



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**Impacto pronóstico de enfermedades autoinmunes en
pacientes con mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y linfoma no
Hodgkin atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA

PRESENTA
DRA. DANIELA DE JESÚS PÉREZ SÁMANO

TUTORES DE TESIS
DRA. DÉBORAH MARTÍNEZ BAÑOS

Ciudad de México
2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Índice

| | |
|-----------------------------|----|
| 1. Resumen..... | 3 |
| 2. Marco teórico..... | 4 |
| 3. Justificación..... | 5 |
| 4. Objetivos..... | 6 |
| 5. Pacientes y métodos..... | 6 |
| 6. Resultados..... | 17 |
| 7. Discusión..... | 23 |
| 8. Referencias..... | 26 |

Resumen

Título: “Impacto pronóstico de enfermedades autoinmunes en pacientes con mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zuburán”

Introducción: Las enfermedades autoinmunes afectan del 5 al 10% de la población general y se han relacionado con el desarrollo de neoplasias hematológicas. La asociación fisiopatológica entre autoinmunidad y malignidad explica la alta prevalencia de cánceres hematológicos en enfermedades autoinmunes, sobre todo en pacientes con artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso generalizado. El mecanismo está relacionado con estimulación crónica del sistema inmunológico y, a nivel molecular, con desregulación epigenética.

La autoinmunidad es un predictor de pobre supervivencia en la población general, especialmente en mujeres. Algunas enfermedades autoinmunes se asocian a incremento en la mortalidad en pacientes con ciertos tumores malignos. Existen estudios de asociación entre autoinmunidad y desarrollo de neoplasias hematológicas, pero pocos exploran el impacto pronóstico de las enfermedades autoinmunes en tumores hematológicos.

Objetivos: Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con neoplasias hematológicas que además tengan diagnóstico de enfermedades autoinmunes. Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes, comparados con aquellos solo con diagnóstico de neoplasias hematológicas.

Material y métodos: Utilizando las bases de datos Institucionales, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles que comparó pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas (MM, LH o LNH) y enfermedad autoinmune (AR, SJ y/o LEG), con controles sin enfermedad autoinmune, diagnosticados de 2006 a 2016, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zuburán. Los controles se parearon por año de diagnóstico, tipo de neoplasia y tipo de tratamiento. Se realizó estadística descriptiva y análisis para los desenlaces recaída/progresión y muerte. Cada variable al diagnóstico se evaluó como posible factor de riesgo. Todas las pruebas estadísticas se tomaron a dos colas, y se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 25 pacientes con MM (9 casos, 16 controles) y 52 pacientes (18 casos, 34 controles). La mediana de edad de los pacientes con MM fue de 64 años (DE 11.48) y de 39 años (R 19-74) en los pacientes con linfoma; 80% de los pacientes con MM y 59.6% de los pacientes con linfoma eran mujeres. La enfermedad autoinmune más frecuente en MM fue SJ (44.4%), y LEG (53.8%) en linfoma. La historia de autoinmunidad se relacionó con mayor mortalidad en los casos de MM (RR 7.26 [IC 95% 1.37-38.5]; p 0.020). En los pacientes con linfoma, el antecedente de autoinmunidad no influyó en la mortalidad (RR 0.77 [IC 95% 0.07-8.57]; p 0.834).

Conclusiones: En pacientes con MM, el antecedente de autoinmunidad impacta negativamente en la supervivencia. No se encontraron diferencias respecto a mortalidad en los pacientes con linfoma y enfermedades autoinmunes, respecto a aquellos sólo con el diagnóstico hematológico.

Marco teórico

Las neoplasias hematológicas son enfermedades malignas que afectan el tejido hematopoyético, se caracterizan por morfologías celulares específicas y alteraciones cromosómicas o genéticas particulares que a lo largo de los años han permitido clasificarlas en múltiples tipos. Afectan a población de todas las edades y, a pesar de no ser el tipo de cáncer más común a nivel mundial, su importancia radica en el impacto económico que generan cuando atacan a la población joven y al compromiso en la calidad de vida que conllevan en los adultos mayores (1).

El mieloma múltiple (MM) representa el 1% de todos los cánceres y aproximadamente el 10% de las neoplasias hematológicas. Cada año se diagnostican alrededor de 30 mil nuevos casos en Estados Unidos, y aproximadamente 12 mil personas mueren a consecuencia de esta enfermedad (2, 3). Es una enfermedad heterogénea derivada de células plasmáticas clonales que afecta predominantemente población masculina de alrededor de 60 años, se caracteriza por hipercalcemia, falla renal, anemia y lesiones líticas en huesos (2, 4).

Los linfomas son un grupo de neoplasias hematológicas derivadas de los linfocitos. Existen varios subtipos pero en general se clasifican como Hodgkin y no Hodgkin; aproximadamente 90% son no Hodgkin. Afectan a población de todas las edades y a ambos sexos, su pronóstico depende del subtipo histológico y de las características clínicas y biológicas de cada tumor (5).

Las enfermedades autoinmunes afectan del 5 al 10% de la población general, son condiciones causadas por una respuesta inmune patológica dirigida contra autoantígenos y se caracterizan por incremento en la activación de linfocitos T y B (6, 7). Ocurren predominantemente en el sexo femenino, y se encuentran entre las 10 primeras causas de muerte en mujeres de 65 años o menos (8, 9, 10).

Algunos cánceres se observan con mayor frecuencia en el contexto de autoinmunidad. Se cree que los trastornos inmunológicos contribuyen al desarrollo de neoplasias malignas a múltiples niveles, ya sea por disregulación o inmunosupresión relacionada con el tratamiento oncológico (11, 12, 13).

El papel de la autoinmunidad en la linfomagénesis está bien descrito, su asociación fue reconocida hace más de 50 años gracias a reportes de casos de neoplasias malignas precedidas de trastornos autoinmunes y a estudios realizados en animales. Se cree que la disregulación inmunológica tiene un papel importante en el desarrollo de algunos linfomas, como se ha evidenciado en el contexto de trasplante de órganos sólidos y estados de inmunodeficiencia (14, 15).

La relación entre disfunción inmunológica, pérdida de tolerancia y desarrollo de linfoma ha sido de interés en un intento por explicar la alta prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con neoplasias hematológicas (16). En los últimos años se ha publicado evidencia de que ciertas enfermedades autoinmunes, especialmente artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren (SJ) y lupus eritematoso generalizado (LEG), se asocian con riesgo incrementado de desarrollo de linfoma (17).

En cuanto a la relación entre autoinmunidad y mieloma múltiple, existe la teoría de que la estimulación antigénica crónica y el envejecimiento prematuro del sistema inmunológico son los detonadores de discrasias de células plasmáticas, reduciendo su habilidad para distinguir entre antígenos propios y extraños (18, 19).

La autoinmunidad es un predictor de pobre supervivencia en la población general, especialmente en mujeres (9,10). Algunas enfermedades autoinmunes se asocian a incremento en la mortalidad en pacientes con ciertas neoplasias malignas (12, 13). Poco se ha explorado sobre el impacto pronóstico de las enfermedades autoinmunes en tumores hematológicos. El objetivo del presente estudio es determinar si el diagnóstico previo de AR, SJ y/o LEG impacta en el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM), linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH) atendidos en un centro de referencia de la Ciudad de México.

Justificación

Debido a la asociación frecuente entre enfermedades reumatológicas y neoplasias hematológicas, será de utilidad conocer el impacto pronóstico que tiene el diagnóstico de ambas enfermedades en un mismo paciente.

Pregunta de investigación

¿Tendrá impacto la historia previa de enfermedad autoinmune en el desenlace de pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

Objetivos

Objetivo general:

Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) que además tengan diagnóstico de

enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide y/o síndrome de Sjögren).

Objetivos específicos:

Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes, comparados con pacientes con neoplasias hematológicas.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes recolectados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con diagnóstico de mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin procedentes de las Clínicas de Mieloma Múltiple y de Linfomas del Departamento de Hematología y Oncología, que tuvieran además diagnóstico de enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso generalizado) cinco años previo al diagnóstico hematológico. Los pacientes incluidos fueron diagnosticados durante el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2016.

Se recabó información sobre variables clínicas, bioquímicas e histopatológicas al diagnóstico de la neoplasia hematológica, así como variables relacionadas con el tratamiento, respuesta al mismo, recaída o progresión de la enfermedad, y muerte durante el seguimiento. La información de los expedientes seleccionados se obtuvo tanto del expediente clínico en físico, como del electrónico, incluyendo las diferentes bases electrónicas (SoTeci, Labsis y SIPAM). La información de cada participante se copó directamente a una hoja de datos en Excel ®.

Variables

| Variable (Definición operacional y conceptual) | Tipo (Escala) | Codificación (Unidad de medición) |
|---|--------------------------|---|
| Pacientes con mieloma múltiple | | |
| Edad: edad cronológica cumplida en años. | Cuantitativa discreta | Numérica (años) |
| Sexo: características biológicas que definen a hombres y mujeres. | Cualitativa nominal | Hombre = 0 Mujer = 1 |
| Estado funcional: definido por la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), medido en dos tiempos (al diagnóstico y final del tratamiento) | Cualitativa nominal | Buen ECOG (0-2) = 0 Mal ECOG (3-4) = 1 |
| Índice de comorbilidad (Charlson): sistema de evaluación de esperanza | Cualitativa ordinal | Se utilizará calculadora en línea en la que se asigna puntuación por cada |

| | | |
|--|-----------------------|--|
| de vida a diez años, acorde a la edad y las comorbilidades del sujeto. | | ítem; a mayor comorbilidad, mayor puntuación (de 0 a 33 puntos) |
| Isotipo de mieloma múltiple: tipo de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina involucradas. | Cualitativa nominal | IgG Kappa = 1 IgG Lambda = 2 IgA Kappa = 3 IgA Lambda = 4 Cadenas libres ligeras Kappa = 5 Cadenas libres ligeras Lambda = 6 IgM Kappa = 7 IgM Lambda = 8 Biclonal = 9 No secretor = 10 |
| Cadenas libres ligeras: proteínas producidas por las células plasmáticas, que sirven en la interpretación de monoclonalidad en el mieloma múltiple. | Cualitativa nominal | Normal = 0 Monoclonal = 1 No determinada = 2 |
| Anemia: disminución de hemoglobina de 2 g/dL del nivel basal o hemoglobina menor a 10 g/dL. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Falla renal: TFG <40 ml/min o creatinina sérica >2 mg/dL. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Albúmina: proteína de producción hepática, que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, útil en la clasificación de mieloma múltiple. | Cuantitativa continua | Valor sérico considerando dos decimales (mg/dL) |
| Globulinas: proteínas plasmáticas de producción hepática que juegan un papel en el funcionamiento hepático, coagulación e inmunidad. | Cuantitativa continua | Valor sérico considerando dos decimales (mg/dL) |
| Hipercalcemia: elevación de calcio > 1 mg/dL por encima del valor normal de referencia o >11 mg/dL. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Lesiones líticas: una o más lesiones osteolíticas detectadas por serie ósea metastásica. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Plasmocitoma: tumor de células plasmáticas clonales que puede aparecer medular o extramedular. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Porcentaje de células plasmáticas en biopsia de hueso: proporción de células plasmáticas clonales identificadas por biopsia de hueso. | Cuantitativa discreta | Valor numérico (%) |
| Porcentaje de células plasmáticas en aspirado de médula ósea: proporción de células plasmáticas identificadas por morfología en extendidos de médula ósea. | Cuantitativa discreta | Valor numérico (%) |
| Electroforesis de proteínas en suero: método de separación de proteínas mediante aplicación de un campo eléctrico, a partir de una muestra de suero, con la finalidad de identificar el tamaño del componente | Cuantitativa continua | Valor sérico considerando dos decimales (g/dL) |

| | | |
|--|-----------------------|--|
| monoclonal en pacientes con mieloma múltiple. | | |
| Electroforesis de proteínas en orina: método de separación de proteínas mediante aplicación de un campo eléctrico, a partir de una muestra de orina, con la finalidad de identificar el tamaño del componente monoclonal en pacientes con mieloma múltiple. | Cuantitativa continua | Valor urinario considerando dos decimales (mg/24hr) |
| Inmunofijación en suero: detección de proteínas monoclonales en suero mediante electroforesis alcalina en gel de agarosa y uso de anticuerpos. | Cualitativa nominal | Negativa = 0 Positiva = 1 |
| Inmunofijación en orina: detección de proteínas monoclonales en orina mediante electroforesis alcalina en gel de agarosa y uso de anticuerpos. | Cualitativa nominal | Negativa = 0 Positiva = 1 |
| Citogenética: estudio de la estructura de los cromosomas a partir de muestra de médula ósea. | Cualitativa nominal | No realizada = 0 Normal = 1 Mal pronóstico/compleja = 2 Poliploide = 3 No valorable = 4 |
| Translocación (4;14): intercambio de segmentos cromosómicos entre los cromosomas 4 y 14, detectado a través de FISH. | Cualitativa nominal | Ausente = 0 Presente = 1 |
| Deleción 17p: pérdida de un segmento del brazo corto del cromosoma 17, detectado a través de FISH. | Cualitativa nominal | Ausente = 0 Presente = 1 |
| Durie Salmon: sistema de clasificación que identifica tres estadios del mieloma múltiple dependiendo de la masa tumoral. Subclasifica a los pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de falla renal asociada. Útil para estimar la supervivencia. | Cualitativa ordinal | 1A = 1 1B = 2 2A = 3 2B = 4 3A = 5 3B = 6 |
| International Staging System (ISS): sistema de clasificación que identifica tres estadios del mieloma múltiple dependiendo de tres variables bioquímicas. Útil para estimar la supervivencia. | Cualitativa ordinal | I = 1 II = 2 III = 3 |
| Tratamiento: esquema de quimioterapia empleado para el manejo de los pacientes. | Cualitativa nominal | Esquemas basados en alquilantes + esteroides = 0 Esquemas basados en talidomida, sin bortezomib = 1 Esquemas basados en bortezomib = 2 Esquemas basados en lenalidomida = 3 |
| Mejor respuesta alcanzada: porcentaje de disminución del | Cualitativa nominal | Enfermedad estable = 0 Respuesta parcial = 1 |

| | | |
|---|---|--|
| componente monoclonal en suero o sangre, de acuerdo con los criterios internacionales de respuesta. | | Muy buena respuesta parcial = 2 Respuesta completa = 3 Respuesta completa estricta = 4 Progresión = 5 No evaluada = 6 |
| Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas: infusión de células troncales hematopoyéticas obtenidas del paciente con la finalidad de generar efecto de injerto contra tumor | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Recaída clínica: nuevo desarrollo de anemia, hipercalcemia o falla renal, o aparición de nuevas lesiones líticas en pacientes que habían respondido adecuadamente al tratamiento. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Progresión: deterioro en el componente monoclonal o deterioro en la función orgánica (renal) a pesar de tratamiento activo contra mieloma. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Diagnóstico reumatológico: diagnóstico confirmado de síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y/o lupus eritematosos generalizado. | Cualitativa nominal | LEG = 0 AR = 1 SJ = 2 |
| Estado de la enfermedad reumatológica al diagnóstico de neoplasia hematológica: actividad o adecuado control de la enfermedad reumatológica al momento del diagnóstico hematológico. | Cualitativa nominal | Controlada = 0 Activa = 1 |
| Tratamiento de la enfermedad reumatológica: fármacos empleados para control de la enfermedad reumatológica. | Cualitativa nominal | Esteroides = 0 Metotrexate = 1 Cloroquina = 2 Mofetilmicofenolato = 3 Azatioprina = 4 AINES = 5 Metotrexate + cloroquina = 6 Metotrexate + esteroide = 7 Esteroides + cloroquina = 8 Esteroides + cloroquina + azatioprina = 9 Esteroides + azatioprina = 10 Leflunomida = 11 Sin tratamiento = 12 |
| Pacientes con Linfoma de Hodgkin | | |
| Edad: edad cronológica cumplida en años. | Cuantitativa discreta | Numérica (años) |
| Sexo: Características biológicas que definen a hombres y mujeres. | Cualitativa nominal | Hombre = 0 Mujer = 1 |
| Estado funcional: definido por la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), medido en dos tiempos (al diagnóstico y final del tratamiento) | Cualitativa nominal (agrupada en: buen ECOG y mal ECOG) | Buen ECOG (0-2) = 0 Mal ECOG (3-4) = 1 |

| | | |
|---|--|--|
| Índice de comorbilidad (Charlson): sistema de evaluación de esperanza de vida a diez años, acorde a la edad y las comorbilidades del sujeto. | Cualitativa ordinal | Se utilizará calculadora en línea en la que se asigna puntuación por cada ítem; a mayor comorbilidad, mayor puntuación (de 0 a 33 puntos) |
| Variedad histológica: subtipo histológico de linfoma de Hodgkin determinada a través de histopatología | Cualitativa nominal | Esclerosis nodular = 0 Celularidad mixta = 1 Depleción linfocítica = 2 Rico en linfocitos = 3 |
| Estadio clínico: extensión de la enfermedad catalogada de acuerdo con el sistema de estadificación de Ann Arbor | Cualitativa nominal (agrupada en: localizado y avanzado) | Localizado (EC I, II) = 0 Avanzado (EC III, IV) = 1 |
| Síntomas B: pérdida ponderal inexplicable >10% del peso en 6 meses; fiebre inexplicable > 38°C durante un mes; diaforesis nocturna. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| International Prognostic Score (IPS): herramienta de clasificación para predicción de la respuesta a tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin, tomando en cuenta variables clínicas y de laboratorio. Útil en pacientes con estadios avanzados. | Cualitativa ordinal | Se utilizará calculadora en línea en la que se asigna puntuación por cada ítem; a mayor puntuación, peor probabilidad de respuesta (de 0 a 7 puntos) |
| Voluminoso: tumor mediastinal detectado por TAC ≥ 10 cm o $>1/3$ del diámetro transversal interno del tórax. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Velocidad de sedimentación globular (VSG): medición de la velocidad con la que se sedimentan los eritrocitos. Parámetro útil para evaluar pronóstico en pacientes con linfoma de Hodgkin en estadios clínicos localizados. Valor de referencia >30 (con síntomas B); >50 (sin síntomas B). | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Extraganglionar: afección a órganos distinta a tejido linfóide. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Hipoalbuminemia: según el IPS, albúmina sérica <4 g/dL | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Anemia: según el IPS, hemoglobina <10.5 g/dL | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Leucocitosis: según el IPS, leucocitos totales $\geq 15\,000/\text{mm}^3$ | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Linfopenia: según el IPS, linfocitos totales <600/mm ³ o <8% del total de leucocitos | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Infección por VIH: infección documentada en expediente clínico. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Infección por VHB: infección documentada en expediente clínico. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Infección por VHC: infección documentada en expediente clínico. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Estado de fragilidad: síndrome caracterizado por disminución de la | Cualitativa ordinal | Robusto (fit) = 0 Prefrágil = 1 |

| | | |
|--|---------------------|--|
| resistencia y de las reservas fisiológicas del adulto mayor ante situaciones de estrés (parámetro evaluado por Geriatria). | | Frágil = 2 |
| Tratamiento: esquema de quimioterapia empleado para el manejo de los pcientes. | Cualitativa nominal | AVBD = 0 AVD = 1 MOPP = 2 |
| Ajuste de tratamiento por toxicidad: necesidad de disminución de dosis de uno o más fármacos de un esquema de quimioterapia por daño renal o hepático, o por mielosupresión. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Radioterapia: uso de radiación como tratamiento para control tumoral. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas: infusión de células troncales hematopoyéticas obtenidas del paciente con la finalidad de generar efecto de injerto contra tumor. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Estado de la enfermedad a la mitad de tratamiento: profundidad de la respuesta alcanzada después de 4 ciclos de tratamiento. | Cualitativa ordinal | Enfermedad estable = 0 Respuesta parcial = 1 Respuesta completa = 2 Progresión = 3 |
| Estado de la enfermedad al final del tratamiento: profundidad de la respuesta alcanzada después de 6 ciclos de tratamiento. | Cualitativa ordinal | Enfermedad estable = 0 Respuesta parcial = 1 Respuesta completa = 2 Progresión = 3 |
| Recaída: aparición de nuevas lesiones de linfoma después de un periodo libre de enfermedad corroborado por estudio de imagen y/o histopatología. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Progresión: incremento en el tamaño de lesiones conocidas o aparición de nuevas lesiones, a pesar de tratamiento activo. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Diagnóstico reumatológico: diagnóstico confirmado de síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y/o lupus eritematosos generalizado. | Cualitativa nominal | LEG = 0 AR = 1 SJ = 2 |
| Estado de la enfermedad reumatológica al diagnóstico de neoplasia hematológica: actividad o adecuado control de la enfermedad reumatológica al momento del diagnóstico hematológico. | Cualitativa nominal | Controlada = 0 Activa = 1 |
| Tratamiento de la enfermedad reumatológica: fármacos empleados para control de la enfermedad reumatológica. | Cualitativa nominal | Esteroides = 0 Metotrexate = 1 Cloroquina = 2 Mofetilmicofenolato = 3 Azatioprina = 4 AINES = 5 Metotrexate + cloroquina = 6 |

| | | |
|---|--|---|
| | | Metotrexate + esteroide = 7 Esteroide + cloroquina = 8 Esteroide + cloroquina + azatioprina = 9 Esteroide + azatioprina = 10 Leflunomida = 11 Sintomático = 12 Ninguno = 13 |
| Pacientes con Linfoma No Hodgkin | | |
| Edad: edad cronológica cumplida en años. | Cuantitativa discreta | Numérica (años) |
| Sexo: Características biológicas que definen a hombres y mujeres. | Cualitativa nominal | Hombre = 0 Mujer = 1 |
| Estado funcional: definido por la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), medido en dos tiempos (al diagnóstico y final del tratamiento) | Cualitativa nominal (agrupada en: buen ECOG y mal ECOG) | Buen ECOG (0-2) = 0 Mal ECOG (3-4) = 1 |
| Índice de comorbilidad (Charlson): sistema de evaluación de esperanza de vida a diez años, en dependencia de la edad y de las comorbilidades del sujeto. | Cualitativa ordinal | Se utilizará calculadora en línea en la que se asigna puntuación por cada ítem; a mayor comorbilidad, mayor puntuación. Va de 0 a 33 puntos |
| Variedad histológica: subtipo histológico de linfoma de no Hodgkin determinada a través de histopatología. | Cualitativa nominal | Difuso de células grandes B = 0 Folicular = 1 Manto = 2 Plasmablastico = 3 MALT = 4 Células T periférico = 5 Células T anaplásico = 6 |
| Estadio clínico: extensión de la enfermedad catalogada de acuerdo con el sistema de estadificación de Ann Arbor | Cualitativa nominal (agrupada en: localizado y avanzado) | Localizado (EC I, II) = 0 Avanzado (EC III, IV) = 1 |
| Síntomas B: pérdida ponderal inexplicable >10% del peso en 6 meses; fiebre inexplicable > 38°C durante un mes; diaforesis nocturna. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| International Prognostic Index (IPI): herramienta de clasificación para predicción de supervivencia en con linfoma difuso de células grandes B después del tratamiento con esquemas que incluyen doxorubicina o rituximab. | Cualitativa ordinal | Se utilizará calculadora en línea en la que se asigna puntuación por cada ítem; a mayor puntuación, peor supervivencia. Se tomará en cuenta la puntuación y variables utilizadas en las escalas modificadas para clasificar cada tipo histológico (de 0 a 4 puntos) |
| Voluminoso: diámetro mayor tumoral de ≥ 10 cm | No = 0 Sí = 1 | No = 0 Sí = 1 |
| Extraganglionar: afección a órganos distinta a tejido linfático. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Infiltración a SNC: afección del linfoma a sistema nervioso central, documentado por imagen o histopatología. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |

| | | |
|---|---------------------|---|
| Deshidrogenasa láctica (DHL): enzima presente encuentra en sangre y otros tejidos, que participa en la producción de energía en las células. Su elevación puede predecir crecimiento descontrolado de células neoplásicas. Utilizado como marcador pronóstico en linfomas no Hodgkin (>271 U/L). | Cualitativa nominal | Normal = 0 Elevada = 1 |
| Infección por VIH: infección documentada en expediente clínico. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Infección por VHB: infección documentada en expediente clínico. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Infección por VHC: infección documentada en expediente clínico. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Estado de fragilidad: síndrome caracterizado por disminución de la resistencia y de las reservas fisiológicas del adulto mayor ante situaciones de estrés (parámetro evaluado por Geriatria). | Cualitativa ordinal | Robusto (fit) = 0 Prefrágil = 1 Frágil = 2 |
| Tratamiento: esquema de quimioterapia empleado para el manejo de los pacientes. | Cualitativa nominal | R-CHOP = 0 CHOP = 1 R-CVP = 2 CVP = 3 ESHAP = 4 DHAP = 5 ICE = 6 Resección = 7 CHOEP = 8 R-ICE = 9 |
| Ajuste de tratamiento por toxicidad: necesidad de disminución de dosis de uno o más fármacos de un esquema de quimioterapia por daño renal o hepático, o por mielosupresión. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Profilaxis a SNC: aplicación de quimioterapia intratecal mediante punción lumbar. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Radioterapia: uso de radiación como tratamiento para control tumoral. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Estado de la enfermedad a la mitad de tratamiento: profundidad de la respuesta alcanzada después de 4 ciclos de tratamiento. | Cualitativa ordinal | Enfermedad estable = 0 Respuesta parcial = 1 Respuesta completa = 2 Progresión = 3 |
| Estado de la enfermedad al final del tratamiento: profundidad de la respuesta alcanzada después de 6 ciclos de tratamiento. | Cualitativa ordinal | Enfermedad estable = 0 Respuesta parcial = 1 Respuesta completa = 2 Progresión = 3 |
| Recaída: aparición de nuevas lesiones de linfoma después de un periodo libre de enfermedad corroborado por estudio de imagen y/o histopatología. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |

| | | |
|---|---------------------|--|
| Progresión: incremento en el tamaño de lesiones conocidas o aparición de nuevas lesiones, a pesar de tratamiento activo. | Cualitativa nominal | No = 0 Sí = 1 |
| Diagnóstico reumatológico: diagnóstico confirmado de síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y/o lupus eritematosos generalizado. | Cualitativa nominal | LEG = 0 AR = 1 SJ = 2 |
| Estado de la enfermedad reumatológica al diagnóstico de neoplasia hematológica: actividad o adecuado control de la enfermedad reumatológica al momento del diagnóstico hematológico. | Cualitativa nominal | Controlada = 0 Activa = 1 |
| Tratamiento de la enfermedad reumatológica: fármacos empleados para control de la enfermedad reumatológica. | Cualitativa nominal | Esteroides = 0 Metotrexate = 1 Cloroquina = 2 Mofetilmicofenolato = 3 Azatioprina = 4 AINES = 5 Metotrexate + cloroquina = 6 Metotrexate + esteroide = 7 Esteroides + cloroquina = 8 Esteroides + cloroquina + azatioprina = 9 Esteroides + azatioprina = 10 Leflunomida = 11 Sintomático = 12 Ninguno = 13 |

Diseño: Retrospectivo, descriptivo, observacional

Universo de estudio: Pacientes de las clínicas de Mileoma Múltiple y Linfomas del Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que cumplan con los criterios de inclusión, en un periodo comprendido entre enero 2006 y diciembre 2016.

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (>18 años)
- Pacientes con registro institucional
- Pacientes con diagnóstico confirmado de las patologías de interés
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo

Criterios de exclusión

- Pacientes sin diagnóstico confirmado de las patologías de interés
- Pacientes con diagnóstico de neoplasias malignas distintas a las de interés

Criterios de eliminación

- Información incompleta en el expediente para análisis

Tamaño de la muestra: Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de las neoplasias hematológicas de interés que además tuvieran diagnóstico de autoinmunidad. Para cada paciente incluido se seleccionaron dos controles pareados de acuerdo con las características antes mencionadas.

Consideraciones éticas: Se protegieron los datos personales de los pacientes siguiendo los lineamientos de los Comités Institucionales.

Metodología

Se trata de un estudio observacional, comparativo, retrospectivo y longitudinal, llevado a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin procedentes de las Clínicas de Mieloma Múltiple y Linfomas del Departamento de Hematología y Oncología, diagnosticados durante el periodo de 2006 a 2016.

Primero, se integró un grupo de estudio con todos los pacientes con alguna de las neoplasias hematológicas antes mencionadas y diagnóstico de enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso generalizado) cinco años previo al diagnóstico hematológico. Posteriormente se integró un grupo comparativo de pacientes con alguna de las neoplasias hematológicas de interés, pero sin enfermedad autoinmune, pareado con los pacientes del grupo de estudio. El pareamiento se realizó por tipo de neoplasia hematológica (en el caso de los linfomas, por tipo histológico), por año de diagnóstico (con un margen de cinco años) y por tipo de tratamiento; para cada paciente incluido en el grupo de estudio se seleccionaron dos pacientes para el grupo comparativo.

De cada paciente incluido se recabaron variables clínicas, bioquímicas e histopatológicas al diagnóstico de la neoplasia hematológica, así como variables relacionadas con el tratamiento, respuesta al mismo, recaída o progresión de la enfermedad y muerte durante el seguimiento. La información de los expedientes seleccionados se obtuvo tanto del expediente clínico en físico, como del electrónico, incluyendo las diferentes bases electrónicas Institucionales (SoTeci, Labsis y SIPAM). La información de cada participante se copió directamente a una hoja de datos en Excel®. Se creó un expediente de investigación con el software Excel® para recabar las variables de interés y posteriormente se exportó al paquete estadístico SPSS.

El análisis se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS® en su versión 22 y el software libre R. Se realizó un análisis para todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, comparando pacientes con y sin enfermedad autoinmune, y otro análisis similar para los pacientes con algún diagnóstico de linfoma, como se describe a continuación.

Primero se llevó a cabo la estadística descriptiva. Las variables cualitativas se presentaron en frecuencia y porcentaje, y las cuantitativas en media y desviación estándar (si seguían una distribución normal), o en mediana y rango (si seguían una distribución no normal). La normalidad de las variables numéricas se determinó mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Todas las variables al diagnóstico se compararon entre el grupo con enfermedad autoinmune y el grupo sin enfermedad autoinmune. Las variables categóricas dicotómicas se compararon mediante prueba exacta de Fisher y las que contaban con más de dos categorías mediante prueba de Chi cuadrada. Las variables numéricas se compararon utilizando la prueba t de Student cuando presentaban distribución normal, y con la prueba U de Mann-Whitney cuando no presentaban distribución normal.

Para los desenlaces de recaída/progresión de la enfermedad y muerte, se calculó supervivencia libre de evento mediante método de Kaplan-Meier y se comparó mediante prueba de log-rank para aquellas variables categóricas dicotómicas que resultaron significativas en el análisis multivariado. Cada variable al diagnóstico se evaluó como posible factor de riesgo para recaída/progresión o muerte mediante un modelo de regresión de Cox univariado. Las variables que resultaron significativas se llevaron al análisis multivariado, también utilizando un modelo de regresión de Cox.

Todas las pruebas estadísticas se tomaron a dos colas, y se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

En el periodo de estudio se encontraron 9 pacientes con MM y 18 pacientes con linfoma, y diagnóstico de enfermedad autoinmune. Para los pacientes con MM se incluyeron 16 controles y para los pacientes con linfoma 34 controles, pareados por las características antes descritas. En total se analizaron 25 pacientes con MM y 52 pacientes con linfoma. Para el grupo de pacientes con MM, la media de edad fue de 64 años (DE 11.48); para el grupo de pacientes con linfoma la mediana de edad fue de 39 años (R 19-74).

De todos los pacientes con MM incluidos, 80% (20) fueron mujeres; la distribución de enfermedades autoinmunes en el grupo de casos fue SJ 44.4%, AR 33.3% y LEG 22.2%. La mediana de seguimiento fue de 22 meses (R 2-122) y la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 26 meses (R 2-122). El resto de características basales del grupo de pacientes con mieloma se encluyen en la **Tabla 1**.

| Tabla 1. Características generales de los pacientes con Mieloma Múltiple (N=25) | |
|---|-------------------------|
| Característica | media (DE)/mediana (R)* |
| Sexo (%) | |
| Hombres | 5 (20) |
| Mujeres | 20 (80) |
| Edad (años) | 64 (11.48) |
| Hemoglobina (g/dL) | 11.2 (2.46) |
| Albumina (g/dL) | 3.0 (2.1-5.3) |
| Globulinas (g/dL) | 5.8 (2.24) |
| Creatinina (mg/dL) | 0.8 (0.3-6.2) |
| TFG (ml/min/1.73m ²) | 82.1 (6-221) |
| Calcio (mg/dL) | 9.6 (8.3-12.6) |
| Beta-2 microglobulina (mg/L) | 6.0 (1.5-29) |
| DHL (U/L) | 182 (69.06) |
| CP en biopsia de hueso (%) | 33.7 (24.77) |
| EFPs (g/dL) | 3.9 (0-7.4) |
| Ciclos recibidos (#) | 8 (2-14) |
| Diagnóstico reumatológico (%)** | |
| Artritis reumatoide | 33.3 |
| Síndrome de Sjögren | 44.4 |
| Lupus eritematosos generalizado | 22.2 |
| Tiempo de seguimiento (meses) | 27 (2-122) |
| SLP (meses) | 26 (2-122) |

CP= células plasmáticas; DE= desviación estándar; DHL= deshidrogenasa láctica; EFPs= electroforesis de proteínas en suero; SLP= supervivencia libre de progresión; TFG tasa de filtrado glomerular. *Se reporta en media y DE las variables con distribución normal; se reportan en mediana y rango las variables con distribución no normal. **Solo para los casos.

De todos los pacientes con linfoma incluidos, 59.6% (31) fueron mujeres. Las variedades histológicas fueron Hodgkin clásico (15.3%), difuso de células grandes B (23.1%), asociado a mucosas (7.7%), T-periférico NOS (46.2%) y T-anaplásico (7.7%). La distribución de enfermedades autoinmunes en

el grupo de casos fue LEG 53.8%, AR 23.1% y SJ 15.4%. La mediana de seguimiento fue de 57.5 meses (R 2-233) y la mediana de SLP de 52.5 meses (R 2-200). El resto de las características basales del grupo de pacientes con linfoma se incluyen en la **Tabla 2**.

| Tabla 2. Características generales de los pacientes con Linfoma (N=52) | |
|--|-----------------------------|
| Característica | media (DE)/mediana (rango)* |
| Tipo histológico (%) | |
| Linfoma de Hodgkin | 15.3 |
| LDCGB | 23.1 |
| Asociado a mucosas | 7.7 |
| T periférico NOS | 46.2 |
| T anaplásico | 7.7 |
| Sexo (%) | |
| Hombres | 21(40.4) |
| Mujeres | 31 (59.6) |
| Edad (años) | 39 (19-74) |
| Hemoglobina (g/dL) | 12.3 (2.91) |
| Leucocitos (x10 ³) | 6.0 (1.1-15.8) |
| Linfocitos (x10 ³) | 1.23 (0.42-6.76) |
| Ciclos de tratamiento (#) | 6 (3-6) |
| Diagnóstico reumatológico (%)** | |
| Artritis reumatoide | 23.1 |
| Síndrome de Sjögren | 15.4 |
| Lupus eritematosos generalizado | 53.8 |
| Combinados | 7.7 |
| Tiempo de seguimiento (meses) | 57.5 (2-233) |
| SLP (meses) | 52.5 (2-200) |

LDCGB= linfoma difuso de células grandes B; SLP= supervivencia libre de progresión. *Se reporta en media y DE las variables con distribución normal; se reportan en mediana y rango las variables con distribución no normal. **Solo para los casos.

Análisis del grupo de pacientes con mieloma múltiple respecto al estatus de autoinmunidad

Cuando se comparó a los pacientes con MM y diagnóstico de enfermedad autoinmune con sus controles, no se encontraron diferencias respecto al sexo, edad, número de ciclos de tratamiento recibidos, tiempo de seguimiento, ni SLP entre los grupos. Tampoco se encontraron diferencias en las variables incluidas en los sistemas de estadificación *Durie Salmon* (DS) e *International Staging System* (ISS), estado funcional o respuesta alcanzada. Los pacientes con enfermedad autoinmune tuvieron picos monoclonales en suero más elevados respecto a los controles (6.1 vs 3.8 g/dL; p 0.034); hubo más defunciones en el grupo de pacientes con diagnóstico de autoinmunidad que en los controles (5 vs 2; p 0.05) (**Tabla 3, Fig 1**). Se analizaron los factores asociados a mortalidad y se encontró que al antecedente de enfermedad autoinmune como factor de riesgo (RR 7.26 [IC 95% 1.37-38.5]; p 0.02) (**Tabla 4**).

| Tabla 3. Comparación entre casos y controles MM | | | |
|---|-------------------|------------------|------------|
| Característica | Casos (N=9) | Controles (N=16) | Valor de p |
| Sexo (%) | | | 0.621 |
| Hombres | 1 (11.1) | 4 (25) | |
| Mujeres | 8 (88.9) | 12 (75) | |
| Edad (años) | 58.8 (10.24) | 66.9 (11.38) | 0.085 |
| Hemoglobina (g/dL) | 10.8 (1.23) | 11.5 (2.95) | 0.417 |
| Albúmina (g/dL) | 2.9 (2.1-3.6) | 3.0 (2.3-5.3) | 0.364 |
| Globulinas (g/dL) | 6.2 (1.94) | 5.5 (2.42) | 0.428 |
| Creatinina (mg/dL) | 0.7 (0.3-1.6) | 0.8 (0.5-6.2) | 0.301 |
| TFG (ml/min/1.73m ²) | 83.3 (35.6-221.5) | 72.5 (6-107) | 0.183 |
| Calcio (mg/dL) | 9.6 (8.3-12.6) | 9.9 (8.9-12.5) | 0.865 |
| Beta-2 microglobulina (mg/L) | 6.5 (1.5-18.2) | 4.7 (1.8-29) | 0.487 |
| DHL (U/L) | 188.3 (76.46) | 174.4 (66.95) | 0.755 |
| CP en biopsia de hueso (%) | 26.8 (18.68) | 41.7 (29.76) | 0.278 |
| EFPs (g/dL) | 6.1 (0-6.8) | 3.8 (0.6-7.4) | 0.034 |
| Ciclos recibidos (#) | 6.0 (3-12) | 10.0 (2-14) | 0.064 |
| Tiempo de seguimiento (meses) | 14.0 (2-122) | 58.0 (2-120) | 0.066 |
| SLP (meses) | 14.0 (2-122) | 31.0 (2-119) | 0.193 |
| Defunciones | 5 (55.6) | 2 (12.5) | 0.050 |
| ECOG ≥ 2 | 7 (77.8) | 11 (68.8) | 1.00 |
| Anemia | 5 (55.6) | 7 (43.8) | 0.688 |
| Falla renal | 1 (11.1) | 5 (31.2) | 0.364 |
| Hipercalcemia | 2 (22.2) | 4 (25) | 1.00 |
| Lesiones líticas (SOM) | 4 (50) | 6 (37.5) | 0.673 |
| Plasmocitoma | 2 (22.2) | 4 (25) | 1.00 |
| Citogenética alto riesgo* | 1 (20) | 3 (30) | 1.00 |
| ISS $\geq II$ | 9 (100) | 15 (93.8) | 1.00 |
| TCPH | 1 (11.1) | 1 (6.2) | 1.00 |
| MBRP o mejor | 2 (25) | 7 (50) | 0.380 |
| Recaída | 2 (22.2) | 13 (81.2) | 0.009 |

CP= células plasmáticas; DHL= deshidrogenasa láctica; EFPs= electroforesis de proteínas en suero; MM= mieloma múltiple; SLP= supervivencia libre de progresión; SOM= serie ósea metastásica; TCPH= trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; TFG= tasa de filtrado glomerular. *Alteraciones citogenéticas de alto riesgo: *del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*.

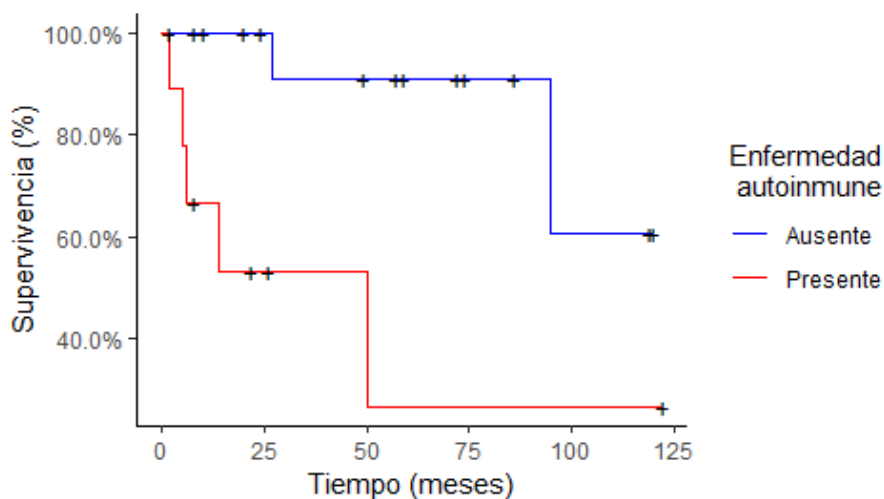


Fig 1. Supervivencia en los pacientes con mieloma múltiple (MM) y diagnóstico concomitante de enfermedad autoinmune (rojo), comparada con controles con MM sin enfermedad autoinmune (azul).

En cuanto a la recaída, los pacientes con historia de autoinmunidad recayeron menos en comparación con aquellos sin enfermedad autoinmune (2 vs 13; p 0.009), sin embargo se consideró que dicho efecto se relacionó con el hecho de que los pacientes con autoinmunidad murieron más. No se encontró ningún factor de riesgo significativo asociado a recaída (**Tabla 5**).

| Tabla 4. Factores asociados a mortalidad | | |
|--|-------------------|------------|
| Característica | RR (IC 95%) | Valor de P |
| Edad | 1.00 (0.94-1.06) | 0.993 |
| Sexo | 0.44 (0.08-2.46) | 0.352 |
| Anemia | 2.25 (0.49-10.39) | 0.229 |
| Albúmina | 0.44 (0.09-2.15) | 0.311 |
| Globulinas | 1.13 (0.82-1.55) | 0.460 |
| Falla renal | 0.73 (0.08-6.36) | 0.776 |
| Hipercalcemia | 2.17 (0.39-12) | 0.373 |
| Beta-2 microglobulina | 1.04 (0.94-1.15) | 0.436 |
| DHL | 1 (0.98-1.02) | 0.926 |
| Porcentaje de CP en biopsia de hueso | 0.99 (0.96-1.03) | 0.652 |
| Electroforesis en suero | 1.12 (0.8-1.56) | 0.504 |
| Citogenética* | 0.00 (0-inf) | 0.999 |
| Enfermedad reumatológica** | 7.26 (1.37-38.5) | 0.020 |

CP= células plasmáticas; DHL= deshidrogenasa láctica; *Se analizó tener alteraciones citogenéticas de alto riesgo vs no tenerlas; **Artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso generalizado

| Tabla 5. Factores asociados a recaída | | |
|---------------------------------------|-------------------|------------|
| Característica | RR (IC 95%) | Valor de P |
| Edad | 1.03 (0.99-1.07) | 0.185 |
| Sexo | 0.38 (0.09-1.54) | 0.352 |
| Anemia | 1.31 (0.46-3.75) | 0.612 |
| Albúmina | 1.64 (0.81-3.31) | 0.170 |
| Globulinas | 0.99 (0.77-1.28) | 0.952 |
| Falla renal | 2.33 (0.55-9.93) | 0.254 |
| Hipercalcemia | 2.23 (0.68-7.3) | 0.186 |
| Beta-2 microglobulina | 1.05 (0.97-1.14) | 0.199 |
| DHL | 0.99 (0.96-1.01) | 0.338 |
| Porcentaje de CP en biopsia de hueso | 1.02 (0.99-1.04) | 0.276 |
| Electroforesis en suero | 0.90 (0.72-1.14) | 0.391 |
| Citogenética* | 5.58 (0.91-34.21) | 0.063 |
| Enfermedad reumatológica** | 0.46 (0.1-2.05) | 0.365 |

CP= células plasmáticas; DHL= deshidrogenasa láctica; *Se analizó tener alteraciones citogenéticas de alto riesgo vs no tenerlas; **Artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso generalizado

Análisis del grupo de pacientes con linfoma respecto al estatus de autoinmunidad

No se encontraron diferencias entre los pacientes con linfoma y diagnóstico de autoinmunidad, y sus controles en términos de sexo, edad, etapa clínica, síntomas B, características asociadas con el riesgo, tiempo de seguimiento, SLP, recaída o muerte. Los pacientes con autoinmunidad recibieron

con menor frecuencia radioterapia como parte del tratamiento que los controles (0 vs 9; p 0.020), pero esto no influyó en los desenlaces (**Tabla 6**).

| Característica | Casos (N=18) | Controles (N=34) | Valor de p |
|-------------------------------|--------------|------------------|------------|
| Sexo (%) | | | |
| Hombres | 4 (23) | 17 (50) | 0.76 |
| Mujeres | 14 (77) | 17 (50) | |
| Edad (años) | 46 (19-68) | 38 (19-74) | 0.954 |
| Etapa clínica \geq III (%) | 13 (72.2) | 16 (47.1) | 0.141 |
| Presencia de síntomas B (%) | 14 (77.8) | 21 (61.8) | 0.354 |
| IPI o IPS alto | 8 (47.1) | 11 (47.8) | 1.00 |
| Voluminoso | 0 | 4 (11.8) | 0.285 |
| DHL o VSG elevada | 11 (61.1) | 17 (50) | 0.562 |
| Extraganglionar | 12 (66.7) | 19 (55.9) | 0.558 |
| Infiltración a SNC | 1 (5.6) | 0 | 0.346 |
| Radioterapia | 0 | 9 (26.5) | 0.020 |
| Recaída | 4 (22.2) | 10 (29.4) | 0.746 |
| Tiempo de seguimiento (meses) | 76.0 (5-233) | 49.5 (2-158) | 0.069 |
| SLP (meses) | 61.0 (3-200) | 44.5 (2-158) | 0.215 |
| Muerte | 1 (5.6) | 2 (5.9) | 1.00 |

DHL= deshidrogenasa láctica; IPI= *International Prognostic Index*; IPS= *International Prognostic Score*; SLP= supervivencia libre de progresión; SNC= Sistema nervioso central; VSG= velocidad de sedimentación globular

En los pacientes con linfoma, el antecedente de enfermedad autoinmune no influyó en la mortalidad (RR 0.77 [IC 95% 0.07-8.57]; p 0.834); tampoco se encontró ningún factor de riesgo asociado a recaída (**Tablas 7 y 8**).

| Característica | RR (IC 95%) | Valor de P |
|---------------------------|------------------|------------|
| Edad | 1.05 (0.97-1.12) | 0.231 |
| Sexo | 1.2 (0.11-13.29) | 0.880 |
| Etapa clínica | 53 (0-inf) 0.999 | 0.999 |
| Presencia de síntomas B | 45 (0-inf) | 0.999 |
| IPI o IPS alto | 23 (0-inf) | 0.999 |
| Voluminoso | 0 (0-inf) | 0.999 |
| DHL o VSG elevada | 1.78 (0.16-19.6) | 0.639 |
| Extraganglionar | 48 (0-inf) | 0.999 |
| Infiltración a SNC | 18.82 (1.69-209) | 0.017 |
| Radioterapia | 0 (0-inf) | 0.999 |
| Enfermedad reumatológica* | 0.77 (0.07-8.57) | 0.834 |

DHL= deshidrogenasa láctica; IPI= *International Prognostic Index*; IPS= *International Prognostic Score*; SNC= Sistema nervioso central; VSG= velocidad de sedimentación globular. *Artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso generalizado

| Tabla 8. Factores asociados a recaída | | |
|---------------------------------------|-------------------|------------|
| Característica | RR (IC 95%) | Valor de P |
| Edad | 0.99 (0.96-1.03) | 0.722 |
| Sexo | 0.71 (0.24-2.12) | 0.538 |
| Etapa clínica | 1.3 (0.45-3.8) | 0.629 |
| Presencia de síntomas B | 3.71 (0.83-16.66) | 0.087 |
| IPI o IPS alto | 0.80 (0.25-2.54) | 0.704 |
| Voluminoso | 0 (0-inf) | 0.998 |
| DHL o VSG elevada | 2.59 (0.8-8.4) | 0.112 |
| Extraganglionar | 1.71 (0.53-5.48) | 0.366 |
| Infiltración a SNC | 3.91 (0.5-30.33) | 0.192 |
| Radioterapia | 0 (0-inf) | 0.998 |
| Enfermedad reumatológica* | 0.65 (0.2-2.07) | 0.463 |

DHL= deshidrogenasa láctica; IPI= *International Prognostic Index*; IPS= *International Prognostic Score*; SNC= Sistema nervioso central; VSG= velocidad de sedimentación globular. *Artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso generalizado

Discusión

Las enfermedades autoinmunes, en especial trombocitopenia inmune primaria, polimiositis, dermatomiositis, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso generalizado, se asocian con diversos cánceres, incluyendo tumores que se originan de linfocitos B (18). Diversos autores han publicado estudios sobre riesgo de desarrollo de neoplasias hematológicas en pacientes con LEG, SJ y AR. Bernatsky *et al* encontraron en un estudio de cohorte de más de 16 mil pacientes con LEG un incremento en la incidencia de cánceres hematológicos (incidencia estandarizada 3.02, IC 95% 2.48-3.63), particularmente de LNH y leucemia (19). Recientemente, Song *et al* demostraron, mediante un metaanálisis, asociación entre LEG y desarrollo de neoplasias malignas en ambos géneros, específicamente LNH, LH, MM y diversos adenocarcinomas, brindando evidencia epidemiológica positiva en la ocurrencia de ambas condiciones (20). Otro metaanálisis realizado en pacientes con LEG publicado por Cao *et al*, mostró riesgo relativo acumulado de 1.28 (IC 95% 1.17-1.41) para desarrollo de cualquier cáncer, de 5.40 (IC 95% 3.75-7.77) para LNH, 3.26 (IC 95% 2.17-4.88) para LH, 2.01 (IC 95% 1.61-2.52) para leucemia y 1.45 (IC 95% 1.04-2.03) para MM (21). En estudio de casos y controles realizado en Corea, publicado por Bae *et al*, que incluyó una muestra grande de pacientes con LEG pareados por edad y sexo, se encontró que a 7 años de seguimiento, los pacientes con LEG tuvieron riesgo incrementado de desarrollo de malignidad respecto a los controles (OR 1.44; IC 95% 1.327-1.559); entre los cánceres encontrados con mayor frecuencia se encontraron linfoma, leucemia y mieloma múltiple, entre otros (22). Específicamente respecto al desarrollo de neoplasias hematológicas en pacientes con LEG, se han publicado estudios que apoyan la asociación (23, 24, 25).

En cuanto a SJ y cáncer, Abrol *et al* realizaron un estudio retrospectivo para evaluar desenlaces a 25 años en 152 pacientes con SJ primario, descubrieron que 28.3% de los pacientes desarrolló alguna neoplasia maligna, con 10.5% afectados por LNH (26). Weng *et al* publicaron un estudio de cohorte de 7 852 pacientes con SJ primario realizado en Tiwan. Encontraron que en 8 años, 2.9% de los pacientes desarrolló alguna neoplasia maligna, con incidencia estandarizada de 2.19 (IC 95% 1.43-3.21) para pacientes de 25 a 44 años, con riesgo incrementado en mujeres para el desarrollo de LNH (incidencia estandarizada 7.1, IC 95% 4.3-10.3) y MM (incidencia estandarizada 6.1, IC 95% 2.0-14.2). En contraste, no encontraron incremento de riesgo para desarrollo de cáncer en sitios específicos en hombres (27). En un metaanálisis publicado por Liang *et al* encontraron incremento del riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con SJ comparados con la población general (RR 1.53; IC 95% 1.17-1.88), con RR para LNH de 13.76 (IC 95% 8.53-18.99) (28).

La AR se asocia con incremento en la mortalidad en los pacientes afectados, en especial a consecuencia de enfermedades malignas. Uno de los factores de riesgo para desarrollo de neoplasias en esta población es el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (29). Entre los

cánceres más frecuentes en esta población se encuentran tumores gastrointestinales, de mama, urogenitales, pulmón y LNH, especialmente difuso de células grandes B (29, 30, 31). Lee realizó un estudio en población coreana que incluyó 1885 pacientes con AR, a un seguimiento de 10218 personas-año, encontró incremento del riesgo para el desarrollo de cáncer tanto en hombres como en mujeres, con incremento de riesgo de cáncer de pulmón y leucemia en hombres, y de cáncer de tiroides en mujeres (32).

Gracias a la evidencia antes citada y con el objetivo de evaluar el impacto pronóstico de la autoinmunidad en pacientes con neoplasias hematológicas, se llevó a cabo el presente estudio, en el que se encontró que en pacientes con MM, la historia previa de autoinmunidad se asocia a mayor mortalidad. Las causas de muerte en nuestra población fueron complicaciones infecciosas, principalmente neumonía; todos los pacientes fallecieron mientras recibían tratamiento activo para MM. Nuestros resultados concuerdan con aquellos encontrados por Lindqvist *et al* en un estudio de casos y controles, que incluyó 8 367 pacientes con MM y 18 768 pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), en el que se encontró que en pacientes con MM el antecedente de autoinmunidad se asocia con riesgo incrementado de muerte (HR 1.2; IC 95% 1.2-1.3), comparados con aquellos sin antecedente de autoinmunidad. El mismo efecto se encontró en los pacientes con GMSI (RR 1.4; IC 95% 1.3-1.4) (2). Dichos hallazgos contrastan con un estudio de 457 pacientes con MM e historia de autoinmunidad publicado por Hemminki *et al*, en el que no se observó efecto de la autoinmunidad en la supervivencia (33), sin embargo se trata de un estudio de cohorte con una muestra de pacientes más pequeña que la del estudio antes mencionado.

Los resultados encontrados en nuestro estudio son relevantes, ya que coinciden con publicaciones sobre el efecto deletéreo de la autoinmunidad en la supervivencia en la población general (4, 5), y la implicación pronóstica que tiene en el desenlace de algunas neoplasias (6, 7, 8). Se cree que el desarrollo de neoplasias hematológicas en pacientes con historia de autoinmunidad es más que una simple asociación, pues ambos trastornos comparten tanto mecanismos fisiopatológicos como genéticos (34, 35, 36, 37). En MM, por ejemplo, se cree que existen factores comunes que confieran susceptibilidad para desarrollo de autoinmunidad (14, 38).

Dentro de las posibles causas para el aumento de mortalidad en la población estudiada se encuentran mayor carga tumoral (sugerida por el hallazgo de picos monoclonales más altos en los pacientes con autoinmunidad), factores genéticos y mayor morbilidad. Las personas de 70 años o más diagnosticadas con cáncer padecen al menos tres comorbilidades, lo que afecta tanto el tratamiento como el pronóstico de la neoplasia maligna, ya sea por interacciones entre enfermedades, polifarmacia o ambas (39). Las gammapatías monoclonales afectan a población de edad avanzada, que es la más propensa a comorbilidades. La supervivencia en MM ha mejorado en los últimos años debido a avances en el entendimiento de la enfermedad, en la estratificación del

riesgo y en la administración de esquemas de tratamiento dirigidos (40). Es relevante conocer cómo influyen distintas enfermedades en el desenlace de los pacientes para realizar ajustes en el tratamiento y predecir complicaciones.

Respecto a la población estudiada con diagnóstico de linfoma, no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad o progresión de la enfermedad, para ningún tipo histológico incluido, en pacientes con historia de autoinmunidad. Estos resultados coinciden con estudios publicados, en los que tampoco se encontró impacto en las SG o SLP (41, 42, 43).

Existe sin embargo, evidencia publicada sobre mal pronóstico en pacientes con LEG y LNH. Bernatsky *et al* publicaron un estudio de cohorte de más de 9 mil pacientes con LEG, encontraron 42 casos de LNH (86% mujeres) y observaron predominio de subtipos histológicos agresivos; 22 pacientes murieron en un periodo de 1.2 años después del diagnóstico de linfoma, con lo que concluyeron la probabilidad de desarrollo de cuadros más agresivos en pacientes con LEG (44). Koff *et al* estudiaron a 270 pacientes con linfoma difuso de células grandes B y autoinmunidad, de los cuales 155 tenían AR, 25 tenían LEG y 18 tenían SJ, de los cuales la mayoría fueron mujeres. Hallaron tendencia a disminución en la supervivencia relacionada a linfoma en los pacientes con autoinmunidad, sin embargo la diferencia no alcanzó significancia estadística (45).

Entre las posibles explicaciones sobre la ausencia de impacto negativo de la autoinmunidad en los pacientes con linfoma se encuentra el manejo con quimioterapia, ya que tiene efecto inmunomodulador, disminuyendo tanto los parámetros clínicos como los marcadores serológicos de inflamación (46, 47, 48).

Por otro lado, no pudimos reproducir los resultados publicados por Landgren *et al* en pacientes con linfoma de Hodgkin (49), sin embargo, en nuestro estudio se incluyeron pocos pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en América Latina acerca del impacto pronóstico de enfermedades autoinmunes en el desenlace de pacientes con neoplasias hematológicas. Como principales debilidades encontramos que se trata de un estudio retrospectivo, de pocos pacientes y realizado en un solo centro.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, el antecedente de autoinmunidad impacta de forma negativa en la supervivencia.

Referencias

1. Rose NR, Mackay IR, eds. *The Autoimmune Diseases*. 5th ed. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2013.
2. Lindqvist EK, Landgren O, Lund SH, Turesson I, Huitcrantz M, Goldin L, Björkholm M, Kristinsson SY. History of autoimmune disease is associated with impaired survival in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Ann Hematol*. 2017; 96: 261-269.
3. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001; 2(9): 777-780.
4. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health*. 2000; 90(9): 1463-1466.
5. Thomas SL, Griffiths C, Smeeth L, Rooney C, Hall AJ. Burden of mortality associated with autoimmune diseases among females in the United Kingdom. *Am J Public Health*. 2010; 100(11): 2279-2287.
6. Hemminki K, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in female cancers. *Gynecol Oncol*. 2012; 127(1): 180-185.
7. Hemminki K, Liu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on mortality and survival in subsequent digestive tract cancers. *Ann Oncol*. 2012; 23(8): 2179-2184.
8. Hemminki K, Liu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on risk and survival in histology-specific lung cancer. *Eur Respir J*. 2012; 40(6): 1489-1495.
9. Goldin LR, Landgren O. Autoimmunity and lymphomagenesis. *Int J Cancer*. 2009; 124(7): 1497-1502.
10. Koshiol J, Lam TK, Gridley G, Check D, Brown LM, Landgren O. Racial differences in chronic immune stimulatory conditions and risk of non-Hodgkin's lymphoma in veterans from the United States. *J Clin Oncol*. 2011; 29(4): 378-385.
11. Ngalamika O, Zhang Y, Yin H, Zhao M, Gershwin ME, Lu Q. Epigenetics, autoimmunity and hematologic malignancies: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2012; 39(4): 451-465
12. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005; 165(20): 2337-2344.
13. Osserman EF, Takatsuki K. Considerations regarding the pathogenesis of the plasmacytic dyscrasias. *Scand J Haematol* 1965;4(Suppl.):28-49.
14. McShane CM, Murray LJ, Landgren O, O'Rourke MA, Korde N, Kunzmann AT, Ismail MR, Anderson LA. Prior Autoimmune Disease and Risk of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(2): 332-342.
15. Eriksson M. Rheumatoid arthritis as a risk factor for multiple myeloma: a case-control study. *Eur J Cancer*. 1993; 29A (2): 259-63.

16. McShane CM, Murray LJ, Landgren O, O'Rourke MA, Korde N, Kunzmann AT, Ismail MR, Anderson LA. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(2): 332-342.
17. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, Akasbi M, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Pérez-Alvarez R, Soto-Cárdenas MJ, Sisó A, Ramos-Casals M. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun.* 2012; 39(1-2): 43-48.
18. Hemminki K, Liu X, Ji J, Försti A. Origin of B-Cell Neoplasms in Autoimmune Disease. *PLoS One.* 2016 Jun 29;11(6): e0158360.
19. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin JF, Petri M, Zoma A, Manzi S, Urowitz MB, Gladman D, Fortin PR, Ginzler E, Yelin E, Bae SC, Wallace DJ, Edworthy S, Jacobsen S, Gordon C, Dooley MA, Peschken CA, Hanly JG, Alarcón GS, Nived O, Ruiz-Irastorza G, Isenberg D, Rahman A, Witte T, Aranow C, Kamen DL, Steinsson K, Askanase A, Barr S, Criswell LA, Sturfelt G, Patel NM, Senécal JL, Zimmer M, Pope JE, Ensworth S, El-Gabalawy H, McCarthy T, Dreyer L, Sibley J, St Pierre Y, Clarke AE. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun.* 2013; 42:130-135.
20. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20(1): 270.
21. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, Zhao X, Tang Y, Jin J. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4): e0122964.
22. Bae EH, Lim SY, Han KD, Jung JH, Choi HS, Kim CS, Ma SK, Kim SW. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cancer: a nationwide population-based study in Korea. *Lupus.* 2019;28(3): 317-323.
23. Knight JS, Blayney DW, Somers EC. Patients with systemic lupus erythematosus and haematological malignancy at a tertiary care centre: timing, histopathology and therapy. *Lupus Sci Med.* 2014 Nov 14;1(1): e000051.
24. Apor E, O'Brien J, Stephen M, Castillo JJ. Systemic lupus erythematosus is associated with increased incidence of hematologic malignancies: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res.* 2014; 38(9):1067-1071.
25. Lu M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Petri M, Manzi S, Urowitz MB, Gladman D, Fortin PR, Ginzler EM, Yelin E, Bae SC, Wallace DJ, Jacobsen S, Dooley MA, Peschken CA, Alarcón GS, Nived O, Gottesman L, Criswell LA, Sturfelt G, Dreyer L, Lee JL, Clarke AE. Non-lymphoma hematological malignancies in systemic lupus erythematosus. *Oncology.* 2013; 85(4): 235-240.

26. Abrol E, González-Pulido C, Praena-Fernández JM, Isenberg DA. A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjogren's syndrome: 25-year experience. *Clin Med (Lond)*. 2014; 14(2): 157-164.
27. Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence of cancer in a nationwide population cohort of 7852 patients with primary Sjogren's syndrome in Taiwan. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(4): 524-527.
28. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(6): 1151-1156.
29. Kameda T, Dobashi H. Rheumatoid arthritis and malignancy. *Nihon Rinsho*. 2016; 74(6): 1017-1021.
30. Boussios S, Pentheroudakis G, Somarakis G, Markatseli TE, Drosos AA, Pavlidis N. Cancer diagnosis in a cohort of patients with Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis: a single-center experience and review of the literature. *Anticancer Res*. 2014; 34(11): 6669-6676.
31. Wang YH, Zhang GH, Zhang LL, Luo JL, Gao L, Zhao MS. Clinical characteristic of 74 cases of malignant tumor in rheumatoid arthritis. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018; 50(6): 986-990.
32. Lee H. The Risk of Malignancy in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *Yonsei Med J*. 2019; 60(2): 223-229.
33. Hemminki K, Liu X, Försti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2012; 5(59): 1-7.
34. Stern M, Buser AS, Lohri A, Tichelli A, Nissen-Druey C. Autoimmunity and malignancy in hematology--more than an association. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 63(2): 100-110.
35. Forabosco P, Bouzigon E, Ng MY, Hermanowski J, Fisher SA, Criswell LA, Lewis CM. Meta-analysis of genome-wide linkage studies across autoimmune diseases. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(2): 236-243.
36. Söderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer*. 2006; 42(17): 3028-3033.
37. Martin DN, Mikhail IS, Landgren O. Autoimmunity and hematologic malignancies: associations and mechanisms. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(4): 541-550.
38. Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, Blimark C, Mellqvist UH, Turesson I, Wahlin A, Björkholm M, Kristinsson SY. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood*. 2011; 118(24): 6284-6291.
39. Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control*. 2007; 14(1): 13-22.

40. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014; 28(5): 1122-1128.
41. Vanura K, Späth F, Gleiss A, Le T, Porpaczy E, Skrabs C, Hauswirth A, Fleiss K, Wessely F, Gaiger A, Müllauer L, Jäger U. Prevalence and clinical impact of autoimmune diseases and chronic infections in malignant lymphomas at diagnosis. *Ann Hematol*. 2011; 90(8): 947-954.
42. Mörth C, Valachis A, Abu Sabaa A, Marshall K, Hedström G, Flogegård M, Baecklund E, Enblad G. Autoimmune disease in patients with diffuse large B-cell lymphoma: occurrence and impact on outcome. *Acta Oncol*. 2019; 25: 1-8.
43. Kleinstern G, Maurer MJ, Liebow M, Habermann TM, Koff JL, Allmer C, Witzig TE, Nowakowski GS, Micallef IN, Johnston PB, Inwards DJ, Thompson CA, Feldman AL, Link BK, Flowers C, Slager SL, Cerhan JR. History of autoimmune conditions and lymphoma prognosis. *Blood Cancer J*. 2018; 8(8): 73.
44. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, Boivin JF, Joseph L, Lachance S, Cournoyer D, Zoma A, Manzi S, Ginzler E, Urowitz M, Gladman D, Fortin PR, Edworthy S, Barr S, Gordon C, Bae SC, Sibley J, Steinsson K, Nived O, Sturfelt G, St Pierre Y, Clarke A. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(10): 1507-1509.
45. Koff JL, Rai A, Flowers CR. Characterizing Autoimmune Disease-associated Diffuse Large B-cell Lymphoma in a SEER-Medicare Cohort. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(2): e115-e121.
46. Wöhrer S, Troch M, Zwerina J, Schett G, Skrabs C, Gaiger A, Jaeger U, Zielinski CC, Raderer M. Influence of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone on serologic parameters and clinical course in lymphoma patients with autoimmune diseases. *Ann Oncol*. 2007; 18(4): 647-651.
47. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology*. 2006; 45(11): 1432-1436.
48. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, Candon S, Le Guern V, Aouba A, Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(3): 351-357.
49. Landgren O, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Björkholm M. Survival patterns in patients with Hodgkin's lymphoma with a pre-existing hospital discharge diagnosis of autoimmune disease. *J Clin Oncol*. 2010; 28(34): 5081-5087.