



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS EN
PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

T E S I S

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

PRESENTA:

DRA. OYUKY GISSELL AGUIRRE REYES

TUTOR DE TESIS:

DRA. ANA FLORENCIA RAMÍREZ IBARGÜEN

Ciudad Universitaria, CDMX. Julio del 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.

DEDICATORIA

A mis padres y hermano:

Que la familia no es lo más importante, lo es todo.

A mi compañero de vida:

Bosco McNally gracias por tu amor infinito y apoyo incondicional,
Esto llamado vida es mejor a tu lado.

A mi Hija:

La luz de mis ojos, el pedacito de paraíso que me hace feliz,
Agradecida por conocer el amor más puro que existe.

A mis maestros:

Con ello me refiero a todas las personas que estuvieron ahí en el momento exacto
de mi especialidad: pacientes, maestros, amigos, compañeros.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| I. Marco teórico | 4 |
| II. Planteamiento del problema | 18 |
| III. Justificación | 19 |
| IV. Objetivos | 20 |
| V. Metodología de la investigación | 21 |
| Diseño del estudio..... | 21 |
| Población de estudio..... | 21 |
| Criterios de inclusión..... | 21 |
| Criterios de exclusión..... | 21 |
| Criterios de eliminación | 21 |
| Material y métodos | 22 |
| Definición y operacionalización de las variables | 22 |
| Variables universales | 22 |
| Variables independientes..... | 22 |
| Variables dependientes | 26 |
| Consideraciones éticas | 26 |
| Recursos, financiamiento y Factibilidad..... | 26 |
| VI. Análisis estadístico | 27 |
| VII. Resultados | 28 |
| VIII. Discusión | 40 |
| IX. Conclusión | 42 |
| X. Bibliografía | 43 |

I. Marco teórico

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B maduras que corresponde a una subcategoría del linfoma no Hodgkin (LNH). Presenta un comportamiento heterogéneo, generalmente agresivo e incurable.¹ Comprende alrededor del 3 al 10% de los LNH en adultos², con una incidencia en países asiáticos menor respecto a países occidentales.³⁻⁴ Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes son hombres, con una mediana de edad al diagnóstico de 68 años.⁵ La mayoría de los pacientes (70%) con LCM tienen enfermedad en etapa avanzada al momento del diagnóstico, mientras que el 75% de los pacientes inicialmente presentan adenopatías, con 25% de presentación extranodal.¹¹

La European Task Force for Lymphoma definió en 1994 los criterios diagnósticos del LCM.⁶⁻⁷ Ese mismo año fue considerado por primera vez una entidad diferenciada en la clasificación REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) con base a sus características clínicas y biológicas.⁸ Desde entonces, el LCM representa un subtipo de LNH bien definido, con unas características histológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares propias que hacen de esta patología una entidad singular.⁹

Fisiopatología

El LCM se caracteriza por presentar la translocación t (11; 14) (q13; q32) que lleva a la sobreexpresión constitutiva de Ciclina D1 ($\geq 95\%$ de los LCM son positivos). Se presenta un intercambio del protooncogén *CCND1* (que codifica la ciclina D1 en el cromosoma 11q13) con el gen de las cadenas de Inmunoglobulinas pesadas en el cromosoma 14q32. La sobreexpresión de Ciclina D1 es un evento clave en la patogénesis de LCM en los linfocitos B maduros naive previo al estímulo del centro germinal ya que reprime el efecto supresor de Retinoblastoma 1 y a su vez reprime al inhibidor del ciclo células p27.¹³ En los pacientes que presentan ciclina D1 negativa (<5%) se observan translocaciones ciclina D2 / ciclina D3 y se asocian con la positividad a SOX-11.¹⁴

Solo la sobreexpresión de ciclina D1 no es suficiente para explicar la fisiopatología de LCM. El desarrollo y mantenimiento de los clones de LCM está mediado por una compleja interacción de factores microambientales celulares.¹² Alteraciones genéticas secundarias y en las vías de señalización con desregulación en la respuesta al daño del ADN, la proliferación celular y la apoptosis son descritas dentro de la fisiopatología. En la biología de LCM se han revelado alteraciones en el receptor de células B, factor nuclear-kappa B, PI3K, vías de señalización de BCL2, JAK, STAT3, NSD2, BIRC3, TRAF2, MAP2K14, MNT2D, BTK, NOTCH2, WNT e integrina β 1 (Fig. 1). BTK (tirosina quinasa de Bruton) es un miembro de la familia de la proteína tirosina quinasa que se expresa en las células B, células mieloides, mastocitos y plaquetas. Un componente clave de la cascada de señalización del receptor de antígeno de células B, BTK está involucrado en todos los aspectos del desarrollo de células B, incluida la proliferación, maduración, diferenciación, apoptosis y migración celular.¹³

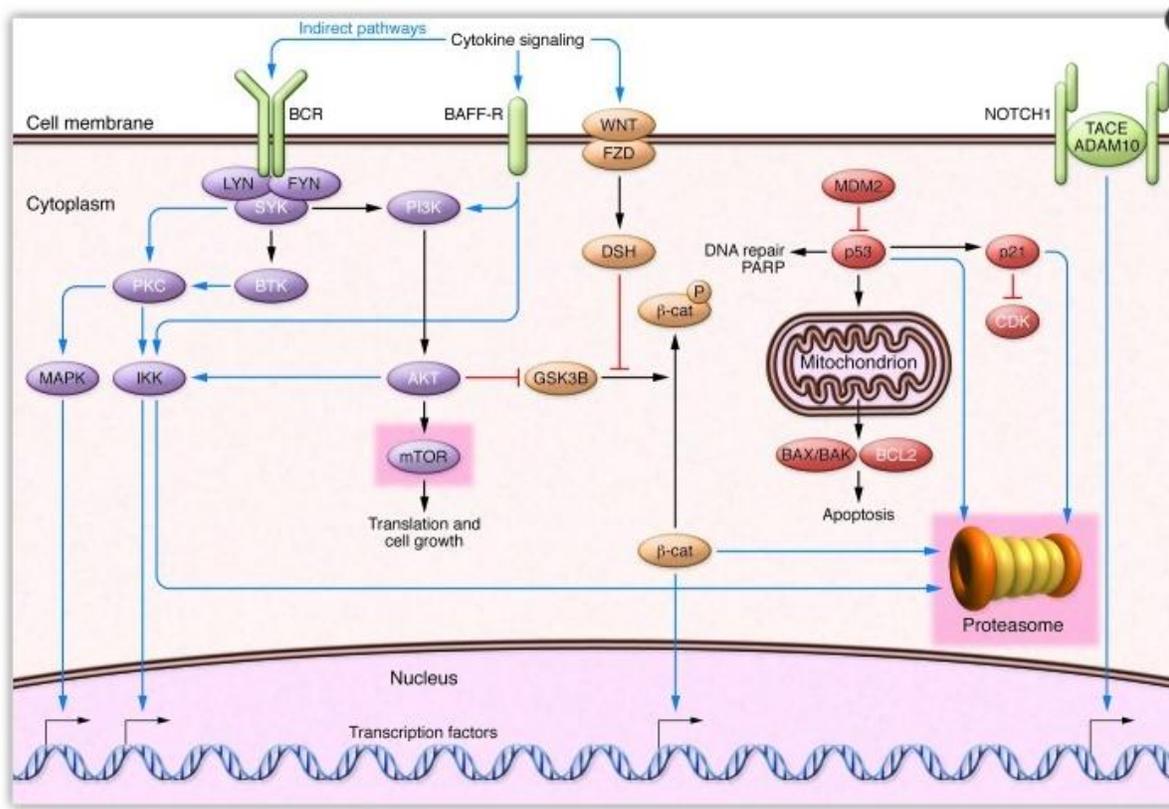


Fig. 1 Fisiopatología de linfoma de células del manto

Otro factor en la fisiopatología es la sobreexpresión de SOX-11 que se observa en la mayoría de los pacientes con LCM (Fig. 2).¹⁵ Esta aberración afecta a las células en varias formas: aumento de la señalización BCR¹⁶, supresión de Bcl-6¹⁵ para evitar el paso por el centro germinal del linfocito B que permanece con IGHV no mutadas, activación de PAX5, bloqueo de la maduración de células B a células plasmáticas y promoción de la angiogénesis.¹⁷

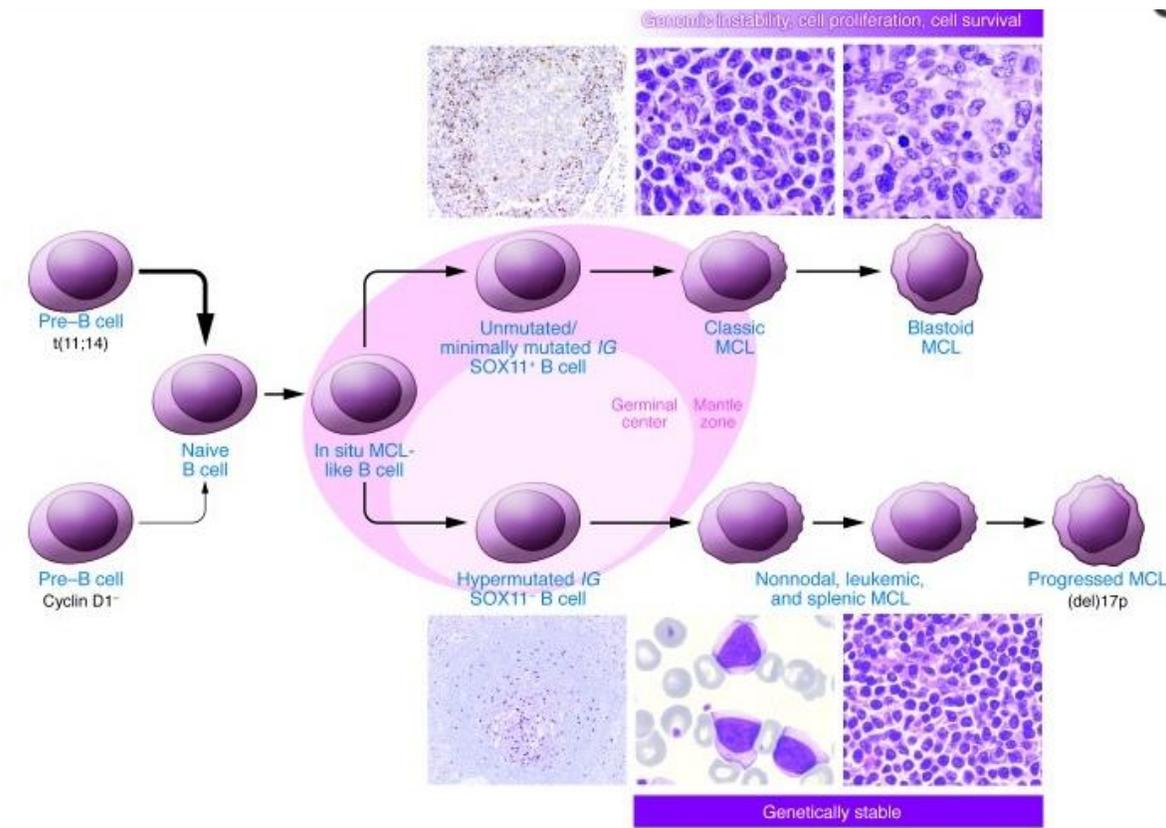


Fig. 2 Fisiopatología en LMC

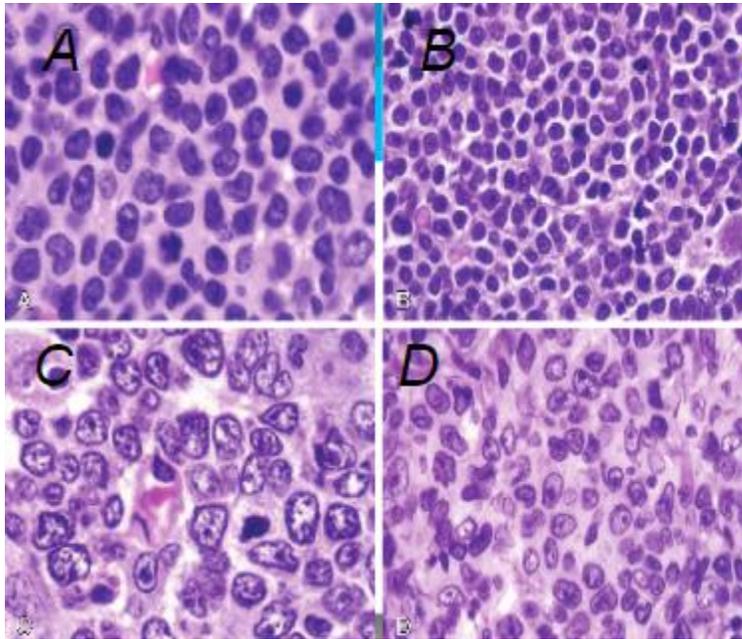
Mutaciones en *TP53* conducen a una regulación positiva del ciclo celular, inhibición de la apoptosis, y promoción del crecimiento celular. Estas mutaciones están claramente asociadas con un curso agresivo de la enfermedad.¹⁸ La adquisición de anomalías genéticas adicionales, como las translocaciones que involucran *MYC*,

puede llevar a la progresión a formas más agresivas de LCM con morfologías blastoides o pleomórficas.¹⁹

Clasificación morfológica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su actualización de la clasificación de neoplasias linfoides del 2016, determina el linfoma de células del manto en diferentes variantes de acuerdo a su célula de origen¹⁰: la variante clásica, también llamada nodal, siendo la más frecuente con un comportamiento de la enfermedad agresivo donde presenta un reordenamientos del gen IGHV no mutado, con sobreexpresión de SOX11, un mayor grado de inestabilidad genómica donde los linfocitos B naive no pasan por el centro germinal.²⁰ La variante leucémica o no nodal, la cual se presenta en menos del 10% de los pacientes, tiene un curso indolente, generalmente los pacientes se presenta con linfocitosis y esplenomegalia, el linfocito B de origen presenta IGHV mutado y pasa por el centro germinal, con negatividad para SOX11. Presenta escasas modificaciones epigenéticas y alteración del genoma. Presentan un cuadro similar a LLC (Leucemia Linfocítica Crónica) por lo que es el mayor diagnóstico diferencial. Dentro del inmunofenotipo puede tener expresión aberrante de CD200, pérdida de CD5.²¹

El patrón histológico (Fig. 3) de crecimiento en LCM en los ganglios linfáticos puede ser difuso, nodular o zona del manto, con combinación de los tres. La mayoría de los casos están compuestos exclusivamente por linfocitos de tamaño pequeño a mediano, con núcleos ligeramente irregulares o "con muescas" y nucléolos poco visibles.²³ Sin embargo, la morfología puede variar desde linfocitos más pequeños e irregulares (simulando los centrocitos o pequeñas células hendidas del linfoma folicular) hasta células similares a linfoblastos (en la variante blastoide, lo que plantea diagnóstico diferencial con linfoma linfoblástico) e incluso ocasionalmente a mezclas de pequeños y células grandes o células grandes marcadamente atípicas (en la variante pleomórfica).²⁴



**Fig.3 Patrón histológico: A. Clásico, B. Célula pequeña, C. Blastoide
D. Pleomorfo**

Las células LCM expresan un inmunofenotipo con altos niveles de IgM e IgD de superficie, presentan una restricción de la cadena ligera lambda hasta el 80 % de los casos. Expresan antígenos de células pan-B (CD19, CD20), CD5 y FMC-7. En casos raros pueden ser CD5- o CD23+.²⁵ Cuando el MCL afecta al tracto gastrointestinal, las células tumorales expresan la molécula de adhesión integrina α -4 / β -7 (CD49d)²⁸. La tinción nuclear para Ciclina D1 (BCL1) está presente en el 95% de los casos, incluidos los que son negativos para CD5.²⁵ El producto del gen de la Ciclina D1 se puede detectar en los núcleos de las células neoplásicas del manto en cortes de tejido en parafina con la técnica de inmunoperoxidasa, y es útil para distinguir el LCM de otros linfomas de células B relativamente indolentes, como la LLC /LLP, linfoma folicular , linfoma linfoplasmocítico y linfoma esplénico de zona marginal. La Ciclina D1 puede sobre-expresarse incluso en los casos que carecen de la t (11; 14), lo que sugiere que otros tipos de aberraciones genéticas adquiridas, como las mutaciones puntuales, también pueden resultar en un aumento de la expresión.²⁶ SOX11, un miembro de la familia de factores de transcripción, también

es un marcador útil para LCM, particularmente en casos raros que no expresan ciclina D1.²⁷

Cuadro clínico y abordaje diagnóstico

La presentación clínica del LCM es variable, puede presentarse con linfocitosis de tipo monoclonal asintomática, no voluminosa o enfermedad ganglionar/extraganglionar, con síntomas mínimos o con una enfermedad progresiva, linfadenopatías generalizadas, citopenias, esplenomegalia. La presentación extraganglionar más frecuente es a tracto gastrointestinal (puede presentar pólipos intestinales, úlceras, linitis plástica), seguida de medula ósea, renal, pleura entre otras.²²

La evaluación clínica de pacientes con LCM incluye historia clínica, examen físico, evaluación del estado funcional, comorbilidades y síntomas B. Los exámenes paraclínicos deben incluir biometría hemática, panel metabólico completo, lactato deshidrogenasa (LDH), beta2 microglobulina, panel de hepatitis, VIH, aspirado de medula ósea, citometría de flujo, biopsia de tejido afectado con inmunofenotipo completo para LCM, en caso de tener disponible FISH o cariotipo realizar para la detección de t (11;14) de los tejidos afectados.²⁹ Los estudios de imagen deben obtenerse con fines de estadificación con PET-CT (tomografía computarizada por emisión de positrones) o TC (tomografía computarizada). En caso de sospecha a infiltración a tracto gastrointestinal es esencial confirmación por estudio endoscópico y toma de biopsia.³⁰

Los diagnósticos diferenciales de LCM incluyen linfomas compuestos por células de tamaño pequeño a mediano entre ellos, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma de la zona marginal, linfoma linfoblástico.

En la revisión de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2016 incorporaron una nueva categoría de diagnóstico “neoplasia de células del manto in

situ”, se caracteriza por la presencia de Ciclina D1 positiva ubicada en zonas del manto interno de los folículos en los ganglios linfáticos, su presencia se encuentra a menudo de manera incidental, asociado en ocasiones a otros linfomas de células B. La historia natural de este grupo de pacientes aún no se conoce.¹⁰

La leucemia linfocítica crónica (LLC) presenta positividad para CD20, CD5 y CD23 mientras que LCM es positiva para CD20 y CD5, pero negativa para CD23. La Ciclina D1 es muy útil para excluir LLC y la identificación para la t (11;14)³¹ El linfoma folicular (LF) puede confundirse con LCM dentro del patrón histológico cuando LCM asemeja a LF. Sin embargo, las células de LCM son negativas para CD10 y son Ciclina D1 positiva. Al igual que el linfoma de células del manto el LF puede tener afección gastrointestinal como poliposis linfomatosa. Linfoma linfoblástico se puede confundir con la variante blastoide de LCM. Estos casos se distinguen por medio de la Inmunohistoquímica, ya que la variante blastoide LCM expresa Ciclina D1 y marcadores de células B maduras mientras que los linfomas linfoblásticos B carecen de inmunoglobulina de superficie y expresan TdT, y los linfomas linfoblásticos T expresan TdT y marcadores T. El linfoma de la zona marginal puede afectar tracto gastrointestinal y son neoplasias de linfocitos B de tamaño pequeño a mediano sin embargo no presenta marcadores de LCM.³²

Factores Pronósticos

Los factores pronósticos en LCM, no están claros en la era de las nuevas terapias, la relevancia de los factores pronósticos convencionales están bien establecidos en pacientes con tratamiento a base de quimioinmunoterapia, en los que se incluyen: puntaje de riesgo por MIPI (índice pronóstico internacional en linfoma de células del manto) que incluye la ECOG, edad, LDH, niveles de leucocitos, de acuerdo a su puntaje se divide a los pacientes en riesgo bajo con una supervivencia global (SG) a 5 años del 60%, intermedio riesgo de 35% y alto 21%, respectivamente. El valor pronóstico mejora al agregar el Ki-67%, cuando se presenta mayor de 30% se considera de alto riesgo, resultado así la escala MIPI biológico; este índice

pronóstico integra el MIPI con el índice K1-67 de acuerdo a los resultados del estudio German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG), GLSG199616 y GLSG2000. Con base en ello, se encuentran 4 grupos pronósticos: bajo, que corresponde a un MIPI bajo y ki67 menor al 30% con una mediana de SG de 9.4 años; intermedio bajo, MIPI bajo y Ki-67 $\geq 30\%$ o MIPI intermedio y Ki-67 menor del 30% con una mediana de SG de 4.9 años; intermedio alto, MIPI intermedio y Ki-67 $\geq 30\%$ o MIPI alto y Ki-67 menor al 30% con una mediana de SG de 3.2 años y finalmente un riesgo alto que incluye un MIPI alto y Ki-67 $\geq 30\%$ con una mediana de SG de 1.8 años.³³ La tabla 1 resume otros los factores pronósticos con impacto negativo en los pacientes con LCM.

| Tabla. 1 | Factores Pronósticos con impacto negativo en pacientes con LCM | |
|-------------|---|--|
| | <u>Actualmente utilizados</u> | Potencialmente en inclusión en la práctica clínica |
| | ECOG | Mutaciones en NOTCH |
| | Infiltración a SNC | NSD2 |
| | MCL transformado | SWI/SNF |
| | Variante blastoide o pleomórfica | BTK88a |
| | MIPI MIPI biológico | Volumen metabólico tumoral mediante PET-CT |
| | Presencia de cariotipo complejo | Enfermedad mínima residual |
| | Mutaciones de <i>TP53</i> o sobreexpresión de <i>TP53</i> | PCR para IGHV |
| | Traslocación o sobreexpresión de MYC | CARD11a |
| | Estado de IGHV (mutadas o no mutadas) SOX11 | miRNA18b |

Tratamiento

Si bien la mayoría de los pacientes con LCM que no comienzan la terapia morirán de su enfermedad en unos pocos años, no hay evidencia de que los programas de tratamiento actualmente disponibles sean curativos. Sin embargo, los pacientes con enfermedad avanzada o sintomática se tratan con quimioterapia de combinación para disminuir el volumen del tumor y aliviar los síntomas. La evaluación previa al tratamiento determina el estado de la enfermedad y proporciona información sobre las comorbilidades del individuo que tendrá un impacto en las opciones de tratamiento. Hasta hace 5 años, las opciones de tratamiento en LCM se restringieron a quimioterapias intensivas y en algunas ocasiones con consolidación a trasplante. Sin embargo, estas opciones limitadas por toxicidades solo se pueden utilizar en pacientes jóvenes y en buen estado funcional. El desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos está cambiando el paradigma en el panorama de mal pronóstico de los pacientes con LCM.³⁴

Los principales factores que considerar para elegir la estrategia de manejo adecuada para los pacientes con LCM son: edad, evaluación de LCM con tipo de variante nodal o leucémica, blastoide o pleomórfica, estadificación, evaluación del estado funcional, comorbilidades, estado actual de la enfermedad, acceso a medicamentos, costos y disponibilidad de incluir en ensayos clínicos al paciente y si es candidato a recibir trasplante de células hematopoyéticas.³⁵

La estrategia de ver y esperar en LCM se indica en un bajo porcentaje de pacientes con variante leucémica que se comportan de manera indolente, donde generalmente se presenta baja carga tumoral, ausencia de morfología blastoide, DHL normal, Ki-67 menor al 30%, ausencia de síntomas B, ausencia de mutación SOX11, cuando no es necesaria la terapia sistémica inmediata, con un beneficio de no ser sometidos a toxicidad por tratamiento.

En pacientes con LCM clásico el tratamiento se basa en la edad y estado funcional del paciente. Pacientes jóvenes (<65 años) y con buen ECOG deberán de recibir tratamiento basado en esquemas con ARA-C que podrá ser seguido de consolidación con trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas. En pacientes de mayor edad o con ECOG >2 las opciones incluyen: quimioterapia convencional con RCHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona) y RB (Rituximab -Bendamustina) seguida de mantenimiento con Rituximab. Aunque no es curativo, la mayoría de los pacientes alcanzaran RC y el uso de mantenimiento con Rituximab prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG.

Pacientes jóvenes con buen estado funcional

La incorporación de altas dosis de citarabina (RCHOP/RDHAP) antes del TauCHP mejora la SLP. Los esquemas de quimioterapia con altas dosis de Citarabina seguido de consolidación con trasplante autólogo son comúnmente utilizados en Europa. El grupo nórdico informo en sus resultados de R-maxiCHOP con dosis altas de citarabina respuestas globales de 96% y RC de 54%, con SG de 70%, SLE 56% y SLP de 66% ,sin recaídas después de 5 años .³⁹⁻⁴⁰ El estudio francés utilizó 3 ciclos de RCHOP + 3 ciclos de RDHAP seguidos de trasplante autólogo en 60 pacientes obteniendo 90 a 94% de respuestas globales, con mediana de seguimiento de 67 meses y SG de 75% a 5 años ⁴¹ Tomando en cuenta los estudios anteriores, el ensayo fase III europeo MCL 114 confirma la superioridad de RCHOP/RDHAP seguido de auto-SCT contra RCHOP seguido de trasplante con tasa de respuestas globales mayores en el grupo que incluye citarabina (65% vs 40%) .⁴²

El uso de quimioterapia intensiva como HyperCVAD/MTX/ARAC sugiere una mejor supervivencia en adultos jóvenes menores de 60 años en comparación con la quimioterapia convencional. Sin embargo, no se han confirmado los beneficios de las respuestas sobre la alta toxicidad que se demuestran tener los regímenes de

quimioterapia de alta intensidad. Es importante destacar que las altas tasas de complicaciones durante la toxicidad con estos regímenes limitan su uso en pacientes mayores.³⁸

Pacientes de mayor edad o con mal estado funcional

Es importante que la edad media de los pacientes con LCM al diagnóstico es de 68 años, por lo que el tratamiento con baja toxicidad debe ser tomado en cuenta. En este contexto se han utilizado esquemas como RCHOP y RB. El uso de RB se investigó en dos ensayos aleatorios fase III, uno en Alemania y otro en América del norte. En el 2013 Rummel y colegas presentaron el ensayo pivote que demuestra que el esquema RB mejora la SLP en pacientes con LCM en comparación con RCHOP y tiene una menor toxicidad con uso de RB demostrando SLP en el grupo de RB de 69.5 meses vs 31.2 meses para RCHOP, mejor tolerancia, menor toxicidad hematológica, infecciones, neuropatía periférica y estomatitis en el grupo de RB.³⁷ Se confirmaron estos resultados a los 5 y 9 años de seguimiento del estudio. Resultados similares se demostraron en el estudio BRIGHT con SLP a los 5 años fueron del 65,5% en el grupo de tratamiento con BR y del 55,8% en el grupo R-CHOP / R-CVP.⁴³ Por lo que, en caso de pacientes mayores de 65 años, una opción adecuada de tratamiento es el uso de RB.

Ensayos clínicos en primera línea

En los casos que sea posible los pacientes con LCM deben inscribirse a ensayos clínicos: actualmente se están llevando a cabo: el estudio TRIANGLE fase III, en pacientes jóvenes elegibles a trasplante, aleatorio de tres brazos que tiene como objetivo describir el papel del ibrutinib en la primera línea de tratamiento combinada con quimioterapia y como mantenimiento. El estudio E4151 aleatorizado, fase III, realizado en Estados Unidos, estudia la relevancia del mantenimiento de Rituximab en pacientes que logran una enfermedad mínima residual negativa después del

tratamiento de inducción y posterior se asigna al azar a auto-SCT más mantenimiento con Rituximab vs solo mantenimiento con Rituximab.

El estudio ECOG-E411 es un estudio aleatorizado a 4 brazos, fase II donde tratamiento central es RB seguido de diversas combinaciones con lenalidomida, Bortezomib o mantenimiento con Rituximab. Este estudio proporcionará información sobre la estrategia ideal de mantenimiento.

El Ensayo con adultos mayores con LCM-R2 fase III aleatorio, el cual evalúa la eficacia de la inducción con citarabina y mantenimiento con lenalidomida. Aleatoriza a los pacientes en grupos recibiendo inducción R-CHOP alternando con R-HAD (Rituximab, ara-C, Dexametasona) vs R-CHOP seguido de una segunda aleatorización en el mantenimiento de Rituximab frente a lenalidomida + Rituximab como mantenimiento. Este estudio proporcionará claridad sobre el mantenimiento ideal en adultos mayores.

Varios otros estudios que incluyen venetoclax, inhibidores de BTK y obinutuzumab con / sin combinaciones de quimioterapia (RB, R-HVAD / Metotrexate / ara-C están en curso y algunos están siendo planeados (venetoclax + RB en ancianos, venetoclax + lenalidomida y Rituximab, venetoclax con Bendamustina y obinutuzumab, acalabrutinib + lenalidomida y Rituximab).⁴⁴

Incluir esquemas con inhibidor de proteosomas Bortezomib fue aprobado en LMC recurrente, se ha estudiado la sustitución de Bortezomib por vincristina en a terapia de primera línea con RCHOP con SLP para RCHOP de 14.4 meses vs 24.7 meses para VRCAP (Bortezomib, Rituximab, cliclofosdamida, doxorubicina y prednisona), tasas de RC mayor de 53% vs 42% con una duración de la RC de 18 meses vs 42.1 a favor de VRCAP con SG a 4 años de 64% vs 54%. Sin embargo se observó tasas de neutropenia y trombocitopenia más altas en el grupo de VRCAP.⁴⁸

Nuevas moléculas

Las opciones de tratamiento en pacientes con recaída en LCM se encuentran los inhibidores de BTK (ibrutinib, acalabrutinib, zanubritinib), antagonistas de Bcl-2 (venetoclax) que han revolucionado las opciones en LCM recidivante. Con eficacia notable, respuestas duraderas, tolerabilidad y seguridad de ibrutinib o acalabrutinib o una combinación de ibrutinib con venetoclax. Otros agentes como Bortezomib (RG 25-50% con RC 4-8%), lenalidomida (RG 28%), obinutuzumab como agente único (RG 30%) Sin embargo, es reconocible que incluso después de la aparición de múltiples tratamientos novel, el tratamiento de LCM sigue siendo un desafío constante.⁴⁴

Existen opciones de tratamiento sin quimioterapia en pacientes con LCM en recaída, por ejemplo, lenalidomida con Rituximab con RC de 36% con mediana de supervivencia global de 24.3 meses. Ibrutinib, un inhibidor irreversible de BTK, su eficacia y seguridad como agente único en LCM recidivante se informó en el 2013, con CR 21% con una mediana de seguimiento de 15.4 meses. Los eventos adversos fueron grado 3 o 4 los cuales fueron infrecuentes, 16% neutropenia, 11% trombocitopenia. Después de 26.7 meses de seguimiento la RC mejoraron a 22%. Los pacientes que continuaron el tratamiento por más de 2 años las SLP y SG a 2 años fueron de 31 y 43 % respectivamente. Recientemente un análisis de 370 pacientes con LCM recidivante con un seguimiento de 41.5 meses tratado con Ibrutinib como agente único mostro supervivencias globales de 26.7 meses.⁴⁴

Además, se estudió la combinación de Ibrutinib con Rituximab y demostró una eficacia notable en el LCM recidivante (con una mediana de tres terapias previas). Después de una mediana de seguimiento de 47 meses las RC fueron del 44 al 58%, se observó que los pacientes con Ki-67 mayor al 50% y con morfología blastoide tuvieron resultados inferiores. También se estudió el uso de Ibrutinib +Rituximab +Lenalidomida en pacientes con LCM previamente tratados con RC de 56% a una mediana de seguimiento de 17.8 meses.⁴⁵

Otra opción de tratamiento es el Acalabrutinib, inhibidor de BTK altamente selectivo, vía oral de segunda generación se estudió en un ensayo multicéntrico fase II que incluyó 124 pacientes con LCM recidivante que tenían una mediana de dos líneas de terapia. Después de una mediana de seguimiento de 15.2 meses las RG fueron de 81% y RC de 40% y en un análisis de seguimiento de 26 meses la mediana de SLP fue de 19.5 meses y la mediana de SG no alcanzó el 40%.⁴⁶

Los inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa como Idelalisib, un potente inhibidor oral PI3K, se ha implicado en la regulación de la activación, proliferación, migración y supervivencia de los linfocitos B. En un estudio de Fase I que incluyó a 40 pacientes con LMC tratados previamente (una mediana de cuatro terapias previas), se observó una RG del 40%. Sin embargo, la duración de la respuesta y la SLP fueron muy cortas (2.7 meses y 3.7 meses, respectivamente) .⁴⁹

En un estudio de seguridad y eficacia de fase II de copanlisib, un inhibidor de PI3K de clase I, en pacientes con linfomas indolentes en recaída / refractario donde 11 pacientes contaban con diagnóstico de LMC, se observó respuestas en 7 de 11 pacientes reclutados con 2 RC, 5 RP y RG de 63.3% .⁵⁰

Inhibidores de mTOR como Temsirolimus se ha estudiado en 2 ensayos separados uno de Fase II probó 2 dosis diferentes de Temsirolimus: una dosis IV semanal de 250 mg y una dosis IV semanal de 25 mg. Los dos ensayos dieron como resultado un RG de 38% y 41%, respectivamente, con toxicidades hematológicas dependientes de la dosis. Un posterior ensayo aleatorizado de Fase III que comparó Temsirolimus en 2 niveles de dosificación ,mostró que 175 mg de Temsirolimus semanal durante 3 semanas seguidos de 75 mg por semana tenían un RG del 22% y una mediana de SLP y SG de 4.8 meses y 12.8 meses, respectivamente. Estos datos llevaron a la aprobación de Temsirolimus para uso en LMC recurrente.

Prometedoras modalidades de tratamiento en LCM se encuentran en estudio como el uso de CART cell, zanubrutinib, vecabrutinib, LOXO-305, ARQ-53.⁴⁴

II. Planteamiento del problema

El linfoma de células del manto es predominantemente una enfermedad en pacientes con edad avanzada para quienes los regímenes de quimioterapia intensiva a menudo son mal tolerados. Incluso en pacientes más jóvenes, los efectos secundarios a largo plazo de los regímenes de quimioterapia intensiva son significativos.

En el INCan (Instituto Nacional de Cancerología) el LCM representa 4% de todos los linfomas diagnosticados anualmente, no obstante, no se conoce al momento las características específicas de nuestra población, así como su pronóstico a largo plazo y los factores que puedan influirlo. Por lo cual es necesario describir las principales características con el objetivo de tomar a futuro decisiones terapéuticas en nuestra población.

III. Justificación

El linfoma de células del manto presenta un comportamiento agresivo e incurable, con supervivencias a largo plazo del 60% para pacientes con riesgo bajo y disminuyendo a 21% con riesgo alto de acuerdo a publicaciones en población internacional, sin embargo, al día de hoy no hay publicaciones que describan las características, prevalencia y pronóstico de este tipo de linfoma en nuestra población. En el INCan como centro de referencia recibe pacientes cada año con linfoma de células del manto y el tratamiento actualmente es heterogéneo.

La realización de este estudio permitirá tener un mejor panorama de nuestros pacientes y en un futuro tomar decisiones terapéuticas dirigidas con el objetivo de mejorar la supervivencia en nuestra población.

IV. Objetivos

Objetivo Principal

Describir la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto y los factores pronósticos relacionados a ella.

Objetivos Secundarios

- Describir las características clínicas de los pacientes con linfoma de células del manto.
- Describir los diversos tratamientos utilizados y sus respuestas en pacientes con linfoma de células del manto.
- Evaluar el valor pronóstico de los diversos índices pronósticos actualmente descritos en pacientes con linfoma de células del manto.

V. Metodología de la investigación

Diseño del estudio

- Cohorte retrospectiva, longitudinal y descriptiva.

Población de estudio

- Pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto diagnosticados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología de enero del 2008 a diciembre del 2018.

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico de Linfoma de células del manto
- Pacientes tratados en INCan de primera línea.

Criterios de exclusión

- Pacientes con reporte de patología con Ciclina D1 negativo.
- Pacientes con tratamiento de primera línea fuera del INCan.

Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente clínico con información incompleta.

Material y métodos

Se realizó la revisión del expediente clínico en sistema INCAnet de pacientes con linfoma de células del manto a cargo del servicio de Hematología en Instituto Nacional de Cancerología de enero del 2008 a diciembre del 2018.

Se definió como diagnóstico de Linfoma de Células del Manto de acuerdo a la clasificación de la OMS 2008 con marcadores Ciclina D1 y CD20 positivo. Otros marcadores realizados que no formaron parte del criterio diagnóstico fueron CD5 y SOX11, en caso de tener disponible medición de Ki67 % se capturó esta variable. Se especifico además el patrón histológico (no especificado, nodal, zona del manto, intersticial, difuso, blastoide, pleomórfico)

Definición y operacionalización de las variables

- Variables Universales

| Variables Universales | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variable | Medición |
|------------------------------|---|---|-------------------------|---------------------------------------|
| Edad | Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual. | Categorización de los años cumplidos del paciente desde que nació | Cuantitativa de razón | a. 0 – α años |
| Genero | Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino | Género del paciente | Cualitativa Nominal | a. Hombre. b. Mujer. |

- Variables Independientes

| Variables independientes | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variable | Medición |
|---------------------------------|--|---|-------------------------|------------------------------|
| Síntomas B | Presencia de síntomas sistémicos con valor pronóstico que pueden estar asociados tanto a linfoma de Hodgkin como a linfoma no Hodgkin. | Presencia de Fiebre Pérdida de peso Sudoración nocturna | Cualitativa nominal | a. Si a. No |

| | | | | |
|-------------------------------|--|--|-----------------------|--|
| ECOG | Medida de la capacidad funcional | ECOG 0: Asintomático. Puede realizar actividades normales ECOG 1: No trabajos arduos. ECOG 2: no es capaz de desempeñar ningún trabajo. ECOG 3: Necesita estar encamado más de la mitad del día ECOG 4: Permanece encamado el 100% del día | Cualitativa Ordinal | a. 0 b. 1 c. 2 d. 3 b. 4 |
| Estadio | Clasificación de Lugano modificada del sistema Ann Arbor para estudiar Linfomas no Hodgkin primarios nodales | I: 1 solo sitio II: 2 sitios mismo lado del diafragma III: ambos lados del diafragma IV. Diseminada. Extranodal | Cualitativa ordinal | a. I b. II c. III e. IV |
| Afección a Médula ósea | Presencia de células neoplásicas en médula ósea | Confirmación por patología de células neoplásicas | Cualitativa nominal | a. Si d. No |
| Esplenomegalia | Aumento de tamaño del bazo | Tamaño del bazo mayor de 11 cm confirmado por estudio de imagen | Cualitativa Nominal | a. Si b. No |
| Enfermedad Voluminosa | Tamaño tumoral Mayor a 10 cm | Tumor con medida mayor a 10 cm por TAC o clínico | Cualitativa nominal | a. Si No |
| Sitio Extranodal | La afectación de cualquier área anatómica distinta a tejido linfoide. | Sitio de afección clínica distinta a tejido linfoide corroborada por clínica e imagen | Cualitativa Nominal | a. Sistema Nervioso central b. Cavidad Oral c. Gastrointestinal d. Tórax e. Tejidos Blandos b. Otros sitios |
| VIH | Enfermedad infectocontagiosa crónica causada por un retrovirus con afección a Linfocitos T CD4 | Diagnóstico por ELISA para AcVIH | Cualitativa Nominal | b. Positivo c. Negativo |
| Hemoglobina | Proteína del interior de los glóbulos rojos | Hemoglobina en sangre medida en g/dL al momento del diagnóstico | Cuantitativa Continua | a. x g/dl |
| Leucocitos | Tipo de célula inmunitaria, que se encuentra en diversos tejidos y defiende al organismo. | Leucocitos en sangre medidas en miles/mm ³ al momento del diagnóstico. | Cuantitativa Continua | a. 0 – α miles/mm ³ |

| | | | | |
|------------------------------|---|---|-----------------------|--|
| Linfocitos | Tipo de célula inmunitaria, se encuentra en la sangre y el tejido linfático. Puede ser B o T | Linfocitos en sangre medido en miles/mm ³ al momento del diagnostico | Cuantitativa continua | a. 0 – α miles/mm ³ |
| Neutrófilos | Tipo de célula inmunitaria granulocítica. | Neutrófilos en sangre medido en miles/mm ³ al momento del diagnóstico. | Cuantitativa Continua | a. 0 – α miles/mm ³ |
| Monocitos | Tipo de célula inmunitaria que se convierte en macrófago. | Monocitos en sangre medido en miles/mm ³ al momento del diagnostico | Cuantitativa continua | a. 0 – α miles/mm ³ |
| DHL | Enzima que participa en la producción de energía en las células. | valor sérico de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico en UI/L. | Cualitativa ordinal | a. Normal b. Alta |
| Albumina | Tipo de proteína que se encuentra en la sangre, constituyendo gran parte del plasma | Niveles séricos medidos en g/dL al momento del diagnóstico. | Cuantitativa Continua | a. 0 – α g/dl |
| Beta microglobulina 2 | Proteína que se encuentra en la superficie de prácticamente todas las células del organismo. Marcador tumoral | β 2 microglobulina medida en suero al diagnóstico en mg/L | Cuantitativa continua | a. 0 – α mg/dl |
| MIPI | Escala pronóstica de supervivencia global. | Edad DHL Leucocitos ECOG | Cualitativa Ordinal | a. Bajo b. Intermedio c. Alto |
| MIPI biológico | Escala pronostica en pacientes con linfoma de manto que incluye el porcentaje de proliferación Ki67% siendo significativo cuando es mayor al 30%. | Edad DHL Leucocitos ECOG Ki67% mayor a 30 | Cualitativa Ordinal | a. Bajo b. Intermedio Bajo c. Intermedio Alto d. Alto |
| Tratamiento | Tratamiento erradicado de la enfermedad con blanco a células neoplásicas | Tratamiento otorgado al paciente. | Cualitativa Nominal | a. RCHOP b. HiperCVAD c. DHAP d. Otros |
| Radioterapia | Tratamiento en cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores. | Recibió radioterapia a sitios voluminosos. | Cualitativa nominal | a. Si b. No |
| Recaída | Reaparición de una enfermedad o de los signos y | Presencia de enfermedad confirmada por | Cualitativa nominal | a. Si b. No |

| | | | | |
|--|--|--|---------------------|--|
| | síntomas de una enfermedad después de respuesta completa | histopatología o imagen posterior a una respuesta completa | | |
| Sitio de Recaída | Sitio de reaparición de enfermedad después de respuesta completa | Presencia de enfermedad confirmada por histopatología o imagen posterior a una respuesta completa | Cualitativa Nominal | a. Nodal b. Extranodal c. Ambos sitios |
| Respuesta al término de Tratamiento | Evaluación de la respuesta al término de Quimioterapia y radioterapia | Evaluación del respuesta al término de tratamiento con de acuerdo a los criterios Chenson. | Cualitativa Nominal | a. Respuesta Completa b. Respuesta parcial. c. Enfermedad Estable d. Progresión e. No valorada, pero si inició tratamiento |
| Tratamiento de segunda línea | Tratamiento de quimioterapia después de una primera línea de tratamiento. | Tratamiento otorgado después de recibir una primera línea de tratamiento | Cualitativa Nominal | a. DEP b. Citarabina c. HiperCVAD d. Clorambucilo+ prednisona e. Otros |
| Respuesta al tratamiento en segunda línea | Evaluación de la respuesta al término de segunda línea de tratamiento | Evaluación de la respuesta de acuerdo a los criterios Chenson en segunda línea | Cualitativa Nominal | a. Respuesta Completa b. Respuesta parcial. c. Enfermedad Estable d. Progresión e. No valorada, pero si inició tratamiento |
| Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos | Consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas autólogas. | Consolidación en primera respuesta completa o segunda respuesta con infusión de células progenitoras hematopoyéticas autólogas | Cualitativa Nominal | a. Si b. No |
| Causa de Muerte | Motivo que lleva a la defunción de un paciente | Causa documentada y especificada en nota de defunción en INCANET | Cualitativa nominal | c. Si d. No |

- Variables Dependientes

| Variab independientes | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variable | Medición |
|--|--|--|-----------------------------|-----------------|
| Supervivencia Global | Tiempo entre el diagnóstico histopatológico y la última visita o fecha de muerte. | Fecha del diagnóstico a la Fecha de la última visita o muerte (meses) | Cuantitativa | meses |
| Supervivencia Libre de Evento | Tiempo del diagnóstico a la fecha de evento, el cual se define como progresión/falla terapéutica, recaída o muerte | Fecha del diagnóstico a la fecha de muerte, progresión o recaída, lo que sucedió primero, en meses | Cuantitativa | meses |

Consideraciones éticas

La investigación fue de tipo retrospectivo y descriptivo, por lo cual no representó ningún riesgo para la población estudiada. Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes durante todo el proceso del estudio. Se solicitó autorización al comité de ética del hospital para la dispensa del consentimiento Informado.

Recursos, financiamiento y factibilidad.

Físicos:

Servicio de Hematología, clínica de linfomas, de Instituto Nacional de Cancerología.

Económicos:

Para la realización de este estudio, no se requiere financiamiento externo. Se llevará a cabo mediante la recolección de información de los expedientes de pacientes pertenecientes al servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Se requerirá de un equipo de cómputo con capacidad de soporte para SPSS, mediante el cual se realizará el análisis de datos.

Factibilidad.

Dada la población que se atiende en el INCa, es factible contar con pacientes con diagnóstico de Linfoma de células del manto, que además cuentan con seguimiento por las clínicas de linfomas del servicio de hematología. El material necesario es de fácil obtención y el equipo de investigadores cuenta con equipo de cómputo con los requerimientos necesarios para el Software requerido para el análisis estadístico de la información.

VI. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados se realizó en el paquete SPSS versión 23. Se realizó la descripción de las variables categóricas en tablas de frecuencia, las cuantitativas con medidas de dispersión.

El análisis estadístico fue un análisis comparativo, con muestras independientes. Para las variables numéricas se utilizó la prueba t de Student y las ordinales prueba de U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas prueba de chi cuadrada. En el análisis multivariado con regresión de Cox. La supervivencia global fue medida desde la fecha de diagnóstico y hasta la fecha de última visita/muerte. La supervivencia libre de progresión desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de progresión o recaída. Las curvas de supervivencia se generaron por el método de Kaplan- Meier.

VII. Resultados

Características generales de los pacientes

Para el análisis se incluyeron un total de 107 pacientes, de los cuales se encontró una mediana de edad al diagnóstico de 64 años (rango de 32-85 años) con un predominio de sexo masculino del 80.4% sobre las mujeres que representaron el 19.6%. Dentro de la presentación clínica la totalidad de los pacientes tuvo una presentación nodal, síntomas B en el 49.5% y un ECOG < 2 (90.6%). La infiltración a medula ósea al diagnóstico se observó en el 54.2% y la esplenomegalia en el 40.2%. Es importante mencionar que 104 pacientes (97%) se encontró en estadios avanzados. Solo 1 paciente presentó coinfección con VIH.

Las características basales de los pacientes se describen en la tabla 2.

| Característica | Número (%) |
|--|------------|
| Mediana de edad, años (rango) | 64 (32-85) |
| Sexo, n (%) | |
| Femenino | 21 (19.6) |
| Masculino | 86 (80.4) |
| Síntomas B al diagnóstico, n (%) | 53(49.5) |
| ECOG, n (%) | |
| <2 | 75 (70.1) |
| >2 | 32 (29.9) |
| Enfermedad Voluminosa > 10 cm, n (%) | 26 (24.3) |
| Esplenomegalia, n (%) | 43 (40.2) |
| Infiltración a Médula Ósea, n (%) | 58 (54.2) |
| Enfermedad Extraganglionar, n (%) | 87 (81.3) |
| DHL elevada, n (%) | 47 (43.9) |

| | |
|--|----------------|
| Albúmina, n (%) g/dl | |
| <3.5 | 47 (43.93) |
| ≥3.5 | 60 (56.07) |
| Presentación Clínica, n (%) | |
| Nodal | 107 (100) |
| Leucémica | 0 (0) |
| Ann Arbor, etapa clínica, n (%) | |
| I, II | 3(2.80) |
| III, IV | 104 (97.2) |
| Categoría MIPI, n (%) | |
| Bajo | 27(25.22) |
| Intermedio | 40(37.38) |
| Alto | 40(37.38) |
| Laboratorio, mediana (min-max) | |
| Hemoglobina (d/dL) | 13.3(3.5-18) |
| Leucocitos (miles/mm3) | 7.9 (1.9-324) |
| Linfocitos (miles/mm3) | 2.2(0.6-275.5) |
| DHL (U/L) | 207(110-1575) |
| Albúmina (g/dl) | 3.7(2-4.8) |
| B2 microglobulina (mcg/dL) | 3.4(1.43-50) |
| Primera línea de tratamiento, n (%) | |
| CHOP | 51(53.12) |
| DHAP | 20(18.69) |
| HyperCVAD | 8 (7.47) |
| COP/CEP | 6 (5.6) |
| Otros | 11(44.45) |
| Esquema con Citarabina, n (%) | 30 (31.25) |
| Mantenimiento con Rituximab, n (%) | 14 (13.08) |
| Radioterapia, n (%) | 15 (14.01) |
| Segunda línea de tratamiento, n (%) | 47(43.92) |

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| Trasplante en 1 línea, n (%) | 13(12.14) |
| Trasplante en 2 línea, n (%) | 1(0.93) |

El 81.3% de los pacientes (87) presentaron enfermedad extraganglionar. Los sitios más frecuentemente afectados fueron: el tracto gastrointestinal con 37 pacientes (34.6%) seguido de cavidad oral en 10 pacientes (9.3%), tejidos blandos (8.4%) y anexos 8.4%). Los sitios afectados en menor frecuencia fueron SNC (0.9%) y riñón (0.9%).

Respuesta al tratamiento

Primera Línea

De los 107 pacientes evaluados, 96 pacientes (89.71%) recibieron tratamiento de primera línea con intento curativo. El régimen más utilizado fue CHOP en el 53.12% seguido de DHAP en el 18.69%, otros esquemas aplicados en menor frecuencia fueron HyperCVAD en el 7.47 % y COP/CEP en el 5.6%. El uso de Inmunoterapia con Rituximab en tratamiento de primera línea fue en 46 pacientes (43%).

Por grupo de edad ,59 pacientes (55.14%) eran menores de 65 años y 48 (44.85%) mayores de 65 años. Con mayor uso de esquemas de quimioterapia que incluye citarabina en menores de 65 años (47.45%) seguido de RCHOP en el 40.67%. A diferencia del tratamiento utilizado en mayores de 65 años, utilizando más frecuentemente RCHOP (56.25%) y solo en un paciente se utilizó esquema con citarabina. (Tabla 3).

| Tabla 3. | Pacientes Menores de 65 años (n, %) | Pacientes Mayores de 65 años (n, %) |
|----------------------------------|--|--|
| | 59 (55.14%) | 48 (44.85%) |
| Esquema Utilizado: | | |
| • RCHOP | 24 (40.67) | 27 (56.25) |
| • Esquemas con Citarabina | 28 (47.45) | 1 (2.08) |
| • CEP/COP | 0(0) | 6 (12.5) |
| • Otros | 3 (5.08) | 7 (14.5) |

Respecto a las respuestas de los 96 pacientes que recibieron tratamiento en primera línea, en 18 pacientes no fue valorado el tipo de respuesta por pérdida de seguimiento en 4 pacientes y en 14 pacientes con defunción por complicaciones de la enfermedad. Se obtuvieron respuestas completas en 40 pacientes, respuesta parcial en 21 pacientes, 3 con enfermedad estable y 14 presentaron progresión de la enfermedad (Tabla 4).

Tabla 4. Tipos de Respuesta al tratamiento en primera línea de tratamiento.

| Respuesta al tratamiento | N= 96 pacientes | % |
|---------------------------------|------------------------|----------|
| Respuesta Completa (RC) | 40 | 41.66 |
| Respuesta Parcial (RP) | 21 | 21.87 |
| Enfermedad Estable (EE) | 3 | 3.12 |
| Progresión (P) | 14 | 14.58 |
| No valorada | 18 | 18.75 |

De los pacientes que recibieron esquema con citarabina se obtuvieron respuestas completas mayores de 58.62% vs 41.17% para RCHOP. Sin embargo con respuestas parciales en mayor porcentaje en pacientes tratados con RCHOP en el 65.29% vs 6.8 % en esquemas con ARA-C (tabla 4). A pesar de que el tratamiento que más frecuentemente se utilizó fue RCHOP (53.12%) se obtuvieron RC mayores cuando se administraron esquemas que incluyen citarabina.

| Tabla 5. | Esquema con citarabina | Esquema con RCHOP |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Respuesta Completa | 58.62% | 41.17% |
| Respuesta Parcial | 6.8% | 65.29% |

De los 96 pacientes que recibieron tratamiento el 27.08 % presentó recaída de la enfermedad siendo más frecuente la recaída a nivel ganglionar con involucro extraganglionar, seguida de la ganglionar y en tercer lugar el involucro exclusivamente extraganglionar y 4 casos respectivamente (correspondiendo a 14.8% y 4.16 %). El 14.58 % presentó progresión de la enfermedad a la primera línea de tratamiento.

Segunda Línea

Casi la mitad de la población 48 pacientes recibieron una segunda línea de tratamiento ya fuese por progresión o recaída, lo que corresponde al 43.92%. Con respuesta completa en 7 pacientes (14.58%), respuesta parcial en 6 (12.5%), enfermedad estable en 1 paciente (2.08%) y 25 (52.08%) con progresión de la enfermedad, en 9 pacientes (18.75%) no fue valorada el tipo de respuesta en segunda línea de tratamiento.

Trasplante Autólogo de células hematopoyéticas

De 107 pacientes, solo 13 pacientes que corresponde a 12.14% fueron trasplantados como consolidación en primera línea y 1 paciente en segunda línea de tratamiento.

Supervivencia Global

En toda la cohorte

La mediana de seguimiento fue de 26.43 meses (rango 0.16-99.4 meses). A 5 años la SG fue de 27.6% La mediana de SG fue de 37.73 meses. (Figura 3).

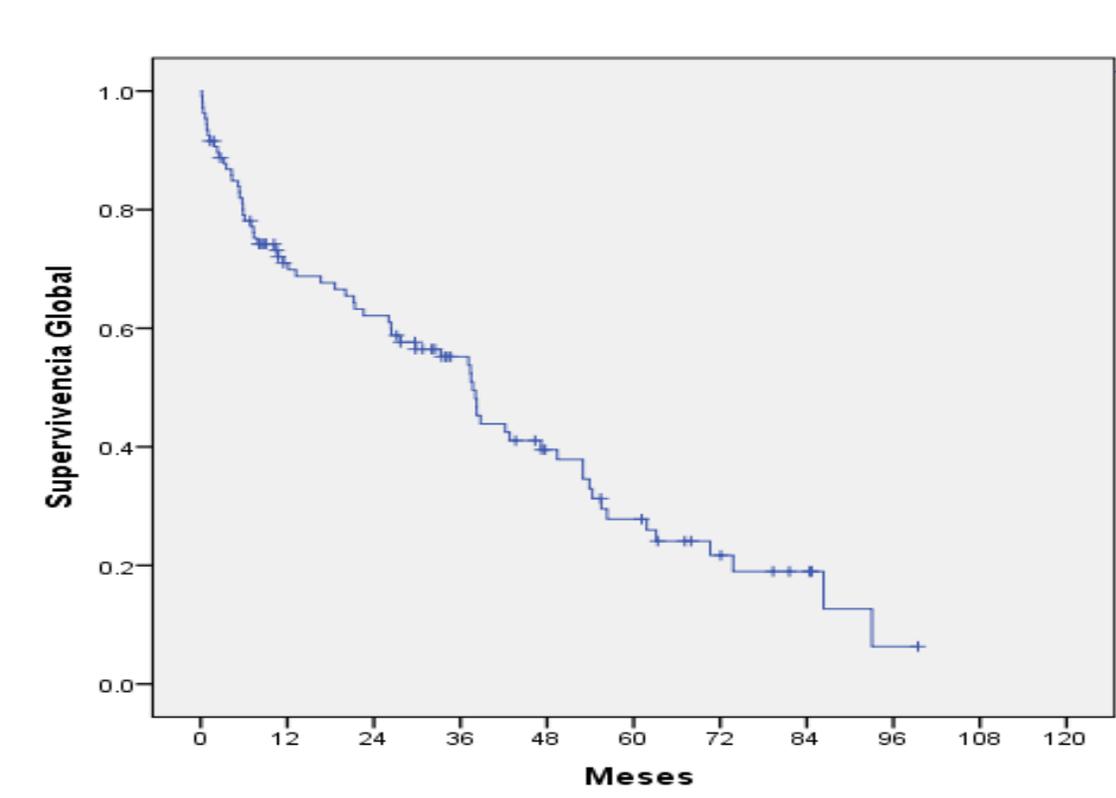


Figura 3. Supervivencia global en toda la cohorte

De los factores evaluados por medio del método de Kaplan Meier para relacionarlos con la SG, se encontraron estadísticamente significativas las siguientes variables.

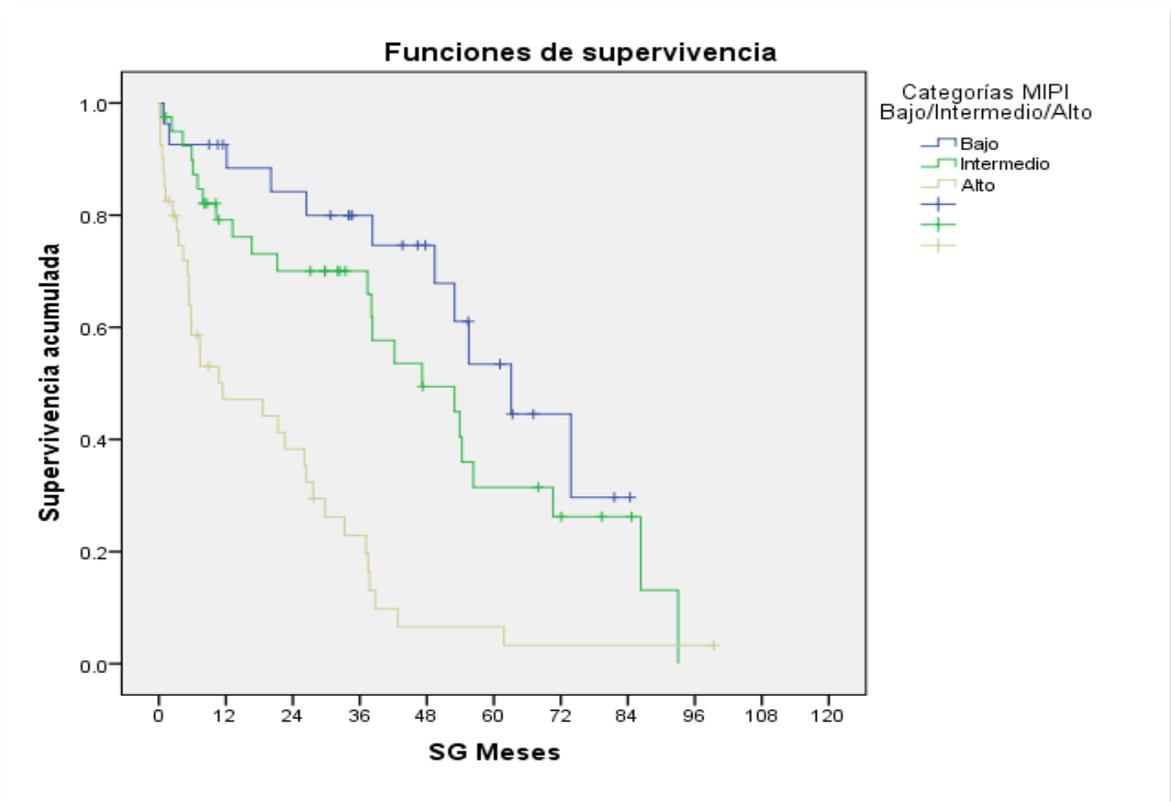
| Tabla 6. | SG meses | p |
|--|-----------------|----------|
| Hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> • Mayor 12 g/dl • Menor a 12 gr /dl | 52.96 13.20 | 0.0001 |
| Niveles de DHL <ul style="list-style-type: none"> • Normales • Elevados | 54.30 18.60 | 0.0001 |
| Albúmina <ul style="list-style-type: none"> • Menor a 3.55 g/dl • Mayor o igual a 3.55 g/dl | 13.20 53.86 | 0.001 |
| ECOG <ul style="list-style-type: none"> • Menor a 2 • Mayor o igual a 2 | 47.16 22.56 | 0.009 |
| Infiltración a medula ósea <ul style="list-style-type: none"> • Si • No | 26.06 49.43 | 0.02 |
| Nivel de Linfocitos <ul style="list-style-type: none"> • Menor 2.65 miles/mm³ • Mayor 2.65 miles/mm³ | 47.16 13.20 | 0.0001 |
| Niveles de B2 microglobulina <ul style="list-style-type: none"> • Menor de 2.75 mcg/dL • Mayor de 2.75 mcg/dL | 68.83 37.1 | 0.01 |
| Número de sitios Extraganglionares <ul style="list-style-type: none"> • Mayor de 1 sitio • Menor a 1 sitio | 21.36 52.96 | 0.01 |

MIPI

Con relación de acuerdo al puntaje de MIPI se resumen en la tabla 7.

| Tabla 7. | Supervivencia en meses |
|---------------------------------------|------------------------|
| MIPI ($p = 0.0001$) | |
| Bajo | 63.13 |
| Intermedio | 47.16 |
| Alto | 11.43 |

Figura 4. Supervivencia global en pacientes de acuerdo a MIPI



Con relación al tratamiento se encontró diferencia en la supervivencia en relación al uso de mantenimiento con Rituximab ($p = 0.03$) con mayor supervivencia en los que recibieron mantenimiento (55.53 vs 37.10 meses) (Figura 5)

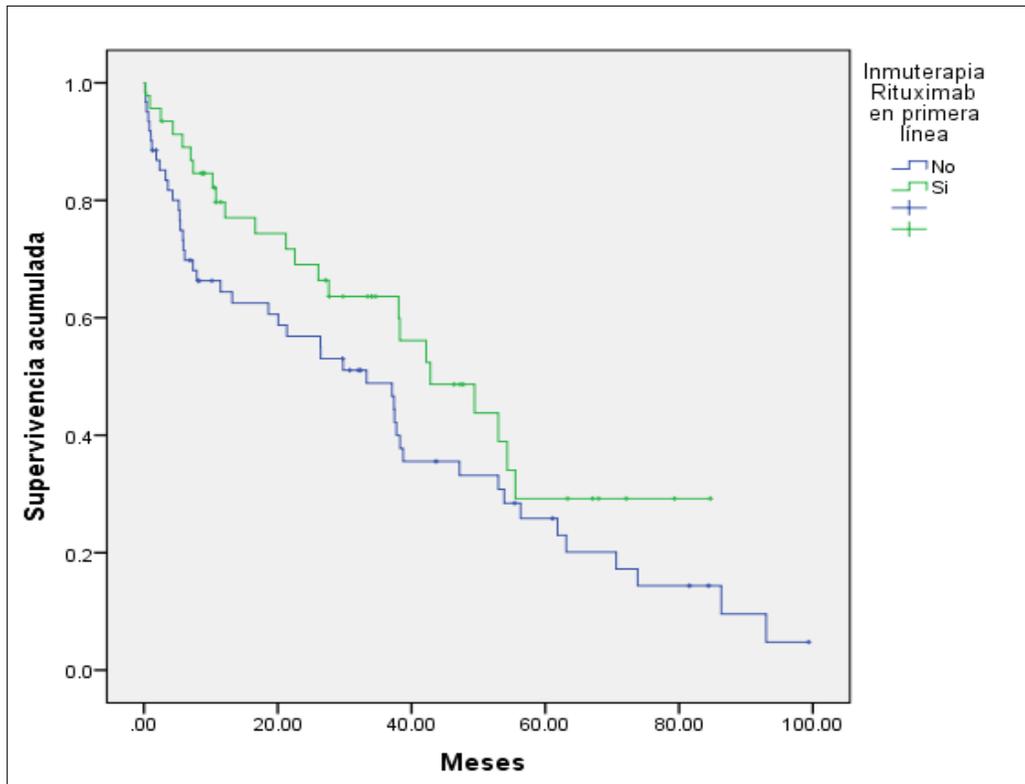


Figura 5. Supervivencia global en pacientes con uso de mantenimiento con Rituximab

En los que recibieron trasplante autólogo de células hematopoyéticas en primera línea ($p = 0.02$) con una mediana de supervivencia en meses de los que recibieron trasplante de 52.96 vs 33.26 meses (figura 6).

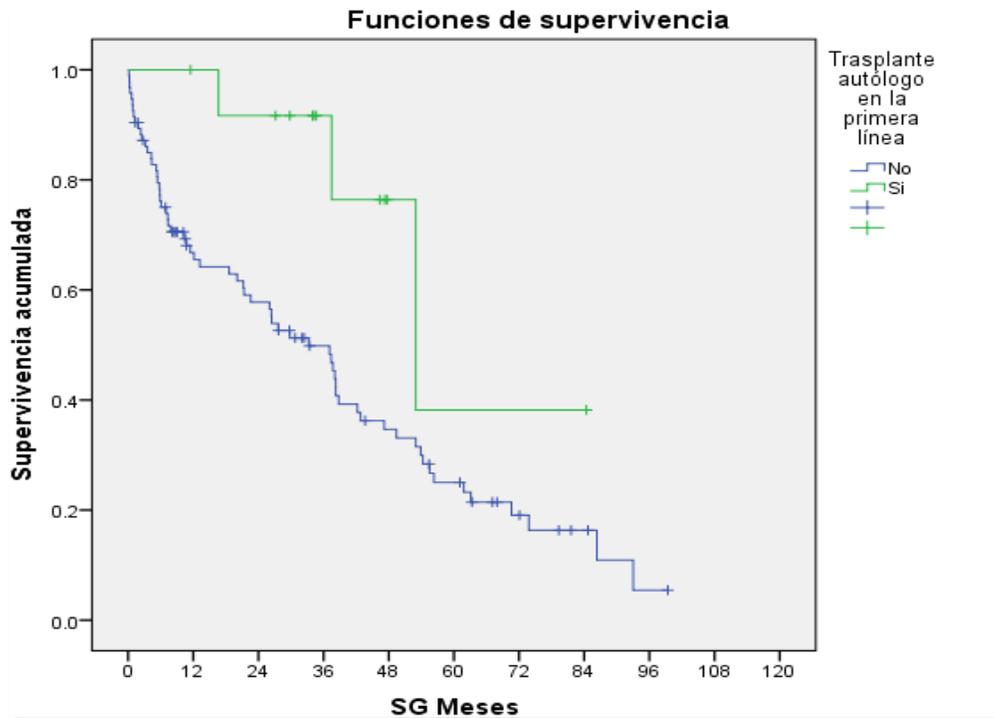


Figura 6. Supervivencia global en pacientes con trasplante autólogo en la primera línea de tratamiento

En relación a los factores que no presentaron diferencias en relación a la supervivencia fueron: MIPI biológico ($p = 0.2$), género ($p = 0.48$), patrón histológico ($p = 0.42$), etapa clínica ($p = 0.21$) enfermedad voluminosa ($p = 0.09$) presencia de esplenomegalia ($p = 0.24$) el uso de esquemas con citarabina ($p = 0.15$), uso de inmunoterapia con Rituximab ($p = 0.098$), radioterapia ($p = 0.66$) y trasplante autólogo de células hematopoyéticas en segunda línea de tratamiento ($p = 0.45$). Sin embargo, es importante tomar en cuenta que solo un paciente recibió tratamiento con trasplante autólogo en segunda línea.

En un análisis bivariado, los factores con significancia estadística ($p < 0.05$) asociados a mortalidad fueron: Síntomas B, ECOG ≥ 2 , DHL elevada, B2 microglobulina mayor o igual a 2.75 mcg/dL, y la afección a más de un sitio extraganglionar. (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis bivariado de los factores pronósticos asociados a mortalidad en los pacientes con LCM.

| Factor | RR | IC 95% | <i>p</i> |
|--|-----------|---------------|-----------------|
| Síntomas B | 1.54 | 1.14-2.09 | 0.003 |
| ECOG ≥ 2 | 1.45 | 1.11-1.88 | 0.010 |
| Hombre | 1.26 | 0.81-1.95 | 0.235 |
| Infiltración a Medula Ósea | 1.19 | 0.87-1.64 | 0.244 |
| DHL elevada | 1.61 | 1.21-2.015 | 0.001 |
| Enfermedad Voluminosa | 1.20 | 0.90-1.61 | 0.246 |
| Esplenomegalia | 1.10 | 0.93-1.47 | 0.493 |
| Enfermedad Extraganglionar | 1.07 | 0.72-1.58 | 0.714 |
| B2 microglobulina ≥ 2.75 mcg/dL | 1.80 | 1.15-2.80 | 0.002 |
| Mas de 1 sitio de afección extraganglionar | 1.40 | 1.06-1.86 | 0.019 |

En el análisis bivariado de la afección extraganglionar por tipo de sitio afectado, no se encontró factor pronóstico asociado a mortalidad significativamente estadístico (tabla 9).

Tabla 9. Análisis bivariado de los factores pronósticos asociados a mortalidad en los pacientes con LCM con afección extraganglionar de acuerdo con sitio de afección

| Sitio de Enfermedad Extraganglionar | Número de pacientes con afección (%) | RR | IC 95% | p |
|--|---|-----------|---------------|----------|
| Gastrointestinal | 37 (34.6) | 1.032 | 0.76-1.39 | 0.837 |
| Pulmón | 8 (7.5) | 0.98 | 0.56-1.71 | 0.613 |
| Cavidad Oral | 10 (9.3) | 1.29 | 0.91-1.83 | 0.219 |
| Riñón | 1 (0.9) | 1.58 | 1.36-182 | 0.636 |
| Hígado | 6 (5.6) | 1.62 | 1.39-1.90 | 0.610 |
| Anexos | 9 (8.4) | 0.68 | 0.32-1.43 | 0.187 |
| Mesenterio | 5 (4.7) | 1.27 | 0.80-2.02 | 0.397 |
| Tejidos Blandos | 9 (8.4) | 1.45 | 1.09-1.92 | 0.094 |
| Sistema Nervioso Central | 1 (0.9) | 2.78 | 2.16-3.59 | 0.364 |
| Hueso | 2 (1.9) | 1.59 | 1.97-1.84 | 0.402 |
| Tiroides | 2 (1.9) | 0.78 | 0.19-3.15 | 0.598 |

VIII. Discusión

Las características de los pacientes con linfoma de células del manto de acuerdo a nuestro estudio presentaron una mediana de edad al diagnóstico de 64 años, la cual concuerda en lo descrito a nivel internacional donde se reporta una edad por arriba de los 60 años con una mediana de 68 años.³² Por lo que es una patología de la séptima década de la vida, es importante tomar en cuenta por que nos apoyara para la implementación de tratamiento.

Se encontró un predominio de sexo masculino de 80.4% sobre las mujeres que representaron el 19.6% con una relación 4:1, lo cual coincide en lo reportado en las distintas series que informan un predominio del sexo masculino de hasta 6:1, con afección pacientes hombre en tres cuartos de los pacientes con LCM.⁵

Dentro de la presentación clínica, los síntomas B se encontraron en el 49.5% una frecuencia más alta con lo reportado Argatoff en 1997 que informó que menos de un tercio de los pacientes presentan fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso.¹¹ La mayoría de nuestros pacientes se presentaron con un ECOG menor a 2 (90.6%) con una presentación en estadios avanzados de la enfermedad en un 97% casi la totalidad de nuestra población siendo un poco mayor que lo reportado en la literatura del 70%.¹¹ Mientras que los pacientes con LCM se presentan con linfadenopatía en el 75% y enfermedad extraganglionar en el 25%⁴⁷ en nuestra población se encontró un mayor presentación extraganglionar con un 81.3%, esto puede deberse a un retraso en el diagnóstico inicial.

La infiltración a medula ósea al diagnóstico se observó en el 54.2%, lo publicado es del más del 60%¹¹. La afección al bazo se reporta del 45-60 %¹¹ en este estudio se encontró un 40.2% de pacientes con esplenomegalia.

Los sitios de afección extranodal más frecuente encontrados en nuestro estudio fue gastrointestinal y cavidad oral que coincide con lo reportado en la literatura, sin embargo difiere con lo publicado a nivel internacional donde se reporta otros sitios de afección como mama, pleura y SNC⁴⁷ que en nuestro universo de estudio se

encontró un bajo porcentaje de afección presentación solo 1 paciente con infiltración a sistema nervioso central y no encontramos ningún paciente con infiltración a nivel de tejido mamario. Es importante comentar que en el análisis bivariado de la afección extraganglionar por tipo de sitio afectado, no se encontró factor pronóstico asociado a mortalidad significativamente estadístico en ningún sitio de afección extraganglionar.

Respecto al pronóstico de los pacientes de acuerdo al MIPI encontramos medianas de supervivencias en meses para MIPI bajo de 63.13 meses, 47.16 meses en MIPI intermedio y 11.43 meses en pacientes con MIPI alto. Lo que se reporta en el estudio de Hoster del 2008 ³³ es una Supervivencia Global a los 5 años de 60% en los pacientes con MIPI bajo con una media no alcanzada, en pacientes con MIPI intermedio de 51 meses y en MIPI alto de 29 meses. Encontrando en nuestra población una supervivencia menor en pacientes con MIPI alto de 17.7 meses (11.43 vs 29 meses) respecto a lo publicado en la literatura. Es importante tomar en cuenta sobre todo en este grupo de pacientes para mejorar las opciones terapéuticas y aumentar la supervivencia.

La supervivencia global a 5 años que encontramos fue del 27.6% con una mediana de supervivencia de 37.73 meses. Muy por debajo de lo reportado en la literatura con una SG a 5 años del 60 para pacientes con riesgo bajo hasta del 21% para riesgo alto. Y cuando se utiliza trasplante autólogo de consolidación en primera línea aumenta la SG a 80%.⁴¹ Es importante comentar que solo 13 pacientes se trasplantaron como consolidación en primera línea de tratamiento, logrando una mayor mediana de supervivencia en meses (52.96 vs 33.26). Por lo que llevar a trasplante autólogo en primera línea de tratamiento es un estrategia a implementar en nuestra población para mejorar la supervivencia en LCM. Ya demostrado por múltiples estudios donde se han observado hasta 7 años de SLP. ⁴¹

El tratamiento que recibieron los pacientes en nuestro estudio fue tan heterogéneo y en el 57% sin acceso a inmunoterapia, con presentaciones clínicas en estadios avanzados (97%) y con índices pronósticos de intermedios a altos (74.76%) que explica la baja supervivencia global de nuestra población. A pesar que no se encontró significancia estadística en la supervivencia con el uso de esquemas con citarabina, se encontraron mayores respuestas completas al tratamiento con 58.62% sin embargo aún por debajo que lo descrito en la literatura de 89.7% por Eskelund et al 2016 y de 95.8% por Winmer et al. 2018 .Sin embargo los pacientes de los estudios mencionados recibieron consolidación con trasplante autólogo de células hematopoyéticas no comparable con nuestra población, donde se trasplanto a solo en 13 pacientes como consolidación en primera línea.

Es necesario implementar nuevas estrategias como el uso de citarabina en esquemas de primera línea, envió a trasplante como consolidación, uso de manteniendo con Rituximab e implementar ensayos clínicos para tener acceso a las nuevas terapéuticas en LCM todo para un fin común el mejorar la supervivencia en nuestra población.

IX. Conclusión

Este estudio es un reporte del comportamiento clínico, supervivencia y pronóstico de pacientes mexicanos con linfoma de células del manto. Similar a la literatura internacional es una neoplasia agresiva y con pobre pronóstico.

Es indispensable fomentar la colaboración multicéntrica y continuar con seguimiento de los pacientes con LCM para validar y refinar los factores pronósticos en esta enfermedad y buscar estrategias para optimizar el tratamiento con el fin de mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.

X. Bibliografia

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):443-459.
2. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the haematological malignancy research network. *Br J Cancer.* 2011;105(11):1684-1692.
3. Fu S, Wang M, Lairson DR, Li R, Zhao B, Du XL. Trends and variations in mantle cell lymphoma incidence from 1995 to 2013: a comparative study between Texas and National SEER areas. *Oncotarget.* 2017;8(68):112516-112529.
4. Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4638 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(3):429-434.
5. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer* 2008; 113:791.
6. Banks, P. M. et al. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am. J. Surg. Pathol.* 16, 637-640(1992).
7. Zucca, E., Stein, H. & Coiffier, B. European Lymphoma Task Force (ELTF): Report of the workshop on Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Ann. Oncol.* 5, 507-511(1994).

8. Harris, N. L. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84,1361-1392(1994).
9. Swerdlow, S. H. et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001. Jaffe, E. S., Harris, N. L. , Stein, H. & Vardiman, J. W. (eds.), pp. 168-1702001
10. Swerdlow S, H et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390
11. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997; 89:2067.
12. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3416-3423.
13. Body S, Esteve-Arenys A, Miloudi H, et al. Cytoplasmic cyclin D1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):13946
14. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(8):1394-1402.
15. Ek S, Dictor M, Jerkeman M, Jirstrom K, Borrebaeck CA. Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):800-805

16. Kuo PY, Jatiani SS, Rahman AH, et al. SOX11 augments BCR signaling to drive MCL-like tumor development. *Blood*. 2018;131(20): 2247-2255.
17. Palomero J, Vegliante MC, Rodriguez ML, et al. SOX11 promotes tumor angiogenesis through transcriptional regulation of PDGFA in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014;124(14):2235-2247.
18. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-1910.
19. Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood* 2013; 121:2175.
20. Navarro A, Clot G, Prieto M, et al. microRNA expression profiles identify subtypes of mantle cell lymphoma with different clinicobiological characteristics. *Clin Cancer Res*. 2013;19(12): 3121-3129.
21. Royo C, Navarro A, Clot G, et al. Non-nodal type of mantle cell lymphoma is a specific biological and clinical subgroup of the disease. *Leukemia*. 2012;26(8):1895-1898.
22. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003;97(3):586-591.
23. Zukerberg LR, Medeiros LJ, Ferry JA, Harris NL. Diffuse low-grade B-cell lymphomas. Four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Clin Pathol* 1993; 100:373.

24. Banks PM, Chan J, Cleary ML, et al. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:637.
25. Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, et al. CD5- mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(2):216-224.
26. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005;106(13):4315-4321.
27. Xu J, Wang L, Li J, et al. SOX11-negative mantle cell lymphoma: Clinicopathologic and prognostic features of 75 patients. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(5):710-716.
28. Hashimoto Y, Nakamura N, Kuze T, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract is a heterogenous group that includes mantle cell lymphoma and follicular lymphoma: analysis of somatic mutation of immunoglobulin heavy chain gene variable region. *Hum Pathol* 1999; 30:581.
29. Nair R, Arora N, Mallath MK. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in India. *Oncology*. 2016;91(Suppl 1):18-25.
30. Klapper W, Hoster E, Determann O, et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL network. *J Hematop*. 2009;2(2): 103-111.

31. Barna G, Reiniger L, Tátrai P, et al. The cut-off levels of CD23 expression in the differential diagnosis of MCL and CLL. *Hematol Oncol* 2008; 26:167.
32. Swerdlow S, H et al. The 2017 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.
33. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European mantle cell lymphoma network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386-1394
34. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:706.
35. McCulloch R, Smith A, Crosbie N, Patmore R, Rule S. Receiving treatment at a specialist Centre confers an overall survival benefit for patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018
36. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209- 1213
37. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab vs CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381 (9873):1203-1210.
38. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-

sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol* 2014; 32:273.

39. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic lymphoma group. *Blood*. 2008;112(7):2687-2693.

40. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the second Nordic mantle cell lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410-418.

41. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013;121(1):48-53.

42. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European mantle cell lymphoma network. *Lancet*. 2016; 388(10044):565-575.

43. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with Bendamustine plus rituximab vs R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2019; JCO1800605.

44. Preetesh Jain, Michael Wang, et al. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019;94:710–725.
45. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(3):e109-e116.
46. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, et al. Outcomes, causes of discontinuation and mutation profile of patients with mantle cell lymphoma who progressed on Acalabrutinib. *Blood.* 2018;132
47. Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109:2473.
48. Robak T, Huang H, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5; 372(10):944-53.
49. Kahl BS et al. A Phase 1 study of the PI3Kd inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood.* 2014; 123(22):3398
50. Dreyling M et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol.* 2017; 28(9):2169
51. Witzig TE et al. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(23):5347-56.