

RESONANCIA MAGNETICA COMO SCREENING INICIAL DE DIAGNÓSTICO DE COMPROMISO SECUNDARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LNH DIFUSO DE GRANDES CELULAS B

MAGNETIC RESONANCE AS INITIAL SCREENING DIAGNOSIS OF SECONDARY INVOLVEMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NHL DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA.

C. Oliver^{1,3}, V. Irigoin¹, N. Sgarb², A. Peixoto¹, P. Turcatti¹, L. Diaz¹, J. Zunino¹.

Resumen:

Antecedentes: la recaída en el Sistema Nervioso Central (SNC) del Linfoma No Hodgkin Difuso de Grandes Células B ocurre más frecuentemente entre los 6-8 meses del debut de la enfermedad. Esto ha llevado a plantear que la infiltración en SNC es un evento temprano en esta enfermedad. Nos proponemos evaluar el valor de la realización de un estudio imagenológico por Resonancia Magnética (RM) al debut para detectar compromiso precoz. Materiales y Métodos: estudio longitudinal prospectivo de cohortes en LNH DGCB tratados en el Hospital de Clínicas entre 2013 y 2015. A todos los pacientes se les realizó RM de cráneo al debut y estudio de líquido cefaloraquídeo (LCR) según factores de riesgo predefinidos. Resultados: se analizaron 35 pacientes. Mediana de edad: 68 años (24-85 años). Estadío III-IV: 62%; 57% presentaron buen pronóstico según score RIPI al debut y 43% mal pronóstico. Se realizó RM a todos los pacientes, no habiéndose encontrado hallazgos patológicos en ninguno de ellos. Veintitrés pacientes tuvieron criterio de estudio del LCR de los cuales veintidós se estudiaron y recibieron profilaxis con metotrexate intratecal. Se observó recaída meníngea en una única paciente con estudios negativos al debut y profilaxis completa al mes de finalizadas las 6 series de R-CHOP. Conclusiones: de 35 pacientes uno sólo recayó en el SNC; el mismo había recibido profilaxis con quimioterapia intratecal y presentó una RM normal al debut de su enfermedad. Los resultados nos conducen a pensar que el valor de la RM para detectar precozmente infiltración en pacientes asintomáticos al debut es bajo.

Palabras clave: resonancia magnética; linfoma difuso de grandes células B; sistema nervioso central.

Abstract:

Background: Central Nervous System (CNS) relapse in Diffuse Large B-cell Lymphoma occurs mostly 6-8 months after disease onset. This has led to propose that CNS infiltration is an early event in the evolution of the disease. We intend to evaluate the role of magnetic resonance imaging (MR) at diagnosis to detect early SNC compromise. Materials and Methods: Prospective longitudinal cohort's study in DGCB patients treated at Hospital de Clínicas between 2013 and 2015. Skull MRI was performed in all patients at diagnosis and lumbar puncture was done according to predefined risk factors. Results: 35 patients were analyzed. Median age: 68 years (24-85 years). Stage III-IV: 62%, 57% good prognosis according to RIPI score and 43% poor prognosis. MRI was performed in all patients, with no pathological findings in any of them. Twenty-one patients fulfilled criteria for cerebrospinal fluid study. Twenty-two patients were studied and received intrathecal methotrexate prophylaxis. Meningeal relapse was observed in a single patient who had negative studies at diagnosis and had received complete prophylaxis at the end of the 6 R-CHOP series. Conclusions: Only one of the 35 patients relapsed in the CNS. This patient had a normal MRI and CSF study at diagnosis and had received prophylaxis with intrathecal chemotherapy. This results lead us to believe that the value of MRI to detect early infiltration in asymptomatic patients at diagnosis is low.

Keywords: magnetic resonance; diffuse large B cell lymphoma; central nervous system.

1 Cátedra de Hematología Hospital de Clínicas, Universidad de la República.
2 Cátedra de Imagenología Hospital de Clínicas, Universidad de la República
3 Email de contacto: carolinaoliver80@gmail.com

Introducción

El Linfoma No Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B (DGCB) es el linfoma más frecuente a nivel mundial, correspondiendo al 30 % del total de los LNH. Puede presentarse en cualquier etapa de la vida, siendo más frecuente en adultos con una mediana de edad de 72 años. Es un linfoma de comportamiento agresivo y puede presentarse con compromiso nodal o extranodal, siendo el 40 % de los mismos de inicio exclusivamente extranodal¹.

El compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC) reportado al debut de la enfermedad es de 1%² mientras que la incidencia de recaída en el SNC es de 1,1 a 10,4 %. Esta puede ser aislada o ser parte de una recaída sistémica, lo cual ocurre en la mitad de los casos³. La probabilidad de recaída es mayor en los primeros 2 años desde el inicio de la enfermedad, con una mediana de tiempo de 6-8 meses según diferentes trabajos². Múltiples estudios han intentado identificar elementos clínicos y paraclínicos predictores de compromiso del SNC al inicio y de riesgo de recaída, pero los resultados no son uniformes. El compromiso inicial o la recaída a este nivel conllevan un pronóstico ominoso², por lo que la detección precoz del mismo podría determinar un cambio temprano en la estrategia terapéutica que pudiera redundar en mejores resultados para estos pacientes. Hasta el momento la metodología recomendada para la búsqueda de compromiso del SNC en pacientes asintomáticos con factores considerados de riesgo constituye el estudio inmunofenotípico del LCR⁴. Teniendo en cuenta que desde la introducción del rituximab en los esquemas de tratamiento de los pacientes portadores de LNH DGCB la recaída en el SNC es predominantemente parenquimatosa y precoz, nos proponemos evaluar el valor de la realización de un estudio imagenológico por Resonancia Magnética (RM) al debut para detectar precozmente el compromiso subclínico.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo de cohortes en pacientes con LNH DGCB tratados en la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas entre 2013 y 2015.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor o igual a 18 años, LNH DGCB debut con diagnóstico realizado por estudio histológico e inmunohistoquímico de biopsia ganglionar o extranodal. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con LNH primario de SNC y contraindicación para realizarse RM.

A todos los pacientes se les realizó RM de cráneo al debut. Se utilizó un equipo de resonancia magnética de campo cerrado y 1.5 Teslas, marca Siemens Modelo Avanto. Se utilizó el protocolo Institucional aprobado para pacientes con potencial patología oncológica que incluye secuencias potenciadas en T1 y T2, técnica de difusión y secuencias T1 con medio de contraste, todas en diferentes planos del espacio.

Se realizó punción lumbar (PL) con estudio inmunofenotípico de LCR a aquellos pacientes que cumplieran con 4 o 5 de los criterios propuestos por Hollender⁵ (edad > 60 años, LDH elevada, compromiso retroperitoneal, albumina < 3,5 gr/dL, Hb < 12 g/dL) y/o presencia de los criterios propuestos por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en el año 2013 (compromiso de senos paranasales, compromiso epidural, infiltración de médula ósea, pacientes VIH positivos, compromiso testicular o compromiso de 2 o más sitios extranodales con LDH elevada)⁶.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Clínicas. Se obtuvo consentimiento informado en todos los pacientes participantes. El estudio se realizó en acuerdo con la declaración de Helsinki.

Resultados

Se analizaron 35 pacientes. La mediana de edad fue de 68 años (24-85 años). El 43 % fueron hombres. El 62 % se presentaron en estadios III-IV y el 49 % presentaron síntomas B. El 77% fueron DGCB de inicio nodal. El 57 % presentaron un RIPI de buen pronóstico al debut y 43 % de mal pronóstico. (Ver Tabla 1)

Se realizó RM a todos los pacientes, no habiéndose constatado hallazgos patológicos en ninguno de ellos. Veintitrés pacientes tuvieron criterio de estudio del LCR de acuerdo a los definidos en el proyecto. De ellos 1 paciente no fue estudiado por requerimiento de anticoagulación por tromboembolismo pulmonar grave al debut de la enfermedad. Criterios de estudio: 7 por compromiso de 2 o más sitios extranodales, 7 por ser

HIV positivos, 5 por compromiso concordante de médula ósea, 2 por compromiso de senos paranasales y 2 por cumplir con 4-5 criterios de Hollender. (Ver tabla 2)

La totalidad de los pacientes en quienes se realizó estudio de LCR (22) recibieron profilaxis con metotrexate intratecal (12 mg) al menos en una oportunidad. El 95 % recibieron 4 dosis profilácticas y 1 paciente recibió 2 dosis.

Treinta y cuatro pacientes recibieron tratamiento de primera línea con rituximab, de ellos el 91,4 % recibió R-CHOP y el 5,7 % R-DA-EPOCH. Un paciente recibió CHOP sin rituximab por ser HIV + y tener un recuento de CD4 menor a 100/mm³. El 74 % logró respuesta completa (RC), el 3 % remisión parcial (RP) y el 23 % progresaron.

Con una mediana de seguimiento de 23 meses (1-45 meses), se observó recaída a nivel meníngeo en una única paciente HIV negativa. La misma había tenido estudios normales al debut (RM e IF de LCR) y había recibido profilaxis completa con metotrexate intratecal. La recaída ocurrió al mes de finalizados los 6 ciclos de R-CHOP.

Con respecto al CNS-IPI score validado actualmente para el estudio y profilaxis del SNC en LNH DGCB, el 19 % de esta población tuvo un CNS-IPI de bajo riesgo, 67 % de riesgo intermedio y el 14 % de alto riesgo. Según este score los pacientes de alto riesgo deben recibir profilaxis. El total de pacientes de alto riesgo de nuestra serie fue estudiado y recibió profilaxis. Ninguno de ellos recayó a nivel del SNC durante el seguimiento.

Tabla 1: Características de la población.

		N (%)
Edad		68 años (24-85)
Sexo M/F		15 (43 %) / 20 (57 %)
Estadio	I-II	13 (38 %)
	III-IV	22 (62 %)
RIPI	1-2	20 (57 %)
	3-5	15 (43 %)
Enfermedad voluminosa (Bulky)		18 (51 %)
Síntomas B		17 (49 %)
Inicio nodal		27 (77 %)
Tratamiento	CHOP	1 (2,9 %)
	R-CHOP	32 (91,4 %)
	R-DA-EPOCH	2 (5,7 %)

RIPI: Revised International Prognostic Index; CHOP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; R: Rituximab; R-DA-EPOCH: dosis ajustadas de Etopósido, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona.

Tabla 2: Resultados de estudio de SNC.

Estudio de SNC	Nº (porcentaje)
RM de cráneo	35 (100)
Indicación estudio de LCR	23 (65)
Estudio de LCR	22 (1 no por TEP)
IF LCR positivo	0
RM compromiso de SNC al debut	0

RM: Resonancia Magnética; LCR: Líquido Cefalorraquídeo; IF: Inmunofenotipo; SNC: Sistema Nervioso Central; TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

Discusión

La recaída a nivel de SNC de pacientes con LNH DGCB es un evento poco frecuente pero temprano en la evolución de la enfermedad. Determina un mal pronóstico, por lo que intentar un diagnóstico precoz o prevenir su aparición constituyen temas actuales de preocupación. Se han identificado en los últimos años grupos de mayor riesgo de recaída en SNC, como por ejemplo pacientes con compromiso de sitios específicos como testículo, médula ósea, senos paranasales, o múltiples sitios extranodales. Sin embargo, si bien los pacientes con alto riesgo de recaída según estos y otros criterios son fácilmente identificados, la demostración del beneficio del uso de quimioterapia como profilaxis de esta situación no ha sido clara, por lo que el uso de QT profiláctica continua siendo controversial⁷. No existe consenso sobre la estrategia más adecuada de prevención, e incluso algunos estudios retrospectivos sugieren una ineffectividad total de las estrategias de profilaxis con quimioterapia en sus diferentes modalidades de administración⁸. La incorporación de rituximab al esquema CHOP parece haber sido una de las herramientas profilácticas más importantes, detectándose menor incidencia de recaída en SNC en los últimos años^{8,9,10}. El estudio más grande que sostiene esta observación es el RICOVER-60 del German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL), que encuentra en el análisis multivariado que la adición de rituximab al CHOP en pacientes mayores se asoció significativamente con una reducción del 40 % en el riesgo de recaída en el SNC comparado con los pacientes que no recibieron rituximab (RR: 0,5, p=0,026)¹¹. Se plantea que esto se asocia a que el rituximab determina un mejor control de la enfermedad sistémica y por ende una disminución del riesgo de recaída. Sin embargo, otros autores no han podido demostrar este beneficio por lo que también esto es controversial^{9,12}.

La precocidad en la aparición de esta complicación en la mayoría de los pacientes, ha llevado al planteo de la posibilidad de un compromiso subclínico del SNC en ciertos pacientes desde el comienzo de la enfermedad. Debido a esto, nos planteamos como hipótesis la posibilidad de que la realización de una RM de cráneo al diagnóstico podría detectar precozmente elementos de infiltración del SNC. De los 35 pacientes evaluados, en ninguno se evidenciaron lesiones compatibles con compromiso del SNC por RM. De la cohorte analizada, únicamente un paciente recayó en el SNC, se había estudiado el LCR por citometría de flujo sin hallazgos patológicos, y había recibido 4 dosis profilácticas de quimioterapia intratecal. Si bien el número de casos analizados es pequeño, los resultados nos conducen a pensar que el valor de la RM al debut para detectar precozmente infiltración en pacientes asintomáticos es bajo.

Si bien para la valoración del compromiso del SNC la RM encefálica se sigue considerando el “gold standard”, la utilidad del PET/TC está siendo evaluada. Desde hace unos años el uso del PET/TC ha demostrado ser una herramienta útil en la estadificación inicial de los LNH DGCB. El trabajo de Burcu E. y col. publicado en 2013 evaluó el uso de PET al diagnóstico en 68 pacientes y permitió la detección de compromiso del SNC en 3 pacientes (4,4 %). Estos hallazgos fueron confirmados por RM¹³.

Dado que en la actualidad el uso de PET/TC al debut se considera estándar en la estadificación inicial del DGCB, y si bien son escasos los trabajos, el PET/TC podría ser una herramienta útil en la identificación de compromiso del SNC inicial. Frente a los resultados de esta serie, planteamos que por el momento no serían necesarios estudios imagenológicos adicionales a los convencionales para mejorar el diagnóstico precoz del compromiso del SNC en el LNH DGCB.

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. p. 233–7.
2. Siegal T, Goldschmidt N. CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: If, when, how and for whom? *Blood Rev [Internet]*. 2012;26(3):97–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2011.12.001>
3. Patrij K, Reijser M, Wätsel L, Pels H, Kowoll A, et al. Isolated central nervous system relapse of systemic lymphoma (SCNSL): clinical features and outcome of a retrospective analysis. *Ger Med Sci*. 2011;9(Doc11).
4. Non-Hodgkin's Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B Cell Lymphomas. Version 1.2017. 2017;
5. 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):1099–107.
6. Non-Hodgkin's Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2013. Elsevier; 2013.

7. 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* [Internet]. 2010 May 1;21(5):1046–52. Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mdp432>
8. Mcmillan A, Ardeshna 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):168–81.
9. Tai WM, Chung J, Tang PL, Koo YX, Hou X, et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann Hematol* [Internet]. 2011 Jul 13;90(7):809–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-010-1150-7>
10. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, Rodriguez MA, Crosby AL, et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer* [Internet]. 2012 Jun 1;118(11):2944–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.26588>
11. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova 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* [Internet]. 2009 Apr 23;113(17):3896–902. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2008-10-182253>
12. Zahid MF, Khan N, Hashmi SK, Kizilbash SH, Barta SK. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* [Internet]. 2016 Aug;97(2):108–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.12763>
13. Akkas BE, Vural GU. The incidence of secondary central nervous system involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma as detected by 18F-FDG PET/CT. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2013;34(1):50–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111376>