

# Valoración de riesgo de compromiso de sistema nervioso central en linfoma no Hodgkin difuso a grandes células B. Estrategias de profilaxis

Risk assessment of central nervous system involvement in diffuse large B cell lymphoma. Prophylaxis strategies.

Oliver Solimano A C<sup>1</sup>, Irigoien Costa M V<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Clínicas, Hospital Británico, MP, CASMU

<sup>2</sup>Hospital de Clínicas, Cosem, Seguro Americano

carolinaoliver80@gmail.com



MESA RIOPLATENSE  
DE HEMATOLOGÍA

(Sociedades  
Uruguaya y  
Argentina)

HEMATOLOGÍA  
Volumen • 20

Número Extraordinario: 29 - 39  
I Jornada Latinoamericana de la SAH:  
Agosto 2016

**Palabras clave:** linfoma difuso a grandes células B, compromiso de sistema nervioso central, profilaxis.

**Keywords:** diffuse large B cell lymphoma, central nervous system involvement, prophylaxis.

## Introducción

El linfoma no Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B (DGCB) es el linfoma más frecuente a nivel mundial, representando el 30 % del total de los linfomas del adulto. De acuerdo a sus características morfológicas, inmunofenotípicas y biológicas se subdivide al DGCB en diferentes entidades. Sin embargo, la mayor parte de los casos no presenta características específicas que permitan agruparlos dentro de un subtipo específico y se denominan DGCB NOS (sin otra especificación)<sup>(1)</sup>. De acuerdo a su célula de origen, identificándose la misma por su perfil de expresión génica, se diferencian 2 subtipos de LNH DGCB: DGCB centrogerminal (CG) y DGCB con características de linfocito activado (LA). En

sus diferentes variantes es un linfoma agresivo, presentándose en la mitad de los casos en estadios I-II. El 40 % tiene un inicio extranodal (por frecuencia: estómago, intestino delgado, hueso, testículo, anillo de Waldeyer, glándulas salivales, tiroides, hígado y riñón) y en numerosos casos se comprueba el compromiso secundario de sitios extranodales. La médula ósea (MO) está comprometida en el 15 % de los casos al comienzo<sup>(2)</sup>. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) al comienzo es infrecuente, observándose en 1 % de los casos<sup>(3)</sup>. La recaída a nivel del SNC es una complicación rara pero generalmente letal. Se ve en un 2-5 % de los casos y una vez diagnosticada, la supervivencia global es menor a

1 año. La mediana de tiempo desde el comienzo a la recaída en el SNC en general es de 6-8 meses según la mayoría de las series. Esta precocidad del compromiso podría indicar una siembra temprana a ese nivel, actuando el SNC como santuario para las células tumorales<sup>(3)</sup>. La recaída en el SNC es aislada en el 50 % de los casos y en el 50 % restante se observa en pacientes con recaída o progresión sistémica. Además, un porcentaje significativo de pacientes con recaídas aparentemente aisladas en SNC desarrollan enfermedad sistémica en los meses siguientes<sup>(4,5,6)</sup>.

Los mecanismos de infiltración neuromeningea planteados son: diseminación hematogena, extensión directa desde localizaciones tumorales contiguas y la migración centripeta de las células tumorales siguiendo los espacios perineurales o perivasculares<sup>(7)</sup>. La detección precoz de este compromiso y las medidas de profilaxis o tratamiento son los factores de mayor importancia en la reducción de la mortalidad relacionada a recaída en SNC<sup>(8)</sup>.

### Riesgo de compromiso del SNC

Hasta el momento es objeto de debate la identificación de factores que determinen un riesgo comprobado de recaída en el SNC en el DGCB. Existen numerosos estudios que han abordado en forma retrospectiva esta cuestión con el objetivo de identificar aquellos pacientes con un riesgo elevado de compromiso del SNC y en quienes se justifique la puesta en marcha de terapias de prevención del mismo<sup>(9-16)</sup>. Algunas de las variables identificadas como factores pronósticos independientes de recaída en el SNC al diagnóstico en estos trabajos fueron: Índice Pronóstico Internacional (IPI) de alto riesgo, lacticodehidrogenasa (LDH) elevada, compromiso de MO, compromiso de 2 ó más sitios extranodales y compromiso de territorios particulares como mama, testículo, senos paranasales o compromiso paraneógeno.

Sitios específicos de compromiso por linfoma y riesgo de recaída en el SNC

- Compromiso de órbita: el DGCB con compromiso de órbita se asocia con erosión e infiltración ósea en 20-40% de los casos. En esta situación existe un aumento documentado del riesgo de diseminación directa al SNC<sup>(10,11,12)</sup>.
- Compromiso epidural: debido a la proximidad anatómica se ha propuesto que el compromiso epidural podría determinar infiltración directa de las leptomeninges. En la era pre rituximab se estimó un riesgo de 8 % en esta situación. En una serie de la British Columbia Cancer Agency 15 % de los pacientes con compromiso epidural presentaron recaída en SNC. En un estudio multicéntrico de linfomas primarios epidurales, 10 % (4/42) de los pacientes que no recibieron profilaxis intratecal recayeron a nivel de SNC y 0 % (0/10) de los que sí la recibieron<sup>(13,14)</sup>.
- Compromiso de médula ósea: reportes de la era pre rituximab sugieren que el compromiso medular por DGCB conlleva un aumento del riesgo de recaída de SNC. Este hecho es discutible desde el advenimiento del rituximab dado que desde entonces hay trabajos que han arrojado resultados contradictorios. En general el compromiso de médula ósea se asocia a otros factores de riesgo de recaída de SNC, por lo que su valor como hecho independiente es controvertido<sup>(12)</sup>.
- Mama: si bien es infrecuente, se ha estimado que el riesgo de recaída en el SNC cuando existe compromiso a este nivel se encuentra entre 8,8 % y 16 %. El compromiso mamario bilateral, la masa tumoral mayor de 5 cm y el estadio IIE se asocian con un riesgo adicional de compromiso de SNC, por lo que algunos autores recomiendan profilaxis en estas situaciones<sup>(15,16)</sup>.
- Testículo: el compromiso testicular se asocia a compromiso de SNC en un 19 % a 5 años y 34 % a 10 años con un patrón de recaída persistente y constante. En el estudio IELSG-10, con el uso de profilaxis con metotrexate intratecal y el tratamiento en base a R-CHOP, se observó una reducción del riesgo que se reportó del 6 %<sup>(17,18)</sup>.
- LNH DGCB primario cutáneo "leg type": si bien tiene un curso agresivo, la recaída a nivel de SNC es infrecuente. Las series cuentan con un pequeño número de pacientes y en un estudio danés se observó recaída en el SNC en 1 de 22 casos, correspondiendo a un 4,5 %<sup>(19)</sup>.
- Linfoma intravascular de células B: el compromiso de SNC es frecuente al diagnóstico, reportándose en 25-39 % de los casos<sup>(20,21)</sup>.

La inmunodepresión secundaria a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha postulado como un factor de riesgo independiente de recaída en SNC, si bien los datos a este respecto son insuficientes y controvertidos<sup>(22,23)</sup>. El control inadecuado de la enfermedad sistémica es un reconocido factor de riesgo mayor, demostrando una alta correlación con diseminación al SNC<sup>(24,22)</sup>.

Tomando en cuenta algunos de estos factores y en base a combinaciones de los mismos se han diseñado puntajes de riesgo para guiar la terapia profiláctica. A modo de ejemplo, el estudio publicado por Hollender en 2002 demostró en un estudio retrospectivo con 1220 pacientes que un puntaje que contempla cinco variables permitía estimar y diferenciar el riesgo de recaída en el SNC entre pacientes de acuerdo al puntaje asignado. Conforman este puntaje: LDH elevada, 2 ó más sitios extranodales comprometidos, edad menor a 60 años, albúmina descendida y compromiso retroperitoneal. Los pacientes con 4 ó 5 de los factores de riesgo representaron el 12 % del total de pacientes en este estudio y presentaron una tasa de recaída en el SNC a 5 años mayor a 25 %. La edad, la albúmina y el compromiso retroperitoneal no han sido demostrados en otros estudios como factores de riesgo independientes<sup>(9,25,4)</sup>. En 2014, el grupo alemán de estudio de linfomas agresivos propuso un nuevo modelo de predicción de riesgo de recaída en el SNC que contempla: factores del IPI clásico: edad > 60 años, estadio III-IV, LDH elevada, compromiso de 2 ó más sitios extranodales, ECOG > 2; compromiso renal o de glándulas suprarrenales. El riesgo de recaída en el SNC a 2 años fue: 0-1 factor: ≤ 1 %, 2-3 factores entre 2-10 %, ≥ 4 factores: 17 %<sup>(26)</sup>. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 adoptan este modelo de riesgo sumado al compromiso de testículo, infección por VIH, DGCB doble "hit", compromiso de ≥ 2 sitios extranodales + LDH elevada para guiar la recomendación de profilaxis del SNC. Más recientemente, aspectos genéticos y moleculares se han postulado que pueden contribuir a aumentar el riesgo de compromiso del SNC en este linfoma. Ejemplo de esto es la incidencia reportada de hasta 50 % de compromiso de SNC en pacientes con traslocaciones que involucran al gen regulador de la transcripción *MYC* y rearrreglos que involucran a los genes *BCL2* y *BCL6* (linfomas doble o triple "hit")<sup>(27,28,29,30,31)</sup>. En la experiencia del MD Ander-

son, Oki y colaboradores reportaron una incidencia de 13 % a 3 años, con disminución significativa de recaída con el uso de profilaxis intratecal en este subgrupo de pacientes<sup>(12)</sup>. Hasta un tercio de los pacientes con DGCB coexpresan por inmunohistoquímica *myc* y *bcl-2*, denominándose doble expresores. Se ha visto que la incidencia de recaída en SNC en este tipo de linfoma es de 9,4 % a 2 años<sup>(32)</sup>. A su vez, tomando en consideración la célula de origen, se ha observado un mayor riesgo de compromiso del SNC en los DGCB de tipo centrogeminal<sup>(33,34)</sup>.

Recientemente se ha evaluado el rol de la tomografía por emisión de positrones (PET) para predecir el riesgo de recaída en el SNC. Se trata de un estudio retrospectivo donde se realizó PET de estadificación previo al tratamiento con R-CHOP a 180 pacientes con DGCB. Se calculó la glucólisis total de la lesión (TLG) con un margen de umbral del 50% (TLG50). De las características evaluadas: edad, sexo, estadio Ann Arbor, IPI, LDH, síntomas B, enfermedad voluminosa, compromiso extranodal o de medula ósea y TLG50, sólo éste último demostró ser un factor de riesgo independiente de recaída en el SNC en el análisis multivariado<sup>(35)</sup>.

### Profilaxis de recaída en el SNC

Dado que la recaída en el SNC es precoz y genera un pronóstico ominoso, es deseable poder evitarla con una profilaxis adecuada. No existe consenso sobre la estrategia más adecuada para este fin, e incluso algunos estudios retrospectivos sugieren una inefectividad total de las estrategias de profilaxis<sup>(22)</sup>. Teniendo en consideración que, aunque grave, la recaída en el SNC es infrecuente, y que la profilaxis con quimioterapia conlleva riesgo de neurotoxicidad y de otros efectos adversos, parece claro que no todos los pacientes deberían recibirla. Permanece sin establecerse con claridad qué pacientes se beneficiarían de estrategias de profilaxis y cuál es la modalidad más efectiva, cuestiones sobre las que se mantiene un debate abierto hasta el día de hoy. Numerosos estudios han analizado en forma retrospectiva la tasa y las características de la recaída en el SNC de los pacientes con LNH agresivos (excluyendo linfomas linfoblásticos y linfoma de Burkitt) y han analizado el efecto de diferentes terapias de inducción y estrategias de profilaxis sobre la misma (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Estudios retrospectivos que evalúan riesgo de compromiso de SNC y profilaxis. (Adaptado de Siegal T et al. Blood Rev. 2012;26(3):97-106.)

Autor (referencia)	No. pacientes	Tratamiento sistémico	Profilaxis SNC	Criterio para profilaxis	Recaída SNC Número (%)	Mediana tiempo a la recaída (meses)
Van Besien 1998 <sup>(4)</sup>	605	CHOPBleo x 6 + IFRT (bajo riesgo) o OPEN (alto riesgo) alternancia triple ASHAP/M- BACOS/MINE	Nada, HDAC y HDMtx	Ninguno, todos	24 (4,5)	6
Zinzani 1999 <sup>(36)</sup>	175	MACOP-B, F-MACHOP	Ninguno		9 (5,2)	8
Haioun 2000 <sup>(37)</sup>	974	ACVBP	Mtx it x 4 + HDMtx 3 gr/m <sup>2</sup> x 2	todos	22 (2,2)	8
Hollender 2002 <sup>(9)</sup>	1220	CHOP x 8 o MACOP-B	Mtx it en alto riesgo. HDMtx en c o m p r o m i s o paranasal.	MO, paranasal, epidural, óseo, testicular	52 (4,3)	16 recaída 5 (durante tto)
Tomita 2002 <sup>(38)</sup>	68	ACOMP + RT en voluminoso	Mtx it + Hidrocortisona vs nada	Decisión del médico tratante	0 (0) vs 6 (15) (p=0.03)	3,5
Tilly 2003 <sup>(39)</sup>	618	ACVBP + consolidación vs CHOP x 8	Mtx it x 4 + HDMtx e ifosfamida vs nada	Todos vs ninguno	35 (5,6) 9 (2,8) vs 26 (8,3) (p=0.004)	NA
Feugier 2004 <sup>(40)</sup>	399	CHOP vs RCHOP	Ninguno	-	20 (5)	6
Arkenau 2007 <sup>(41)</sup>	259	CHOP, RCHOP, PmitCEBO, RPmitCEBO	Mtx ± AraC x 6 (x 3 a partir de 2001)	Órbita, testículo, SP, hueso (hasta 2003), paranasal, MO	3 (1)	31,8
Bernstein 2009 <sup>(42)</sup>	899	CHOP vs Pro-MACE-CytaBOM vs mBACOD vs MACOP-B	Nada vs 24 Gy vs Mtx it vs AraC it vs nada	Nada vs MO a la RC1 vs MO a RC1 vs nada	25 (2,8)	5,4
Lee 2009 <sup>(43)</sup>	88 con MO positiva (de 571)	CHOP, COPBLAM-V, RCHOP, otro	Nada	Ninguno	11 (14)	5,3
Shimazu 2009 <sup>(44)</sup>	403	CHOP, RCHOP	Mtx it x 4	Senos paranasales, testículo, vértebras	22 (5,45), 20 (4,96) p=0.027	19,9 vs 22
Villa 2010 <sup>(14)</sup>	435	CHOP, RCHOP	Mtx it intercalado con AraC it x 6	MO, SP, testículo, estadio avanzado, epidural, senos	12 (2,75) 19 (4,36)	8,1 vs 6,7
Yamamoto 2010 <sup>(45)</sup>	375	CHOP, RCHOP	Nada	Ninguno	5 (1,33) 8 (2,13)	2,9 vs 3,9
Abramson 2010 <sup>(46)</sup>	65	CHOP, RCHOP	HDMtx	> 1 sitio EN, LDH elevada, 4-5 criterios de Hollender, compromiso de MO, paranasal, testículo, epidural, hígado, suprarrenales, riñón, órbita	2 (3)	6

Tai 2011 <sup>(24)</sup>	499	CHOP, RCHOP	Mtx it x 4	Decisión médica (principalmente > 1 sitio EN y/o compromiso de órbita, senos, paranasal, testículo, mama, MO)	10 (2) vs 20 (4)	6,7
Miyazaki 2011 <sup>(47)</sup>	377 (11 compromiso al diagnóstico)	Símil CHOP/CHOP vs símil RCHOP/RCHOP	Mtx it o RT, Mtx it ± AraC it y/o RT	Decisión médica (a 3%) Decisión médica (a 15%)	25 (7,4) 24 (7,12)	NA

Sólo 3 de estos estudios demostraron una diferencia significativa en la reducción de la tasa de recaída en el SNC entre diferentes regímenes de tratamiento, destacándose que la evaluación de la recaída en el SNC no fue el objetivo de ninguno de estos trabajos, y el criterio para definir indicación y tipo de profilaxis fue flexible. Entre los estudios cuyos pacientes fueron randomizados a recibir CHOP vs R-CHOP, la administración de metotrexate intratecal (it) no demostró beneficio en reducción del riesgo de recaída en el SNC<sup>(48)</sup>.

La falta de eficacia de la terapia intratecal demostrada en los estudios mencionados se confirma también en un análisis retrospectivo de pacientes con linfoma agresivo tratados en ensayos del Grupo Alemán de Estudio de Linfomas de Alto Grado (DSHNHL) y en el MabThera International Trial (MInt)<sup>(49)</sup>. Este análisis, que incluyó 2196 pacientes de 60 años o menores, incluyó pacientes enrolados en 6 ensayos clínicos. Se observó una tasa de recaída en el SNC de 2,5%, no pudiéndose identificar rasgos que permitieran identificar en forma precisa a los pacientes de alto riesgo para la misma. Los estudios mencionados no fueron diseñados en primera instancia para evaluar el riesgo de recaída en el SNC, y el pequeño número de eventos limita el poder del análisis.

Dentro de los trabajos prospectivos más grandes se encuentra el de Bernstein y col. que reporta datos del estudio SWOG8516 en el cual se incluyeron 899 pacientes con LNH agresivos que fueron randomizados a recibir 1 de 4 protocolos: 2 con metotrexate intratecal y 2 sin él. La tasa de recaída global en SNC fue 2,8 % sin diferencia según administración o no de profilaxis. En otro trabajo de Boheme y col., que reporta las recaídas en SNC del estudio RICOVER-60, se analizaron 1221 pacientes. En este ensayo se realizó profilaxis con metotrexate intratecal a pacientes con compromiso de médula ósea, testículos, senos paranasales, órbita, cavidad oral, len-

gua y glándulas salivales. 43 % no recibieron profilaxis por violación de protocolo. No hubo diferencia significativa en el riesgo de recaída en pacientes que recibieron CHOP y profilaxis intratecal, sin embargo el uso de rituximab resultó en una reducción del riesgo de compromiso de SNC en ambos grupos (con o sin profilaxis). Este análisis tiene como limitación la falta de randomización de los pacientes, pero el número de pacientes analizados y el hecho de ser prospectivo ha sido tomado como referencia para desestimar el uso de metotrexate intratecal en la era de rituximab.

## Modalidades de profilaxis

### Profilaxis intratecal

La administración de quimioterapia intratecal, principalmente metotrexate pero también citarabina e hidrocortisona, constituye una de las estrategias más comúnmente utilizadas con el fin de reducir el riesgo de recaída en el SNC de pacientes con LDGCB que presentan un riesgo considerado elevado para la misma según diferentes criterios. Esta profilaxis toma como modelo la conducta adoptada en linfomas con alto riesgo de compromiso del SNC como leucemia/linfoma linfoblástico o linfoma de Burkitt. La vida media del metotrexate es 3,4 horas y la de la citarabina 4,5 horas, por lo que su uso por vía intratecal puede resultar en una inadecuada biodistribución, ya que lograr concentraciones homogéneas en el total del compartimiento leptomeníngeo puede ser difícil en estos plazos<sup>(50)</sup>. Para sortear estas dificultades se ha propuesto el uso del reservorio Omayo, cuya principal ventaja es asegurar altas concentraciones intraventriculares de la droga y una distribución uniforme en el LCR<sup>(51)</sup>.

Otra opción consiste en el uso de citarabina liposomal que genera un efecto mantenido y más prolongado. La citarabina liposomal es una formulación de liberación lenta que mantiene concentraciones



citotóxicas en el líquido cefalorraquídeo por al menos 14 días en adultos luego de una única inyección intratecal, logrando una extensa distribución a nivel del SNC. La vida media a este nivel de una dosis de citarabina liposomal entre 12,5-75 mg es 29 a 77 veces mayor que 30 mg de citarabina<sup>(52)</sup>. Los efectos secundarios con el uso de citarabina liposomal están bajo evaluación, observándose toxicidad grado 1 hasta en 75 % de los casos pero existen reportes de neurotoxicidad moderada a severa en hasta 28 % de casos<sup>(53)</sup>.

En un trabajo publicado por el grupo de linfomas de Polonia se evaluó la eficacia y seguridad del uso de citarabina liposomal como profilaxis o tratamiento en pacientes con diferentes LNH, incluido DGCB con alto riesgo de recaída en el SNC. Cada paciente recibió citarabina liposomal 50 mg intratecal cada 2-4 semanas 3-4 veces en promedio. La incidencia de efectos adversos fue 79,2 % siendo en general grado 1-2. Los más frecuentes fueron cefalea, náuseas y fiebre. De 88 pacientes que recibieron profilaxis intratecal, ninguno presentó recaídas en SNC con una media de seguimiento de 3 años<sup>(50)</sup>. Este mismo grupo publicó en 2013 un trabajo donde se utilizó profilaxis con citarabina liposomal en 79 pacientes con LNH DGCB tratados con R-CHOP y riesgo elevado de recaída en el SNC. El riesgo fue definido por compromiso testicular, senos, órbita o infiltración paravertebral o por la presencia de 2 ó más de estos factores: LDH elevada, IPI 3-5, 2 ó más sitios extranodales comprometidos. Se administraron en promedio 3,38 dosis de citarabina liposomal durante el tratamiento a cada paciente. Los efectos secundarios se observaron en 74,7 %: cefalea (67,1%), náuseas (16,5 %), fiebre (12,7 %), vómitos (6,3 %), déficit neurológico (3,8 %), convulsiones (3,8 %) y mielopatía (1,3 %). Con una mediana de seguimiento de 28 meses no se reportaron recaídas en el SNC<sup>(54)</sup>. El uso de citarabina liposomal ha demostrado ser efectiva en reducir el riesgo de compromiso de SNC en diferentes trabajos. Queda por definir su lugar y qué población se beneficiaría más considerando los efectos secundarios reportados, que en el escenario de un tratamiento de profilaxis deberían ser mínimos.

### Profilaxis sistémica

La falta de evidencia concluyente de la utilidad de la administración it de quimioterapia como medida de

profilaxis de la recaída en el SNC en el DGCB llevó a varios grupos a instaurar un tratamiento sistémico con drogas con conocida capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica como metotrexate a dosis elevadas o citarabina, extrapolando la práctica habitual en linfoma de Burkitt o linfoma linfoblástico. La ventaja de esta modalidad sobre la terapia it radica en una distribución uniforme de la droga a lo largo del neuroeje, con concentraciones terapéuticas en el parénquima encefálico y médula espinal<sup>(51)</sup>.

A pesar de estos argumentos, también existen datos contradictorios en relación a su eficacia para prevenir las recaídas en el SNC asociado a una elevada toxicidad, todo lo cual dificulta su aplicación rutinaria.

Cuatro de los estudios referidos en la Tabla 1 demuestran que la terapia sistémica puede ofrecer un efecto sustancial en reducción del riesgo de recaída en el SNC<sup>(48,25,39,44)</sup>.

Abramson y colaboradores reportaron el uso de altas dosis de metotrexate como profilaxis en 65 pacientes con LNH DGCB de alto riesgo tratados con CHOP o R-CHOP sin uso de profilaxis it. Se administró 3,5 g/m<sup>2</sup> de metotrexate en el día 15 en ciclos alternos, ciclo 2, 4 y 6. La incidencia de recaída en SNC fue de 3 %, algo menor a la esperada. La toxicidad renal fue una de las preocupaciones de este estudio, observándose en 26 pacientes lo que produjo postergación del tratamiento y discontinuación del metotrexate en algunos pacientes, en especial mayores de 60 años. A pesar de demostrar una baja tasa de recaída en SNC, este trabajo tiene limitaciones: no tiene grupo control, hubo una gran variabilidad en el número de ciclos de metotrexate administrados y momento del mismo, sumado a que es un trabajo retrospectivo<sup>(46)</sup>.

En un trabajo retrospectivo de Ferreri y colaboradores en 200 pacientes, se realizó profilaxis por 3-4 ciclos con metotrexate 3 g/m<sup>2</sup> intravenoso +/- 4 administraciones de citarabina liposomal it post R-CHOP en pacientes definidos como de alto riesgo, considerando alto riesgo el compromiso testicular, espinal, cráneo, senos paranasales, órbita, nasofaringe, riñón o suprarrenales y/o mama, o bien la presencia simultánea de LDH elevada y estadio avanzado. Ciento siete pacientes cumplieron criterios de alto riesgo; 57 no recibieron profilaxis, ya que se presentaron antes de 2008 donde la pauta institucional no incluía profilaxis del SNC. De los 50 restantes, 33 recibie-

ron la profilaxis mencionada. Las recaídas en SNC se vieron en 1 paciente de bajo riesgo y en 9 de alto riesgo. Entre los pacientes de alto riesgo, 8 (12 %) de quienes no recibieron profilaxis sufrieron recaída en el SNC vs 1 de los que recibió profilaxis sólo intratecal. Por ende, la recaída a nivel del SNC se observó en 12 % de los pacientes que recibieron una profilaxis inadecuada según esta pauta para su riesgo preestablecido (no profilaxis o it únicamente) y en ninguno de los pacientes que recibió profilaxis sistémica<sup>(8)</sup>.

Un estudio multicéntrico retrospectivo australiano comparó la profilaxis it con metotrexate en pacientes tratados con CHOP o R-CHOP (grupo 1) versus metotrexate it y 2 ciclos de altas dosis de metotrexate 1-3 g/m<sup>2</sup> (grupo 2) versus tratamiento con HyperCVAD o CODOX-M-IVAC (grupo 3). Se incluyeron 217 pacientes y se observó una incidencia de recaída a nivel de SNC a 3 años de 18,4 % en el grupo 1, 6,9 % en el 2 y 2,3 % en el 3. Si bien se observaron estas diferencias, este estudio tiene sesgos derivados de su carácter retrospectivo con diferencias en el riesgo entre pacientes incluidos en cada grupo de profilaxis y falta de homogenización del uso de rituximab entre los grupos<sup>(55)</sup>.

Un estudio pequeño de Kim y col. demostró que el metotrexate a una dosis de 4 g/m<sup>2</sup> administrado 10-14 días luego de cada ciclo de R-CHOP fue bien tolerado con baja toxicidad. Sin embargo 2 de 10 pacientes presentaron recaída en SNC. En cuanto al momento óptimo para realizar profilaxis con altas dosis de metotrexate sistémico se ha observado que la estrategia de utilizarlo luego de completada la quimioterapia con R-CHOP se asocia a un aumento de la recaída en SNC precoz en un estudio del grupo alemán<sup>(25)</sup>.

Se requiere un estudio prospectivo, randomizado y con un número significativo de pacientes para evaluar si la adición de altas dosis de metotrexate a R-CHOP es una estrategia razonable considerando su perfil de toxicidad que puede determinar retraso o incluso necesidad de suspensión de la poliquimioterapia lo cual puede afectar la eficacia del tratamiento de primera línea del DGCB y, por ende, repercutir en la sobrevida global de estos enfermos<sup>(56,22)</sup>.

La citarabina es un fármaco que penetra la barrera hematoencefálica y ha demostrado eficacia en el tratamiento del LNH primario del SNC. Es raramente utilizada en profilaxis de recaída en el SNC

en DGCB debido a los riesgos de mielosupresión y neurotoxicidad que conlleva. Un estudio fase II del Grupo Nórdico de Linfomas incluyó 156 pacientes con LNH DGCB con riesgo alto o LNH folicular grado 3. La inmunopoliquimioterapia con R-CHOEP-14 seguido de profilaxis sistémica con altas dosis de citarabina y metotrexate mostró una tasa de recaída en SNC de 4,5 % similar a la descrita para el grupo global de pacientes con DGCB<sup>(57)</sup>. La noción de que en la era del rituximab 59% de las recaídas en el SNC del DGCB son parenquimatosas es un argumento más para quienes defienden la profilaxis sistémica y la ineffectividad de la profilaxis it. De todos modos, la falta de ensayos prospectivos que aborden esta situación y las discrepancias en la evidencia disponible determina gran variabilidad de conductas entre diferentes grupos de trabajo.

### Tratamiento sistémico

En relación al tratamiento sistémico del DGCB, varios estudios han intentado determinar el impacto de la adición de rituximab en la tasa de recaída en el SNC, con resultados contradictorios.

Varios estudios analizan en forma retrospectiva el impacto del uso de CHOP o R-CHOP en el compromiso del SNC, con datos no concluyentes<sup>(44,24,45,47)</sup>. El estudio de Shimazu y col.<sup>(44)</sup> muestra una reducción significativa del riesgo, mientras que en los estudios de Tai y col.<sup>(30)</sup>, Yamamoto y col.<sup>(16)</sup> y Miyazaki y col.<sup>(47)</sup> no se observa este beneficio. Kumar y col. analizan en forma prospectiva los datos de una cohorte de 908 pacientes tratados con R-CHOP en instituciones pertenecientes a la NCCN reportando una tasa de recaída del 2%, menor a lo reportado históricamente<sup>(58)</sup>.

De forma similar, un estudio con 435 pacientes de la British Columbia Cancer Agency reportó que la adición de rituximab se asocia a una menor tasa de recaída en el SNC<sup>(14)</sup>.

Sin embargo, Feugier y colaboradores analizaron en forma retrospectiva en 2002 los datos del ensayo prospectivo randomizado del Grupo Francés para el Estudio de los Linfomas del Adulto, GELA 98-5, con el objetivo de valorar el impacto de la incorporación de rituximab en las tasas de recaída en el SNC<sup>(40,59)</sup>. Este análisis demostró que el rituximab no se asoció a reducción de la tasa de recaída en el SNC. En un subanálisis de pacientes tratados en el ensayo alemán MInt, la adición de rituximab tampoco

co redujo el riesgo de recaída en el SNC de pacientes jóvenes de alto riesgo<sup>(60)</sup>.

Con respecto a otras drogas con capacidad para atravesar la BHE como ifosfamida, idarrubicina o etopósido, que integran los planes de poliquimioterapia de linfomas agresivos como el linfoma de Burkitt, no existen datos que avalen su uso en combinación con las drogas habituales del tratamiento del DGCB con el fin de reducir el riesgo de compromiso del SNC.

### Conclusiones

La incidencia de recaída en el SNC del linfoma DGCB es una complicación grave pero no lo suficientemente frecuente como para instaurar medidas de profilaxis universales en estos pacientes, teniendo en cuenta que ninguna estrategia propuesta hasta el momento ha sido evaluada en forma prospectiva y que todas se acompañan de toxicidad no despreciable. Para hacer un uso racional de estas medidas es fundamental la identificación de pacientes que presentan un alto riesgo de recaída a este nivel y que, por tanto, serían los beneficiarios de estas medidas. Para tal fin, si bien existen varios criterios y puntajes que permiten estimar el riesgo, no existe consenso unánime sobre el mejor método para esta estimación de riesgo. Tampoco existe consenso con respecto a la mejor estrategia de profilaxis, con evidencia contradictoria surgida de estudios retrospectivos. De esta manera existe gran heterogeneidad en el manejo de estos pacientes, quedando la indicación y la modalidad de profilaxis a criterio de cada grupo de trabajo de acuerdo a su interpretación de la evidencia disponible.

### Declaración de conflictos de interés:

Las autoras declaran que no poseen conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Stein H, Warnke R CW. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. 2008:233-237.
2. De Leval L, Hasserjian RP. Diffuse Large B-Cell Lymphomas and Burkitt Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(4):791-827.
3. Siegal T, Goldschmidt N. CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: If, when, how and for whom? *Blood Rev.* 2012;26(3):97-106.
4. Besien K Van, 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.* 1998;91(4):1178-1184.
5. Bollen ELEM. Central Nervous System Relapse in Non-Hodgkin Lymphoma. *Arch Neurol.* 1997;54(7):854.
6. Tomita N, Kodama F, Sakai R et al. Predictive factors for central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: significance of very high serum LDH concentrations. *Leuk Lymphoma.* 2000;38(3-4):335-343.
7. Chamberlain MC. Neoplastic Meningitis. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3605-3613.
8. Ferreri AJM, Bruno-Ventre M, Donadoni G et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2015;168(5):654-662.
9. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: A risk model. *Ann Oncol.* 2002;13(7):1099-1107.
10. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L et al. Lymphoma of the Ocular Adnexa: A Study of 353 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):170-184.
11. Ferreri AJM. Risk of CNS dissemination in extranodal lymphomas. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):e159-e169.



12. Cheah CY, Seymour JF. Central Nervous System Prophylaxis in Non-Hodgkin Lymphoma: Who, What, and When? *Curr Oncol Rep.* 2015;17(6):25.
13. Monnard V, Sun A, Epelbaum R, et al. Primary spinal epidural lymphoma: Patients' profile, outcome, and prognostic factors: A multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol.* 2006;65(3):817-823.
14. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. 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.* 2010;21(5):1046-1052.
15. Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2014;165(3):358-363.
16. Aviv Dr. A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: Looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2236-2244.
17. 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.* 2011;29(20):2766-2772.
18. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, Norrby K, Sender Baum M, Ekman T. Testicular lymphoma--a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol.* 2004;43(July):758-765.
19. Bekkenk MW, Postma TJ, Meijer CJ, Willemze R. Frequency of central nervous system involvement in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer.* 2000;89(4):913-919.
20. Shimada K, Murase T, Matsue K et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: A retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci.* 2010;101(6):1480-1486.
21. Ferreri AJM, Campo E, Seymour JF et al. Intravascular lymphoma: Clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the "cutaneous variant." *Br J Haematol.* 2004;127(2):173-183.
22. Mcmillan A, Ardeshtna KM, Cwynarski K, Lyttelton M, McKay P, Montoto S. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2013;163(2):168-181.
23. Joshi J, Mounier N XX. CNS involvement in patients with AIDS-related lymphomas. *J Clin Oncol.* 2014;32:5s:8570.
24. Tai WM, Chung J, Tang PL et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann Hematol.* 2011;90(7):809-818.
25. 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.* 2007;18(1):149-157.
26. Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR, Nickelsen M, Villa D, Sehn LH, Ziepert M, Scott DW, Pfreundschuh M, Gascoyne RD, Connors JM, Glass B, Loeffler M, Schmitz N. Validation of a Prognostic Model to Assess the Risk of CNS Disease in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma. *Blood.* 2014;124(21):394.
27. Aukema SM, Siebert R, Schuurung E et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011;117(8):2319-2331.
28. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 2014;124(15):2354-2361.
29. Savage KJ, Johnson NA, 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.* 2009;114(17):3533-3537.

30. Kanungo A, Medeiros J, Abruzzo L V, Lin P. Lymphoid neoplasms associated with concurrent t(14;18) and 8q24/c-MYC translocation generally have a poor prognosis. *Mod Pathol.* 2006;193800500:25-33.
31. van Imhoff GW, Boerma E-JG, van der Holt B et al. Prognostic Impact of Germinal Center-Associated Proteins and Chromosomal Breakpoints in Poor-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4135-4142.
32. Savage k, Sehn L VD. The Impact of Concurrent MYC BCL2 Protein Expression on the Risk of Secondary Central Nervous System Relapse in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood.* 2014;124:495.
33. Kridel R, Dietrich P-Y. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1258-1266.
34. Montesinos-Rongen M, Brunn A, Bentink S et al. Gene expression profiling suggests primary central nervous system lymphomas to be derived from a late germinal center B cell. *Leukemia.* 2008;22(2):400-405.
35. Song YS, Lee WW, Lee JS, Kim SE. Prediction of Central Nervous System Relapse of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Pretherapeutic [<sup>18</sup>F]2-Fluoro-2-Deoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(44).
36. Zinzani PL, Magagnoli M, Frezza G et al. Isolated Central Nervous System Relapse in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: the Bologna Experience. *Leuk Lymphoma.* 1999;32(5-6):571-576.
37. 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. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de.* *Ann Oncol.* 2000;11(6):685-690.
38. Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2002;95(3):576-580.
39. Tilly H. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;102(13):4284-4289.
40. 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.* 2004;15(1):129-133.
41. Arkenau H-T, Chong G, Cunningham D et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;18(3):541-545.
42. Bernstein SH, Unger JM, LeBlanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. 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.* 2008;27(1):114-119.
43. Lee K-W, Yi J, Choi IS et al. Risk factors for poor treatment outcome and central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma with bone marrow involvement. *Ann Hematol.* 2009;88(9):829-838.
44. Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol.* 2009;89(5):577-583.
45. Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R et al. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2010;85(1):6-10.
46. 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.* 2010;116(18):4283-4290.
47. Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective study in 337 patients treated by

- chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol.* 2011;22(7):1601-1607.
48. Boehme V, Schmitz N, Zeinalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood.* 2009;113(17):3896-3902.
  49. Schmitz N, Zeinalova S, Glass B, Kaiser U, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Haenel M, Loeffler M, Trümper L, Pfreundschuh M. CNS Disease In Younger Patients (<=60 years) with Aggressive Lymphoma Treated In Trials of the German High Grade Non Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) and the MabThera International Trial (MInT). *Blood.* 2010;116(21):112.
  50. Jurczak W, Kroll-Balcerzak R, Giebel S et al. Liposomal cytarabine in the prophylaxis and treatment of CNS lymphoma: toxicity analysis in a retrospective case series study conducted at Polish Lymphoma Research Group Centers. *Med Oncol.* 2015;32(4).
  51. Siegal T, Zylber-Katz E. Strategies for Increasing Drug Delivery to the Brain. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(3):171-186.
  52. Kim S, Chatelut E, Kim JC et al. Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101. *J Clin Oncol.* 1993;11(11):2186-2193.
  53. Gállego Pérez-Larraya J, Palma JA, Carmo-Iragui M et al. Neurologic complications of intrathecal liposomal cytarabine administered prophylactically to patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Neurooncol.* 2011;103(3):603-609.
  54. Krawczyk K, Jurczak W, Dlugosz-Danecka M et al. Central nervous system prophylaxis with intrathecal liposomal cytarabine in diffuse large B-cell lymphomas. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(11):589-595.
  55. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 2014;111(6):1072-1079.
  56. Zahid MF, Khan N, Hashmi SK, Kizilbash SH, Barta SK. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2016;97(2):108-120.
  57. Holte H, Leppä S, Björkholm M et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: Results of a phase II Nordic lymphoma group study. *Ann Oncol.* 2013;24(5):1385-1392.
  58. Kumar A, 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.* 2012;118(11):2944-2951.
  59. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F GC. Chop Plus Rituximab Vs. CHOP alone in elderly patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-242.
  60. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. CONVENTIONAL CHEMOIMMUNOTHERAPY (R-CHOEP-14) OR HIGH-DOSE THERAPY (R-MEGA-CHOEP) FOR YOUNG, HIGH-RISK PATIENTS WITH AGGRESSIVE B-CELL LYMPHOMA: FINAL RESULTS OF THE RANDOMIZED MEGA-CHOEP-TRIAL OF THE GERMAN HIGHGRADE NON-HODGKIN LYMPHOMA STUDY GROUP (DSHN). *Ann Oncol.* 2011;22(Supplement 4):iv106-iv107.