

Factores de riesgo y profilaxis de sistema nervioso central en linfoma difuso de células grandes B

Risk factors and prophylaxis of the central nervous system in diffuse large B-cell lymphoma

Brodsky A, Colucci M

División Hematología, Hospital de Clínicas "José de San Martín"

magadcol@gmail.com

Monografía premiada de alumnos del Curso Superior de Hematología año 2014-2015

Fecha de recepción: 22/02/2017
Fecha de aprobación: 30/05/2017



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 2: 177-187
Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: linfoma difuso de células grandes B, sistema nervioso central, terapia intratecal.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, central nervous system, intrathecal therapy.

Resumen

La afectación de inicio del sistema nervioso central (SNC) en el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es un evento poco común. Es un poco más frecuente la recaída aislada en SNC, después del tratamiento -5 % de los casos-, siendo una complicación muy grave. Por esta razón se ha intentado durante mucho tiempo detectar subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de recidiva en SNC. Estos subgrupos se identifican en base a la presencia de factores de riesgo asociados a la recaída ulterior en SNC.

No se ha determinado con certeza el régimen profiláctico más eficaz. El uso de quimioterapia intratecal parece no ser suficiente para reducir la recaída en SNC, ya que las drogas inyectadas localmente en el líquido cefalorraquídeo no penetran al interior del parénquima del SNC. Por lo tanto, se prefiere -en pacientes con alto riesgo de recaída en SNC- el empleo de agentes sistémicos en altas dosis, que alcancen niveles citotóxicos en el parénquima cerebral.

Abstract

Central nervous system (CNS) onset involvement in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a rare event. It is a little more frequent the isolated relapse in CNS, after the treatment -5% of the cases-, being a very serious complication. For this reason, it has been tried for a long time to detect subgroups of patients with a greater probability of recurrence in the CNS. These subgroups are identified based on the presence of risk factors associated with subsequent CNS relapse.

The most effective prophylactic regimen has not been determined with certainty. The use of intrathecal chemotherapy appears not to be sufficient to reduce CNS relapse, since drugs injected locally into the cerebrospinal fluid do not penetrate into the CNS parenchyma. Therefore, it is preferred -in patients with a high risk of relapse in CNS- the use of systemic agents in high doses, that reach cytotoxic levels in the cerebral parenchyma.

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo de linfoma no Hodgkin más frecuente, ya que constituye un 35% de todos los casos.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) en la presentación del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es un evento poco común. La recaída aislada en el SNC, después del tratamiento exitoso de la enfermedad sistémica, es un poco más frecuente -tiene lugar en un 5 % de los casos aproximadamente- y constituye una de las complicaciones más graves para los pacientes, ya que la supervivencia mediana es en estos casos de menos de 6 meses.

Debido a su baja probabilidad, no conviene indicar la profilaxis de una ulterior recaída en SNC -como santuario donde la quimioterapia sistémica no logra concentraciones tumorocidas- a todos los pacientes, ya que significaría exponer a muchos de ellos a toxicidades adicionales severas para prevenir un número reducido de recaídas neurológicas⁽⁴⁻⁶⁾. Por ello es de gran importancia poder identificar a aquellos enfermos con alto riesgo de recaída que se beneficiarían de una profilaxis efectiva. Si bien se han realizado varios estudios que evaluaron los factores de riesgo, aún no hay un consenso unificado sobre los mismos.

Generalmente la recaída o progresión de la enfermedad en el SNC ocurren tempranamente, incluso

en pacientes que se encuentran realizando quimioterapia o a los pocos meses de haberla finalizado. Esto apoya la hipótesis de que la enfermedad estaba presente al diagnóstico de manera subclínica. Por ello se sugiere, en pacientes de alto riesgo de afectación del SNC, la realización de RMN cerebral y punción lumbar con estudio citológico y citometría de flujo (CMF) del líquido cefalorraquídeo. La CMF es un método más sensible que la citología para detectar células neoplásicas⁽⁷⁾.

En cuanto a la efectividad de la profilaxis del SNC en LDCGB, su demostración no es tan sencilla como en los linfomas de Burkitt / Burkitt like y linfoblásticos, debido a la incidencia mucho menor de dicha recaída, por lo que se requiere un gran número de pacientes para poder detectar una reducción significativa del compromiso neurológico ulterior.

Patrones de compromiso

En cuanto al sitio comprometido dentro del SNC, la localización más frecuente informada en la mayoría de los estudios en la era pre-R era en leptomeninges^(11,13), seguida por el parénquima cerebral o ambos.

Sin embargo, según algunos estudios recientes en la era post-R, la afectación del parénquima cerebral fue más frecuente (aproximadamente 65-76%)^(10,14,15). Este incremento relativo en la recaída a nivel del parénquima se cree que tiene que ver con la incorporación del R al esquema CHOP estándar; no porque éste penetre al LCR, ya que sólo un 0,1 % de la dosis en sangre pasa la barrera hematoencefálica, sino por un mejor control de la enfermedad sistémica⁽³⁾.

Definición de grupos de alto riesgo

Factores de riesgo clínicos

Muchos estudios han analizado los factores de riesgo potenciales de recidiva en SNC en el LDCGB. Los asociados más consistentemente son el aumento de la lactato deshidrogenasa sérica (LDH) y la participación de más de un sitio extranodal^(3,16-19).

Boehme⁽¹¹⁾ en un estudio prospectivo realizado en linfomas agresivos confirma que la elevación de la LDH y la participación de más de un sitio extranodal en la presentación inicial, son predictores independientes de recaída del SNC. En consecuencia, un índice pronóstico internacional (IPI) elevado para los pacientes mayores de 60 años se asoció con un mayor riesgo de recaída del SNC (P = 0,003). Al

parecer, una LDH elevada por sí sola es poco específica, pero en combinación con el compromiso extranodal de dos o más sitios aumenta su valor predictivo.

Otro estudio retrospectivo con 2.514 pacientes con linfoma no Hodgkin -1.220 de alto grado de agresividad- identificó por análisis multivariado 5 factores de riesgo independientes, cada uno de ellos presente en más del 5% de los pacientes (Hollender⁽⁹⁾): LDH elevada, albúmina sérica menor de 3,5 g/l, la edad menor de 60 años, compromiso de ganglios retroperitoneales y afectación de más de un sitio extranodal. El 12% de los pacientes tenían 4 ó 5 factores de riesgo, presentaron una recurrencia en SNC de 25% a 5 años y constituyeron el 54% de los pacientes con recaída posterior del SNC. Por lo tanto, la sensibilidad en predecir la recaída en SNC fue mayor en comparación con el estudio de Boehme. Sin embargo, la serie de Hollender es la única, entre los siete estudios más grandes en la pasada década, donde la edad menor de 60 años, la albúmina baja y el compromiso ganglionar linfático retroperitoneal surgen como factores de riesgo independientes. En las series restantes se observaron mayores tasas de afectación del SNC en los pacientes de edad avanzada (> 60 años) y no pudieron confirmarse los otros factores pronósticos.

Todos estos factores de riesgo muchas veces fallan en detectar pacientes que sufrirán el evento. Falta pues descubrir otras características que permitan predecir la recaída en SNC en pacientes no identificados por los modelos establecidos.

En conclusión, si bien las características más consistentemente asociadas a recaída en SNC son el aumento de LDH y compromiso de más de un sitio extranodal, su sensibilidad y especificidad predictivas son relativamente bajas y no son universalmente aceptadas.

Factores de riesgo según sitio anatómico comprometido

Históricamente se ha ofrecido quimioterapia dirigida al SNC para pacientes con afectación de determinados sitios extranodales percibidos como asociados con un alto riesgo de afectación del sistema nervioso central. El contenido de cualquier lista de tales sitios rara vez es consistente y muchos estudios resultan contradictorios.

Ferreri⁽²¹⁾ publicó un artículo donde analiza especí-

ficamente el riesgo de compromiso de SNC en los linfomas extranodales primarios y secundarios, además de evaluar otros parámetros. El artículo analiza detalladamente los principales sitios extranodales y concluye que existe mayor riesgo en aquellos LDC-GB que comprometen sitios anatómicos adyacentes al SNC como el espacio epidural, tejidos orbitarios, cavidad nasal y senos paranasales, que directamente infiltran el cerebro y meninges y también en localizaciones con afinidad por el SNC no explicada por la cercanía anatómica, como glándula suprarrenal, riñón, testículo y mama. El riesgo de diseminación a SNC fue similar tanto en el compromiso primario como secundario de estos órganos. Las limitaciones del estudio fueron lo heterogéneo de la evidencia y la inconsistencia de la literatura.

Las guías Británicas⁽²²⁾ para la prevención secundaria del linfoma en SNC consideran como sitios de alto riesgo el linfoma testicular primario, el linfoma de mama y la enfermedad que comprometa el espacio epidural.

Como se puede observar, la mayoría de los estudios difieren en algunos sitios, pero coinciden en varios otros. El compromiso de testículo implica un alto riesgo de afectación secundaria del SNC. Dicha afectación suele ser más tardía⁽²³⁾ y en general hay cierto consenso en el tipo de profilaxis a realizar.

Factores de riesgo biológicos

El perfil de expresión génica es la medida del grado de transcripción de miles de genes a la vez, para crear una imagen global de la función celular. En el DLBCL, el perfil de expresión génica es el estudio más informativo para revelar la heterogeneidad biológica de la enfermedad. Se han identificado diferentes variedades, incluyendo el centrogerminal (CG) y el tipo célula B activada (ABC) de LDCGB, caracterizadas por diferentes marcadores genéticos, vías de activación y respuesta al tratamiento⁽²⁴⁾. En el tipo CG el pronóstico es más favorable, quizás porque las líneas de células CG tienen una baja actividad de la vía de señalización NF-κB, que es una vía antiapoptótica. En el tipo ABC, la vía de señalización NF-κB está constitucionalmente activa, lo que bloquearía la apoptosis inducida por la quimioterapia y explicaría el resultado relativamente malo en este subgrupo⁽²⁵⁾.

Sin embargo, a pesar de que la variedad ABC-LDCGB está vinculado a mala evolución en el linfoma

primario del sistema nervioso central, este perfil molecular no se ha correlacionado con mayor recidiva en SNC.

En un ensayo reciente, Savage et al. estudiaron un pequeño subconjunto de pacientes con LDCGB tratados con quimioterapia R-CHOP, que presentaban el reordenamiento génico MYC por FISH. La presencia de este reordenamiento fue predictivo de una recaída del SNC⁽²⁶⁾. Por otra parte, las combinaciones de las translocaciones MYC y BCL-2 (es decir, los llamados linfomas doble *hit*) se asociaron con afectación del SNC en alrededor de un 30%^(6,27,28).

Por lo tanto, los pacientes con reordenamientos del gen MYC parecen tener un alto riesgo de recaída del SNC, por lo que la profilaxis del SNC estaría justificada.

El análisis de citometría de flujo

En la última década, muchos estudios han mostrado la utilidad de la citometría de flujo (CMF) para la detección de enfermedad en el SNC en linfomas B agresivos, en particular en LDCGB y en linfoma de Burkitt. Los primeros estudios de muestras (frescas) de LCR no estabilizadas, usando un número limitado de marcadores inmunofenotípicos (≤ 4) ya evidenciaron una mayor sensibilidad de la CMF frente a la citología convencional (CC) con una diferencia en la frecuencia de positividad de entre el 3% y el 20% de todos los casos analizados. Estudios más recientes con gran número de muestras de LCR estabilizadas, en los que se utilizó CMF multicolor ampliada (>4 colores), han confirmado la mayor sensibilidad de la CMF vs. CC con un porcentaje de casos positivos del 10-30% vs. 1-19%, respectivamente, y una tasa media de linfoma oculto del SNC (CMF positiva, CC negativa) del 13%. Los pacientes con linfoma oculto del SNC presentan una menor cantidad de células tumorales en LCR (p.ej. <1 célula tumoral B/ μ l y/o $<20\%$ de la celularidad global de LCR) que los pacientes con CC positiva, lo que indica que estas diferencias se deben principalmente a la mayor sensibilidad de la CMF respecto de la CC. Asimismo, en los estudios más recientes, con un gran número de pacientes, la CMF también tiene muy pocos falsos negativos (rango: 0% a $<1\%$) comparado con la citología, lo que confirma la mayor eficacia de la CMF frente a la CC. Aunque en muchos de los estudios mencionados el análisis no se limitó a pacientes con LDCGB, los

resultados fueron muy similares cuando se consideraron por separado los datos de LDCGB: media de casos con LCR positivos por CMF vs. CC del 15% (rango: 9% a 17%) vs. 4% (rango: 3 a 4,5%), respectivamente, asociada a una media de pacientes con LDCGB y enfermedad oculta del SNC del 12% (rango: 5% a 13%).

Tras una revisión extensa de la literatura, Fletcher y Kahl⁽⁶⁾ proponen, 3 categorías de riesgo:

1. Alto riesgo de recaída:
 - Más de un sitio extranodal acompañado de LDH elevada
 - Compromiso extranodal solitario de riñón, mama (extrapolando lo publicado por la mayoría de los artículos aquí se podría sumar el resto de los sitios de alto riesgo como senos paranasales, sitios parameningeos y glándula suprarrenal) acompañada de aumento de LDH
 - Compromiso testicular sin tener en cuenta la LDH
 - Presencia de rearreglo MYC o linfomas doble *hit*
2. Riesgo intermedio de recaída:
 - Compromiso de más de un sitio extranodal, excluyendo riñón o mama (nuevamente aquí se podrían excluir todos los sitios de alto riesgo consensuados por la mayoría de las publicaciones) sin elevación de la LDH
 - Compromiso extranodal solitario de riñón, mama (y demás sitios de alto riesgo que no incluya testículo) sin elevación de la LDH
 - Elevación de la LDH únicamente
3. Bajo riesgo de recaída
 - Compromiso de un sitio extranodal (excluyendo sitios de alto riesgo) sin elevación de la LDH

Profilaxis de SNC en LDCGB

El beneficio terapéutico de la profilaxis del SNC se ha demostrado claramente en los LNH agresivos (linfoma linfoblástico y linfoma Burkitt). Sin embargo, la mayoría de los estudios que evalúan el valor terapéutico de la profilaxis del SNC en el LNH son de naturaleza retrospectiva, los resultados son contradictorios, y la mayoría de los datos están limitados por las amplias variaciones de las poblaciones estudiadas, los tratamientos sistémicos y los regíme-

nes profilácticos empleados^(3,11,31,32).

Una gran parte de los estudios fueron realizados en la era pre rituximab, donde el sitio de mayor compromiso de recaída era en leptomeninges. Pero actualmente se observan más recaídas aisladas en parénquima cerebral.

La adición de R al CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) mejora los resultados clínicos en los LDCGB. Pero todavía no está claro el impacto del R en la frecuencia, los patrones clínicos y los resultados de los eventos en SNC del LDCGB^(8,10,13,14,31).

Algunos estudios -pero no todos- han demostrado una disminución de la recaída en el SNC, probablemente por un mejor control de la enfermedad sistémica, ya que el R no atraviesa la barrera hematoencefálica^(2,33).

Se expondrán las dos modalidades de profilaxis más utilizadas -terapia intratecal (TIT) y quimioterapia sistémica con altas dosis de metotrexato (HD-MTX)- haciendo hincapié en los beneficios y perjuicios de cada una de ellas e intentando extrapolar a la era actual los resultados de los diferentes estudios realizados.

Algunas cuestiones a resolver se plantean con los siguientes interrogantes:

¿Es la profilaxis del SNC en el LDCGB una práctica que debe seguir realizándose? ¿Continúa siendo la TIT -una práctica utilizada en la mayoría de las profilaxis del SNC- una indicación adecuada? ¿Se puede utilizar la quimioterapia sistémica con HD-MTX en todos los pacientes con indicación de profilaxis? ¿Cuál es el régimen profiláctico más adecuado en la era actual, en base a la evidencia de los sitios de mayor compromiso a nivel del SNC? ¿Cuál es el momento más oportuno para realizarla?

Profilaxis intratecal

Aunque la TIT es el método más comúnmente empleado para la profilaxis del SNC, procedimientos repetidos están asociados con incomodidad y molestias para los pacientes, cefaleas, fístulas de LCR, hemorragias y trombosis.

Esta modalidad de profilaxis puede estar asociada con distribución desigual de la droga en el LCR⁽⁵⁾. Mediciones de los niveles de metotrexato en LCR tras la administración intratecal mostraron marcadas diferencias en diferentes localizaciones del espacio subaracnoideo, con hallazgo frecuente de niveles

subterapéuticos, producto de las diferencias en el movimiento del LCR, la absorción en la coroides y el aclaramiento del fármaco⁽³⁾.

A favor de esta práctica se puede mencionar la falta de efectos adversos a nivel sistémico de la droga por las bajas dosis administradas y que se evita la internación -algo importante para el paciente- ya que puede administrarse de forma ambulatoria, con pocas horas de observación.

En la era del R, la eficacia de la TIT es objeto de creciente escrutinio. El estudio RICOVER-60⁽¹³⁾ examinó la utilidad de la quimioinmunoterapia en pacientes mayores (61-80 años) con diagnóstico reciente de linfoma de células B agresivo, la mayoría de los cuales eran LDCGB (77%). En total, 1.222 pacientes fueron asignados al azar, para recibir R-CHOP o CHOP cada 14 días. Se realizó evaluación del SNC por punción lumbar y la administración de profilaxis intratecal (metotrexato 15 mg, días 1 y 5 de los dos primeros ciclos) eran obligatorias para los pacientes con afectación de médula ósea, cabeza y cuello, o testículos. De los 210 pacientes que se esperaba que recibieran profilaxis del SNC según protocolo, sólo 120 (57,1%) en realidad lo hizo. Estas violaciones al protocolo (42,9%), permitieron comparar las recaídas en SNC en pacientes con indicación de profilaxis en la era del R que efectivamente la recibieron vs. aquéllos que no. La adición de esta droga en esta población de pacientes redujo significativamente la tasa de eventos del SNC (4,1% vs 6,9% en pacientes que no lo recibieron, p : 0,046). Cuando se examinó el beneficio de la profilaxis en los pacientes que recibieron R, no se encontró una reducción de cualquier tipo de evento del SNC.

Este estudio sugiere que la profilaxis con metotrexato intratecal podría beneficiar a los pacientes que reciben CHOP sin R, pero este beneficio se pierde en los regímenes con R. Los autores concluyen que la profilaxis es ineficaz en pacientes de alto riesgo que reciben quimioinmunoterapia.

En un estudio de 989 pacientes con LDCGB registrados en la base de datos de LNH de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 117 pacientes (11,8%) con factores de riesgo para recaída en SNC recibieron profilaxis, la mayoría por vía intratecal (71,8%). La tasa global de recaídas en SNC fue del 2,5%, mayor entre los que recibieron la profilaxis frente a aquéllos que no lo hicieron, pero sin llegar a diferencias significativas (5,4% vs 1,4%, p = 0,08)⁽¹⁴⁾.

Estudios que no demuestran beneficio con la TIT

Estudio	n	Tipo de estudio	Profilaxis	Tasa de recaída (profilaxis)	Tasa de recaída (no profilaxis)
Bernstein (2009)	899	Retrospectivo	MTX IT + citarabina o radioterapia	2,8%	3,6%
Boehme (2009)	1222	Retrospectivo	MTX IT	2,5%	4,4%
Hedge (2005)	40	Prospectivo	MTX IT	8%	No aplica
Kumar (2012)	989	Retrospectivo	MTX IT/citarabina	5,4%	1,4%

No existe un estudio aleatorizado para demostrar que la profilaxis intratecal es efectiva, excepto en combinación con otras terapias. Sin embargo, hay algunos estudios que apoyan este enfoque. Todos ellos tienen limitaciones, como números pequeños

de pacientes, retrospectivos (Tomita, Arkenau)^(31,34), sin brazo de control (Arkenau; Vitolo)^(34,35) o la administración concomitante de MTX sistémico a dosis que penetran en el SNC (Haioun)⁽³⁶⁾.

Estudios que demuestran beneficio de la profilaxis con TIT

Estudio	N	Tipo de estudio	Profilaxis	Tasa de recaída (profilaxis)	Tasa de recaída (no profilaxis)
Tomita (2002)	68	Retrospectivo	MTX IT/hidrocortisona	0%	15%
Arkenau (2007)	259	Retrospectivo	MTX IT +/- citarabina	1,1%	Sin brazo control
Vitolo (2011)	53	Prospectivo	MTX IT	6% a 5 años	Sin brazo control
Haioun (2000)	974	Prospectivo	MTX + MTX IV	1,6%	Sin brazo control

En base a esto las guías Británicas del año 2013⁽²²⁾ refieren que pese a muchos años de experiencia en la administración de profilaxis intratecal en LDCGB hasta ahora no hay evidencia clara de su eficacia y no existen estudios prospectivos para apoyarla. De manera contraria, no existen datos sólidos basados en la evidencia para apoyar una falta de eficacia tampoco. Por lo que recomiendan que todos los pacientes que requieren terapia dirigida al SNC deben recibir 3-6 dosis de MTX IT (en una dosis fija de 12 a 15 mg/vez) durante el tratamiento primario, que debe comenzar tan pronto como sea posible (intratratamiento) y administrarla por lo menos una vez por ciclo (nivel de evidencia: 2C), pese a que sigan existiendo dudas en cuanto a la eficacia de esta práctica. De manera contradictoria sugieren la adopción de otros enfoques terapéuticos -que se expondrán a continuación- para pacientes de alto riesgo.

La profilaxis intratecal parece ser beneficiosa en los pacientes con afectación testicular. Estos pacientes

tienen una alta tasa de recaídas en SNC, con recidivas tardías y una predilección por el parénquima cerebral, por lo que también se sugiere profilaxis con HD-MTX sistémico⁽²³⁾.

En resumen, los datos anteriores sugieren que la profilaxis intratecal sola podría tener una eficacia muy limitada en la reducción de eventos del SNC en pacientes considerados de alto riesgo de recaída, en particular en pacientes que reciben quimioterapia moderna y que presentan mayor compromiso parenquimatoso. En este escenario, la administración de antineoplásicos por vía intratecal que tiene escasa penetración al parénquima cerebral, es de dudosa eficacia.

Sin embargo una excepción son los pacientes con afectación del testículo, donde además se sugiere profilaxis sistémica.

Profilaxis con HD-MTX sistémico

El MTX es un análogo del ácido fólico que inhi-

be la dihidrofolato reductasa, bloqueando así la síntesis de novo de purinas. El MTX, así como 7-hidroxi-MTX, su principal metabolito en suero, son a la vez eliminados por los riñones. La eliminación se prolonga en pacientes con insuficiencia renal, colecciones líquidas y en pacientes que reciben concurrentemente antirreumáticos, drogas no esteroideas, bencimidazoles y sulfonamidas, entre otros. Los principales eventos adversos con dosis altas de esta droga incluyen mielosupresión severa, disfunción renal y estomatitis. Las medidas de apoyo como hidratación rigurosa, alcalinización de la orina, monitoreo de los niveles séricos y rescate con leucovorina suplementaria son cruciales para reducir toxicidades severas^(3,22).

Las dosis altas de MTX sistémico superan múltiples limitaciones de la TIT, como la distribución desigual dentro del neuroeje, y el fracaso de penetrar significativamente en el parénquima cerebral.

La dosificación intravenosa adecuada para alcanzar niveles terapéuticos en SNC es más controvertida⁽²²⁾ y los datos sobre la posible eficacia de la quimioprofilaxis sistémica se basan principalmente en información extrapolada de la experiencia en niños con LLA, datos derivados de tratamiento en linfoma primario del SNC (LPSNC) y estudios retrospectivos en LNH.

La NCCN, las guías Británicas y otros autores recomiendan una dosis mayor a 3 ó 3,5 g/m² con rescate con ácido folínico, intercalado con el R-CHOP en el día 10-14 de los ciclos 2-5, para permitir de esta manera evaluar la tolerancia al R-CHOP en el ciclo 1⁽²²⁾.

En cuanto a la duración de la infusión (24 hs vs. corta de 3-4 hs) la evidencia es controversial. Hay estudios que demostraron mejor supervivencia libre de enfermedad con la administración de MTX en 24 hs y otros, principalmente extrapolaciones de pacientes con LPSNC en donde se vio mejores respuestas con esquemas cortos^(3,38). Ferreri et. al⁽³⁹⁾ analizaron la efectividad de diferentes dosis y programas de HD-MTX en la misma población y encontraron que la mejoría en supervivencia global se asoció con una mayor área bajo la curva (AUCMTX) y una depuración de creatinina plasmática lenta. Dado que AUC-MTX correlaciona con la intensidad de dosis y

velocidad de infusión, los autores sugirieron una infusión en 4 ó 6 hs. de más de 3 g/m² de MTX.

Concentraciones milimolares de MTX durante minutos u horas pueden provocar insuficiencia renal aguda, toxicidad en SNC e hígado, mientras que estas concentraciones durante más de 24 a 48 h darán lugar a toxicidad hematológica y gastrointestinal.

La farmacología y toxicidad del MTX presentan grandes diferencias entre individuos⁽⁴⁰⁾. No son candidatos para recibir HD-MTX sistémico los pacientes con insuficiencia renal, o con derrames significativos o ascitis, que sirven como depósito para esta droga, lo que resulta en una toxicidad extendida.

Los datos prospectivos sobre el uso de quimioprofilaxis sistémica con HD-MTX son escasos y también difíciles de interpretar debido a las amplias variaciones en las definiciones de "alto riesgo" y al bajo número de pacientes, mientras que los datos retrospectivos son contradictorios y sufren de una heterogeneidad similar.

La prueba más convincente de una profilaxis eficaz contra la recidiva en el SNC viene del estudio GELA LNH⁽³⁶⁾, que asignó al azar a pacientes con linfomas agresivos y una puntuación IPI ajustada a la edad >1 a recibir CHOP-21 o el régimen ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona). La mayoría de los pacientes (80%) tenía LDCGB. Los pacientes del esquema CHOP no recibieron profilaxis del SNC, mientras que todos los pacientes con ACVBP recibieron 4 dosis de MTX IT (15 mg), y 2 infusiones de MTX por vía intravenosa a una dosis de 3 g/m² con rescate de leucovorina. El resultado primario del ensayo demostró una mejoría en la supervivencia global para los pacientes tratados con ACVBP, asociada a una mayor tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento.

Los pacientes tratados con ACVBP experimentaron significativamente menos recurrencias del SNC que los pacientes tratados con CHOP (2,7% vs 8%). Aunque los pacientes en este estudio recibieron tanto TIT como profilaxis intravenosa, la evidencia preponderante sugiere que es el MTX por vía intravenosa el responsable de esta mejor eficacia. Sin embargo, el beneficio de las altas dosis de MTX sistémico sin quimioterapia intratecal concurrente no ha sido evaluado en forma prospectiva.

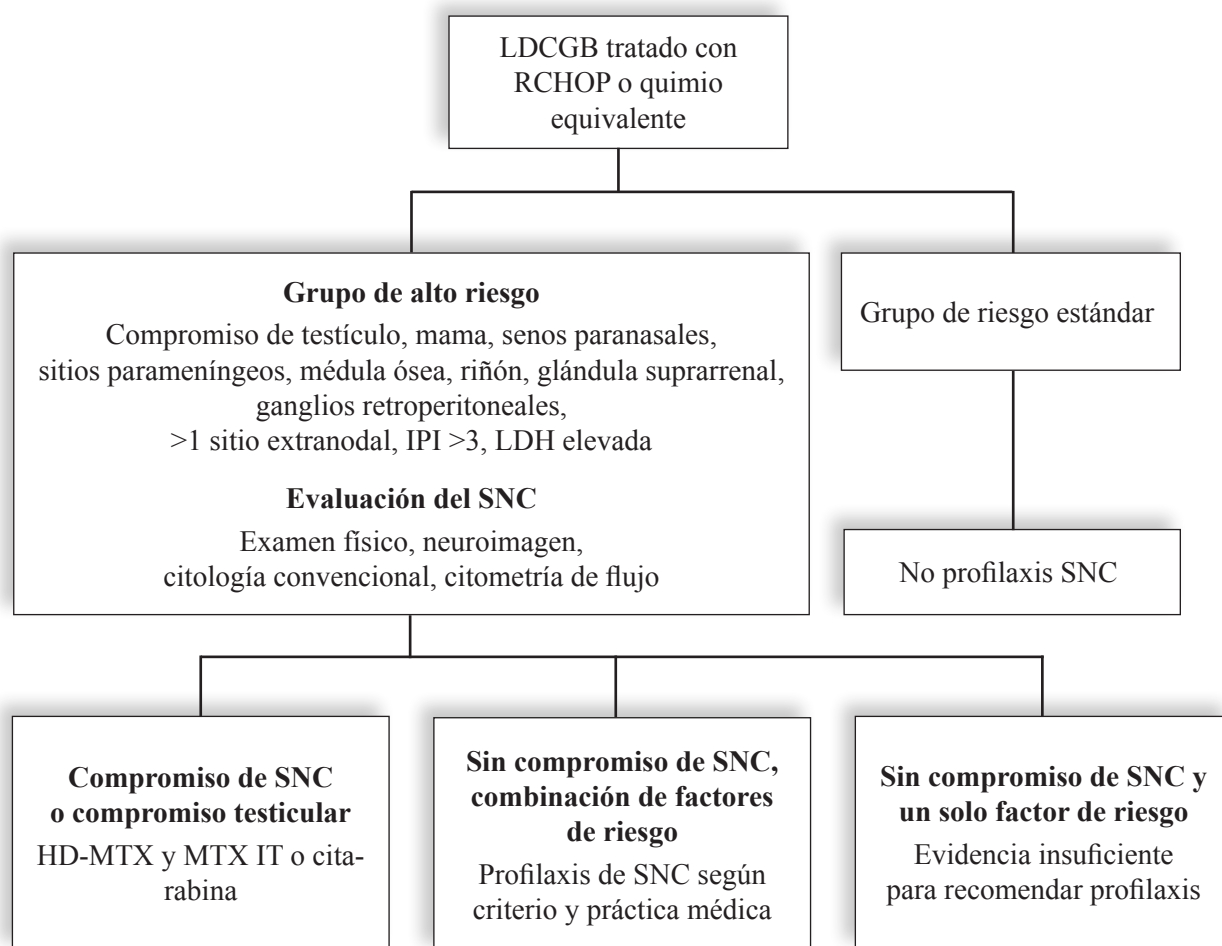
Un pequeño estudio retrospectivo que incluyó a 65 pacientes adultos con LDCGB (edad media: 60 años) y características de alto riesgo de recaída en

SNC, recibieron una media de 3 ciclos (rango de 1-8) de MTX a una dosis de 3,5 g/m² con rescate de leucovorina y sin TIT concurrente. Con una mediana de seguimiento de 33 meses, sólo había 2 recurrencias del SNC (3%) en esta población de alto riesgo. Las tasas de supervivencia libre de progresión y global a los 3 años fueron del 76% y 78%, respectivamente. La conclusión del estudio fue que la incorporación de MTX sistémico por vía intravenosa a una dosis de 3,5 g/m² en el régimen de tratamiento estándar R-CHOP se asocia con un menor riesgo de recurrencia del SNC en comparación con los resultados publicados en pacientes de alto riesgo que no recibieron esta modalidad de profilaxis⁽³⁾. Este estudio retrospectivo incluyó una amplia variación en el número de ciclos de HD-MTX

administrados.

El patrón actual de recaídas del SNC en el parénquima cerebral explicaría por qué el tratamiento dirigido exclusivamente al compartimento leptomeníngeo puede no ser eficaz para reducir el riesgo de recidiva del SNC. De todas maneras, ninguna de las guías más importantes, como la británica y la NCCN, dejan de recomendar la TIT, aunque el nivel de recomendación es bajo (2C).

Ghose⁽⁵⁾ y colaboradores propone un esquema diseñado para evitar la exposición de un gran número de pacientes a toxicidades asociadas con la terapia dirigida al SNC que no se beneficiarán del tratamiento, y para proporcionar un tratamiento adecuado dirigido a los pacientes que están en mayor riesgo de recaída del SNC.



Conclusión

Se necesita identificar mejor a los pacientes con LDCGB y alto riesgo de recaída del SNC, ya que actualmente muchos de los que recaen no son pesquisados según los factores de riesgo descriptos. De

todas maneras una proporción significativa de estos pacientes pueden ser reconocidos en base a una combinación de estas características: LDH elevada, participación de más de un sitio extranodal, IPI ele-

vado, participación de testículo, mama, senos paranasales, sitios parameningeos, médula ósea, riñón y/o glándulas suprarrenales.

Los estudios realizados en la era pre-R han mostrado evidencia contradictoria sobre el papel de la profilaxis intratecal en pacientes de alto riesgo con LDCGB, excepto en los pacientes con afectación testicular. Grandes estudios no mostraron ningún beneficio añadido de la profilaxis intratecal. En la era del R, los estudios han mostrado una disminución de la recaída del SNC, probablemente debido a un mejor control de la enfermedad sistémica con esta droga, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

El beneficio de la quimioprofilaxis del SNC en la era R continúa siendo incierto por falta de pruebas. Los pacientes pueden ser tratados con quimioprofilaxis sistémica con o sin profilaxis intratecal de forma individual. La experiencia del médico y de la institución debe tenerse en cuenta al considerar la profilaxis sistémica, ya que requiere una estrecha vigilancia de los niveles de MTX, de las toxicidades asociadas y el rescate oportuno con leucovorina.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Armitage JO, Diagnosis & Treatment Guidelines. My Treatment Approach to Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 87(2): 161–171. Feb 2012.
2. Ferreri AJM, Assanelli A, Crocchiolo R et al. Central nervous system dissemination in immunocompetent patients with aggressive lymphomas: incidence, risk factors and therapeutic options. *Hematol Onco.* 27: 61–70. 2009.
3. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA et al. Intravenous Methotrexate as Central Nervous System (CNS) Prophylaxis Is Associated With a Low Risk of CNS Recurrence in High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer.* 116: 4283-90. Sep 2010.
4. Kim SJ, Yong Oh S, Kim JS et al. Secondary central nervous system (CNS) involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a therapeutic dilemma. *Ann Hematol.* 90: 539-546.
5. Ghose A, Kundu R, Latif T. Prophylactic CNS directed therapy in system diffuse large B cell lymphoma. *Oncol/Hematol.* 91: 292-303. Feb 2014.
6. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risk and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma.* 55 (10): 2228-2240. Feb 2014.
7. Alvarez R, Dupuis J, Plonquet A et al. Clinical relevance of flow cytometric immunophenotyping of the cerebrospinal fluid in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 23: 1274-1279. Sep 2011.
8. Feugier P, Virion JM, Tilly H et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol.* 15: 129-133. 2004.
9. Hollender A, Kvaloy S, Nome O et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol.* 13: 1099-1107. 2002.
10. Villa D, Connors JM, Shenkie TN et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol.* 21: 1046-1052. Oct 2009.
11. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma—a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol.* 18: 149-117. Oct 2006.
12. Hegde U, Filie A, Little RF et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood.* 105: 496–502. 2005.
13. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analy-

- sis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 113 (17): 3896-3902. Ap 2009.
14. Kumar A, MD1; Vanderplas A, LaCasce AS et al. Lack of Benefit of Central Nervous System Prophylaxis for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Cancer*. 118: 2944-51. Jun 2012.
 15. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *BJH*. 159: 39-49. Jul 2012.
 16. Ferreri AJM, Assanelli A, Crocchiolo R et al. Central nervous system dissemination in immunocompetent patients with aggressive lymphomas: incidence, risk factors and therapeutic options. *Hematol Oncol*. 27: 61-70. Feb 2009.
 17. Benevolo G, Chiappella A, Vitolo U. The risk of CNS involvement in aggressive lymphomas in the rituximab era. *Expert Rev. Hematol*. 6 (6): 643-652. 2013.
 18. Siegal T, Goldschmidt N. CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: If, when, how and for whom? *Blood Reviews*. 26: 97-106. 2012.
 19. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 12: 1258-66. Sep 2011.
 20. van Besien K, Ha CS, Murphy S et al. Risk Factors, Treatment, and Outcome of Central Nervous System Recurrence in Adults With Intermediate-Grade and Immunoblastic Lymphoma. *Blood*. 91 (4): 1178-1184. Feb 1998.
 21. Ferreri AJM. Risk of CNS dissemination in extranodal lymphomas. *Lancet Oncol*. 15: 159-69. Ap 2014.
 22. McMillan A, Ardeshtna KM, Cwynarski K et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*. 163: 168-181. Ag 2013.
 23. Castellino A, Vitolo U. The management and treatment of primary testicular lymphoma. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*. 8 (1): 123-132. Jun 2014.
 24. Lenz G, Staudt LM. Aggressive Lymphomas. *N Engl J Med*. 362 (15):1417-29. Ap 2010.
 25. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 346 (25): 1937-1947. Jun 2002.
 26. Savage K, Johnson N, Ben-Neriah S et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 114(17): 3533-3537. 2009.
 27. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*. 117(8): 2319-2331. 2011.
 28. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 12: 1258-66. Dic 2012.
 29. Wilson WH, Bromberg JEC, Stetler-Stevenson M et al. Detection and outcome of occult leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Haematologica*. 99 (7): 1228-1235. Mar 2014.
 30. Benevolo G, Stacchini A, Spina M et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood*. 120(16): 3222-3228. Oct 2012.
 31. Tomita N, Kodama F, Kanamori H et al. Prophylactic Intrathecal Methotrexate and Hydrocortisone Reduces Central Nervous System Recurrence and Improves Survival in Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer*. 2002;95:576-80.
 32. Bernstein SH, Unger JM, LeBlanc M et al. Natural History of CNS Relapse in Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A 20-Year Follow-Up Analysis of SWOG 8516—The Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 27 (1): 114-119. Jan 2009.

33. Benevolo G, Chiappella A, Vitolo U. CNS prophylaxis in aggressive lymphomas: for whom and how. *Hematol Oncol*. 31 (1): 89-91. 2013.
34. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Oncolog*. 18: 541-545. 2007.
35. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM et al. First-Line Treatment for Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Rituximab-CHOP, CNS Prophylaxis, and Contralateral Testis Irradiation: Final Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 29: 2766-2772. 2011.
36. Haioun C, Besson C, Lepage E et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: A GELA study on 974 patients. *Annals of Oncology*. 11: 685-690. 2000.
37. Cheung CW, Burton C, Smith P et al. Central nervous system chemoprophylaxis in non-Hodgkin lymphoma: current practice in the UK. *BJH*. 131: 193-200. Jul 2005.
38. Joerger M, Ferreri AJM, Krahenbuhl S et al. Dosing algorithm to target a predefined AUC in patients with primary central nervous system lymphoma receiving high dose methotrexate. *BJCP*. 73 (2): 240-247. Aug 2011.
39. Ferreri AJM, Reni M. Prognostic Factors in Primary Central Nervous System Lymphomas. *Hematol Oncol Clin of N Am*. 19 (4): 629-649. 2005.
40. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *BJM*. 46(5): 489-503. Sep 2009.
41. McMillan A. Central nervous system-directed preventive therapy in adults with lymphoma. *BJH*. 131: 13-21. 2005.