



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA

**RADIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN EN PACIENTES
CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B,
ENFERMEDAD VOLUMINOSA, TRATADOS CON
R-CHOP EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL
2010-2016**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ESTEFANÍA BASILIO TOMÉ

DIRECTOR DE TESIS

DRA. DIANA VANESA TOLEDANO CUEVAS



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2017



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.

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
4. JUSTIFICACIÓN.....	17
5. OBJETIVOS.....	17
6. HIPÓTESIS.....	18
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
8. RESULTADOS	22
9. DISCUSIÓN.....	34
10.CONCLUSIONES.....	37
11.BIBLIOGRAFÍA.....	38

RESUMEN.

Introducción: El linfoma difuso de células grandes B representa aproximadamente el 25-40% de todos los linfomas no Hodgkin. La presentación clínica más frecuente es con crecimiento ganglionar asintomático, los sitios más frecuentes son cervical, inguinal, retroperitoneal. El tratamiento con R-CHOP se ha convertido en estándar desde inicio de los 2000s, lo que ha puesto en duda el papel de la radioterapia de consolidación en esta enfermedad.

Objetivo: Determinar la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, sitios de recaída y toxicidad, de los pacientes con LDCGB con enfermedad voluminosa, tratados con R-CHOP y radioterapia de consolidación.

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva 175 pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B con enfermedad voluminosa ($\geq 7.5\text{cm}$) tratados con quimioterapia R-CHOP y radioterapia de consolidación del 2010-2016.

Resultados: La media de edad fue de 55 años (17-90 años), 52.6% mujeres. Las etapas II y III correspondieron al 50% de los pacientes y la etapa IV al 45.1%. El subtipo histológico más frecuente fue el centrogerminal (44.6%). La media de tamaño de enfermedad voluminosa fue de 13cm, 92% de los pacientes tenían un sitio de enfermedad voluminosa, siendo los más frecuentes retroperitoneo (28.6%), cuello (39.4%), mediastino (8.6%). El 100% de los pacientes recibió R-CHOP con una media de 7 ciclos. Respecto a la radioterapia, se utilizaron dosis de 30-36Gy en 15-18 fracciones. El seguimiento fue de 6-61 meses, 76% de los pacientes se etapificaron inicialmente y se evaluó la respuesta final al tratamiento con PET-CT. La supervivencia global a 5 años para toda la población fue de 95.3% con una media de 73 meses; para la ECI y II fue del 100%, EC III del 92.2% y EC IV del 94.8%. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 82.4% con una media de 26 meses; para la ECI y II fue de 100%, EC III del 66.7% y EC IV del 83.8%. El 18.9% de los pacientes presentaron recaída, de este porcentaje el 57.1% fueron recurrencias fuera del sitio irradiado y 42.9% fueron dentro del campo de tratamiento, siendo principalmente en cuello 33.3%, retroperitoneo 33.3%, nasofaringe 8.3%. Se reportó toxicidad aguda en 144 (82.3%) pacientes, de ésta, la más frecuente fue la epitelitis con un total de 156 (48.8%), la mayoría (37.1%) grado 1.

Conclusiones: Aún en el contexto de nuevos tratamientos con inmunoquimioterapia para el LDCGB, la omisión de radioterapia se traduce no sólo en una menor SLP, sino también en una menor SG. La radioterapia de consolidación en caso de enfermedad voluminosa inicial, debe permanecer como una práctica estándar.

INTRODUCCIÓN.

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) constituye un grupo heterogéneo de enfermedades malignas, clasificado dentro de los Linfomas no Hodgkin, representa aproximadamente el 30-58% de las series de linfomas y del 25-40% de todos los linfomas no Hodgkin. Más de 20,000 pacientes se diagnostican cada año con esta enfermedad. La incidencia se incrementa con la edad de 0.3/100,000 habitantes al año entre 35-39 años a 26.6/100,000 habitantes al año entre 80-84 años.¹

Al diagnóstico un 25-50% de los pacientes se encuentran en etapa temprana I/II. Este tipo de neoplasias tienen una naturaleza agresiva y su tratamiento está basado en la extensión de la enfermedad (limitada o extensa).²

El LDCGB puede originarse de células B germinales o de origen pos centrogerminal. A través de análisis de ADN se pueden clasificar en dos subtipos principales de acuerdo a la expresión genética: variedad centrogerminal (GCB) y de células B activadas (ABC), sin embargo hasta un 15% de los pacientes permanecen inclasificables. El perfil de expresión genética proporciona información adicional para el pronóstico de la enfermedad.¹ Esta clasificación tiene importancia como factor pronóstico de respuesta a tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab (R-CHOP), el subtipo de células B activadas, muestra una supervivencia libre de progresión a 3 años de 40% vs 75% en subtipo de células centrogerminales ($p < 0.001$).²

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su cuarta edición, reconoce tres categorías mayores de enfermedad linfoide maligna: de células B, células T y linfoma Hodgkin (*Tabla 1*). El diagnóstico se basa en la morfología, el inmunofenotipo y el genotipo de las células examinadas. El linaje de células B se confirma por la presencia de marcadores como CD22, CD19, CD20, CD79, BCL2 el cual positivo en el 30-40% de los casos, puede observarse translocación del gen de BCL6 hasta en 40% de los casos, su presencia se

relaciona con un pronóstico favorable a diferencia de la presencia de BCL2 relacionado a peor pronóstico.²

Origen centrogerminal. Se cree que se derivan de células que residen en el centro germinal y que por lo tanto expresan genes presentes en el mismo (CD10, LMO2, BCL6, A-myb, Jnk3, bcl-2). Aproximadamente 30-40% presentan traslocación t(14,18); 30% tienen amplificación del gen *c-REL*, 20% tienen mutaciones de *EZH2* y 10% delección del gen supresor de tumor *PTEN*; estos últimos, blancos importantes del tratamiento. La t(14,18) se ha asociado a sobreexpresión de BCL2, que en pacientes con tratamiento a base de R-CHOP se asocia a mal pronóstico.²

Células B activadas. Derivan de células B en etapa plasmablástica, justo antes de la salida centrogerminal (CiclinaD2, IRF-4, Flip, NK-kB y CD44). Una de sus características es la activación de la vía de señalización de NF-κB, promotor de supervivencia celular, proliferación e inhibición de apoptosis.²

Dada la importancia de esta clasificación para la respuesta a tratamiento, se han desarrollado perfiles de inmunohistoquímica para asignación de subtipos de linfoma difuso de células grandes B.²

Tabla 1. Neoplasias de células B maduras ¹
Linfoma linfocítico pequeño
Leucemia prolinfocítica de células B
Linfoma linfoplasmablástico
Macroglobinemia de Walderström
Linfoma de la zona marginal de células B esplénico
Linfoma de la zona marginal extraganglionar o MALT
Linfoma de la zona marginal ganglionar
<i>Linfoma de la zona marginal ganglionar pediátrico</i>
Linfoma folicular
<i>Linfoma folicular pediátrico</i>
Linfoma centrofolicular primario cutáneo
Linfoma de células del manto
Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) sin otra especificación
Linfoma de células grandes B rico en histiocitos/células T
LDCGB primario de sistema nervioso central

LDCGB primario de piel <i>LDCGB del anciano VEB positivo</i> LDCGB asociado a inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma de células grandes B primario mediastinal Linfoma de células grandes B intravascular Linfoma de células grandes B ALK positivo Linfoma plasmablástico
Linfoma de células grandes B originado en HHV-8 Linfoma de Burkitt
Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre LDCGB y linfoma de Hodgkin clásico Enfermedad de cadenas pesadas Enfermedad de cadenas pesadas alfa Enfermedad de cadenas pesadas gamma Enfermedad de cadenas pesadas mu
Leucemia de células peludas Mieloma de células plasmáticas Plasmocitoma solitario óseo Plasmocitoma extraóseo

El LDCGB se caracteriza por una fracción celular con proliferación alta, típicamente el Ki-67 se encuentra entre 60-90% de las células neoplásicas.²

La presentación clínica más frecuente es con crecimiento ganglionar asintomático. El involucro ganglionar periférico (cervical, inguinal, etc.) es más común en linfomas indolentes y en presentaciones generalizadas. Los sitios de presentación de enfermedad más frecuentes son cervical, inguinal, retroperitoneal. El involucro mediastinal es menos frecuente que en el linfoma de Hodgkin. Se asocia también a síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, usualmente relacionado a enfermedad avanzada.^{1,3}

Dentro del abordaje, es importante determinar la extensión de la enfermedad a través de la realización de historia clínica, factores de riesgo (infecciones), estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, HDL, ácido úrico); estudios de imagen (tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis); tomografía por emisión de positrones con flúor-desoxiglucosa (PET-CT FDG), biopsia (ya sea excisional de un ganglio linfático o biopsia de tejido extraganglionar con pruebas

Tabla 3. Sistema de clasificación modificado, Lugano.¹

Etapa	Involucro	Status extraganglionar (E)
-Limitada I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Lesiones extraganglionares únicas sin involucro ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma	EC I o II por extensión ganglionar con involucro extraganglionar contiguo limitado
II voluminosa	Igual que II, con enfermedad voluminosa	No aplica
-Avanzada III	Ganglios en ambos lados del diafragma; ganglios por encima del diafragma con involucro esplénico	No aplica
IV	Involucro de sitios extralinfáticos no contiguos	No aplica

Los factores pronósticos para la enfermedad incluyen el subtipo histológico, el fenotipo, la presencia de enfermedad voluminosa, el número de regiones ganglionares involucradas, enfermedad extraganglionar, índices de proliferación celular, edad, género y estado funcional.¹

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) (*Tabla 4*), fue desarrollado a partir de pacientes con linfomas agresivos tratados con doxorubicina en estudios fase II y III; dentro de los factores a considerar se incluyen: edad, deshidrogenasa láctica (HDL) sérica, estado funcional, sitios de enfermedad extraganglionar. Los pacientes se agrupan de acuerdo al número de factores adversos, pacientes en el grupo de bajo riesgo (0-1 factor adverso) tratados con esquema de quimioterapia basada en doxorubicina con o sin radioterapia (RT) tienen una supervivencia global (SG) a 5 años del 73%; en el grupo de riesgo intermedio-bajo (2 factores adversos) la SG es de 51%; en el grupo de riesgo intermedio-alto (3 factores adversos) es de 46% y en el grupo de alto riesgo (4-5 factores adversos) es de 26%.^{1,34}

Tabla 4. Índice Pronóstico Internacional (IPI) para pacientes con linfoma no Hodgkin¹				
Factores de riesgo	Factor desfavorable	Grupo de riesgo	Número	Supervivencia a 5 años
Edad	>60 años	Bajo	0-1	75%
LDH	>1 x normal	Intermedio-bajo	2	51%
Estado funcional	2-4	Intermedio-alto	3	43%
Etapa (Ann Arbor)	III-IV	Alto	4-5	26%
Involucro extraganglionar	>1 sitio			

El tratamiento con R-CHOP ha demostrado efectos benéficos para etapas tempranas y avanzadas, con SG a 5 años mayor al 70%, convirtiéndose en el estándar de tratamiento a inicio de los 2000s.³ La adición de rituximab a la quimioterapia CHOP mejoró la supervivencia libre de progresión (SLP) a 10 años de 20% a 37% y la SG de 28 a 44%. El añadir rituximab al esquema CHOP mejoró la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global, sin embargo a 5 años de seguimiento, las tasas se encontraban respectivamente en 50% y 60%.⁴

El estudio internacional MabThera evaluó el beneficio de añadir rituximab al esquema CHOP en pacientes con etapas clínicas II-IV o pacientes con etapa I y enfermedad voluminosa. El rituximab disminuyó pero no eliminó los efectos pronósticos adversos de la enfermedad voluminosa en los desenlaces oncológicos; sugiriendo que la radioterapia puede tener un papel en pacientes con enfermedad voluminosa.⁵

Históricamente la radioterapia como tratamiento único jugó un papel importante en el tratamiento de la enfermedad localizada en 1980's, alcanzando tasas de respuesta completa y supervivencia libre de recaída en 40-45% de los pacientes. A pesar de los excelentes desenlaces en control dentro del campo de tratamiento, la radioterapia como tratamiento exclusivo se asociaba a recurrencia de la enfermedad fuera del campo de tratamiento.⁴

Se observó en pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia sola, que los principales sitios de recurrencia eran aquellos con involucro inicial, incluyendo sitios con enfermedad voluminosa⁴. La radioterapia de consolidación después de tratamiento sistémico disminuyó el riesgo de recurrencia en sitios previamente tratados.⁵

En los pacientes con etapas clínicas tempranas el pronóstico es favorable en ausencia de factores de riesgo (HDL elevada, enfermedad voluminosa, edad mayor a 60 años o ECOG>2).⁶ El papel de la radioterapia en pacientes con etapas clínicas tempranas consiste en evitar la toxicidad de cursos largos de quimioterapia además de mejorar el control local en sitios de enfermedad inicial.⁵

Las etapas clínicas I-II (30-40% de los pacientes) son tratadas con modalidad de tratamiento combinado, con un pronóstico de curación del 70-90% dependiendo de la edad del paciente y la carga tumoral, el objetivo del tratamiento inicial con quimioterapia es eliminar los sitios potenciales de enfermedad microscópica y disminuir la enfermedad voluminosa local.³³ El número de ciclos de quimioterapia es variable.¹ Para pacientes con enfermedad no voluminosa (<7.5cm) en etapas tempranas, el tratamiento de acuerdo a las guías de la NCCN es con 3 ciclos de R-CHOP + RT o R-CHOP 6 ciclos con o sin radioterapia con una SG a 5 años de aproximadamente 90%.⁷ Las guías ESMO recomiendan 6 ciclos de R-CHOP para pacientes con edad menor o igual a 60 años, y esquemas alternativos de R-CHOP (R-CHOP-21 o R-CHOP-14) + 2 ciclos de rituximab para pacientes de 60-80 años de edad. Pacientes con enfermedad voluminosa deben ser tratados con 6 ciclos con de R-CHOP + RT de consolidación con radioterapia al campo involucrado (IFRT).^{6,35} Ambos tienen tasas similares de supervivencia pero difieren en cuanto a toxicidad. Para aquellos que reciben tratamiento con radioterapia, la toxicidad se basa en el sitio irradiado y para aquellos que reciben un curso largo de quimioterapia, es mayor la toxicidad hematológica y cardíaca que en aquellos con modalidad de tratamiento combinado.^{28,31}

La radioterapia de consolidación se considera de rutina en etapas tempranas ya que ha mostrado un beneficio en control local (CL), SLP y posiblemente en SG.^{8,29}

Estas recomendaciones están basadas en 4 principales estudios aleatorizados realizados en la época pre-Rituximab: el estudio SWOG 8736, GELA LNH 93-1, ECOG 1484 y GELA LNH 93-4.⁹ En estos estudios, ciclos cortos de quimioterapia con radioterapia tenían mismos resultados que 6 ciclos de quimioterapia sola. El estudio SWOG 8736, favoreció mantener el tratamiento con radioterapia¹⁰; en el estudio ECOG 1484 mostró mejoría significativa en pacientes tratados con radioterapia con dosis de 30Gy incluso en pacientes con respuesta completa a 8 ciclos de CHOP, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 6 años fue de 73% vs 56% (p=0.05) y la supervivencia libre de falla (SLF) de 75% vs 56% (p=0.06); pacientes con respuesta parcial a la quimioterapia que recibieron tratamiento con radioterapia, también presentaron mejor respuesta completa (RC) al finalizar el tratamiento.^{11,12}

Aproximadamente 75% de los pacientes con LDCGB se presentan con enfermedad avanzada, definida como etapas clínicas III y IV o etapas I y II con síntomas B asociados o enfermedad voluminosa.⁸

Las etapas clínicas III y IV son tratadas a base de quimioterapia basada en doxorrubicina y radioterapia adyuvante en casos seleccionados. Pacientes en estas etapas clínicas tienen un mayor riesgo de falla a tratamiento comparado con pacientes con enfermedad limitada.⁸ Pacientes con enfermedad voluminosa o respuesta incompleta al tratamiento con quimioterapia, pueden ser tratados con radioterapia local a los sitios de enfermedad, con el fin de mejorar el CL, sin embargo, la radioterapia de consolidación permanece controversial.^{1,8} Dos estudios retrospectivos, uno realizado en Italia y otro en Texas, demostraron mejoría en el CL y SLP pero no en SG en pacientes con LDCGB etapas clínicas avanzadas, tratados con radioterapia de consolidación.^{13,34} En pacientes con recaída o enfermedad refractaria a quimioterapia en casos seleccionados, se puede obtener un adecuado CL con radioterapia de salvamento.^{1,7}

El tratamiento solamente con R-CHOP somete al paciente a toxicidades inducidas por quimioterapia, las cuales pueden evitarse con el uso de radioterapia. A pesar de las nuevas combinaciones de medicamentos, la radioterapia continúa siendo

un método de tratamiento importante. Estudios realizados previo a la utilización de rituximab demostraron no inferioridad del tratamiento combinado al compararlo con esquemas largos de quimioterapia; además de que se demostró que los pacientes tratados con radioterapia tenían mejor CL y SLP. ^{1,26}

En la era de rituximab, estudios retrospectivos^{14,4} han demostrado mejoría en la SLE y SG en pacientes que reciben tratamiento con radioterapia comparativamente con aquellos tratados con quimioterapia sola. Un estudio del MDACC¹⁴ demostró asociación de la radioterapia de consolidación con mejoría significativa en SLP y SG para pacientes con LDCGB independientemente de la etapa clínica (temprana o avanzada) o la presencia o ausencia de enfermedad voluminosa; en pacientes con enfermedad avanzada que recibieron tratamiento con radioterapia la supervivencia libre de eventos a 5 años fue mejor (76% vs 55%), así como la supervivencia global (89% vs 66%). Algunos estudios retrospectivos han mostrado que pacientes que presenta un PET-CT positivo en un sitio limitado después del tratamiento con R-CHOP pueden considerarse candidatos para tratamiento con radioterapia de consolidación. ^{15,27,32}

Dos estudios observacionales recientemente publicados demostraron una clara tendencia a la disminución del uso de radioterapia en los últimos 15 años. En un estudio retrospectivo recientemente publicado por Vargo, et al.¹⁵, 2/3 de pacientes con LDCGB enfermedad temprana fueron tratados con inmunquimioterapia sola. Los autores observaron una disminución en el uso de radioterapia de consolidación de un pico de 47% en el año 2000 a un nadir del 32% en el 2012 ($p < 0.001$).⁶

En el estudio RICOVER-60¹⁶, se compararon 166 pacientes con LDCGB en todas las etapas clínicas tratados con R-CHOP y radioterapia a sitios inicialmente voluminosos con dosis de 36Gy con una cohorte de pacientes que no recibieron radiación. Aquellos pacientes que recibieron radioterapia mostraron mejoría significativa en SG (90% vs 65%, $p = 0.00$) y supervivencia libre de eventos (80% vs 54% $p = 0.001$).

La radioterapia de consolidación posterior a completar el tratamiento con quimioterapia se ha utilizado en un intento de erradicar la enfermedad potencialmente residual en sitios de alto riesgo, como áreas con enfermedad voluminosa inicial o tumor residual en estudio de imagen de control. Los sitios inicialmente voluminosos se relacionan con una tasa elevada de recaída probablemente secundario a la persistencia de enfermedad mínima residual, aún cuando se encuentre respuesta completa posterior a tratamiento con inmunquimioterapia; algunos estudios han mostrado que la radioterapia incrementa la SLP, el CL y la SG a 5 años. Particularmente, la radioterapia de consolidación tiene un papel importante en pacientes que no presentan RC después de tratamiento con R-CHOP, gracias al efecto que tiene la RT al erradicar la enfermedad residual.^{9,24}

El estudio ECOG 1484¹⁷, realizado en la era preRituximab y prePET-CT, estudió pacientes con factores pronósticos desfavorables: 68% con EC II, 31% con enfermedad voluminosa, 47% con enfermedad extraganglionar; todos ellos tratados con 8 ciclos de CHOP. Aquellos con respuesta completa se aleatorizaron a recibir RT de consolidación con 30Gy o no recibir RT; aquellos con respuesta parcial recibieron tratamiento con RT de consolidación con dosis de 40Gy. La SLE a 6 años fue a favor del grupo de consolidación con RT (69% vs 53%, $p=0.04$). Los sitios de recurrencia local en pacientes tratados con RT de consolidación fue de 18% vs 48% en aquellos que no recibieron RT ($p=0.06$).

Dabaja et al³, realizaron una revisión de instituciones asociadas a la NCCN para determinar la influencia de la radioterapia en desenlaces de SLE y SG en pacientes con diagnóstico de LDCGB de cualquier etapa clínica que fueron tratados con R-CHOP.

En 1994, Avilés et al.¹⁸ publicaron su experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología en el uso de radioterapia adyuvante para sitios de enfermedad voluminosa en pacientes con LDCGB que presentaban respuesta completa posterior a tratamiento con quimioterapia a base de ciclofosfamida, epirubicina, vincristina, prednisona, bleomicina alternando con dexametasona y cisplatino. La

dosis promedio de radioterapia fue de 40-50Gy. A 5 años, el 72% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado permanecieron libres de enfermedad comparado con sólo 35% de aquellos que no recibieron radioterapia de consolidación. La supervivencia proyectada en el grupo de quimioterapia más radioterapia fue de 81% vs 55% en el grupo sin radioterapia, concluyendo que el tratamiento combinado proporciona un mejor control local con mejor supervivencia.

Ferreri, et al¹³, en el 2000, realizaron un estudio en 94 pacientes con LDCGB enfermedad voluminosa (>10cm) o semivoluminosa (6-9cm) que presentaron respuesta completa posterior a tratamiento con quimioterapia. Recibieron radioterapia de consolidación con una dosis entre 30-46Gy. Encontraron que la radioterapia de consolidación disminuye el riesgo de recaída en el sitio de enfermedad voluminosa, aumentando el tiempo libre de recaída (41 vs 18 meses, $p=0.05$) y mejora la SG a 5 años (73% vs 57%, $p=0.05$).

En el 2011, Dorth et al^{4,25}, publicaron su experiencia en la Universidad de Duke al evaluar el papel de la radioterapia de consolidación en LDCGB etapa clínica III-IV; de 1991 al 2000, reunieron 79 pacientes tratados con diferentes esquemas de quimioterapia (R-CHOP 65%) y con respuesta completa por PET-CT al finalizar quimioterapia, se aleatorizaron a recibir o no tratamiento con radioterapia de consolidación a sitios iniciales de enfermedad. En los resultados reportados, aquellos pacientes que recibieron RT presentaron mejor control en el campo de tratamiento (92% vs 69%, $p=0.02$), mejor supervivencia libre de eventos (85% vs 65%, $p=0.014$), sin embargo, no se encontró diferencia en la supervivencia global (85% vs 78%, $p=0.15$).

Dos años después, en el 2013, Shi et al¹⁹ estudiaron la experiencia de su Institución de enero del 2000 a mayo del 2012, al dar radioterapia de consolidación en 110 pacientes con enfermedad voluminosa EC III-IV con respuesta completa posterior a tratamiento con un promedio de 6 ciclos de R-CHOP. Después de 32.9 meses de seguimiento, 43.8% de los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia sola tuvieron recurrencia en el sitio de

enfermedad inicial. La RT de consolidación se asoció con mejoría a 5 años en CL (91.7% vs 48.8%), control a distancia (CD) (92.9% vs 71.9%), SLP (85.1% vs 44.2%) y SG (92.3% vs 68.5%), todos estos desenlaces estadísticamente significativos $p < 0.0001$.

Rahman et al²⁰, recolectaron 180 pacientes del 2005 al 2015 con LDCGB tratados con R-CHOP para evaluar el impacto de la radioterapia de consolidación, así como evaluar la relación de este impacto con la respuesta a la quimioterapia documentada por PET-CT. Después de un seguimiento de 51.2 meses, la SLP a 2 años fue mejor en pacientes que recibieron tratamiento combinado con radioterapia (98.6% vs 58.5% $p < 0.001$). En análisis multivariado se encontró que la respuesta metabólica completa a la quimioterapia y el hecho de recibir radioterapia de consolidación son factores independientes para SLP.

Actualmente se encuentra corriendo el estudio alemán UNFOLDER, prospectivo, aleatorizado, fase III, investiga el impacto de la radioterapia de consolidación en pacientes con LDCGB enfermedad voluminosa ($\geq 7.5\text{cm}$) y/o extraganglionar que recibieron tratamiento con 2 esquemas de R-CHOP (R-CHOP 21 y R-CHOP 14) durante 6 ciclos y presentaron respuesta completa, aleatorizados a recibir o no RT de consolidación, en el análisis preliminar de los resultados, se observa que la tasa de falla es excesiva en los pacientes en los que se omite el tratamiento con RT, además de que sugieren una mejor SG en pacientes tratados con radioterapia de consolidación.^{1, 21}

Basado en estudios retrospectivos, dosis de radiación entre 30-36Gy son suficientes en pacientes con respuesta completa a tratamiento sistémico, e ha intentado disminuir la dosis de tratamiento hasta el rango de dosis desde 18-24Gy en pacientes con respuesta completa en PET-CT con tasas de control local de hasta 94%. En el contexto de PET-CT positivo posterior a tratamiento con quimioterapia, se recomiendan dosis de tratamiento más elevadas, desde 36-40Gy.⁶ Pueden considerarse dosis más altas en caso de que la respuesta no sea completa. El campo de radiación estándar actualmente es el ganglio involucrado o sitio involucrado.¹

Sin importar la modalidad de tratamiento, los pacientes alcanzan una supervivencia global a 10 años mayor al 75%.²²

Los estudios con resultados anormales previos al tratamiento deben repetirse después de 3-4 ciclos y después del último ciclo de tratamiento. El aspirado y la biopsia de médula ósea deben repetirse sólo al final del tratamiento si inicialmente se encontraban involucrados. En caso de sospecha de enfermedad, debe corroborarse con nueva pieza patológica.²⁹

El PET-CT es considerado el estudio estándar para el seguimiento de pacientes con linfoma que presentan avidéz por FDG (*Tabla 5*). Debido a la inflamación ocasionada por el tratamiento, la recomendación es esperar un período mínimo de 3 meses después del tratamiento con radioterapia para evaluar la respuesta. En pacientes que recibieron tratamiento multimodal, la recomendación es utilizar la escala de Deauville, tanto para la evaluación intermedia y la evaluación final del tratamiento. Este sistema de 5 puntos fue descrito en Francia en 2009, evalúa la respuesta de la enfermedad de forma cualitativa de acuerdo a la intensidad de captación de FDG en relación a la actividad del hígado y del mediastino. Los criterios de Lugano desarrollados en 2007, se separan los criterios de respuesta en el PET-CT para la TAC y el PET. Los criterios del PET se basan en los descritos en la escala de Deauville, agregando consideraciones para involucro de ganglios nuevos e involucro de la médula ósea, además de organomegalia.^{22,23}

El PET-CT de intervalo durante el tratamiento se ha sugerido que no es predictivo del desenlace del tratamiento en general, por lo que no se recomienda realizar modificaciones al tratamiento basadas en el PET-CT de intervalo a menos que se documente progresión de la enfermedad.¹ La evaluación del PET-CT al final del tratamiento es altamente predictivo para la SLP, una vez que se ha finalizado en tratamiento.⁶

Diferentes estudios han demostrado que un PET-CT positivo para enfermedad posterior a tratamiento con quimioterapia o quimioterapia y radioterapia, se relaciona con un incremento en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Un

estudio de intervalo negativo para enfermedad indica una buena respuesta sistémica a la quimioterapia, pero no necesariamente significa que la enfermedad ha sido erradicada.^{4,30}

Tabla 5. CRITERIOS DEAUVILLE²²

PUNTAJE	SIGNIFICADO
1	Sin captación
2	≤ captación que mediastino
3	> captación que mediastino pero < que hígado
4	Captación moderadamente mayor que hígado
5	Captación marcadamente mayor que hígado o nuevas lesiones
X	Nuevas áreas de captación no relacionadas con linfoma

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la toxicidad de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B con enfermedad voluminosa tratados con R-CHOP y radioterapia de consolidación en el Instituto Nacional de Cancerología en el período del 2011 al 2016?

JUSTIFICACIÓN.

Desde la incorporación de Rituximab en el tratamiento del LDCGB se ha cuestionado la utilidad de la radioterapia como tratamiento de consolidación.

No existen estudios aleatorizados que evalúen el papel de la radioterapia de consolidación en LDCGB en la era de rituximab. Estudios retrospectivos han sugerido el beneficio de añadir RT después del tratamiento con R-CHOP en diversos escenarios clínicos, con mejoría en el control local y probablemente en supervivencia global; uno de estos escenarios es en pacientes con enfermedad voluminosa, la cual se ha asociado a un riesgo elevado de recurrencia local por la posibilidad de enfermedad residual microscópica, sin embargo existen pocos estudios que respalden el uso de radioterapia en este contexto.

OBJETIVOS.

General:

- Determinar la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, sitios de recaída y toxicidad, de los pacientes con LDCGB con enfermedad voluminosa, tratados con R-CHOP y radioterapia de consolidación en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo del 2010 al 2016; independientemente de la respuesta por imagen presentada al finalizar quimioterapia.

Secundarios:

- Determinar el período libre de enfermedad
- Determinar la supervivencia global
- Determinar los sitios de recaída de la enfermedad
- Determinar las características de los pacientes que presentaron recaída
- Determinar el beneficio de radioterapia de consolidación independientemente de la respuesta en PET-CT al tratamiento con R-CHOP
- Conocer las dosis de tratamiento utilizado
- Valorar la toxicidad relacionada con el tratamiento
- Comparar los resultados obtenidos, con los publicados en estudios previos

HIPÓTESIS.

La radioterapia de consolidación en pacientes con LDCGB aumenta la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad en pacientes con enfermedad voluminosa, independientemente de la respuesta al tratamiento con R-CHOP.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo, de corte transversal. El análisis y los resultados se reportan de forma descriptiva y observacional.

Período y lugar donde se desarrolló el proyecto:

Estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México en el período de febrero de 2011 a marzo de 2016.

Universo y muestra:

De febrero de 2011 a marzo de 2016 se registraron 175 pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B con enfermedad voluminosa (≥ 7.5 cm).

Se revisaron los expedientes electrónicos y físicos, así como reportes escritos de planes de tratamiento y planes virtuales en sistema de planeación ECLIPSE.

Criterios de Inclusión:

- Diagnóstico de Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B corroborado por patología.
- Etapa clínica de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor I–IV.
- Enfermedad voluminosa definida como ≥ 7.5 cm
- ECOG 0 a 4.
- Ambos géneros.
- Edad de 18 a 90 años.
- Sin tratamiento previo.
- Recibir tratamiento con quimioterapia a base de R-CHOP
- Recibir tratamiento con radioterapia de consolidación.
- Contar con por lo menos un estudio PET-CT a lo largo del seguimiento
- Expediente completo al momento de realizar la base de datos (historia clínica, reporte histopatológico y hoja amarilla de tratamiento con radioterapia).

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años o mayores de 90 años.
- No recibir tratamiento con radioterapia.
- No recibir tratamiento con R-CHOP.
- Expediente clínico incompleto.
- Seguimiento inferior a 6 meses.
- No contar con estudio PET-CT

Materiales y métodos:

Se analizaron las siguientes características: edad, etapa clínica de acuerdo a clasificación de Ann Arbor, IPI, presencia o ausencia de síntomas B, tamaño de enfermedad voluminosa, sitio de enfermedad voluminosa, número de ciclos de quimioterapia recibidos, respuesta a la quimioterapia por estudio de imagen, tipo de estudio de imagen utilizado para evaluar la respuesta, sitio de falla respecto a los sitios previamente radiados.

Las variables continuas como edad, número de ciclos de quimioterapia, tiempo de seguimiento, se analizaron con medidas de tendencia central como mediana. Otras variables como género, etapa Ann Arbor presencia o ausencia de síntomas B, puntaje de IPI, sitios de enfermedad voluminosa se analizaron como variables categóricas con la prueba de Chi cuadrada.

Se definió el control local (CL) como la ausencia de recurrencia de la enfermedad en los sitios de presentación iniciales. La supervivencia global (SG) se definió desde el tiempo del diagnóstico a la muerte.

Se analizaron también los patrones de falla: dentro del campo de tratamiento o fuera del mismo. Se definió como control local dentro del campo como la ausencia de recurrencia de enfermedad dentro del campo de radioterapia previamente administrado.

La supervivencia global se definió como el tiempo entre el fin del tratamiento con radioterapia y la muerte por cualquier causa.

Para el tratamiento con radioterapia se utilizaron aceleradores lineales con energía de 6 y 15 Mv, fracciones de 2Gy.

Se concentró la información en tablas y gráficos para su interpretación.

Procedimiento:

Se realizó revisión de expediente electrónico (INCANET), confirmación de datos obtenidos en expedientes físicos en hojas amarillas de tratamiento con radioterapia, revisión de estudios diagnósticos en sistema digital (PACS), revisión de planes de tratamiento en sistema ECLIPSE del departamento de física médica.

Recursos materiales:

- Sistema de cómputo del Instituto Nacional de Cancerología.
- Computadora personal para redacción, análisis y emisión de resultados.
- Programa estadístico SPSS versión 22 para realizar el análisis estadístico correspondiente.
- Microsoft office Excel 2011 para recopilación de base de datos.
- Microsoft Word 2011 para redacción de protocolo y análisis de resultados.
- Buscadores electrónicos de artículos médicos: PubMed, Medscape, EBSCO, Cochrane.

Métodos de procesamiento de la información:

- Análisis por medio de la prueba estadística χ^2 y por el método de Kaplan Meier.
- Se utilizó el paquete estadístico SPSS statics versión 22.

RESULTADOS.

En el período de febrero de 2011 a marzo de 2016 se recolectó en el Instituto Nacional de Cancerología, una población de 175 pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B con enfermedad voluminosa ($\geq 7.5\text{cm}$) tratados con quimioterapia R-CHOP y radioterapia de consolidación.

La estadificación de los pacientes se basó en estudios de imagen como TAC o PET-CT, biopsia de médula ósea, niveles de LDH, estudios sanguíneos de rutina; la estadificación se basó en la clasificación de Ann Arbor. Se calculó el IPI para todos los pacientes. Todos los pacientes fueron llevados a estudios de imagen para evaluar la respuesta al tratamiento con quimioterapia (durante y después de finalizar el tratamiento).

-Características de los pacientes

En total se analizaron 175 pacientes (*Tabla 6*), la mayoría de ellos diagnosticados en 2013, originarios de la Ciudad de México; la media de edad fue de 55 años (17-90 años), 83 (47.4%) pacientes fueron hombres y 92 (52.6%) mujeres. Respecto a la etapa clínica, las etapas II y III se encontraron hasta en el 50% de los pacientes (EC II 20% y EC III 30% respectivamente) la etapa clínica I correspondió al 4.6% de la población y la etapa IV al 45.1%. El subtipo histológico más frecuente fue el centrogerminal (44.6%). La media de tamaño de enfermedad voluminosa fue de 13cm (rango 7.5-31cm).

De los 175 pacientes incluidos, 161 (92%) tenían un sitio de enfermedad voluminosa; 14 (8%) tenían enfermedad voluminosa en dos sitios. Los sitios más frecuentes encontrados en esta población fueron: retroperitoneo (RTP) 50 (28.6%), cuello 69 (39.4%), mediastino 15 (8.6%). En menor frecuencia se encontró enfermedad voluminosa en axila 10 (5.7%), nasofaringe 9 (5.1%), estómago 8 (4.6%), ingle 4 (2.3%), submandibular 3 (1.7%), iliacos 2 (1.1%) y otros sitios 5 (2.9%) (incluyendo parótida, muslo, colon).

Uso de R-CHOP en el 100% de los pacientes, con una media de número de ciclos de 7 (rango 4-8 ciclos).

Respecto al tratamiento con radioterapia, se utilizaron principalmente dos esquemas de dosis, 30Gy/15Fx (36%) y 36Gy/18Fx (58.9%) de acuerdo a la respuesta a quimioterapia, se administraron dosis menores a pacientes con respuesta completa por estudio de imagen de intervalo y dosis mayores a pacientes con respuesta parcial. El resto de pacientes recibieron variantes de estos esquemas, con menor dosis en pacientes que no completaron el tratamiento o mayor dosis en pacientes que recibieron fracciones adicionales para compensar un tiempo de prostración mayor al planeado o en pacientes que persistían con enfermedad clínicamente y recibieron dosis adicional a tumor macroscópico.

Los pacientes incluidos tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses y máximo de 61 meses.

Tabla 6. Características generales de pacientes (N=175)		
Característica	No	%
Sexo		
Hombre	83	47.4%
Mujer	92	52.6%
IPI		
Bajo	37	21.1%
Intermedio-bajo	48	27.4%
Intermedio-alto	58	33.1%
Alto	32	18.3%
Histología		
Centrogerminal	78	44.6%
No centrogerminal	57	32.6%
Indeterminado	40	22.9%
Síntomas B		
Presentes	102	41.7%
Ausentes	73	58.3%

Etapa clínica		
I	8	4.6%
II	35	20%
III	53	30.3%
IV	79	45.1%
Sitio enfermedad voluminosa A		
RTP	49	28%
Cuello	70	40%
Mediastino	15	8.6%
Nasofaringe	9	5.1%
Estómago	8	4.6%
Submandibular	3	1.7%
Axila	10	5.7%
Ingle	4	2.3%
Iliaco	2	1.1%
Otro	5	2.9%
Sitio enfermedad voluminosa B		
RTP	4	2.3%
Axila	1	0.6%
Ingle	6	3.4%
Otro	2	1.1%

-Respuesta a tratamiento

Para realizar el diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento se utilizaron estudios de imagen como tomografía computada simple y contrastada (TAC), PET-CT y ocasionalmente evaluación clínica. (*Tabla 7*)

El estudio diagnóstico inicial fue PET-CT en 146 (83.5%) de los pacientes, el resto, 29 (16.5%) fue etapificado con TAC. Respecto al estudio de intervalo utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento con R-CHOP, el más utilizado fue la TAC en 96 (54.8%) de los pacientes; 69 (39.4%) pacientes contaron con PET-CT de intervalo y 10 (5.8%) de los pacientes se evaluaron de forma clínica. Para la evaluación de la respuesta final al tratamiento con quimioterapia y radioterapia de

consolidación, el más frecuente fue PET-CT en 155 (88.6%) de los pacientes y se utilizó TAC en 20 (11.4%) pacientes. 133 (76%) pacientes se etapificaron inicialmente y se evaluó la respuesta final al tratamiento con PET-CT.

-SG, SLE y Recaída

Se evaluó la supervivencia global desde la fecha de diagnóstico por estudio de imagen hasta la fecha de muerte o hasta la fecha de último seguimiento, con una media de 73 meses y una SG a 5 años del 95.3% para la población general. (Figura 1)

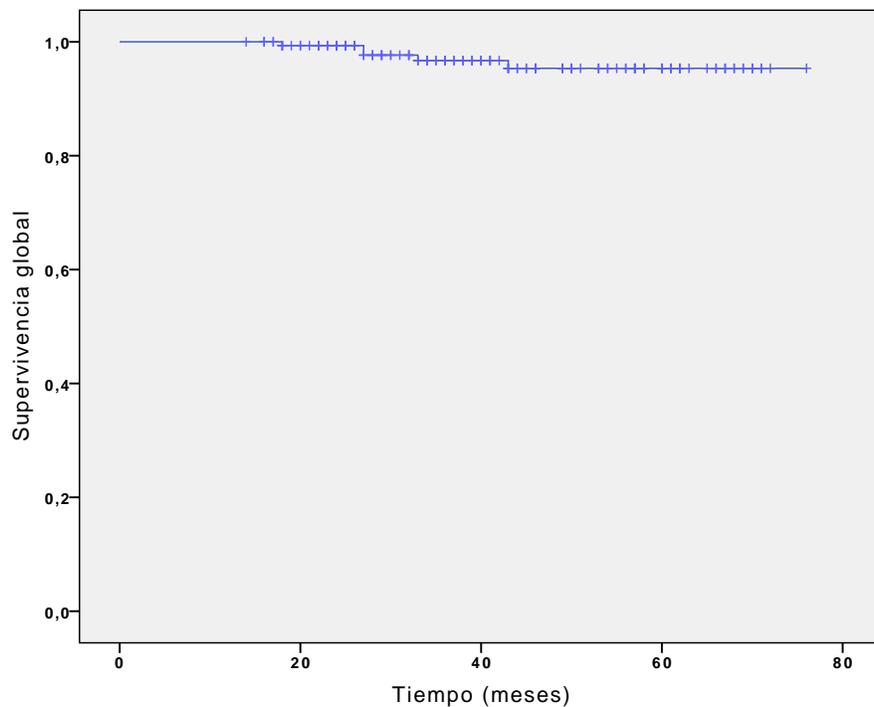


Figura 1. Supervivencia global en la población general

Se analizó además la SG por etapa clínica y subtipo histológico; reportándose por etapa clínica I una SG a 5 años del 100%, etapa clínica II una SG a 5 años del 100%, etapa clínica III una SG a 5 años del 92.2% y etapa clínica IV una SG a 5 años del 94.8%. (Figura 2)

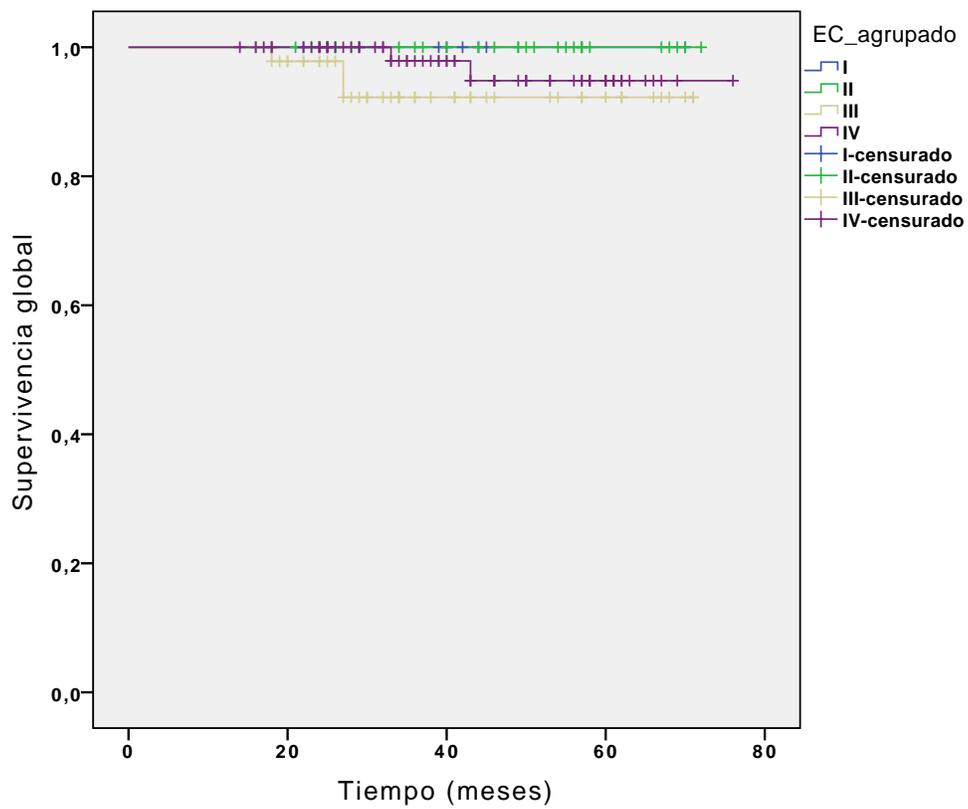


Figura 2. Supervivencia global de acuerdo a etapa clínica

Respecto al subtipo histológico, en pacientes con LDCGB variante centrogerminal, se encontró una SG a 5 años del 100%, en variante no centrogerminal del 93.7% y en subtipo indeterminado del 92.6%. (Figura 3)

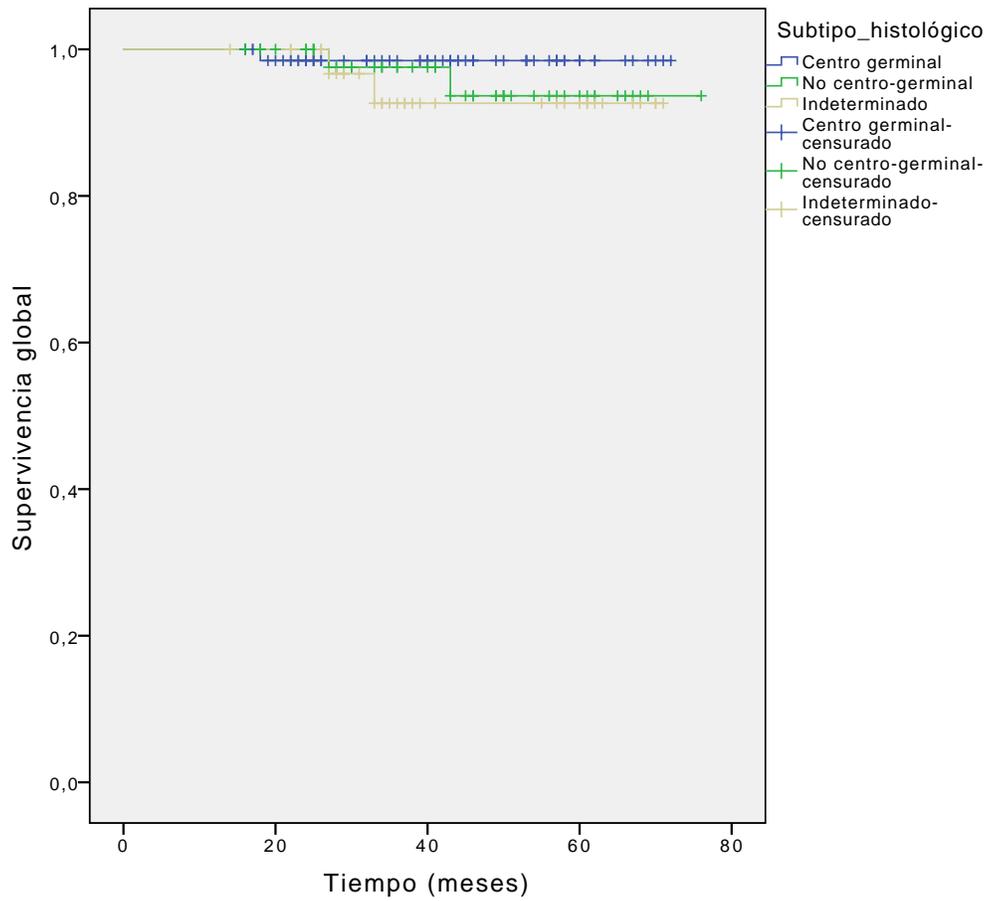


Figura 3. Supervivencia global de acuerdo a subtipo histológico

Se evaluó la SLE respecto a la fecha de realización del estudio de imagen al final del tratamiento y la fecha en la que se presentó la recaída con una media de SLE de 26 meses (rango de 0-62 meses). Al final de la recolección de datos 13(7.4%) pacientes habían fallecido y 154 (88%) pacientes se encontraban vivos, de 8 (4.6%) pacientes se desconoce su estado actual. La supervivencia libre de enfermedad para toda la población tuvo una mediana de 58 meses, con SLE a 5 años del 82.4%. (Figura 4)

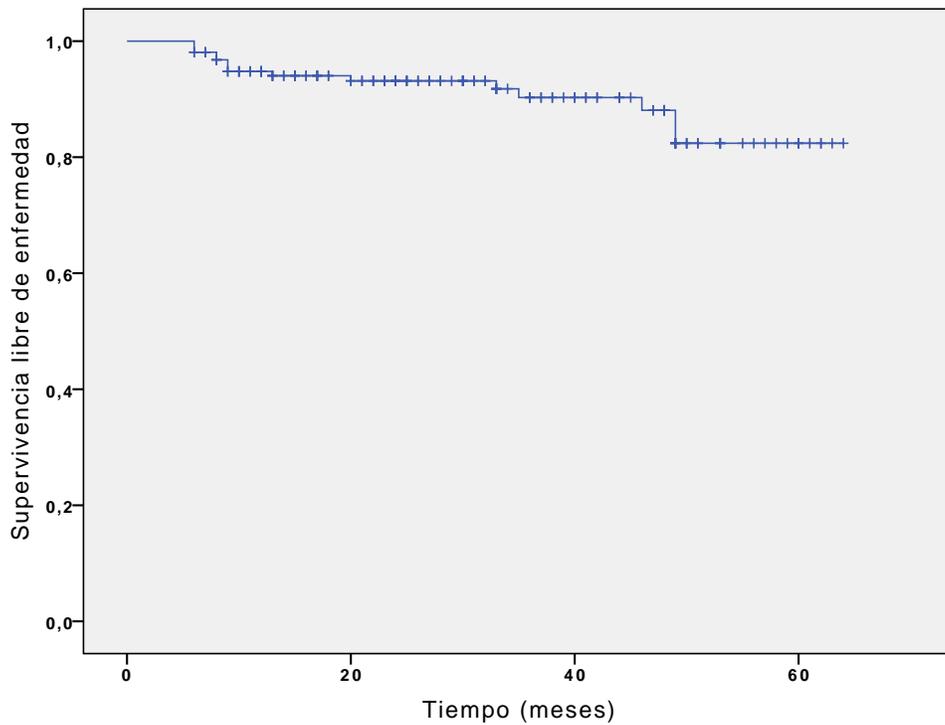


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad en población general

Se analizó también la SLE por etapa clínica y subtipo histológico; reportándose por etapa clínica I una SLE a 5 años del 100%, etapa clínica II una SLE a 5 años del 100%, etapa clínica III una SLE a 5 años del 66.7% y etapa clínica IV una SLE a 5 años del 83.8%. (Figura 5)

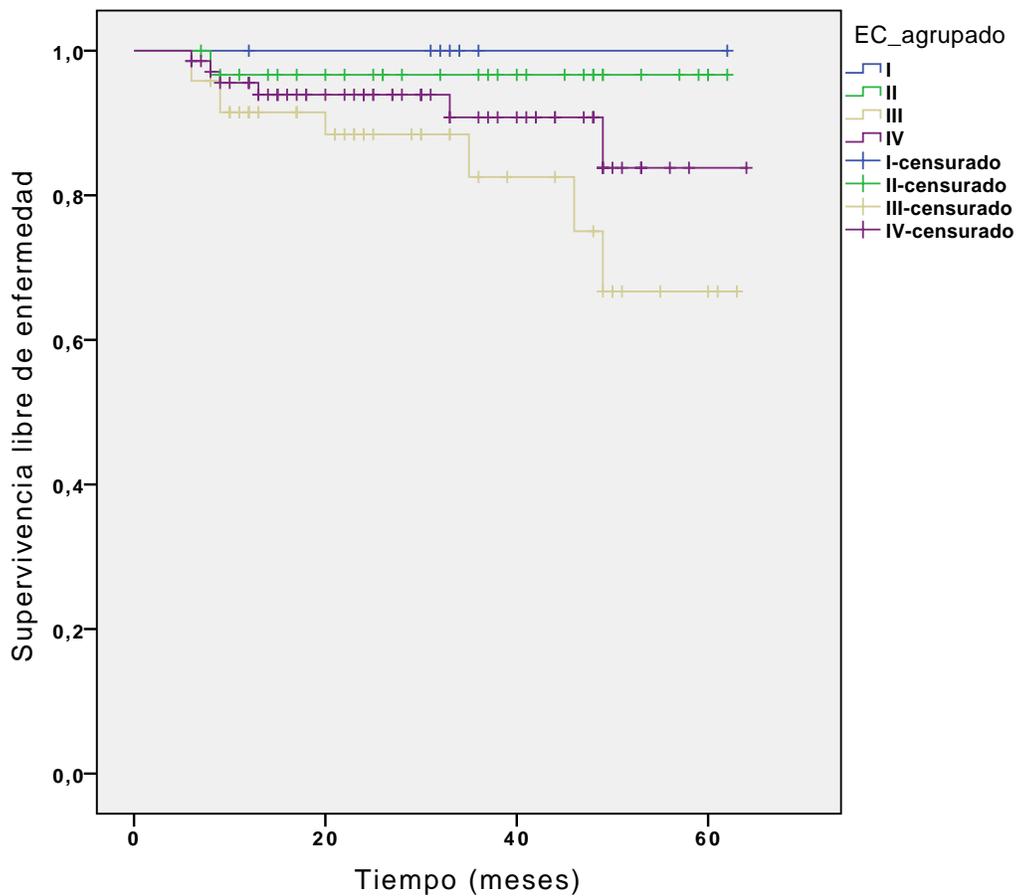


Figura 5. Supervivencia libre de enfermedad por etapa clínica

Respecto al subtipo histológico, en pacientes con LDCGB variante centrogerminal, se encontró una SLE a 5 años del 93.6%%, en variante no centrogerminal del 59.6% y en subtipo indeterminado del 90.9%. (Figura 6)

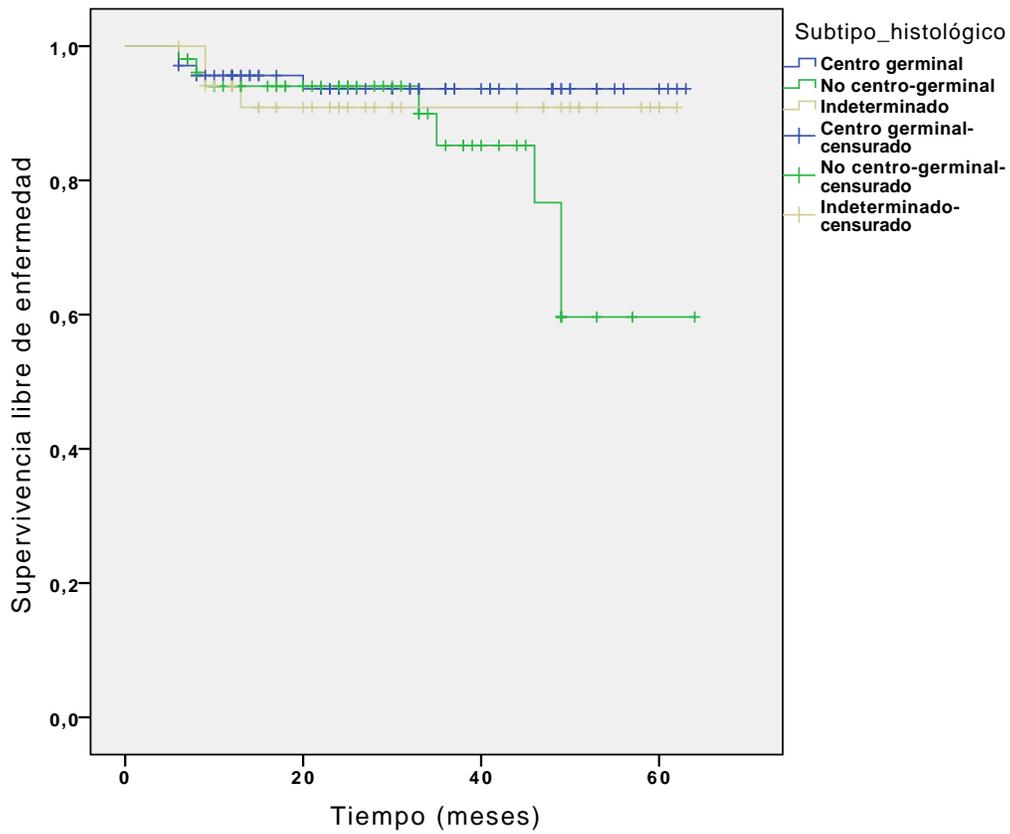


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad por variante histológica

Del total de 175 pacientes de la serie, 142 (81.1%) pacientes no presentaron recaída durante el seguimiento, 33 (18.9%) pacientes presentaron recaída. La SG a 5 años para pacientes que no presentaron recaída fue de 95.3%, mientras que para aquellos pacientes con recaída la SG a 5 años fue de 82.4%. (*Figura 7*)

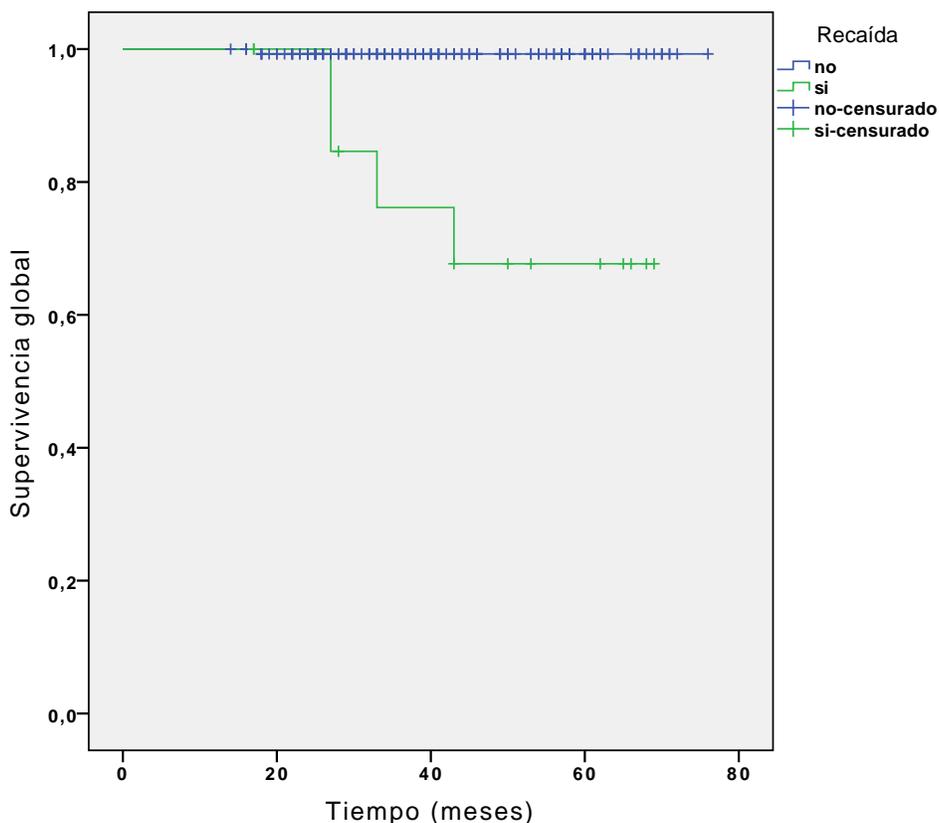


Figura 7. Supervivencia global en pacientes con o sin recaída

De los 28 pacientes en quienes se documentó el sitio de recaída, 16 (57.1%) fueron en un sitio diferente al sitio de enfermedad inicial voluminosa, por lo tanto, fueron recurrencias fuera del sitio irradiado. 12 (42.9%) pacientes presentaron recurrencia en el sitio de enfermedad inicial voluminosa (dentro del campo de tratamiento) (*Tabla 7*), estos sitios previamente radiados que presentaron recaída fueron en cuello 4 pacientes (33.3%), retroperitoneo 4 pacientes (33.3%), nasofaringe 1 paciente (8.3%), axila 1 paciente (8.3%), estómago 1 paciente (8.3%) y pierna 1 paciente (8.3%).

Se analizaron las características de los pacientes que presentaron recaída, de los 28 pacientes de la serie en quienes se documentó sitio de recaída, 23 (82.1%) pacientes correspondían a etapas clínicas III-IV; 22 (78.5%) pacientes tenían enfermedad inicial voluminosa >10cm y en el estudio de intervalo de tratamiento, 23 (82.1%) presentaron respuesta parcial.

Durante la evaluación de la respuesta a quimioterapia en el estudio de intervalo, el 28.6% de los pacientes presentaron respuesta completa, 68% presentaron respuesta parcial y 3.4% presentaron enfermedad estable. Los resultados de la evaluación final a la respuesta con quimioterapia y radioterapia de consolidación arrojaron que el 87.4% pacientes presentaron respuesta completa, 7.4% respuesta parcial y 5.1% de los pacientes presentaron enfermedad estable o progresión de la enfermedad.

Tabla 7. Tratamiento		
Característica	No	%
Respuesta a QT por imagen		
Completa	50	28.6%
Parcial	119	68%
Estable	6	3.4%
Dosis/Fracciones RT		
30Gy/15Fx	63	36%
36Gy/18Fx	103	58.9%
Otras	12	5.1%
Respuesta fin tratamiento		
Completa	153	87.4%
Parcial	13	7.4%
Progresión enfermedad	9	5.1%
Recaída		
Sí	33	18.9%
No	142	81.1%
Recaída en campo		
Sí	12	42.8%
-RTP	4	33.3%
-Cuello	4	33.3%
-Otros	4	33.3%
No	16	57.1%

-Toxicidad

Se registró toxicidad aguda en 144 (82.3%) pacientes, de ésta, la más frecuente fue la epitelitis con un total de 156 (48.8%), la mayoría (37.1%) grado 1. En segundo lugar se encontró la mucositis con un total de 48 (27.4%) pacientes, el 19.4% con toxicidad grado 1 y el 7.4% con toxicidad G2. La enteritis G1 se presentó en 34 (19.4%) pacientes. (*Tabla 8*)

Tabla 8. Toxicidad		
Característica	No	%
Disfagia		
G1	4	2.3%
Enteritis		
G1	34	19.4%
G2	4	2.3%
Epitelitis		
G1	65	37.1%
G2	9	5.1%
G3	1	0.6%
Mucositis		
G1	34	19.4%
G2	13	7.4%
G3	1	0.6%

DISCUSIÓN

A lo largo del tiempo se ha modificado el tratamiento para los pacientes con LDCGB, en etapas clínicas tempranas la radioterapia de consolidación con ciclos cortos de quimioterapia mostró ser equivalente a ciclos largos de quimioterapia, sin embargo con menor toxicidad; mientras que en etapas clínicas avanzadas, el papel de la radioterapia ha permanecido controversial.

Con el advenimiento de la inmunoquimioterapia con rituximab, se cuestionó aún más el papel de la radioterapia en esta enfermedad, sin embargo, estudios retrospectivos han demostrado escenarios en los que el beneficio de dar tratamiento con inmunoquimioterapia y radioterapia de consolidación, se mantiene. Uno de estos escenarios son los pacientes en cualquier etapa clínica que presentan enfermedad voluminosa inicial, en quienes el riesgo de permanecer con enfermedad subclínica aún después de recibir quimioterapia es alto, esto justificado por la probable persistencia de células tumorales quimiorresistentes aún después de presentar una respuesta metabólica completa, lo que se traduce en una elevada tasa de recurrencia local y pobre pronóstico. Dentro de las indicaciones actuales para el uso de radioterapia de consolidación se encuentran pacientes con enfermedad voluminosa inicial, involucro óseo o respuesta parcial a inmunoquimioterapia.

Existen pocos estudios retrospectivos en los que se evalúe el papel de la radioterapia de consolidación en LDCGB y enfermedad voluminosa en la era de tratamiento con inmunoquimioterapia a base de R-CHOP.^{4,14} En esta revisión retrospectiva, se incluyeron sólo pacientes con LDCGB y enfermedad voluminosa, definida como mayor o igual a 7.5cm; tratados con quimioterapia a base de R-CHOP y radioterapia de consolidación a sitios inicialmente voluminosos.

Se recopiló una población de 175 pacientes en el periodo de 5 años, con predominio de la población que se encontraba en etapas clínicas III y IV (75%). A diferencia de otras series se incluyeron pacientes con más de un sitio de enfermedad voluminosa, correspondiendo los sitios más frecuentes con lo reportado en la literatura: retroperitoneo y cuello (60%); además de que el promedio de tamaño tumoral en nuestra población (13cm) es mayor que lo reportado en la literatura mundial.^{15,27,32}

A diferencia de otros estudios como el de Dorth²⁵ en 2011, en este estudio el 100% de la población recibió tratamiento con R-CHOP con una media de 7 ciclos. Se brindó tratamiento con radioterapia a campo involucrado en sitios de enfermedad voluminosa inicial con dosis de 30-36Gy de acuerdo a la respuesta inicial a la inmunoterapia.

Los desenlaces observados en esta cohorte de pacientes corresponden con aquellos reportados en la literatura^{14,15,27,32} para pacientes con LDCGB enfermedad voluminosa tratados con R-CHOP y radioterapia de consolidación. Estudios previos reportan un rango entre 73-92% para supervivencia global; siendo del 95.3% en nuestra institución, como era de esperarse con una mejor supervivencia global en etapas clínicas tempranas

Respecto a la SLE se reportan resultados en el rango de 76-85%^{14,15,27,32}, en el caso de nuestra población se encuentra dentro de este rango con un valor de SLE a 5 años de 82.4% con una mediana de 58 meses; al igual que en la supervivencia global, con mejores resultados en etapas clínicas tempranas.

Además de la SG y SLE, se encontró un excelente control de enfermedad dentro del campo de tratamiento, reportándose del 28 recaídas totales, sólo 12 recaídas dentro del campo de tratamiento. Al igual que en la literatura, los pacientes que presentaron recaídas se encontraban en un 82.1% en etapas clínicas avanzadas, el 78.5% presentaban inicialmente enfermedad >10cm y el 82.1% presentaron respuesta parcial en estudio de intervalo de tratamiento; siendo todos estos factores de riesgo para recurrencia local ya identificados previamente.

Los pacientes con PET-CT positivo posterior a la aplicación de quimioterapia tienen un mayor riesgo de recurrencia, mientras que pacientes con PET-CT negativo puede sugerirse una adecuada respuesta al tratamiento con quimioterapia, sin embargo no es posible establecer si la enfermedad se encuentra erradicada debido a las limitaciones de este estudio para detectar pequeños grupos de células tumorales viables. Se ha reportado en la literatura que pacientes con PET-CT positivo que no reciben RT de consolidación tienen una SLE del 33% vs 80% en aquellos pacientes con PET-CT negativo que no reciben RT de consolidación.²⁷

Debido a las dosis bajas utilizadas en esta modalidad combinada de tratamiento, y a la reducción de los sitios a tratar, en este estudio se observó toxicidad aguda en el 82.3% de los pacientes, siendo radioepitelitis el 48.8% y corresponde a toxicidad grado 1 en un 37.1%. En nuestra población no se registro toxicidad grado 4 o 5.

Las críticas a esta revisión es que no se utilizó en todos los pacientes el mismo estudio de imagen para la etapificación inicial o para la respuesta al tratamiento de intervalo o final, sin embargo todos los pacientes incluyeron al menos un estudio PET-CT durante el seguimiento, el cual es considerado actualmente como el estudio de elección para evaluar la respuesta al tratamiento.

Se trata de una revisión retrospectiva, no aleatorizada, realizada en una sola institución; no contamos con un grupo de pacientes que no recibiera tratamiento con RT de consolidación para así comparar desenlaces entre aquellos que reciben o no tratamiento con RT, sin embargo se comparan desenlaces con lo reportado previamente en la literatura.

Dentro de las fortalezas del estudio se encuentra que se incluyeron pacientes de todas la etapas clínicas, todos los pacientes recibieron tratamiento con R-CHOP y el 76% de los pacientes fueron evaluados de forma inicial y final con estudio de PET/CT.

CONCLUSIONES.

En esta revisión se confirma lo observado en estudios retrospectivos previos, la radioterapia de consolidación en pacientes con enfermedad voluminosa inicial disminuye el riesgo de recurrencia local y las tasas de recaída, con excelente supervivencia global y bajas tasas de toxicidad, independientemente de la escala pronóstica y aún en pacientes tratados con inmunoterapia R-CHOP e independientemente de la respuesta por imagen de intervalo.

Podemos concluir que aún en el contexto de nuevos tratamientos con inmunoterapia para el LDCGB, la omisión de radioterapia se traduce no sólo en una menor SLP, sino también en una menor SG. La radioterapia de consolidación en caso de enfermedad voluminosa inicial, debe permanecer como una práctica estándar.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Winkfield, K. et al. Non-Hodgkin's lymphoma. Gunderson. Clinical Radiation Oncology. 4th edition. Ch 77. 1524-1546.
2. Swerdlow, S. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and Lymphoid tissues. In Bosman, F. et al. World Health Organization classification of tumours. Ed 4th. 2008. France.
3. Dabaja, B. et al. Radiation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era: Analysis of the National Comprehensive Cancer Network Lymphoma Outcomes Project. Cancer. 2015; 121:1032-9.
4. Dorth, J. et al. Impact of Consolidation Radiation Therapy in Stage III-IV Diffuse Large B-cell Lymphoma With Negative Post-Chemotherapy Radiologic Imaging. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 84, No. 3, pp. 762e767, 2012.
5. Pfreundschuh, M. et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. Lancet Oncol 2008; 9: 435–44.
6. Zimmermann, M. et al. Radiotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma: still standard practice and not an outdated treatment option. Radiation Oncology. 2016. 11: 110.
7. NCCN Panel Members. B-cell lymphomas. NCCN Guidelines. V3. 2017.
8. Shi, Z. et al. Patterns of Failure in Advanced Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients After Complete Response to R-CHOP Immunochemotherapy and the Emerging Role of Consolidative Radiation Therapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2013. Vol. 86, No. 3, pp. 569e577.
9. Mondello, P. Is radiotherapy still necessary for diffuse large B-cell lymphoma therapy?. Acta Oncologica, 2015; 54: 953–955.

10. Miller, T. et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-6.
11. Yahalom, J. et al. Radiation Therapy After R-CHOP for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Gain Remains. *Journal of Clinical Oncology*. 2010.
12. Horning, S. et al. Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Limited-Stage Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol*. 2004. 22:3032-3038.
13. Ferreri, A. et al. Consolidation Radiotherapy to Bulky or Semibulky Lesions in the Management of Stage III–IV Diffuse Large B Cell Lymphomas. *Oncology* 2000;58:219–226.
14. Phan, J. et al. Benefit of Consolidative Radiation Therapy in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010. 28:4170-4176.
15. Vargo, J. et al. Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy?. *J Clin Oncol*. 2015. 33:3710-3717.
16. Held, G. Role of Radiotherapy to Bulky Disease in Elderly Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014. 32:1112-1118.
17. Horning, S. Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Limited-Stage Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol*. 2004. 22:3032-3038.
18. Avilés, A. et al. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1994. Vol 30. No 4. 199-803.
19. Shi, Z. et al. Renewed interest in the role of consolidative radiotherapy in advanced stage diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2013; 54(10): 2122–2130.
20. Rahman, F. et al. Consolidation Radiation Therapy Improves Outcome of Diffuse Large B-cell Lymphoma Independent of Pretreatment Prognosis or Response to Chemotherapy: Proceedings of the American Society for

Radiation Oncology 58th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology. 2016.

21. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Rituximab and combination Chemotherapy with or without radiation therapy in treating patients with B-cell Non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Trials*. Gov
22. Moghbel, M. et al. Response Assessment Criteria and Their Applications in Lymphoma: Part 1. *J Nucl Med*. 2016; 57: 928-935.
23. Cheson, B. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32.
24. Mendes, F. et al. The importance of radiotherapy on diffuse large B cell lymphoma treatment: a current review. *Cancer Metastasis Rev*. 2015. 34:511-525.
25. Dorth, J. et al. Radiotherapy dose–response analysis for diffuse large B-cell lymphoma with a complete response to chemotherapy. *Radiation Oncology* 2012, 7:100.
26. Liberman, M. A History of Diffuse Large B cell Lymphoma: Aiming for Better Outcomes and Higher Cure Rates. *Hematol Transfus Int J*. 2015. 1(2): 0008.
27. Kahl, B et al. Bulky Aggressive B-Cell Lymphoma: To Radiate or Not to Radiate—That Is the Question. *Journal of Clinical Oncology*. 2014. 32:11. 1097-1098.
28. Tilly, H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012. 23 (Supplement 7): vii78–vii82.
29. Zimmermann, M. et al. Radiotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma: still standard practice and not an outdated treatment option. *Radiation Oncology* (2016) 11:110.
30. Dorth, J. et al. The impact of radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma with positive post-chemotherapy FDG–PET or gallium-67 scans. *Annals of Oncology*. 2011. 22: 405–410.

31. Campbell, B. et al. The Role of Radiation Therapy in the Treatment of Stage I-II Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013.
32. Ng, A. et al. Re-Examining the Role of Radiation Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Modern Era. *Journal of Clinical Oncology.* 2016. Vol 34, No 13: pp 1443-1447.
33. Persky, D. et al. Phase II Study of Rituximab Plus Three Cycles of CHOP and Involved-Field Radiotherapy for Patients With Limited-Stage Aggressive B-Cell Lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol.* 2008. 26:2258-2263.
34. Dorth, J. et al. Consolidation Radiation Therapy in Stage III-IV Diffuse Large B-cell Lymphoma With Negative Post-Chemotherapy Radiologic Imaging. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2012; 84. 762-767.
35. Tilly, H. et al. Diffuse Large B-cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2015.