



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**LINFOMA PLASMABLASTICO, EXPERIENCIA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA; MEXICO.**

**PERIODO 2008-2018**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

**PRESENTA:**

**GYNA ALEJANDRA ALTAMIRANO SOLORZANO**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DRA. ANA FLORENCIA RAMÍREZ IBARGUËN**



**Ciudad de México, Julio del 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN



Instituto Nacional de Cancerología

Título del protocolo de investigación:

**“LINFOMA PLASMABLASTICO, EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA; MEXICO. PERIODO 2008-2018”**

Investigador DRA. GYNA ALEJANDRA ALTAMIRANO SOLORZANO  
Diplomante: Médico Residente de tercer año del Curso Universitario de la Especialidad en Hematología en el Instituto Nacional de Cancerología. México.  
E-mail: anycte\_ale@hotmail.com  
Tel. 5537124269.

Tutor de Tesis: DRA: Ana Florencia Ramírez Ibargüen  
Médico Especialista en hematología  
Profesor del Curso de Especialización en Hematología.  
Instituto nacional de Cancerología

Asesor Metodológico: DRA: Ana Florencia Ramírez Ibargüen  
Médico Especialista en hematología  
Profesor del Curso de Especialización en Hematología.  
Instituto nacional de Cancerología

Domicilio y Teléfono de Investigadores: Avenida San Fernando número 22. Colonia Sección XVI. Tlalpan.

**CIUDAD DE MEXICO**

## **AUTORIZACION DE TESIS**

---

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

---

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

---

**Dra. Gyna Alejandra Altamirano Solórzano**  
**Médico Residente de Tercer Grado Hematología**  
**Autor**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

Por haberme dado la vida, las bendiciones y el camino en el que me ha puesto.

### **A MI FAMILIA**

Por estar junto a mí y brindarme su apoyo en todo momento, por alentarme a seguir adelante y por compartir este logro conmigo.

### **A LOS MAESTROS Y PACIENTES**

Por la oportunidad del aprendizaje brindado para completar mi formación. Los admiro y serán en medida mi ejemplo a seguir.

### **A LOS VERDADEROS AMIGOS**

Por brindarme su apoyo, amistad y confianza.

### **A TODOS**

Los que en mayor o menor proporción participaron en este proyecto

## INDICE

I. Marco teórico.....	6
II. Planteamiento del problema.....	17
III. Justificación.....	18
IV. Objetivos.....	19
V. Metodología de la investigación.....	20
Diseño del estudio.....	20
Población de estudio.....	20
Criterios de inclusión.....	20
Criterios de exclusión.....	20
Criterios de eliminación.....	20
Metodología.....	21
Consideraciones éticas.....	22
Definición y operacionalización de las variables.....	23
Variables independientes.....	24
Variables dependientes.....	25
VI. Análisis estadístico.....	26
VII. Recursos.....	27
VIII. Resultados.....	28
IX. Discusión.....	34
X. Conclusión.....	38
XI. Bibliografía.....	39

## **Marco Teórico.**

De acuerdo a la OMS el linfoma plasmablasto (LPB) es un linfoma agresivo caracterizado por una proliferación difusa de células grandes neoplásicas semejantes a inmunoblastos B en la cual las células tumorales presentan inmunofenotipo de células plasmáticas con positividad para CD138, CD38 y MUM-1, siendo negativas o débilmente positivas para CD45, CD20 y PAX-5. Tienen expresión de inmunoglobulinas plasmáticas en hasta 70% de los casos, sobre todo IgG, así como de cadenas ligeras kappa o lambda.

Sus primeras descripciones se remontan a 1997, cuando Stein y colaboradores (Delecluse et al, 1997) informaron una serie de linfomas no Hodgkin agresivos que surgen en la cavidad bucal en aquellos pacientes con positividad para virus de inmunodeficiencia humana (1). Estos tumores estaban compuestos de células grandes con diferenciación a células plasmáticas por lo cual se denominó linfoma plasmablasto, por sus peculiaridades, fue reconocido como un subtipo específico de trastorno linfoproliferativo asociado a inmunodeficiencia por la Organización Mundial de la Salud (Gatter et al, 2001; Raphael et al, 2001) para posteriormente integrarla en el 2008 como una entidad diferente a LDCGB

## **Epidemiología.**

Es un padecimiento predominantemente de edad adulta, con mayor afección a hombres que a mujeres. Se ha informado una edad media de 39 años en pacientes VIH positivos y 58 años en VIH negativos.(4) No está claro si existe un predominio racial o étnico. Sin embargo, se han notificado casos en poblaciones de diferentes continentes.

La incidencia de LPB asociada con el VIH se ha estimado en aproximadamente el 2 a 2.6% de todos los linfomas relacionados con VIH y el sitio de afección más frecuente es la cavidad oral así como también otros sitios extranodales con una predilección por tejidos mucoso con una relación Hombre/Mujer, 5.7:1 para el tipo oral y 4:1 para el tipo extra oral.

Respecto a los últimos años; el aumento aparente en los informes de casos y series publicados podría ser un reflejo de una mayor conciencia de este padecimiento entre los clínicos y los patólogos; en México existen casos publicados de manera aislada en sitios predominantemente extranodales; así como también una revisión en el 2015 del INCMNSZ con 17 pacientes donde reportan una SG disminuida en los primeros 7 meses en pacientes con o sin tratamiento, pero hasta el momento no existe una serie significativa que permita caracterizar a esta población.

## **Fisiopatología**

Se cree que la célula de origen en el LPB es el plasmablasto, una célula B activada que se ha sometido a hipermutación somática y recombinación de cambio de clase y está en proceso de convertirse en una célula plasmática.

La patogenia se comprende de forma incompleta; sin embargo, estudios recientes han identificado la presencia de reordenamientos del gen MYC además de la asociación con infecciones como mecanismo patógeno importante ya que la presencia de plasmablastos se observa en procesos reactivos asociados a virus de Epstein-Barr (EBV), VIH, entre otros..

De manera específica existen 4 mecanismos principales que intervienen y estos son:

- La duración y el grado de inmunodeficiencia o inmunosupresión.
- La proliferación/agotamiento crónico de células B debido a la estimulación antigénica crónica.
- Pérdida del control inmunológico como el caso de infección por VEB y
- Una reconstitución inmune incompleta (2)

Sobre la base de estudios inmunohistoquímicos, moleculares y genéticos, el LPB probablemente se desarrolla a partir de un centro posgerminal, células B activas y diferenciadas terminalmente en transición de inmunoblastos a células plasmáticas.

### **Asociación a virus oncogénicos.**

Al igual que otros LRVIH, como el linfoma de Burkitt (LB) y el linfoma primario de cavidades (PEL), el LPB tiene una fuerte asociación con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) dónde se ha demostrado su presencia en células tumorales hasta en el 74% de los casos en base a la expresión de ARN codificado por el virus (**EBER**)(4) y esta condición se asocia con la prevención de la apoptosis en las células B por mecanismos relacionados con los antígenos del virus (5, 12), como el caso de LMP-1, que imita al CD40 de forma constitutivamente activa y proporciona la ayuda necesaria para la supervivencia similar a la de las células T, emite señales a través del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) que induce la expresión de FLIP y protege a las células B de la apoptosis mediada por FAS. En el caso de LMP-2A imita la función del receptor de célula B (BCR) al asociarse con Syk y Src, protegiendo las células B infectadas de la apoptosis mediada por BCR.

Otra vía a considerar es la prevención de la apoptosis a través de la modulación de las vías del TGF- $\beta$  es un esfuerzo multinivel durante la infección por VEB donde LMP-1 suprime la inducción de ATF3, un factor de transcripción asociado con TGF- $\beta$ , e inhibe la actividad de BAX mediante la inducción de la actividad de NF- $\kappa$  y la producción de BHRF-1, un homólogo viral de BCL-2, que se une a BAK y BH3 -Sólo

proteínas PUMA, BID y BIM al dirigirse a estos activadores BAX / BAK, BHRF-1 previene la apoptosis mediada por TGF- $\beta$ .18 y por último la vía EBNA-3A y EBNA-3C en la que no solo regulan los niveles de proteína BIM a un nivel transcripcional, sino que también pueden prevenir la apoptosis inducida por MYC.(5)

### **Vías de alteración apoptótica.**

En esta vía interviene la regulación del factor de transcripción MYC así como BCL6, BLIMP1. Se ha descrito que aquellas células consideradas precursoras de plasmablastos son consideradas células B activadas en las que existe previamente expresión de MYC en la zona del centro germinal (CG) ; es precisamente en la zona clara donde tiene la vía NF- $\kappa$ B está regulada a la alza, donde hay expresión de manera conjunta de IRF-4 / MUM-1 y pérdida de BCL-6, con posterior inducción de BLIMP-1. (2) En el LPB la desregulación de MYC mediada por translocación o amplificación permite a MYC superar los efectos reguladores de BCL-6 o BLIMP-1.

Una función menos conocida de MYC es la inducción de apoptosis. Las translocaciones de MYC pueden permitir que las células LPB escapen de la apoptosis. Junto con la desregulación del ciclo celular inducida por las translocaciones de MYC, el deterioro de la respuesta al daño del ADN, a través de la pérdida de p53(24) también puede desempeñar un papel crítico en la patogénesis de la transformación plasmoblástica de trastornos linfoproliferativos de células B de bajo grado.

Un estudio reciente ha mostrado reordenamientos recurrentes que involucran a MYC y al gen de inmunoglobulina (35); y también se han descrito reordenamientos del gen *MYC* que involucran los genes de las cadenas ligeras  $\kappa$  y  $\lambda$  y otros genes que no son Ig (3); sin embargo, no es suficiente para causar linfoma.

Se ha sugerido que la aberración de los genes implicados en la regulación del ciclo celular puede contribuir a la oncogénesis como en el caso de la hipermetilación del gen p16.

### **Sitios de afección clínica**

De manera específica se ha logrado también caracterizar a cada subgrupo como resultado del aumento de las series casos; cabe mencionar que recientemente se han integrado aquellos pacientes VIH negativo, asociados a algún tipo de inmunosupresión (trastornos linfoproliferativos o autoinmunes previamente existentes), trasplante de órgano sólido o terapia con esteroides así como inmunocompetentes, (2) que se describen a continuación:

### **Linfoma plasmablástico asociado a VIH**

En un estudio reportado de 369 pacientes VIH-positivos con LPB, 286 (78%) eran hombres con una mediana de edad en la presentación de 42 años (rango, 1 a 80 años). La presentación extranodal fue la más frecuente (95% de los pacientes), 48%

de las cuales involucró cavidad oral / mandíbula, 12% tracto gastrointestinal y 6% piel. Más del 65% de los pacientes presentaron estadio clínico avanzado (es decir, estadio III o IV). Además, la afección a médula ósea y los síntomas B ocurrieron en casi el 40% de los individuos.

### **Linfoma plasmablastico VIH negativo**

El LPB VIH-negativo afecta a una proporción relativamente mayor de mujeres (34%) en contraste con el LPB VIH-positivo y ocurre en pacientes mayores con una mediana de edad en la presentación de 55 años. Aunque la participación oral es común (40%), en individuos inmunocompetentes parece ser más heterogéneo en términos de sitios de afección. El estadio clínico avanzado, los síntomas B y la afectación de la médula ósea son relativamente menos frecuentes (25%) que en los pacientes con VIH

### **Linfoma plasmablastico postrasplante**

Castillo et al. Identificaron 37 casos de LPB en receptores de trasplantes, 28 (76%) eran hombres con una mediana de edad en la presentación de 62 años. De estos casos, el 38% se observó en trasplante de corazón, el 27% de riñón, el 14% de células madre hematopoyéticas, el 11% de pulmón, el 8% hepático y el 3% después del trasplante de páncreas. Curiosamente, los ganglios linfáticos fueron un sitio común de afección (30%), seguido de piel (22%). Se ha informado un estadio clínico avanzado en aproximadamente el 50% de los pacientes con LPB postrasplante.

### **Casos pediátricos**

El LPB se informó en 21 casos pediátricos, de los cuales 18 eran hombres (85%) con una mediana de edad en la presentación de 10 años (rango, 1 a 17 años). 18 casos fueron VIH positivos y 3 VIH negativos. Más del 80% de los casos de LPB pediátrico se presentaron en estadio avanzado. La cavidad oral (33%) fue el sitio de afectación más frecuente.

En conclusión el LBP se caracteriza por su predilección de involucrar la cavidad oral de individuos VIH positivos como se describió originalmente. Tras el primer informe, se han notificado varios casos en sitios extraorales, en casos de VIH positivo. Los sitios más afectados son el tracto gastrointestinal, los ganglios linfáticos y la piel. Un patrón similar se observa en pacientes con LPB sin VIH, siendo la cavidad oral y el tracto gastrointestinal el lugar más comúnmente involucrado.(5)

La frecuencia de compromiso oral es mayor en pacientes VIH positivos (58%) que en pacientes VIH negativos (16%) (8). Otros sitios extranodales menos comunes son el SNC, el seno paranasal, los pulmones, el hígado y los testículos. La afectación de la médula ósea se ha reportado en un 30% tanto en pacientes VIH positivos como negativos (8). No se han reportado diferencias significativas en edad y género entre los LPB orales y extraorales. El pico de incidencia para los tipos orales y extraorales se produce a los 41 años (rango 7-86 años) y 46 años (rango

11-86 años), respectivamente, y ambos son más comunes en los varones (1).

Tanto en pacientes con VIH positivo como con VIH negativo, la mayoría se presenta con una enfermedad de rápido crecimiento, a veces destructiva, en estadio clínico avanzado (estadio Ann Arbor 3 o 4), con síntomas B y DHL elevada en el momento del diagnóstico (14, 37).

### **Hallazgos histológicos**

Es caracterizado por láminas de plasmablastos sin células plasmáticas entremezcladas. La presencia de un espectro de diferenciación plasmacelular se introdujo en los años siguientes y es una característica frecuente de los linfomas plasmablasticos fuera de la cavidad oral [20]. Los criterios morfológicos mínimos requeridos para diagnosticar LPB son la proliferación celular monomorfa de plasmablastos, con núcleos colocados central o excéntricamente con una alta relación nuclear citoplasmática, una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo, un alto índice mitótico y la ausencia de células plasmáticas neoplásicas [18, 38].

Se caracteriza por la proliferación celular de células atípicas grandes con características inmunoblásticas, plasmoblásticas o plasmáticas, que incluyen núcleos excéntricos con cromatina vesicular, ya sea prominentes en el núcleo central o periférico, abundante citoplasma eosinofílico y un halo perinuclear. Los cuerpos apoptóticos y las figuras mitóticas son frecuentes, y los macrófagos de cuerpo teñible son fácilmente detectables, lo que lleva a una apariencia de cielo estrellado.

### **Inmunofenotipo:**

El LPB es un linfoma de células B de alto grado que surge de las células B pos centrogerminal. El patrón distintivo de tinción inmunohistoquímica es el de células B diferenciadas terminalmente. Muestra poca o ninguna expresión del antígeno leucocitario común (LCA) o los marcadores de células B como CD20, CD79a y PAX5. Sin embargo, los marcadores de células plasmáticas VS38c, CD38, mieloma múltiple oncogén-1 (MUM1) y CD138 (sindecán-1) parecen expresarse casi universalmente (3,10,19). Se caracteriza por un alto índice de proliferación reflejado por la expresión de Ki 67, generalmente > 80%.

Las inmunoglobulinas citoplasmáticas se expresan en cerca del 70% de los casos. También es positivo para CD30, marcadores epiteliales y endoteliales como EMA y CD31, lo que plantea algunos problemas en el diagnóstico diferencial con tumores sólidos poco diferenciados (40). Por lo general, no expresa CD56, lo que lo distingue de las neoplasias de células plasmáticas verdaderas.

## Perfil genómico.

El reordenamiento del gen MYC es la primera anomalía citogenética recurrente detectada en LPB (22, 23), y ocurre aproximadamente en el 50% de los casos. La asociación más común son translocaciones en el gen de las IGs que ocurren con mayor frecuencia en el contexto de cariotipos complejos. Los reordenamientos de MYC se observaron con mayor frecuencia en tumores VEB positivos en comparación VEB negativos (22). Chang et al. revelaron que el patrón de aberración genómica se clasifica mejor como un LDCGB según los criterios de expresión genómica a pesar del alto grado de similitud inmunofenotípica con células plasmáticas.(11)

## Diagnóstico Diferencial (Tabla 1)

Diagnóstico Diferencial							
	LPB	Mieloma PB	LDCGB VHH-8	LDCGB IBL	LDCGB ALK(+)	LDCG AIC	Linfoma de Serosas.
Sitio de Afección	Extranodal	MO Extranodal	Nodal	Nodal	Nodal	Extranodal	Extranodal
Coinfección con VIH	70%	No	Si	No	No	No	Si
Patogénesis	VEB VIH IL10	IL 6	VHH-8		ALK	EBV IL-10 IL6	VHH-8
Marcadores (+)	CD138, IRF-4/MUM1, MYC	CD138, Ig citoplasmática MYC	CD20-/+ CD138-/+ IgM	CD20, PAX-5	ALK, CD4 CD45	CD20 CD4	IRF-4/MUM-1 CD30-/+
Marcadores (-)	CD20 PAX 5	CD20 PAX 5 BCL6	CD138	CD4 CD138	CD20 CD30 MYC	ALK	PAX-5 CD20 CD138 Ig
Índice de Proliferación	>90%	>90%	>90%	-80%	>90%	>90%	>90%
Ig Citoplasmática	50-70%	>90%	Ig A lambda	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente
Infección por VEB	Común	No	No	No	No	Común	Común
Latencia de VEB	I	-	-	-	-	III	I
Infección por VHH-8	No	No	Si	No	No	No	Si
Genética Molecular	MYC Rg	Anormalidades por FISH (Mieloma)	Ig no Mutada.	MYC Rg	T(2;17) (p23;q23)	Mutación TP53	Hipermutación Ig

**LPB:** Linfoma Plasmablástico; **LDCGB:** Linfoma difuso de células grandes B; **IBL:** Inmunoblástico; **AIC:** asociado a inflamación crónica; **ALK:** anaplastic Lymphoma kinase; FISH, Fluorescence in situ hybridization; **Rg:** rearreglo del gen. **IRF-4/MUM-1,** interferón regulatory factor 4/múltiple mieloma 1. **PB:** Plasmablástico. **VEB:** Virus de Epstein Bar

La principal entidad son las variedades morfológicas del mieloma múltiple (anaplásica o plasmablástica) que poseen los mismos marcadores inmunológicos (8). Una de las características que favorecen a su diagnóstico incluyen la asociación con la infección por VIH y la positividad EBER en las células neoplásicas; a

diferencia del mieloma múltiple que incluye la presencia de paraproteíemia monoclonal, hipercalcemia, disfunción renal, lesiones líticas y óseas.

La edad de aquellos pacientes con LPB sin asociación a inmunodeficiencia subyacente es de 64 años (9) que junto con su asociación frecuente con la infección de VEB superponen a la de LDCGB VEB positiva, los cuales llegan a ser CD20+. El linfoma asociado a serosas, suele manifestarse como derrame pleural o pericárdico y rara vez asociado a linfadenopatías, pero este muestra mayor asociación con VHH-8.(10) Linfoma anaplásico ALK positivo se considera proviene de células B con Ig M no mutada y expresión de células (plasmablastos) CD138+, IRF-4/MUM1, PAX 5 y CD20 (11)

## Tratamiento

El pronóstico de los pacientes no tratados es malo, con una supervivencia de 3 meses para los pacientes VIH positivos, y 4 meses para los pacientes sin coinfección (25). Aquellos pacientes con LPB y VIH que logran una remisión completa después de la quimioterapia logran mejores resultados (14).

Debido a la falta de expresión de CD20, el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab es de utilidad incierta y es poco probable que sea de beneficio; sin embargo, podría considerarse si se detecta una expresión parcial de CD20 dentro de las células malignas.

En la población infectada por el VIH, la adición de una terapia antirretroviral altamente activa (TARV) también mejora el pronóstico. En un estudio reciente de 70 pacientes con PBL VIH positivos tratados con quimioterapia, el uso de TARV se asoció con una tendencia estadística hacia una mejor supervivencia (14).

- **Regímenes de Quimioterapia**

Para los pacientes con enfermedad diseminada, la quimioterapia alcanza más del 50% de las remisiones completas (RC), sin embargo aproximadamente el 70% de los pacientes morirán de enfermedad progresiva, con una supervivencia sin complicaciones de 22 meses y una SG de 32 meses.(13)

Hasta la fecha, no existen estándares de atención que definan el enfoque terapéutico óptimo. **CHOP** (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ha sido el régimen más común utilizado en LPB; Castillo y colaboradores evaluaron los resultados del tratamiento con CHOP, similares a CHOP y más intensivos; no informaron diferencias estadísticas en la supervivencia general entre los regímenes de tratamiento menos intensivos y más intensivos(26)(3), sin embargo, las pautas de la NCCN la consideran una terapia inadecuada y recomiendan regímenes más intensivos.

Estos regímenes incluyen etopósido en infusión, vincristina y doxorubicina con ciclofosfamida en bolo y prednisona (**EPOCH**)(30) ciclofosfamida, vincristina,

doxorubicina, metotrexato alternado con ifosfamida, etopósido y citarabina (**CODOX-M/IVAC**)(50), o ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternando con metotrexate y citarabina (**hyperCVAD**)(32)

Estudios de metaanálisis identificaron un beneficio de supervivencia del **uso de EPOCH sobre CHOP** en pacientes con linfomas asociados a VIH. 52,53 Sin embargo, no está claro si se incluyeron pacientes con LPB en este análisis. (33,34). Aunque el régimen de EPOCH no ha demostrado lograr mejores resultados en LPB que otros regímenes su uso está respaldado por los buenos resultados en linfoma No Hodgkin asociado con VIH y se está convirtiendo en el tratamiento de elección en muchas instituciones. (23)

Es importante destacar que dos estudios prospectivos están evaluando la seguridad y la eficacia de la infusión de EPOCH en pacientes con DLBCL de alto riesgo, incluyendo LPB (NCT01092182 y CTSU-9177).

- **Profilaxis Intratecal**

Solo en algunos casos se ha informado el uso de agentes intratecales para minimizar el riesgo de afección a sistema nervioso central. Sin embargo dada la alta tasa de proliferación de LPB, la fuerte asociación con la infección por VIH, la alta tasa de compromiso extranodal y la presencia de traslocaciones de MYC, se debe considerar su uso en la mayoría de los pacientes.

- **Radioterapia.**

La información sobre Radioterapia es bastante escasa, se ha utilizado como parte del tratamiento en monoterapia o en combinación. Los pacientes con enfermedad localizada tienen un mejor pronóstico y, en algunas circunstancias, no son subsidiarios de los tratamientos agresivos. En estos casos, el control de la enfermedad se ha logrado con radioterapia o combinando la quimioterapia basada en doxorubicina con la radioterapia.(16,21) Sin embargo, la experiencia con la radioterapia sola es limitada. Se comenta no se puede llegar a ninguna conclusión de esta experiencia escasa.

- **Trasplante:**

Parece que los pacientes con LPB con enfermedad sensible a la quimioterapia podrían beneficiarse del Trasplante autólogo en la primera remisión. No se han realizado ensayos aleatorizados prospectivos en este contexto debido a la dificultad de llevar a cabo este estudio en una enfermedad tan rara. Se ha informado un número limitado de casos provenientes de series cortas tanto en pacientes con VIH como inmunocompetentes con LPB, en pacientes en recaída o refractarios (R/R), así como en la primera respuesta después del tratamiento de primera línea.

Un estudio italiano (Grupo Cooperativo Italiano sobre el Sida y los Tumores (GICAT) informó que 5 pacientes VIH positivos con LPB (R/R) que recibieron altas dosis de quimioterapia (HDC) seguidos de un Trasplante autólogo en primera remisión lograron mayor tiempo de SG (3 pacientes en RC después de 21 a 79 meses)(24). Del mismo modo, una serie de casos de 9 pacientes VIH negativos con LPB informó

resultados alentadores con una tasa de SG de 5 años de 60%. (6) En ese estudio, 4 pacientes se sometieron a HDC seguido de Trasplante autólogo en la primera remisión.

La experiencia con HDC seguida de trasplante autólogo en el contexto de recaída es bastante limitada, aunque hay algunas sugerencias de que se puede lograr una remisión completa persistente en la enfermedad sensible a la quimioterapia.

En 2009, Hamadani y Devine informaron sobre un paciente con LPB en 2RC que se sometieron a un trasplante alogénico de células madre con acondicionamiento de intensidad reducida de donante compatible no relacionado y que estuvo vivo 2 años después del trasplante. El uso de SCT alogénico en PBL VIH positivo mostró una eficacia limitada (35).

- **Bortezomib.**

Sobre la base de la diferenciación plasmocítica de las células del LPB, aunque la experiencia se limita a informe de casos, el Bortezomib ha demostrado ser efectivo en pacientes con LDCGB Post centrogerminal, induciendo mayores tasas de respuesta y supervivencia cuando se usa en combinación con regímenes que contienen antraciclinas; en recaída de LPB VIH positivos o no, ya sea monoterapia o en combinación se ha usado con eficacia limitada. En una revisión sistemática se identificaron 21 pacientes con LPB, de los cuales 11 recibieron bortezomib en primera línea y 10 recibieron bortezomib en el contexto de recaída.,11 pacientes fueron VIH positivos y 10 VIH negativos. La tasa de respuesta global a los regímenes que contienen bortezomib fue del 100% en primera línea y del 90% en el contexto de recaída. Además, la supervivencia global a 2 años de los pacientes tratados fue del 55% y la mediana de SG en los pacientes con recaída fue de 14 meses.(27)

En combinación con CHOP como tratamiento de primera línea en tres pacientes con LPB asociados al VIH, todos lograron una RC, y dos de ellos estaban vivos 14 y 22 meses después de V-CHOP.(28)

Sin embargo, el régimen de quimioterapia más utilizado en combinación con bortezomib ha sido el EPOCH en infusión. Castillo et al informaron una serie de tres pacientes con resolución completa de la enfermedad medida mediante tomografía por emisión de positrones y sin recaídas a los 12, 18 y 24 meses.(38)

Más recientemente, Dittus et al (29) y Castillo et al (39) informaron una serie de 8 y 16 pacientes con una tasa de RC del 87,5% y 94%, respectivamente. Dos pacientes en la última serie recibieron trasplante como consolidación. Dittus et al. reportan un SLP y SG de 2 años del 50%, y Castillo et al una SG de 5 años del 63%.

En contexto de recaída:

En pacientes con recaída, bortezomib se ha usado en combinación con THP-COP (pirarubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona), ESHAP (etopósido, prednisona en dosis altas, citarabina en dosis alta y platino), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), bendamustina, rituximab y DT-PACE con una tasa de RC del 16% y una tasa de RP del 84% (39)

## Lenalidomida

Actualmente, hay dos informes de casos que muestran una respuesta rápida pero breve a la lenalidomida de agente único en LPB refractario. De manera similar, dos casos fueron tratados exitosamente con lenalidomida en combinación con CHOP en un caso y con ciclofosfamida y dexametasona en el otro.

El inmunomodulador lenalidomida indujo una respuesta temporal en un paciente con PBL en recaída.

- **Brentuximab.**

Los estudios han demostrado que aproximadamente el 30% de los casos de LPB expresan el marcador de activación CD30(28) y se demostró respuesta al Brentuximab Vedotin sin embargo, no se ha definido un corte específico para la positividad de CD30 entre las células del linfoma. (40)

Finalmente la recomendación de primera línea para Linfoma Plasmablastico, se considera el uso de EPOCH (con o sin Bortezomib) 6 ciclos con el uso de profilaxis intratecal con cada ciclo de EPOCH y consideración terapia de consolidación de altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo en primera remisión para aquellos pacientes candidatos.

La recomendación del uso de radioterapia es bajo el contexto paliativo, aunque puede considerarse como consolidación posterior a un primer ciclo de quimioterapia según el caso.

Potencialmente, las células CAR T pueden dirigirse contra los antígenos del VEB en pacientes con linfomas asociados al VEB que incluyen al LPB.

### **Pronóstico.**

El pronóstico de los pacientes con LPB es generalmente pobre, con una mediana de supervivencia global (SG) de 6 a 19 meses y no hay diferencias claras entre los pacientes con VIH y los que no lo tienen.

Una revisión de 300 pacientes con LPB mostraron una mediana de supervivencia de 10 meses en pacientes VIH positivos, 11 meses en pacientes VIH negativos y solo 7 meses en pacientes postrasplante.(12) Más recientemente, la serie Lysa, que comprende la mayor cohorte de LPB informada hasta el momento, ha mostrado mejores resultados de supervivencia con una SG media de 32 meses, mayor que la informada anteriormente.(7)

La puntuación IPI ha demostrado tener valor pronóstico en pacientes con LPB(3,41) y parece depender en gran medida de la etapa avanzada y el ECOG como marcadores de peor pronóstico. El IPI bajo se asoció positivamente a respuesta completa. (7) La edad, los niveles de DHL y la afección a médula ósea no parecieron afectar los resultados en una serie de casos retrospectivos;(3) sin embargo, la edad y los niveles de DHL se asociaron con resultados adversos en otro estudio.

Otros factores en los que se han identificado son el reordenamiento del gen *MYC*/AgH en los que se ha documentado una SG media pobre de solo 3 meses.

La expresión de KI 67 tiene estudios controversiales, uno asociado a peor pronóstico con un porcentaje >80%.

Dos marcadores asociados a VIH son: la cuenta de CD4 y el uso de tratamiento ARV. Referente a la cuenta de CD4  $<0.20 \times 10^9$  no se asoció a peor SG, pero sí a una SLP más corta. (24) y el uso de TARV mostró una tendencia hacia la significación estadística para una mejor supervivencia en pacientes con LPB asociada a VIH (14].

### **Planteamiento del Problema.**

Cada año en el INCan recibimos 450 pacientes con nuevo diagnóstico de linfoma, de los cuales el 2% corresponde a linfoma plasmablastico, de los cuales el 90% está asociado a infección por HIV. En México SENSIDA reporta 167,7887 personas actualmente infectadas con VIH representando un grupo con riesgo que va de 200 a 600 veces más de desarrollo de linfoma respecto a la población en general.

El LPB es una entidad definida desde el 2008 y en los últimos 10 años se ha logrado obtener información sobre el comportamiento y caracterización de dicho padecimiento, sin embargo en México existe pocos datos respecto a la incidencia total, comportamiento clínico y supervivencia de estos pacientes, al ser el INCan un centro de referencia a nivel nacional, favorece la realización de un estudio que podrá ser utilizado como marco de referencia para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas bajo el contexto clínico de nuestra población.

## **Justificación**

El linfoma plasmablástico es un linfoma agresivo de baja incidencia asociado a estado de inmunocompromiso. No existe caracterización de dicho padecimiento, ni descripción de su comportamiento en la población mexicana. El estudio será pionero en aportar información sobre las características clínicas, identificación de factores pronósticos así como la respuesta al tratamiento y supervivencia de la población de pacientes con linfoma plasmablastico en México, por lo que la realización de este estudio proporcionará una comprensión más integral de esta rara enfermedad.

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

- Determinar la supervivencia global y los factores pronósticos en pacientes con diagnóstico de linfoma plasmablastico en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en el periodo comprendido del 2008 al 2018.

### **Objetivos Específicos:**

- Determinar cuáles son las características clínicas de la población de pacientes con diagnóstico de Linfoma plasmablastico en el INCan en el periodo comprendido entre 2008-2018.
- Determinar la respuesta al tratamiento en aquellos pacientes con diagnóstico de Linfoma plasmablastico en el INCan en el periodo comprendido entre 2008-2018.
- Determinar la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de Linfoma plasmablastico en el INCan en el periodo comprendido entre 2008-2018
- Determinar la supervivencia libre de evento en pacientes con diagnóstico de Linfoma plasmablastico en el INCan en el periodo comprendido entre 2008-2018.

## **Metodología de la Investigación**

### **Diseño del Estudio.**

Cohorte retrospectiva, longitudinal y descriptiva

### **Población de estudio**

Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de Linfoma Plasmablástico en el periodo que corresponde del 2008 al 2018.

### **Muestra**

Pacientes con diagnóstico de Linfoma plasmablástico en el periodo de 2008 a 2018.

### **Criterios de Inclusión.**

Se incluyeron en el estudio todos los casos que reunieron las siguientes características:

- Pacientes con edad mayor 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de Linfoma plasmablástico durante el periodo comprendido del 2008 al 2018.

### **Criterios de Exclusión.**

Se excluyeron aquellos pacientes con inmunofenotipo incompleto para confirmación diagnóstica.

Pacientes con inmunofenotipo no compatible con Linfoma Plasmablástico.

### **Criterios de Eliminación**

Pacientes con expediente clínico con información incompleta

## **Metodología**

Se recopilaron datos en los expedientes electrónicos en el sistema INCANET que incluyen notas de valoración, resultados de laboratorio, patología, así como reporte de los estudios de imagen por tomografía y/o PET-CT que proporcionaron información diagnóstica, de estadificación y de respuesta a tratamiento.

Se consideró diagnóstico de Linfoma plasmablastico de acuerdo a los criterios vigentes de la OMS con características microscópicas y de inmunohistoquímica compatible (MUM1, CD138, CD38+, EBER +/-, CD20 negativo). Se recolectó la información de pacientes que contaran con inmunohistoquímica con los siguientes marcadores: CD 20, CD 30, CD 38, CD 138, MUM1 y en caso de tener disponible medición de Ki67 % y EBER.

Se estadificó la enfermedad en 4 etapas del I-IV de Ann Arbor de acuerdo a los criterios vigentes actuales Cheson 2014. Por medio de los estudios de imagen se clasificaron en afección nodal y extranodal. Se calculó la escala pronóstica (IPI/IPI ajustado a la edad) al momento del diagnóstico.

Para la documentación de afección a sistema nervioso central se consideró un líquido cefalorraquídeo con infiltración por citopatología, la documentación de actividad neoplásica por imagen o toma de biopsia de lesión tumoral. La infiltración a otro sitio extranodal fue documentada por medio de imagen sugestiva de actividad PET CT/ TAC o toma de biopsia. La infiltración a médula ósea fue por medio de la revisión de la biopsia de hueso por el servicio de hematopatología.

Se documentó el tratamiento recibido ya fuese de quimioterapia y/o radioterapia. La elección de una segunda línea fue para aquellos pacientes con datos de recaída o progresión documentada.

La respuesta a tratamiento fue valorada con tomografía por emisión de positrones y tomografía computada (PET-CT o TAC). De acuerdo a las guías actuales (Chenson 2014) se definió como respuesta Completa (RC): la ausencia de enfermedad tumoral visible y/o metabólicamente activa, respuesta parcial (RP): aquellos con enfermedad que disminuyó más del 50%. Enfermedad Estable (EE): en aquellos pacientes en los cuales la actividad tumoral se mantuvo entre 25% y 50% el tamaño original y se denominó progresión (P): cuando se evidenció crecimiento de la lesión original o aparición de nuevas lesiones tumorales donde previamente no se habían documentado enfermedad.

La recaída (R): se definió con la presencia de datos clínicos de sospecha, síntomas B y aparición de nueva adenopatía palpable, con la presencia de imágenes sugestivas por técnicas de radiología como TAC y PET CT, corroborado por diagnóstico histopatológico

### **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 al comité de investigación del Instituto Nacional de Cancerología la autorización del proyecto realizado para obtener el acceso a la revisión de los expedientes.

## Definición de Variables

<b>Variables independientes</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición</b>
<b>Edad</b>	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
<b>Genero</b>	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino	Género del paciente	Cualitativa Nominal	a. Hombre. b. Mujer.
<b>VIH</b>	Enfermedad infectocontagiosa crónica causada por un retrovirus con afección a Linfocitos T CD4	Diagnóstico por ELISA para Ac VIH	Cualitativa Nominal	a. Positivo b. Negativo
<b>Terapia Antirretroviral</b>	Medicamentos antivirales específicos para el tratamiento de infecciones por retrovirus (VIH)	Uso de tratamiento ARV específico para VIH/SIDA	Cualitativa Nominal	a. Si b. No
<b>Niveles de Linfocitos T CD4</b>	Numero de Linfocitos T CD4 en sangre periférica	Numero de (Células/mm3)	Cuantitativa continua	a. 0 – α células CD4/mm3
<b>Carga Viral</b>	Calculo estimado de partículas virales tomada en sangre periférica.	Numero de (Copias/mL)	Cuantitativa Continua	a. >4– α copias/mL
<b>Inmunosupresión</b>	Inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato, que puede producirse como resultado de una enfermedad subyacente o de forma intencional	Diagnóstico de enfermedades como: VIH, Pacientes postraplante renal, de MO, Enfermedad del conectivo Inmunosensencia	Cualitativa Nominal	a. VIH b. Trasplante c. Otro d. Ninguna
<b>Infección por VHC</b>	Infección aguda y crónica ocasionada por virus de Hepatitis C	Determinación de Virus de hepatitis C por PCR en sangre periférica	Cualitativa Nominal	a. Si b. No
<b>Infección por VHB</b>	Infección aguda y crónica ocasionada por virus de Hepatitis B	Determinación de Virus de hepatitis B por ELISA en sangre periférica	Cualitativa Nominal	a. Si b. No
<b>Estadio</b>	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 d. IV
<b>Afección a Médula ósea</b>	Presencia de células neoplásicas en médula ósea	Confirmación por patología de células neoplásicas	Cualitativa nominal	a. Si b. No

<b>Hemoglobina</b>	Proteína del interior de los glóbulos rojos	Hemoglobina en sangre medida en g/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa Continua	a. x g/dl
<b>Linfocitos</b>	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 <sup>3</sup> al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	a. 0 – α miles/mm <sup>3</sup>
<b>Monocitos</b>	Tipo de célula inmunitaria que se convierte en macrófago.	Monocitos en sangre medido en miles/mm <sup>3</sup> al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	a. 0 – α miles/mm <sup>3</sup>
<b>DHL</b>	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
<b>Albumina</b>	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
<b>Beta microglobulina</b> 2	Proteína que se encuentra en la superficie de prácticamente todas las células del organismo. Marcador tumoral	β <sub>2</sub> microglobulina medida en suero al diagnóstico en mg/L	Cuantitativa continua	a. 0 – α mg/dl
<b>Síntomas B</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 b. No
<b>Pleocitosis</b>	Presencia de células en el líquido cefalorraquídeo en un número superior al normal.	Evidencia de aumento de células por Citopatología en LCR	Cualitativa nominal	a. Si b. No
<b>ECOG</b>	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 e. 4
<b>Enfermedad Voluminosa</b>	Tamaño tumoral Mayor a 10 cm	Tumor con medida mayor a 10 cm por TAC o clínico	Cualitativa nominal	a. Si b. No
<b>Involucro Primario</b>	Sitio inicial de una lesión	Sitio de afección clínica inicial corroborada por clínica e imagen	Cualitativa Nominal	a. Nodal b. Extranodal c. Ambos
<b>Sitio Extranodal</b>	La afectación de cualquier área anatómica distinta a tejido linfático.	Sitio de afección clínica distinta a tejido linfático corroborada por clínica e imagen	Cualitativa Nominal	a. Sistema Nervioso central b. Cavidad Oral c. Gastrointestinal d. Tórax e. Tejidos Blandos

				f. Otros sitios
<b>Infiltración a SNC</b>	Presencia de células neoplásicas a SNC	Identificación por patología o por imagen de células neoplásicas	Cualitativa nominal	a. Si b. No
<b>IPI de acuerdo a la edad</b>	Índice para predecir supervivencia en LNH	Edad ECOG DHL Enfermedad Nodal o Extranodal Estadio	Cualitativa Ordinal	a. 1 b. 2 c. 3 d. 4
<b>Tratamiento</b>	Tratamiento erradicador de la enfermedad con blanco a células neoplásicas	Tratamiento otorgado al paciente.	Cualitativa Nominal	a. CHOP – b. EPOCH c. MTX -RT local d. ICE e. Platino/Dexa f. Desconocido
<b>Radioterapia</b>	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
<b>Recaída</b>	Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad después de respuesta completa	Presencia de enfermedad confirmada por histopatología o imagen posterior a una respuesta completa	Cualitativa nominal	a. Si b. No
<b>Sitio de Recaída</b>	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
<b>Causa de Muerte</b>	Motivo que lleva a la defunción de un paciente	Causa documentada y especificada en nota de defunción en INCANET	Cualitativa nominal	a. Si b. No

<b>Variables Dependientes</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición</b>
<b>Supervivencia Global</b>	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)	Tiempo-evento	Meses
<b>Supervivencia Libre de Evento</b>	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	Tiempo-evento	Meses
<b>Respuesta al termino de Tratamiento</b>	Evaluación de la respuesta al termino de Quimioterapia y radioterapia	Evaluación del respuesta al termino 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

## **Análisis Estadístico.**

Para el análisis estadístico se utilizará el paquete de software SPSS, versión 25.0 para Windows.

Las variables demográficas se enlistaron en tablas de frecuencias.

Las variables cuantitativas se analizaron por medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango). Se realizó análisis de Chi-cuadrado para estudiar las diferencias en las variables categóricas. Se construyeron curvas de SG y SLE por el método de Kaplan-Meier y sus diferencias se evaluaron con el método de Log-rank.

Se evaluaron factores de riesgo relacionados con SG y SLE identificados a través de análisis bivariado y multivariado, por medio de modelo de regresión logística binaria y por modelo de regresión de riesgos proporcionales de COX respectivamente.

Se considerarán estadísticamente significativos los valores menores a 0.05.

Se incluyeron en el estudio 64 pacientes con diagnóstico de linfoma plasmablastico que cumplieran los criterios de inclusión. El análisis estadístico fue un análisis comparativo, con muestras independientes. Para las variables numéricas se utilizó la prueba t de student y las ordinales prueba de U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas prueba de chi cuadrada. En el análisis multivariado con regresión de Cox.

La supervivencia global fue medida desde la fecha de diagnóstico y hasta la fecha de última visita/muerte. La supervivencia libre de progresión desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de progresión o recaída. Las curvas de supervivencia se generaron por el método de Kaplan- Meier.

## **Recursos, financiamiento y factibilidad.**

### **✓ Recursos humanos**

Este protocolo será elaborado por Gyna Alejandra Altamirano Solórzano, residente de tercer año de hematología, quien se encargará de la recolección de datos en las hojas de cálculo de Excel, junto con las residentes del mismo año, Oyuky Gisselle Aguirre Reyes y Eunice Rojas Zaldivar. El análisis de los resultados, la redacción de la discusión y conclusiones, así como escritura del proyecto final, serán por Gyna Alejandra Altamirano Solórzano y la tutora del proyecto, la Dra. Ana Florencia Ramírez Ibarguen, quien además participará en el diseño del protocolo.

✓ **Recursos:**

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 INCan, es factible contar con pacientes con diagnóstico de Linfoma Plasmablastico, 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

## **Resultados.**

De la población de Linfomas registrados del 2008 al 2018 se identificaron 64 Linfomas Plasmablastos.

La edad mediana de presentación fue de 38.5 años rango de edad (de 22 años hasta 84 años), se identificó predominantemente en el género masculino con 57 pacientes (90%). Los pacientes se clasificaron según su estado inmunológico; sin embargo, la causa principal de inmunodepresión fue secundaria a infección por VIH con un total de 60/64 pacientes que corresponde al 93% de la población de estudio. De los 4 pacientes VIH negativo, 3(4.7%) pacientes con edades de 68, 84 y 73 años y finalmente 1 paciente sin ningún otro factor de inmunosupresión evidente.

Las características de los pacientes se encuentran en la tabla 1.

Es de resaltar que 31% (20) presentaron enfermedad extraganglionar primaria, dentro de los cuales el sitio más frecuente de afección fue la cavidad oral 50%, seguido de 8 pacientes (40%) con afección del tracto gastrointestinal. Treinta y siete pacientes presentaron afección ganglionar y extraganglionar de manera conjunta que representa el 50% del total de los casos y únicamente 7 de los casos presentó afección ganglionar aislada que corresponde al 10%. Tabla 2.

De los 9,(14%) pacientes en los que se documentó afección a SNC, (2) son sitios primarios de infiltración a región ocular, músculos periorbitarios, y perineural (2) asociados a otro sitio extraganglionar únicamente, uno a cavidad oral y otro a región intestinal, (4) son con afección nodal acompañada únicamente y de estos 2 fueron en parénquima cerebral y hueso adyacente y finalmente (1) con afección ganglionar + extraganglionar gastrointestinal de manera concomitante.

Respecto a la evaluación de médula ósea, en 58/64 pacientes se realizó aspirado de médula ósea, de los cuales 7 pacientes se reportaron infiltradas, 1 paciente se documentó de manera concomitante con afección extranodal a cavidad oral; el resto asociada a afección ganglionar y extraganglionar concomitante.

<b>Tabla:1 Características de la población</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>N=64</b>
<b>Edad (mediana)</b>	<b>38.5 (22-84)</b>
<b>Genero</b>	
Hombre	57(90%)
Mujer	7(10%)
<b>Tipo de inmunosupresión</b>	
Inmunosupresión por VIH	60(94%)
Anciano	3(4%)
Otro	1(2%)
<b>Coinfección con VIH</b>	60 (94%)
<b>Coinfección con VHB</b>	16(25%)
<b>Coinfección con VHC</b>	2(3.1%)
<b>Tratamiento antiretroviral previo al diagnóstico</b>	26(40.6%)
<b>Paraclínicos</b>	
<b>Hemoglobina media (min-max)</b>	12(5.6-17.5)
<b>Monocitos</b>	0.49(0-1.6)
<b>Linfocitos</b>	1.6(0.3-5.4)
<b>Albúmina &lt; 3.6 g/L</b>	3.3 (1-5.2)
<b>B2 microglobulina &gt;2.1mg/L</b>	4.4 (2.0-19.4)
<b>DHL</b>	556(127-4500)
<b>Carga viral para VIH al diagnóstico, media</b>	402526(40-3130161)
<b>Cuenta de CD4 al diagnóstico</b>	169(7-732)
<b>Patología:</b>	
CD20	5/64(8%)
CD30	4/20 (20%)
EBER	31/41 (75%)
CD38	3/6(50%)
CD138	41/55(75%)
MUM1	51/53(96%)
Ki67	77%(0-100%)
<b>Datos clínicos</b>	
<b>Síntomas B</b>	37(58%)
<b>ECOG (≥2)</b>	15(23%)
<b>Etapa Clínica Temprana (I,II)</b>	19(30%)
<b>Etapa clínica avanzada (III, IV)</b>	45 (70%)
<b>Enfermedad voluminosa (&gt;10cm)</b>	12 (19%)
<b>Primario extraganglionar</b>	20(31%)
<b>Infiltración a médula ósea</b>	7(12%)
<b>Infiltración a SNC</b>	9(14%)
<b>Índice pronóstico</b>	
Bajo	13(20%)
Intermedio-bajo	18 (28%)
Intermedio-alto	22 (35%)
Alto	11 (17%)
<b>Tratamiento</b>	
<b>1era línea</b>	
EPOCH	40(75%)
CHOP	7 (13%)
Otros	3 (6%)
RT monoterapia	3(6%)
Sin tratamiento	11 (17%)
<b>RT combinada</b>	15 (23%)
<b>Tratamiento de segunda línea</b>	10(20%)

<b>Tabla 2</b>		
<b>Sitio Extraganglionar</b>	<b>Primario N=20(31%)</b>	<b>Asociado a ganglionar N=37(50%)</b>
<b>Sistema nervioso central</b>	2(10%)	4(10%)
<b>Cavidad oral. (maxilares, músculos, lengua, labio)</b>	10(50%)	14(40%)
<b>Gastrointestinal</b>		
<b>Esófago</b>	1 (5%)	
<b>Gástrica</b>	1(5%)	2(5%)
<b>Duodeno</b>		2(5%)
<b>Colon</b>	1(5%)	2(5%)
	5(25%)	6(16%)
<b>Recto/Sigmoides</b>		
<b>Tórax</b>		
<b>Pleural</b>		2(5%)
<b>Tejidos Blandos (músculo, piel)</b>		2(5%)
<b>Hígado</b>		1(3%)
<b>Hueso (No medula ósea)</b>		1(3%)
<b>Próstata</b>		1(3%)
<b>Total Global:</b>	57 pacientes	

### **Hallazgos de inmunohistoquímica**

La realización IHQ fue heterogénea dependiendo de la fecha y el patólogo que revisó el material. Los marcadores más utilizados fueron CD20 en toda la población seguido de CD138 55/64 y MUM-1 53/64. El CD20 fue positivo solo en 8% de los casos. En aquellos pacientes en los que se realizó CD30 (20/64) el 20% resultó positivo. La expresión de EBER se realizó en 41 casos y se reportó como positivo en el 75% de los casos. La media de Ki 67% en la cohorte fue de 77% y fue realizado en 34/64.

### **Población VIH positivo.**

Fueron 60 pacientes en total con diagnóstico de VIH. La población de estudio representa un grupo de pacientes jóvenes ya que se documentó una mediana de edad de 38 años (22-58).

Para 25(41%) pacientes el linfoma plasmablastico fue la primera manifestación de VIH. De los 60 pacientes con HIV, el 56% (34) no tenía tratamiento antirretroviral previamente, debido a que la mayoría eran de reciente diagnóstico, no obstante, de estos, 7 pacientes se conocía portador de HIV sin haber iniciado tratamiento ARV. Solo 26/60 (44%) pacientes se encontraban previamente tratados, en este grupo específico la media de tiempo entre el diagnóstico del VIH al desarrollo de linfoma con tratamiento ARV, fue de 55 meses lo que equivale a 4.5 años (0.3-223 meses).

En 16 pacientes se documentó coinfección con VHB que representa el 25% de los pacientes con VIH. La coinfección con Virus de Hepatitis C fue menor con un 3% en 2 pacientes.

Referente al recuento de CD4 al diagnóstico, 33% de los pacientes presentó cifras igual o mayores a 200 CD4 células/mm<sup>3</sup>. 67% fueron menores; la media de 169 células/mm<sup>3</sup> (con un rango de 7 a 732 células/mm<sup>3</sup>). Aquellos pacientes con diagnóstico de VIH sin tratamiento debutaron con una cantidad de CD4 promedio de 154 células/mm<sup>3</sup> sin ser de gran diferencia con aquellos bajo tratamiento en los que se realizó una cuenta promedio de 169 células/mm<sup>3</sup>.

De los 60 pacientes 52 contaba con reporte de carga virales al diagnóstico de linfoma. El 50% de los pacientes presentó carga viral mayor a 100,000 copias por mL, la media fue de 402,526 copias/mL, (con un rango de 40 o menor hasta 3,130,161mil copias/mL como máximo). De los pacientes con tratamiento antirretroviral al diagnóstico, 9 (35%) se encontraban con carga viral indetectable.

### Respuesta al tratamiento

Con respecto al tratamiento, 53 pacientes que corresponde al 82% recibieron algún tipo de tratamiento con intento curativo (quimioterapia, radioterapia o su combinación); los 11 restantes (18%) no recibieron tratamiento debido a que fallecieron antes de recibirlo o sus condiciones generales no lo permitieron.

El régimen más utilizado fue EPOCH (40/53) en el 75% de los casos y en segundo lugar CHOP (7/53) con el 13%. De los pacientes que recibieron tratamiento en 11 no fue posible valorar la respuesta debido a que fallecieron (9) durante el seguimiento o se perdieron en el seguimiento (3).

Respuesta a tratamiento	N=53
Respuesta completa (RC)	32 (60%)
Respuesta parcial (RP)	3(6%)
Progresión (P)	7(13%)
No valorada	11(21%)

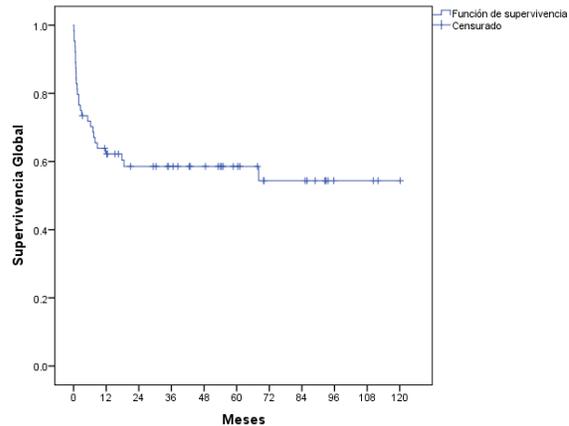
Fue posible evaluar el tipo de respuesta en el 79% de los casos. De aquellos pacientes que recibieron EPOCH (25) 62% alcanzaron respuesta completa y de estos solo (2) 8% presentaron recaída, comparado con los pacientes tratados con CHOP donde solo 40% tuvieron RC.

El 6% de los pacientes que alcanzó respuesta parcial habían recibieron EPOCH de primera línea y posteriormente recibieron tratamiento de 2da línea, con la cual alcanzaron respuesta completa.

## Supervivencia Global.

La mediana de seguimiento fue de 19.7 meses (min-max 0.1-120 meses), la supervivencia global a 1 año de 81%, a 3 y 5 años 58%, la mediana aún no ha sido alcanzada. Gráfico 1.

Gráfico 1

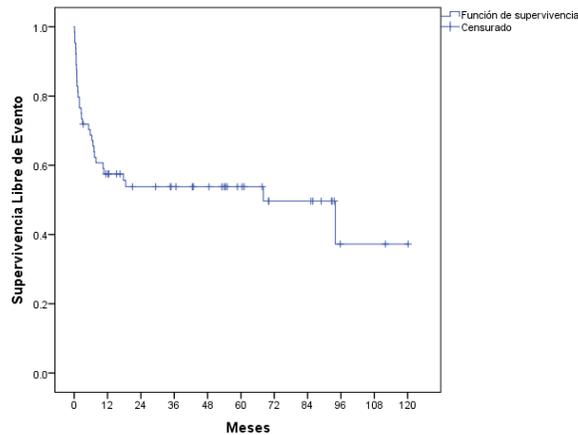


Para los pacientes con VIH, la SG a 5 años fue de 54% versus 75% en el grupo VIH negativo, no obstante, este último es un grupo pequeño que permita hacer una comparación estadística.

## Supervivencia libre de evento.

La supervivencia libre de evento a 5 años fue de 54% con una mediana de 68.06 meses con IC (10.6-125.5). Grafico 2.

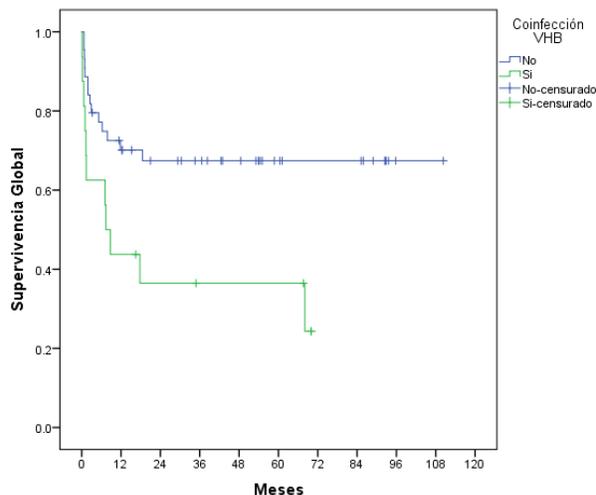
Grafico 2



## Factores pronósticos

La infección conjunta de VIH +VHB se relacionó a un mal pronóstico con una SG a 5 años del 35% con una mediana de 7 meses versus el grupo negativo para VHB donde la mediana no ha sido alcanzada. Grafico 3.

Gráfico 3



Se revisaron además el valor pronóstico de IPI (p 0.58), enfermedad voluminosa (p 0.33), la infiltración a médula ósea (p 0.46), DHL elevada (p 0.50), la presencia de síntomas B (p 0.2). estadio clínico (p 0.27) los cuales no fueron estadísticamente significativos.

La infección por VHB y la hipoalbuminemia fueron asociados a menores SG en el análisis bivariado, la radioterapia, linfocitos mayores a 1000 cel/mm<sup>3</sup> y el ECOG menor de 2 fueron factores con pronóstico favorable, sin embargo, en análisis multivariado solo el ECOG continuo siendo un factor con pronóstico favorable de manera independiente. Tabla 3.

Tabla 3					
Características	Análisis bivariado			Análisis multivariado	
	RR	IC 95%	p	p	IC 95%
VHB	2.10	1.02-4.6	<b>0.017</b>	0.93	0.35-2.6
Radioterapia consolidación	0.05	0.39-0.8	<b>0.015</b>	0.66	0.52-2.7
Albumina <3.5	2.62	1.29-5.35	<b>0.003</b>	0.93	0.32-2.78
Linfos >1000	0.54	0.31-0.93	<b>0.047</b>	0.70	0.55-2.4
ECOG <2	0.52	0.30-0.88	<b>0.038</b>	<b>0.007</b>	<b>0.041-0.609</b>

## Discusión

El linfoma plasmablastico es un subgrupo de Linfoma No Hodgkin con baja frecuencia, aproximadamente 2.6% del total de todos los linfomas relacionados a VIH. Se describe como un linfoma agresivo asociado a un estado de inmunodepresión que en su mayoría están relacionados a VIH, en los últimos años se han reportado un incremento en su incidencia asociados también a enfermedades autoinmunes, personas de mayor edad y trasplantes, esto debido a que se tiene a su vez mayor conocimiento de esta entidad.

Nuestra cohorte la constituyen 64 pacientes en total de toda la población de linfomas registrados en los últimos 10 años en el INCan, la proporción de varones y mujeres muestra predominio por el sexo masculino con el 90% del total vs 10% femenino, tal como lo muestra la epidemiología global. La mediana de edad en nuestra población fue de 38.5 años (22-84) lo cual coincide con series de diferentes grupos y las más recientemente publicadas Lysa (7) y Castillo et al (3) donde la mediana para aquellos grupos VIH positivos se encuentra entre 39-46 años.

En concordancia con lo descrito previamente, en el 94% de los pacientes que integran nuestra serie se documentó la infección por VIH como factor inmunosupresor, seguido de 4% de pacientes mayores de 60 años con posible factor de inmunosenescencia y solo 2% de pacientes sin factores de riesgo.

El sitio primario de afección extraganglionar más común fue la cavidad oral en el 50% de los casos, seguido del tracto gastrointestinal especialmente a recto-sigmoides. En la literatura se ha descrito con mayor frecuencia el compromiso a cavidad oral en pacientes VIH positivos hasta en el 58% vs aquellos pacientes VIH negativos con el 16% (8).

En aquellos pacientes con afección ganglionar y extraganglionar concomitante también se documentó como sitio más común la afección a cavidad oral en un 40% y recto sigmoidea en un 16% seguido de diversos sitios de afección como pleura, sistema nervioso central o tejidos blandos en menor porcentaje.

La afección a médula ósea es poco frecuente, en nuestra serie solo se documentó infiltración en 7 pacientes, sin tener un valor pronóstico. Lo anterior coincide con lo reportado previamente en la cohorte del grupo Lysa compuesta predominantemente por pacientes VIH positivos y un segundo estudio realizado en población china en todos eran seronegativos a VIH donde la infiltración a médula ósea no representó valor pronóstico, así como tampoco en otras series donde el porcentaje de infiltración no fue significativo(26).

Al igual que lo descrito por Morscio et al (12) donde las etapas avanzadas se presentaban en un 80% de los pacientes con coinfección VIH, nosotros encontramos en nuestra serie al 70% en etapas avanzadas (III y IV) lo que correlaciona con las características clínicas agresivas y de rápida evolución.

Para el 41% de los pacientes el linfoma plasmablastico fue la primera manifestación de infección por VIH. Los datos publicados en el 2008 respecto al tiempo medio entre el diagnóstico entre VIH y Linfoma No hodgkin en pacientes con tratamiento ARV previo fue de 48 meses vs 23 meses quienes no habían iniciado tratamiento (42), para nuestra cohorte el tiempo entre el diagnóstico de VIH y desarrollo de Linfoma fue de 55 meses (0-223) lo que equivale a 4.5 años similares al registro de la serie internacional del grupo LYSA con una media de 4 años y un rango de 0 -28 años en paciente con uso previo de ARV. En el 2013 la AMC reportó en su análisis retrospectivo que en la era de los ARV solo el 30% de los pacientes con LPB contaba con tratamiento iniciado con un recuento medio al diagnóstico de CD4 fue de 110 células. En nuestra cohorte, el 40% tenían tratamiento antirretroviral previo al diagnóstico y se presentaron con una media en el recuento de CD4 de 169 células, a diferencia de la última serie publicada (7) donde los hallazgos en los niveles de CD4 son superiores a 200 células en más de la mitad de su población sugiriendo que el LPB podría ocurrir de igual manera sin inmunosupresión severa, sin embargo en nuestra serie el 67% se presentaba por debajo de esta cifra lo que sugiere un diagnóstico tardío de la infección por HIV y un estado de inmunosupresión persistente a pesar de tratamiento ARV en aquellos pacientes con diagnóstico previo. En el estudio realizado por el INCAN de 1990-2007 respecto a los linfomas relacionados a SIDA, reportó datos similares donde la población de estudio en total presentaban una mediana de CD4 de 139 células. En nuestra cohorte respecto a la carga viral al momento del diagnóstico la media fue de 402,526 copias/mL, siendo de 499,329 copias/mL en grupo sin tratamiento ARV y en aquellos pacientes con tratamiento ARV la media fue de 297,979 copias/mL, solo (11) 34% presentaban cargas virales indetectables, de este grupo, solo 6 se asociaron a un recuento de CD4 al diagnóstico >200 células, es decir que el 6% de la población total cumplirá los estándares de buen control virológico. Es decir que a pesar de estar con buena respuesta al tratamiento ARV los pacientes no están exentos del desarrollo de linfoma probablemente asociado a una falla inmunológica.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo no se cuenta con IHQ homogénea en todos los casos, pero es de resaltar que 8% presentaban CD20 positivos y que 20% eran CD30 positivos 4/20, lo cual puede estar asociada a la presencia de VEB y pudiera ser un blanco terapéutico.

El tratamiento no se ha estandarizado, aunque es una práctica común comenzar a los pacientes con quimioterapia combinada con o sin terapia antirretroviral altamente activa. En las pautas actuales de la Red Nacional Integral del Cáncer, la recomendación es tratar el LPB VIH positivo o negativo con regímenes intensivos como CODOX-M / IVAC, EPOCH o HyperCVAD. Sin embargo hay algunas otras series en donde no han demostrado superioridad por lo que el esquema de primera línea se basa aún en CHOP, ejemplo es lo reportado por el grupo LYSA (7) donde se reportó 55% de RC; que no fue inferior a estudios donde se utilizaron regímenes intensivos. En nuestra cohorte la respuesta completa fue de 62% en el grupo de EPOCH comparada con 40% en el grupo con CHOP. Se ha demostrado que EPOCH se asocia con mejores resultados vs CHOP, especialmente en los linfomas de doble hit y los asociados con VIH (Barta et al , 2012 ; Petrich et al , 2014). El estudio más reciente realizado por Castillo et al (39) sugiere que el agregar bortezomib es factible y efectivo como tratamiento de primera línea en pacientes con LPB, y está asociado con una tasa de respuesta completa superior al 90%, así como una tasa de SG a 5 años del 65%(22).

Respecto a la SG, el Parkland Memorial Hospital, reporta en 2015 la serie de 29 pacientes donde el uso de EPOCH en el 56% de sus pacientes demostraron una mejor supervivencia global media en comparación con los que recibieron otras terapias (26.3 meses frente a 1.2 meses, valor  $p 0.01$ ). Castillo et al, (4) reporta en una revisión de 112 pacientes VIH positivos, en donde la media de edad fue de 38 años, la media de CD4 fue de 178 células, el 40% estaban en estadio IV y el 60% tenían establecido una TARV sin embargo a diferencia de nuestro estudio, el régimen de quimioterapia utilizado en un 30% fue CHOP, 25% para EPOCH y CODOX-M/IVAC, reportando RC en 23/35 pacientes de 66% y finalmente una SG a 3 años de 25%, en nuestro estudio se reportó EPOCH como el esquema en el 75 % de los pacientes y en segundo lugar CHOP (13%) con RC similares (60%) sin embargo con SG a 3 años del 58%. La mediana de seguimiento para nuestra cohorte fue de 19.7 meses (rango 0.1-120 meses). La supervivencia global a 5 años fue de 58% y la mediana no ha sido alcanzada. Un estudio retrospectivo de la AMC reportó una cohorte de 19 pacientes (1999 al 2008) con una SG a 1 año de 67%. Es interesante que en este estudio se reportó una mortalidad de 33% en el primer año, nuestra cohorte es del 19%, con una SG a 1 año de 81%, es posible que las diferencias sean a que en el grupo (AMC) de los 19 pacientes que se enlistaron, solo 12 eran de primera línea, el 58% de los pacientes no tenían tratamiento ARV y la media de cuenta de CD4 era 110 células y de 83 células en aquellos con enfermedad refractaria en los que la SG fue inferior (1 año de 53%). La presencia de pacientes en segunda línea no hace comparable este grupo con nuestra cohorte.

Una revisión de 300 pacientes con LPB mostró una mediana de supervivencia de 10 meses en pacientes VIH positivos, 11 meses en pacientes VIH negativos y solo 7 meses en pacientes postrasplante.(12) Más recientemente, la serie Lysa, que comprende la cohorte más grande de LPB informado hasta ahora, ha mostrado mejores resultados de supervivencia con una mediana de SG de 32 meses, mayor que la informada anteriormente. Los resultados asociados a mayor supervivencia en nuestro estudio al igual que el grupo LYSA están asociados a un IPI (International prognostic Index) bajo, que implícitamente refleja el estado funcional (ECOG I-II) de nuestros pacientes y a un porcentaje de respuesta completa con el tratamiento empleado en primera línea.

Reportamos una supervivencia libre de evento a 5 años de 54% con una mediana de 68.06 meses con IC (10.6-125.5). Actualmente el 57% de nuestros pacientes se encuentra vivos en seguimiento de manera externa.

Estudios previos no han reportado diferencias en la supervivencia entre pacientes VIH o no VIH, sin embargo, la posibilidad de poder restaurar el estado de inmunosupresión con la TARV es una ventaja para el grupo de pacientes con VIH vs aquellos en los que el mecanismo fisiopatológico es diferente. Para nuestra serie reportamos a los pacientes con VIH positivo una SG a 5 años de 54% versus 75% en el grupo negativo, no obstante, este último es un grupo pequeño que no permite hacer una comparación estadística. El estudio por Xiao Han et al; donde el 100% de sus pacientes registrados eran VIH negativos reportaron una mediana de SG de 7 meses en donde puntualizan la ventaja del TARV sobre la inmunosupresión. Finalmente, en la bibliografía no se reportan diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Respecto a la coinfección con VHB. Esta misma serie reportó en pacientes VIH negativo una frecuencia de coinfección del 11.7% de tal manera que evaluaron el impacto independiente de la infección por este virus representado la causa en el 30% de los pacientes a los cuales se les documentó inmunosupresión, ellos concluyen que es probable que exista un papel de mayor peso fisiopatológico respecto a la causa de inmunosupresión que el VIH propiamente en este grupo de pacientes y esto se ve reflejado en nuestros resultados en donde dentro de los factores pronósticos asociados a supervivencia global en el análisis bivariado la infección conjunta de VIH +VHB se relacionó a un mal pronóstico con una SG a 5 años del 35% con una mediana de 7 meses ( $p$  0.017 y un RR 2.1). A diferencia de la serie reportada de pacientes VIH y coinfección con VHC vs VHB donde reportan una mayor relación de LPB y VHC (14%) vs (0) respectivamente, encontramos al 25% de nuestros pacientes con infección de VHB, no obstante, en el análisis multivariado este no fue un factor independiente.

Respecto al análisis multivariado el estado funcional (ECOG) resultó de mayor peso pronóstico como factor independiente respecto a otras variables consideradas como

el IPI ( $p$  0.58), enfermedad voluminosa ( $p$  0.33), la infiltración a médula ósea ( $p$  0.46), DHL ( $p$  0.50), la presencia de síntomas B ( $p$  0.2). estadio clínico ( $p$  0.27) los cuales no fueron estadísticamente significativos.

Finalmente, al momento del diagnóstico de VIH todos los pacientes iniciaron tratamiento con terapia ARV, lo anterior es relevante ya que el uso de tratamiento ARV combinado con quimioterapia muestra un beneficio en la SG en un metaanálisis realizado en pacientes con linfoma y SIDA (3). Se mencionan algunos otros estudios en los que solo están asociado a una respuesta completa sostenida y pocos informes de casos describieron regresión espontánea de LPB con tratamiento ARV con recaídas tempranas o un seguimiento insuficiente, debido a las etapas avanzadas y agresividad reportada, aquellos pacientes que se encontraban en condiciones de iniciar quimioterapia se administraba a la par de ir introduciendo la TARV. Por lo cual el tratamiento de ambas enfermedades sinérgico para la curación del paciente.

## Conclusión

En nuestra población los linfomas plasmablasticos afectan predominantemente al sexo masculino, con una edad media de 38 años y están asociados a VIH en el 94% de los casos. El sitio anatómico más frecuentemente afectado es la cavidad oral y tracto gastrointestinal en específico la región recto sigmoidea constituyendo ambos el primer síntoma de VIH en la mayor parte de los pacientes. El 70% se encuentra en una etapa avanzada al diagnóstico.

El tratamiento estándar fue EPOCH con respuestas completas hasta en el 62% de los pacientes vs CHOP con 40% con tasas de SG a 5 años del 58%. La mediana de a 5 años no ha sido alcanzada. Respecto a factores pronóstico la asociación de infección con Virus de Hepatitis B y VIH se relacionó con una menor supervivencia (SG a 5 años del 35% con una mediana de 7 meses); así como el ECOG resultó el único factor pronóstico independiente.

Finalmente, en el contexto de pacientes con VIH el diagnóstico de linfoma es tardío. Es probable que la falla inmunológica persistente este asociado al desarrollo en a linfoma en los pacientes bajo tratamiento ARV; sin embargo, esta misma causalidad ser un factor de mejor respuesta al tratamiento y reconsiderar el conteo de CD4 como una meta de tratamiento.

EPOCH es un tratamiento intensivo, eficaz, sin embargo, hay 20% de refractariedad reportada a primera línea, sin olvidar la morbilidad-mortalidad por toxicidad, por lo cual es importante continuar estudiando a este grupo de pacientes para identificar factores predictivos que permitan en un futuro ofrecer nuevas conductas.

## Bibliografía

- 1.- P. Rafaniello Raviello, G Pruneri, E Maiorano. Plasmablastic lymphoma: a review *Oral Diseases* (2009) 15, 38–45.
- 2.- Elyamany G, Al Mussaed E, Alzahrani AM. Plasmablastic Lymphoma: A Review of Current Knowledge and Future Directions (retracted in: *In Hematology A. Adv Hematol.* 2016;2016:9742148.
- 3.- Castillo J. J., Bibas M., Miranda R. N. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood.* 2015;125(15):2323–2330.
- 4.- Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *J Am J Hematol.* 2008 Oct; 83(10):804-9.
- 5.- Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012;118(21):5270-5277.
- 6.- Liu JJ, Zhang L, Ayala E, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: a single institutional experience and literature review. *Leuk Res* 2011;35(12):1571-1577.
- 7.- Tchernonog E, Faurie P, Coppo P, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group. *Ann Oncol.* 2017;28(4):843–848.
- 8.- Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 2005;18(6):806-815.
- 9.- Morscio J, Dierickx D, Nijs J, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(7):875-886.
- 10.- Said J, Cesarman E. Primary effusion lymphoma. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al., editors. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon: IARC; 2008. p. 260-261
- 11.- Laurent C, Do C, Gascoyne RD, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma: a rare clinicopathologic entity with poor prognosis. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4211-4216.
- 12.- Morscio J, Dierickx D, Nijs J, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(7):875–886.
- 13.- Castillo J. J. Plasmablastic lymphoma: are more intensive regimens needed? *Leukemia Research.* 2011;35(12):1547–1548.
- 14.- Castillo J. J., Winer E. S., Stachurski D., et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated plasmablastic lymphoma. *The Oncologist.* 2010;15(3):293–299.
- 15.- Montes-Moreno S, Martinez-Magunacelaya N, Zecchini-Barrese T, et al. Plasmablastic lymphoma phenotype is determined by genetic alterations in MYC and PRDM1. *Mod Pathol.* 2017;30(1):85–94.

- 16.- Phipps C, Yeoh KW, Lee YS, et al. Durable remission is achievable with localized treatment and reduction of immunosuppression in limited stage EBV-related plasmablastic lymphoma. *Ann Hematol.* 2017;96(11):1959–1960.
- 17.- Chang C.-C., Zhou X., Taylor J. J., et al. Genomic profiling of plasmablastic lymphoma using array comparative genomic hybridization (aCGH): revealing significant overlapping genomic lesions with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Hematology and Oncology.* 2009
- 18.- Bibas M., Castillo J. J. Current knowledge on HIV-associated plasmablastic lymphoma. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* 2014;6(1)
- 19.- Folk G. S., Abbondanzo S. L., Childers E. L., Foss R. D. Plasmablastic lymphoma: a clinicopathologic correlation. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2006;10(1):8–12.
- 20.- Hansra D., Montague N., Stefanovic A., et al. Oral and extraoral plasmablastic lymphoma: similarities and differences in clinicopathologic characteristics. *The American Journal of Clinical Pathology.* 2010;134(5):710–719.
- 21.- Pinnix CC, Shah JJ, Chuang H, et al. Doxorubicin-based chemotherapy and radiation therapy produces favorable outcomes in limited-stage plasmablastic lymphoma: a single-institution review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(3):122–128
- 22.- Patel K, Feng L, Oki Y, et al. Plasmablastic lymphoma: 28 patient single institution experience. *Blood.* 2013;122(21):4310 LP–4310.
- 23.- Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2010;115(15):3008–3016.
- 24.- Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center's experience. *Leuk Lymphoma* 2015;56(1):267-279.
- 25.- Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51(11):2047-2053.
- 26.- Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012;118(21):5270-5277.
- 27.- Guerrero-Garcia TA, Mogollon RJ, Castillo JJ. Bortezomib in plasmablastic lymphoma: a glimpse of hope for a hard-to-treat disease. *Leuk Res.* 2017;62(September):12–16.
- 28.- Fernandez-Alvarez R, Gonzalez-Rodriguez AP, Rubio-Castro A, et al. Bortezomib plus CHOP for the treatment of HIV-associated plasmablastic lymphoma: clinical experience in three patients. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(2):463–466.
- 29.- Dittus C, Grover N, Ellsworth S, Tan X, Park SI. Bortezomib in combination with dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) induces long-term survival in patients with plasmablastic lymphoma: a retrospective analysis. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(9):2121–2127.

- 30.- Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2717-2724.
- 31.- Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14(3):925-934.
- 32.- Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002;94(5):1492-1499.
- 33.- Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2012;118(16):3977-3983.
- 34.- Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 2013;122(19):3251-3262.
- 35.- Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, Re A. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(12):1877-1884.
- 36.- Valera A., Balagué O., Colomo L., et al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(11):1686–1694.
- 37.- Bogusz A. M., Seegmiller A. C., Garcia R., Shang P., Ashfaq R., Chen W. Plasmablastic lymphomas with MYC/IgH rearrangement: report of three cases and review of the literature. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009;132(4):597–605.
- 38.- Castillo JJ, Reagan JL, Sikov WM, Winer ES. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma [published online ahead of print January 22, 2015. *Br J Haematol*.
- 39.- Castillo JJ, Guerrero-Garcia T, Baldini F, et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2018:1–3.
- 40.- Pretscher D, Kalisch A, Wilhelm M, Birkmann J. Refractory plasmablastic lymphoma-a review of treatment options beyond standard therapy. *Ann Hematol*. 2017;96(6):967–970.
- 41.- Guidelines Version NCCN.2019. AIDS-Related B-Cell Lymphomas.
- 42.- Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Avilés-Salas A. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma. Experience at an oncological center in Mexico. *Rev Invest Clin*. 2008 Sep-Oct;60(5):375-81.
- (43).-Gupta, A., & Naina, H. V. (2015). Management and Outcomes of Plasmablastic Lymphoma: A Single-Center Experience. *Blood*, 126(23), 1483.