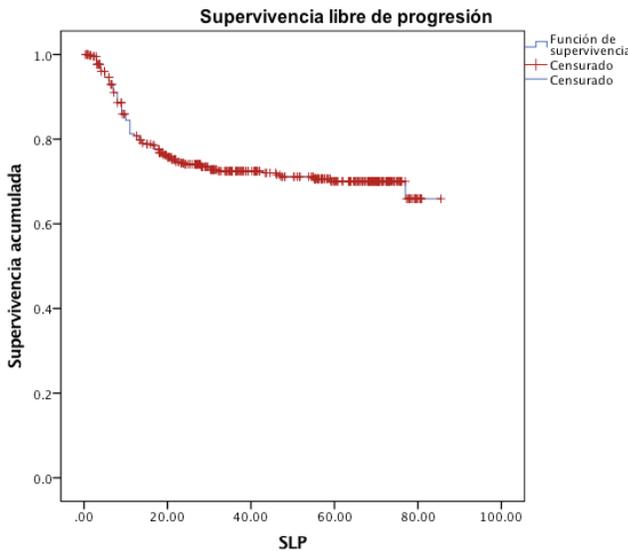
Tabla 2. Características de los 441 pacientes con LDCGB

Muestra	n=441
Edad Mediana (rango)	57(20-92)
Género Hombre (%) Mujer(%)	204 (46.3) 237 (53.7)
Estadio I II III IV	56(12.7) 80 (18.1) 120 (27.2) 185(42)
Enfermedad voluminosa No Si	232 (52.6) 209 (47.5)
Sitios extranodales Ninguno Uno Dos Tres Cuatro o más	195 (44.2) 168 (38.1) 48 (10.9) 19 (4.3) 8 (1.8)
Índice pronóstico internacional (IPI) Bajo Intermedio bajo Intermedio alto Alto	95(21.5) 93 (21.1) 153 (34.7) 100 (22.7)
Afección a médula ósea Si No	28 (6.3) 413 (93.7)
Deshidrogenasa láctica Normal Elevada	192 (43.5) 249 (56.5)
Albúmina (media 3.6) <3.5g/dl > o igual a 3.5	152(34.5) 289 (65.5)
Infección por VIH Positivo Negativo	20 (4.7) 403 (95.3)
Radioterapia Si No	265 (60.1) 176 (39.9)
Respuesta Completa Parcial Progresión Enfermedad estable No valorable	325 (73.7) 30 (6.8) 61 (13.8) 2 (0.5) 23 (5.2)
Estatus Vivo Muerto	337 (74.1) 114 (25.9)

Grafica 1. Supervivencia global en los 441 pacientes con LDCGB



Grafica 2. Supervivencia libre de progresión en los 441 pacientes con LDCGB



Recaída

De los 441 pacientes, hubo 117 pacientes que presentaron recaída (26.5%), de los cuales 18 pacientes fueron recaída a SNC (4.08%).

De los pacientes en recaída a SNC de 11, eran hombres (61.1%) y 7 mujeres (38,9%). A 15 pacientes (83.3%) se les ofreció tratamiento de segunda línea, 2 de ellos mostraron respuesta completa (11.1%), 2 respuesta parcial (11.1%) y 9 pacientes mostraron progresión de la enfermedad (50%). Ningún paciente fue llevado a trasplante. De los pacientes con recaída a SNC, 14 pacientes (77.8%) eran no reactivos para VIH y 4 pacientes eran reactivos (22.2%). Tabla 3. Recaídas y respuesta a tratamiento.

Respecto al número de sitios extranodales en los pacientes en recaída a SNC, 10 pacientes (55.6%) tenían afección de 1 sitio extranodal, 4 pacientes (22.2%) en 2 sitios extranodales y 3 pacientes (6.7%) en más de 4 sitios extranodales. Dentro de los sitios extranodales más comunes fueron cavidad nasal, riñón, mama y tejidos blandos. Se evidenció recaída como tumoración a nivel de parénquima cerebral en 14 casos (77.7%) y 4 casos (22%) de ellos fueron leptomeníngeos, uno de los casos leptomeníngeos además presentaba datos de actividad tumoral nodal. Un total de 13 pacientes con recaída a SNC, fallecieron a causa de la enfermedad al momento de la evaluación. Tabla 4 comparación de recaídas sistémicas con recaídas a SNC.

Tabla 3. Recaída y respuesta a tratamiento

Factor clínico	Pacientes con recaída Casos (%)	Recaída a SNC Casos (%)
Recaída/Progresión		
Si	117 (26.5)	18 (4.08)
No	313 (71)	
No valorable	11(2.5)	
Tratamiento de segunda línea		
Si	99(84.6)	15 (83.3)
No	18(15.3)	3 (16.7)
Respuesta a segunda línea		
Completa	31 (31.3)	2 (11.1)
Parcial	7 (7)	2(11.1)
Progresión	39 (39.3)	9 (50)
Enfermedad estable	3 (3)	0 (0)
No valorable	19 (19.19)	5 (0)
Trasplante		
Si	11(35.4)	0(0)
No	20 (64.5)	18 (0)
Causa de la muerte		
Relacionada a enfermedad	92 (80.7)	13(100)
Otro	22 (19.2)	0

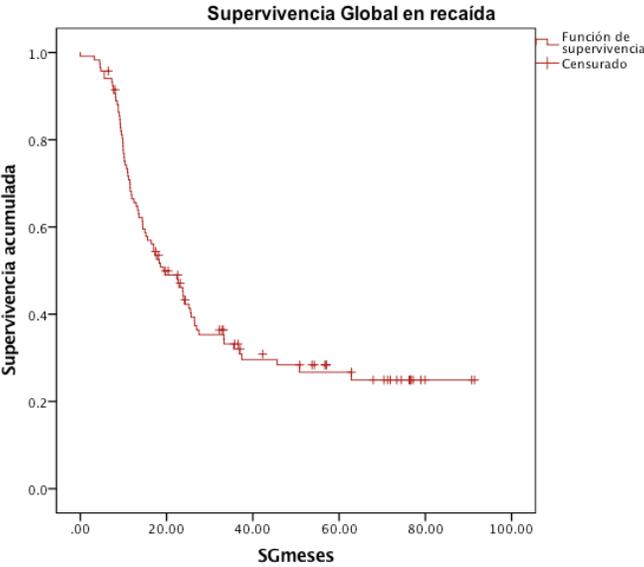
Supervivencia global en pacientes en recaída

La supervivencia global a 3 años en los 117 pacientes que recayeron o progresaron fue del 28% con una mediana de supervivencia de 19.6 meses. De manera específica los pacientes que tuvieron recaída sistémica tuvieron una mediana de supervivencia de 22.8 meses, a diferencia de los pacientes con recaída a SNC, que presentaron un mediana de supervivencia de 14.4 meses.

Factores predictivos de recaída

En el análisis bivariado se encontró con significancia estadística, la etapa clínica, la afección de sitios extranodales y la coinfección con VIH. Como se muestra en la tabla 4 que compara el grupo de pacientes en recaída sistémica con el grupo de pacientes en recaída en SNC.

Grafica 3. Supervivencia global en los 117 pacientes en recaída



Grafica 4. Supervivencia global en los 18 pacientes con recaída en SNC en comparación con los pacientes en recaída

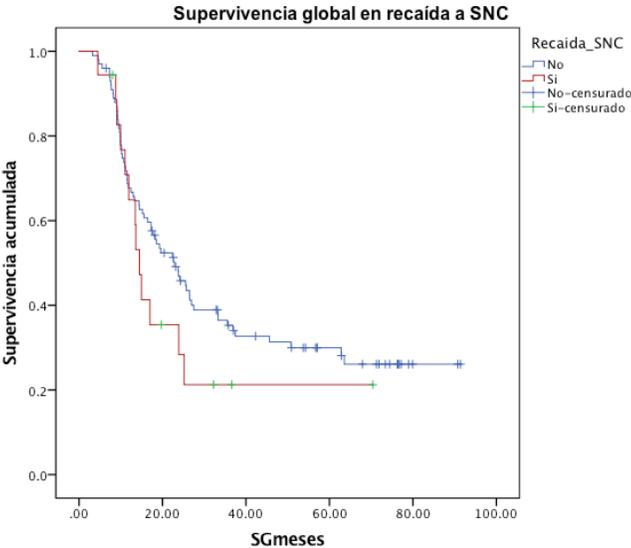


Tabla 4. Tabla comparativa entre pacientes en recaída sistémica y a SNC

Variable	Recaída	Recaída a SNC	P
Edad Mediana (rango)	57 (20-86)	58(22-74)	0.10
Género Hombre (%) Mujer(%)	57 (48.7) 60 (51.28)	11 (61.1) 7 (38,9)	0.52
Estadio I II III IV	6 (5.12) 16 (13.6) 37 (31.6) 58 (49.5)	1(5.6) 2 (11.1) 0 (0) 15 (83.3)	0.017
Enfermedad voluminosa No Si	40 (34.1) 77 (65.8)	6 (33.3) 12 (66.7)	1.0
Sitios extranodales Ninguno Uno Dos Tres Cuatro o más	45 (38.4) 48 (41) 18 (15.3) 2 (1.7) 4 (3.4)	1(5.6) 10 (55.6) 4 (22.2) 0 (0) 3 (6.7)	0.031
Índice pronóstico internacional (IPI) Bajo Intermedio bajo Intermedio alto Alto	12 (10.2) 21 (17.9) 48 (41) 36 (30.7)	0(0) 4 (22.2) 9 (50) 5(27.8)	0.33
Origen histológico Centrogerminal No centrogerminal No determinado	64 (54.7) 44 (37.6) 9 (7.6)	11 (61.1) 5 (27.8) 2 (11.1)	0.65
Afección a médula ósea Si No	10 (8.5) 107 (91.4)	2 (11.1) 16 (88.9)	0.44
Deshidrogenasa láctica Normal Elevada	36 (30.8) 81 (69.2)	5 (27.8) 13 (72.2)	0.57
Infección por VIH Positivo Negativo	8 (6.8) 109 (93.1)	4(22.2) 14(77.8)	0.015
Rituximab Si No	116 (99) 1(1)	17(94.4) 1(5.6)	0.145
Radioterapia Si No	77 (65.8) 40 (34.18)	12 (66.7) 6 (33.3)	1.0

Análisis multivariado

En el modelo se incluyeron los factores de riesgo que mostraron significancia estadística en el análisis bivariado: VIH, sitios extranodales y estadio clínico.

Tabla 6. Análisis multivariado para predicción de recaída a SNC.

Variable	B	p	OR	IC 95%
Número de sitios extra nodales	1,318	,046	3,738	1.02-13.65
VIH	0,569	,002	1,767	1.22-2.5

Los factores que predice recaída a SNC de forma independiente en nuestra población fueron la presencia de VIH y el número de sitios extraganglionares al momento del diagnóstico. La recaída a SNC es 1.7 veces más probable en pacientes con VIH positivo. La recaída a SNC es 3.7 veces más probable a medida que existen mayor número de sitios extra ganglionares al diagnóstico.

IX. Discusión

Dentro de nuestro análisis se incluyeron 441 pacientes, la gran mayoría de fueron diagnosticados en etapas clínicas avanzadas, con IPI intermedio alto a alto. Por otro lado se apreció que el tratamiento fue homogéneo para casi toda la población, ya que el 92% recibió el tratamiento estándar con R-CHOP. Se estimó una supervivencia global a 60 meses de 70%, datos compatibles con los reportes a nivel internacional, por lo que nuestra población puede ser comparable con cohortes previamente descritas.

De los 441 pacientes, hubo 117 pacientes que presentaron recaída o enfermedad progresiva (26.5%), de los cuales 18 pacientes fueron recaída a SNC (4.08%). De acuerdo a las investigaciones de Miralles, la afección leptomeníngea es la forma predominante en los estadios iniciales y puede cursar de manera asintomática, mientras que la afección del parénquima cerebral en forma de tumoración es más frecuente en el contexto de un linfoma progresivo y resistente al tratamiento, hallazgo consistente en nuestra población, donde de los 18 casos, 14 casos fueron a nivel de tumoración en parenquima cerebral.³⁰

La supervivencia global a 3 años en los 117 pacientes que recayeron y/o progresaron fue del 28% con una mediana de supervivencia de 19.6 meses. Los pacientes con recaída a SNC, presentaron una mediana de supervivencia de 14.4 meses. Tomita y colaboradores³¹ reportaron en una cohorte de 1221, con tratamiento estándar con inmunoterapia una tasa de recaída a SNC 6.7.% con una supervivencia global a 2 años de 27.1% y una mediana de supervivencia de 6.1 meses. Comparativamente nuestra cohorte presentó menos eventos de recaída a sistema nervioso y una supervivencia mayor. Llama la atención que en esta investigación, hasta un 25.4% de los pacientes tuvieron modificaciones en las dosis de la quimioterapia principalmente en la doxorubicina y ciclofosfamida, contrario a lo observado en nuestra población donde los pacientes recibieron las dosis estándar de R-CHOP.

Por otro lado diversos factores de riesgo fueron evaluados en poblaciones en la era prerituximab y comparados en análisis retrospectivos con pacientes que recibieron rituximab³². Shimazu reportó un efecto protector para recaída a nivel de SNC, en una cohorte de 403 pacientes con LDCGB, pese a que más de la mitad de los pacientes presentaban una etapa clínica avanzada y afección a más de 1 sitio extranodal.³³ Villa y colaboradores por otro lado observaron disminución en el riesgo de recaída/año a SNC en pacientes tratados con R-CHOP de 9.7% a 6.4% con una p significativa 0.085.³⁴

El grupo GELA, sin embargo muestra información contradictoria al respecto, encontrando tasas de recurrencia a SNC similares entre grupos con uso rituximab y sin rituximab, con una diferencia importante a considerar, el número de pacientes estudiados fue mayor.³⁵

El factor de riesgo identificado, con significancia estadística en nuestra población fue la infección por VIH. Todos los pacientes con infección por HIV se encontraban bajo tratamiento antirretroviral. Información en la literatura sugiere que el uso de terapia antirretroviral ha disminuido el riesgo de recurrencia a nivel de sistema nervioso central. En la literatura, existen algunas revisiones que sugieren la infección por VIH como factor independiente de recaída a SNC en pacientes con linfomas agresivos, sin embargo no es un hallazgo consistente.³⁶ Godot y colaboradores³⁷, en su investigación sugieren que aquellos pacientes con coinfección por virus de Epstein Barr, la cuenta de CD4 menor de 50/mm³ y la discrepancia sobre el uso de rituximab en inmunodepresión profunda pueden favorecer la aparición de linfoma en SNC, ya sea de novo o como recaída.³⁸⁻³⁹ Por esta razón es importante establecer dentro de ese universo de pacientes con VIH, que favorece que algunos si presenten recaída, ventana de oportunidad de una nueva investigación en nuestro instituto.

En nuestra cohorte no fue posible consolidar a los pacientes con dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, debido a la

falta de disponibilidad de tiotepa y carmustina en México, importante fármaco del régimen de acondicionamiento. Sin embargo se ha observado que el autotrasplante en estos pacientes ofrece un perfil de seguridad aceptable, usualmente la toxicidad más frecuente fue hematológica, con neutropenia febril grado 4 en 3% y no hematológica grado 4 en 2%. Ferreri observó a un seguimiento de 48 meses, una supervivencia libre de evento del 50%. Por lo que debería ser un objetivo en nuestros pacientes con respuesta completa.⁴⁰

Con base las recomendaciones actuales, el modelo de riesgo propuesto por la NCCN, incluye gran parte de los factores descritos en la literatura, como la afección a más de 1 sitio extranodal, hallazgo con significancia estadística como factor de riesgo independiente en nuestro análisis por lo que esta herramienta podría ser la base para una nueva escala pronóstica en la población del Instituto Nacional de Cancerología.

Tanto la infección por VIH y la afección de sitios extranodales, son variables fáciles de identificar al momento del diagnóstico, por lo que considerarlos puede ser la pauta para el diseño de estrategias de estratificación de riesgo al diagnóstico, con el fin de identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de recaída a SNC. Una vez validada esta herramienta, también se puede justificar el uso racional de métodos diagnósticos tales como la citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo, método poco usado en nuestro medio, para optimizar el diagnóstico de novo o en el contexto de recaída.

Por otro lado, con base a una herramienta bien estructurada, con la evidencia actual proponer un tratamiento profiláctico efectivo, como algunos autores sugieren el uso de metotrexate sistémico en dosis altas.

X. Conclusión

Con esta investigación pudimos apreciar riesgo de recaída a SNC de 4.08% en los pacientes con LDCGB. Tras el análisis multivariado se identificó como factores de riesgo la infección por VIH siendo 1.7 veces más probable y 3.7 veces más probable a medida que existen mayor número de sitios extra ganglionares al diagnóstico.

Por lo tanto esta investigación tiene impacto para crear las pautas con análisis prospectivos, buscando una estrategia estandarizada al momento del diagnóstico para optimizar la detección de actividad en SNC con mejores técnicas como la citometría de flujo así como definir un esquema profiláctico en aquellos pacientes con alto riesgo de recaída en SNC con el fin de reducir las complicaciones letales asociadas.

XI. Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375.
2. Stein H, Warnke RA, Chan WC. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specied. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haemotopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017.
3. Contreras D, Reyes-Perez E, Limón A, et al. *Rev Hematol Mex* 2015;16:9-16.
4. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857.
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4184-90.
6. Huntington S, Keshishian A, McGuire M, Xie L, Baser O. Costs of relapsed diffuse large B-cell lymphoma among Medicare patients. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jun 25:1-8.

7. Guirguis H, Cheung M, Mahrous M, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(1):39-49.
8. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011.
9. Cheah CY, Seymour JF. Central Nervous System Prophylaxis in Non-Hodgkin Lymphoma: Who, What, and When? *Curr Oncol Rep* (2015) 17:25.
10. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008 Feb;9(2):105-16.
11. Fletcher C, Kahl B. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leukemia & Lymphoma*, Oct 2014; 55(10): 2228–2240.
12. Cai Q, Hu L-Y, Geng QR. New risk factors and new tendency for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Chin J Cancer* (2016) 35:87.
13. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):31506

14. Savage K, et al Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma *Blood* 2014;124
15. Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(9):1502-9.
16. Nitta H, Terui Y, Yokoyama, et al. Absolute peripheral monocyte count at diagnosis predicts central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2015; 100(1).
17. Allavena P, Mantovani A. Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumor-associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory tumour microenvironment. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(2): 195-205.
18. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012;119(14):3245–55.
19. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014;166(6):891–901.
20. Savage KJ, Sehn LH, Villa D, Kansara RR, et al. The impact of concurrent MYC BCL2 protein expression on the risk of secondary central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2014;124(21):495.
21. Campbell J, Seymour JF, Matthews J, et al. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur J Haematol*. 2006;76(6):473–80.

22. Kim SJ, Hong JS, Chang MH, et al. Highly elevated serum lactate dehydrogenase is associated with central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results of a multicenter prospective cohort study. *Oncotarget* 2016, Vol. 7, No. 44.
23. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516—the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):114–9.
24. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood.* 2009;113(17):3896–902.
25. Krider R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1258–66.
26. Cheah CY, Herbert CK, O'Rourke K et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Cancer* (2014) 111, 1072–1079.
27. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2014.

28. Bromberg JE, Doorduijn JK, Illerhaus G, et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation - An international primary central nervous system lymphoma study group project. *Haematologica*. 2013;98(5):808–813.
29. Schmitz N, Wu HS. Advances in the Treatment of Secondary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3851–3853.
30. Peñalver FJ, Sancho JM, de la Fuente A, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*. 2016; 101.
31. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, et al. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci*. 2012 Feb;103(2):245-51.
32. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C Long term results Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann Hematol*. 2011 Jul;90(7):809.
33. Shimazu T, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single centre experience. *Int J Hemato* 2009 I 89:577–583.
34. Dunleavy K, Wilson W. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012;119(14): 3245-3255.

35. P. Feugier, A. Van Hoof, C. Sebban. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005, 23:4117–4126.
36. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM. Et al. Diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la afectación del sistema nervioso central por linfoma no hodgkiniano en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(9):417–422.
37. Godot C, Patte C, Blanche S. Et al. Characteristics and Prognosis of B-cell Lymphoma in HIV-infected Children in the HAART Era. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:e282–e288.
38. Hentrich M, Hoffman C, Mosthaf F, et al. Therapy of HIV-associated lymphoma—recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). *Ann Hematol* (2014) 93:913–921.
39. Wyena C, Jensen B, Hentrich M. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* 2012, 26:457–464.
40. Ferrri A, Donadoni G, Cabras MG. et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 33. 2015.