Med Clin (Barc). 2016;146(2):74–80

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Revisión

Recaída en el sistema nervioso central en el linfoma B difuso de célula grande: factores de riesgo

Juan-Manuel Sancho * y Josep-Maria Ribera, en representación del Grupo de Trabajo sobre Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Infiltración del SNC en pacientes con LBDCG ◇

Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 4 de noviembre de 2014
Aceptado el 11 de diciembre de 2014
On-line el 24 de marzo de 2015

Palabras clave:
Sistema nervioso central
Linfoma B difuso de célula grande
Recaída
Profilaxis

RESUMEN

La infiltración del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con linfoma es una complicación que se asocia, casi invariablemente, a un pronóstico mortal. El conocimiento de los factores de riesgo de dicha infiltración es fundamental para determinar qué pacientes podrían beneficiarse de recibir una profilaxis. Mientras que los pacientes con linfoma muy agresivo (como linfoma linfoblástico y linfoma de Burkitt) deben recibir sistemáticamente profilaxis del SNC por su elevado riesgo de recaída neuromeníngea (25-30%), los pacientes con linfoma indolente (folicular o marginal, por ejemplo) no la reciben prácticamente nunca debido a su bajo riesgo de recaída en el SNC. Sin embargo, existe controversia sobre cuándo debe administrarse en pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), el subtipo más frecuente de linfoma. La información disponible en la bibliografía procede en su mayoría de estudios retrospectivos y heterogéneos. La evidencia parece apoyar la hipótesis de que la inmunoquimioterapia basada en rituximab reduce las recaídas en el SNC. La coexistencia de valores de lactato deshidrogenasa sérica elevados junto con más de una localización extraganglionar son factores de riesgo asociados con una mayor frecuencia de recaída neuromeníngea, aunque una estrategia basada solo en administrar profilaxis en presencia de ambos factores no previene todas las recaídas. Los pacientes con infiltración testicular y de mama tienen un elevado riesgo de recaída en el SNC y deben recibir profilaxis. Podría considerarse, asimismo, la profilaxis de la recaída neuromeníngea en casos de LBDCG con infiltración renal o del espacio epidural, o en aquellos que presenten reordenamientos del gen *MYC*, aunque hacen falta más estudios que investiguen estos aspectos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma: Risk factors

Keywords:
Central nervous system
Diffuse large B-cell lymphoma
Relapse
Prophylaxis

ABSTRACT

Central nervous system (CNS) involvement by lymphoma is a complication associated, almost invariably, with a poor prognosis. The knowledge of the risk factors for CNS relapse is important to determine which patients could benefit from prophylaxis. Thus, patients with very aggressive lymphomas (such as lymphoblastic lymphoma or Burkitt's lymphoma) must systematically receive CNS prophylaxis due to a high CNS relapse rate (25-30%), while in patients with indolent lymphoma (such as follicular lymphoma or marginal lymphoma) prophylaxis is unnecessary. However, the question about CNS prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), the most common type of lymphoma, remains controversial. The information available is extensive, mainly based on retrospective and heterogeneous studies. There seems that immunochemotherapy based on rituximab reduces the

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jsancho@iconcologia.net (J.-M. Sancho).
◇ Los nombres de los componentes del Grupo de Trabajo sobre Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Infiltración del SNC en pacientes con LBDCG están relacionados en el Anexo.

http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.12.025
0025-7753/© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

CNS relapse rate. On the other hand, patients with increased serum lactate dehydrogenase plus more than one extranodal involvement seem to have a higher risk of CNS relapse, but a prophylaxis strategy based only on the presence of these 2 factors does not prevent all CNS relapses. Patients with involvement of testes or breast have high risk of CNS relapse and prophylaxis is mandatory. Finally, CNS prophylaxis could be considered in patients with DLBCL and renal or epidural space involvement, as well as in those cases with *MYC* rearrangements, although additional studies are necessary.
© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) es el subtipo más frecuente de linfoma no hodgkiniano (LNH) en el mundo occidental, donde representa más de la tercera parte de todos los linfomas. Más que una sola entidad, se trata de un conjunto de enfermedades heterogéneas con similar origen celular y comportamiento clínico agresivo. En su etiopatogenia, desconocida, se han implicado situaciones de inmunodeficiencia, contacto con agentes tóxicos e incluso virus[1].

La afección ganglionar constituye la manifestación más frecuente, aunque casi la mitad pueden tener afección extraganglionar. En la biopsia ganglionar se observa una infiltración difusa de células de tamaño grande, que tienen un origen celular de fenotipo B, y que de forma característica expresan en su membrana el antígeno CD20. Mediante técnicas de *microarrays* (micromatrices) se han podido identificar 2 perfiles bien diferenciados de expresión génica: LBDCG de perfil centrogerminal y LBDCG de perfil de célula B activada, con un comportamiento clínico y pronóstico diferentes[1].

El pronóstico depende de factores derivados del paciente, del linfoma y su extensión, y del tratamiento. El índice pronóstico internacional (IPI)[2] considera 5 factores con influencia pronóstica desfavorable: edad ($>$ 60 años frente a $\leq$ 60 años), estado general del paciente (mediante la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*, 2-4 frente a 0-1), estadio de Ann Arbor (III–IV frente a I–II), número de localizaciones extraganglionares ($\geq$ 2 frente a $<$ 2) y valor de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica. Así, se consideran de buen pronóstico los pacientes con un valor de IPI de 0 a 2, mientras que el pronóstico empeora en los pacientes con IPI de 3 a 5 puntos. Existe un IPI simplificado, el *age-adjusted* IPI (aaIPI, «IPI ajustado a la edad»), en el que únicamente se asigna un punto al mal estado general, valores de LDH sérica elevados y estadio de Ann Arbor avanzado.

El tratamiento estándar en los pacientes con LBDCG se basa en la pauta de inmunoquimioterapia R-CHOP o similar a R-CHOP, en la que se combina el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab con la clásica pauta CHOP (que incluye ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), administrada cada 21 días hasta un total de 6-8 ciclos. Con este tratamiento se consiguen tasas de respuesta completa superiores al 75%, y de supervivencia libre de episodios a largo plazo de en torno al 63-74%, en función del pronóstico[3–5].

Recaída en sistema nervioso central en linfoma B difuso de célula grande

La recaída neuromeníngea en pacientes con linfoma es una complicación que ocurre en aproximadamente un 5% de los pacientes (con gran variabilidad según el subtipo de linfoma), generalmente en el transcurso de enfermedad progresiva. Los LNH pueden invadir el sistema nervioso central (SNC) como infiltración meníngea o intraparenquimatosa. La localización, aunque heterogénea, tiende a situarse de manera preferente en la base del cráneo y alrededor del cordón medular[6], y entre los mecanismos de infiltración neuromeníngea se han citado la extensión hematógena, la extensión directa desde localizaciones tumorales contiguas y la migración centrípeta siguiendo los espacios perineurales o perivasculares[7]. El pronóstico tras la infiltración en el SNC es pésimo, y los pacientes que la padecen tienen un deterioro en su calidad de vida tanto por la propia infiltración como por la toxicidad derivada de los tratamientos dirigidos contra el SNC (radioterapia, quimioterapia intratecal [IT] y quimioterapia sistémica a dosis elevadas).

Los factores de riesgo de la recaída neuromeníngea en pacientes con linfoma han sido identificados a través del análisis de grandes series. El subtipo histológico es el principal factor de riesgo, de modo que los subtipos histológicos de alto grado de malignidad, como el linfoma linfoblástico o el de Burkitt, deben recibir sistemáticamente profilaxis de la infiltración neuromeníngea debido a su bien conocida propensión a infiltrar el SNC. En el extremo opuesto se sitúan los linfomas de bajo grado de malignidad, cuyo riesgo de infiltración es bajo y para los que no se recomienda profilaxis del SNC. El grupo que genera más controversia en lo que a la profilaxis neuromeníngea se refiere está constituido por otros linfomas agresivos, especialmente el LBDCG, con tasas de recaída en el SNC de en torno al 5%, en los que no hay consenso sobre cuándo debe administrarse dicha profilaxis[6–8].

Dado el mal pronóstico de las recaídas en el SNC, con una supervivencia inferior a 6 meses[9–11], resulta esencial la identificación de los pacientes con riesgo de recaída cara a decidir cuándo y cómo administrar profilaxis, especialmente en aquellos con LBDCG. Sin embargo, la búsqueda de factores de riesgo conlleva dificultades, tales como la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, la inclusión de otros linfomas agresivos distintos del LBDCG, el hecho de que la recaída en el SNC no es un acontecimiento frecuente en el LBDCG, y la heterogeneidad del tipo y los criterios de profilaxis[8], que no permiten la comparación entre los distintos estudios. A ello se añade el impacto de las nuevas técnicas diagnósticas, como la citofluorometría multiparamétrica[12], o los nuevos tratamientos desarrollados en la pasada década, especialmente rituximab, cuya influencia en las recaídas neuromeníngeas no está aún clara.

Respecto a la influencia de la incorporación de rituximab al tratamiento estándar del LBDCG, varios estudios han demostrado una disminución en la frecuencia de recaída en el SNC[10,11,13–16] respecto a la era previa a rituximab, lo que evidencia que el mejor control sistémico del linfoma podría proteger contra la infiltración en el SNC. Se ha observado, asimismo, un cambio en el patrón de las recaídas neuromeníngeas, con predominio de las parenquimatosas[10,11,13,14,17–19], las aisladas en el SNC[10,19,20], o las más tardías. No obstante, esta tendencia a una menor frecuencia de recaídas en el SNC no ha sido corroborada por otros autores[9,18,20–23]. En cualquier caso, un reciente metaanálisis[24] observó una disminución significativa en la incidencia de recaída neuromeníngea en los pacientes que recibieron rituximab (4,7 comparado con 5,7%, *odds ratio* 0,7, intervalo de confianza del 95% 0,54-0,91), y en este mismo sentido se pronuncian las recientes guías británicas[25] (tablas 1 y 2).

Factores de riesgo de recaída en el sistema nervioso central en la era previa a rituximab y de rituximab

En la era previa a la introducción de rituximab, varios estudios retrospectivos[26–29] describieron una mayor frecuencia de recaídas

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3798320

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3798320

Daneshyari.com