

Trabajo Fin de Grado

Universidad de La Laguna

Facultad de Ciencias de la Salud – Sección Medicina



**Valor pronóstico de la amplitud de distribución
eritrocitaria al diagnóstico en el linfoma difuso de
células grandes B**

Autores: Paula María López García

Cristian David Reyes Goya

Tutores: José María Raya Sánchez

Sunil Lakhwani Lakhwani

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

INDICE

	Página
Resumen	2
Abstract	3
Introducción y justificación del trabajo	4
Objetivos	8
Material y métodos	9
Resultados	12
1. Características de los pacientes al diagnóstico	12
2. Respuesta al tratamiento	14
3. Análisis de supervivencia	15
Discusión	20
Conclusiones	24
¿Qué he aprendido del TFG?	25
Bibliografía	26
Anexos	29

RESUMEN

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) se define como una neoplasia linfoide de fenotipo B compuesta por células de tamaño grande que infiltra de forma difusa el tejido linfoide. Se trata del subtipo más frecuente dentro de los linfomas no Hodgkin en adultos y está considerado un linfoma agresivo. Actualmente, la única herramienta validada para establecer una aproximación pronóstica es el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que tiene en cuenta edad, ECOG, estadio y afectación extraganglionar, pero tiene sus limitaciones, sobre todo en pacientes clasificados como de alto riesgo. Es por ello, que en los últimos años ha surgido la necesidad de buscar otras herramientas. La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) es una variable cuantitativa de la serie roja que mide el grado de heterogeneidad del volumen de los hematíes (anisocitosis), tradicionalmente utilizada en el diagnóstico diferencial de las anemias, pero a la que cada vez se le presta mayor atención como marcador pronóstico en algunas enfermedades oncológicas.

En este trabajo revisamos de forma retrospectiva las historias clínicas de 53 pacientes diagnosticados de LDCGB entre 2010 y 2015 en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, analizando, entre otros parámetros, el ADE al momento del diagnóstico, para ver su impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la supervivencia global (SG) de los pacientes. Un total de 21 enfermos presentaron un ADE elevado (superior al punto de corte establecido, del 15%), y al comparar este grupo con los pacientes con ADE normal se encontró que tanto la SLP como la SG estaban significativamente acortadas en el primer grupo. En definitiva, demostramos en nuestra serie el valor pronóstico de este parámetro, de fácil obtención y muy bajo coste, en el LDCGB, lo cual avala su eventual inclusión en sistemas de puntuación pronóstica que puedan complementar los *scores* pronósticos actuales.

Palabras clave: Linfoma difuso de células grandes B, amplitud de distribución eritrocitaria, ADE, factores pronósticos, supervivencia.

ABSTRACT

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is defined as a phenotype B lymphoid neoplasm composed of large cells that diffusely infiltrate lymphoid tissue. It is the most common subtype of non-Hodgkin lymphomas in adults and is considered an aggressive lymphoma. Currently, the only validated tool to establish a prognostic approach is the International Prognostic Index (IPI) that takes into account age, ECOG, stage and extranodal involvement, but this index has its limitations, especially in patients classified as high risk. That is why the need to look for other tools has arisen in the last years. Red cell distribution width (RDW) is a quantitative variable of the erythroid lineage that measures the degree of heterogeneity in the volume of red blood cells (anisocytosis), traditionally used in the differential diagnosis of anemias, but which is increasingly being used as a prognostic marker in some oncological diseases.

In this work, we retrospectively review the medical records of 53 patients diagnosed with DLBCL between 2010 and 2015 at the Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, analyzing, among other parameters, the RDW at the time of diagnosis, to see its impact on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of the patients. A total of 21 patients had a high RDW (higher than the established cut-off point of 15%), and when compared with patients with normal RDW, it was found that both PFS and OS were significantly shortened in the first group. In short, we demonstrated in our series the prognostic value of this parameter in the DLBCL, easily obtained and very low cost, which supports its possible inclusion in prognostic scoring systems that can complement current prognostic scores.

Key words: Diffuse large B-cell lymphoma, red cell distribution width, RDW, prognostic factors, survival.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) se define, según la clasificación de la OMS como una neoplasia linfoide de fenotipo B compuesta por células de tamaño grande (es decir, el núcleo de una única célula neoplásica es al menos dos veces el de un linfocito normal o mayor que el núcleo de un macrófago) que infiltra de forma difusa (en contraposición a otros linfomas, como los foliculares) el tejido linfoide.

El LDCGB representa el 40% de los linfomas de estirpe B y su incidencia se encuentra en aumento en los últimos años. Además, se trata del subtipo más frecuente dentro de los linfomas no hodgkinianos en adultos, representando un 25-30% [1,2]. Se trata de un linfoma agresivo, su incidencia en los países occidentales se calcula en 5-6 casos/100.000 hab./año y aumenta con la edad, estando la mediana en la séptima década de la vida [3]. Asimismo, su incidencia es ligeramente superior en el sexo masculino.

Este tipo de linfoma puede presentarse tanto en ganglios (siendo la presentación más frecuente en forma de adenopatías dolorosas, localizadas y de rápido crecimiento) [4], como en localizaciones extraganglionares, las cuales se pueden observar en un tercio de los pacientes, siendo la más común en el tubo digestivo. Son frecuentes los síntomas generales, llamados también síntomas B (sudoración profusa, fiebre y pérdida ponderal). Además, la enfermedad puede infiltrar la médula ósea y, ocasionalmente, el sistema nervioso central. Clínica y biológicamente presenta una gran heterogeneidad de modo que se diferencian hasta 17 entidades clínico-patológicas. Por ello, la clínica puede ser variable, ya sea por la infiltración de tejidos y/o derivada de la compresión tumoral.

El diagnóstico de esta neoplasia hematológica se realiza en base a unos criterios clínicos, morfológicos, fenotípicos y moleculares. Para confirmar el diagnóstico es necesaria una biopsia ganglionar excisional sobre la que se puede realizar inmunohistoquímica y estudios genéticos [4]. El reordenamiento del gen BCL6 comporta un pronóstico relativamente favorable cuando es aislado. Sin embargo, la presencia de un reordenamiento de MYC asociado a BCL6 y/o BCL2 le confiere un comportamiento más agresivo y proliferativo y un peor pronóstico (linfoma doble-hit o triple-hit). También la delección del gen p53 se asocia con peor pronóstico.

En cuanto al tratamiento, se trata de linfomas quimiosensibles en la gran mayoría de casos, con tasas de respuestas completas a la primera línea de tratamiento de hasta el 60-70%. Un 10-15% son refractarios a la primera línea de tratamiento y hasta un 15-20% recaen durante los tres primeros años. Hoy en día, el tratamiento del LDCGB no es uniforme, sino que atiende a las diversas circunstancias clínicas, inmunohistoquímicas y moleculares de cada paciente [4]. No obstante, el tratamiento de primera línea de elección actual es el esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) consiguiendo altas tasas de supervivencia.

En lo referente al pronóstico, este va a depender de las características del enfermo, las características intrínsecas de la célula tumoral y del grado de extensión del tumor. Así, la única escala validada y aceptada clínicamente es el Índice Pronóstico Internacional (IPI, *International Prognostic Index*) y sus variantes: IPI ajustado a la edad y R-IPI (IPI en pacientes tratados con rituximab) [2]. Esta escala mencionada tiene en cuenta las siguientes variables: edad > 60 años, ECOG >1, estadio III/IV, LDH elevada y áreas extraganglionares; y clasifica a los pacientes según sean de bajo riesgo, riesgo medio-bajo, intermedio-alto o alto. No obstante, existen pacientes con un IPI favorable que no han respondido al tratamiento y pacientes con un IPI de alto riesgo con respuesta completa [2]. Es por ello por lo que existe la necesidad de encontrar otras herramientas pronósticas que sean costo-efectivas para la aplicación clínica rutinaria.

El ADE es una variable cuantitativa que mide el grado de heterogeneidad del volumen de los hematíes, siendo su aumento indicativo de anisocitosis. Se calcula dividiendo la desviación estándar del volumen corpuscular medio (VCM) entre la media del VCM y se expresa en porcentaje. Tradicionalmente ha sido utilizado para diferenciar entre los diferentes tipos de anemias, desde anemias ferropénicas o megaloblásticas que presentan ADE elevado, hasta las talasemias donde se puede encontrar un ADE normal [5]. Sin embargo, este parámetro se ha encontrado que refleja también una serie de anomalías relacionadas con el acortamiento de telómeros, estrés oxidativo, inflamación, fragmentación de eritrocitos, mal estado nutricional, hipertensión, dislipemia y alteraciones de la función eritropoyética [6]. Además, se ha relacionado con parámetros inflamatorios “clásicos” como la viscosidad plasmática, la velocidad de sedimentación (VSG), proteína C reactiva, fibrinógeno, IL-6, leucocitos y recuento de neutrófilos [7]. Por todo ello y, al ser un marcador fácilmente medible de respuesta inflamatoria

sistémica, el ADE se ha establecido como nuevo factor pronóstico en muchas condiciones fisiopatológicas [8].

En recientes estudios se ha descrito el ADE como un marcador potencial para el pronóstico de distintas enfermedades no oncológicas como insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, trastornos autoinmunes y sepsis [1]. Además, un porcentaje elevado de ADE se ha relacionado con aumento del riesgo de eventos tromboticos y con un peor pronóstico de pacientes que han sufrido un tromboembolismo pulmonar (TEP) [5].

Por otro lado, se ha visto relacionado con neoplasias, donde los mediadores de la inflamación (TNF α , IL-6) son necesarios para el crecimiento e invasión tumoral, inducción de angiogénesis y supresión tumoral [2,5]. Recientemente, se ha visto un ADE elevado en numerosos tipos de cáncer, incluido el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata, cáncer de mama y algunas neoplasias hematológicas como la leucemia linfática crónica [8]. Asimismo, se ha observado un aumento de la mortalidad en pacientes con cáncer que presentaban un ADE elevado [5]. Además, en aquellos pacientes con cáncer el riesgo de trombosis venosa profunda está aumentado por la condición de su enfermedad, pero, este riesgo es un 80% mayor en aquellos pacientes cuyo ADE es elevado [5].

El papel de la inflamación en el desarrollo de los linfomas ha sido reconocido e investigado durante mucho tiempo. El desarrollo de los LDCGB depende de la interacción de células tumorales y células no tumorales con el medio. Se ha encontrado asociación entre el ADE y la presencia de síntomas B, un IPI elevado o un ECOG bajo al diagnóstico, además de un aumento de la inflamación y/o caquexia causada por la progresión tumoral. Además, un ADE elevado tras el inicio del tratamiento se va visto que es predictor de un pronóstico desfavorable [2].

Un ADE elevado esta también relacionado con un *performance status* (PS) pobre o bajo, un estadio de Ann Arbor avanzado y con niveles disminuidos de albúmina. Esto refleja que valores elevados de ADE tienen correlación negativa con el pronóstico del LDCGB [3].

Por todo lo ya expuesto, añadido a la evidencia científica disponible en la actualidad, se hace necesario ampliar los estudios sobre la capacidad pronóstica del ADE en el LDCGB, así como analizar su potencia frente a otros predictores pronósticos ya conocidos y establecidos como es el IPI.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Conocer si el ADE tiene relación con la supervivencia libre de progresión (SLP) en el LDCGB.

Objetivos secundarios:

- Evaluar si el ADE se relaciona con la supervivencia global (SG) en el LDCGB.
- Comparar el ADE como valor pronóstico con otros parámetros ya establecidos (IPI y LDH) y con la respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), sin grupo control ni aleatorización o enmascaramiento. Se revisaron los registros médicos de los pacientes adultos diagnosticados de LDCGB entre 2010 y 2015, usando el programa informático del hospital (SAP). Se registraron los datos clínicos y biológicos de interés.

Sujetos:

Los sujetos objeto de estudio fueron aquellos pacientes diagnosticados de LDCGB en el CHUC, que fueron seguidos y tratados en el servicio de Hematología de dicho centro. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: todos aquellos pacientes diagnosticados de LDCGB y tratados por ello en este periodo de tiempo.
- Criterios de exclusión: aquellos pacientes cuyo diagnóstico no está comprendido entre 2010 y 2015 y/o aquellos pacientes cuya historia clínica no estaba completa o no se disponía de información suficiente.

Variables analizadas:

Fueron recogidas una serie de variables cuantitativas y cualitativas con el fin de responder a los objetivos del estudio.

- Variables demográficas
 - Edad al diagnóstico
 - Sexo
- Variables diagnósticas
 - Fecha de diagnóstico (fecha de la confirmación histopatológica)
 - Variante morfológica (anaplásico, inmunoblástico o centroblástico)
 - Subtipo molecular (centro-germinal o activado)
 - Estadio clínico de Ann-Arbor

- Sintomatología B al diagnóstico
- Parámetros analíticos hematológicos: leucocitos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, ADE
- Parámetros analíticos bioquímicos: LDH, β 2- microglobulina
- ECOG al diagnóstico
- Número y descripción de localizaciones extraganglionares si las hubiese
- Afectación esplénica y/o de médula ósea
- IPI
- Variables relacionadas con el tratamiento
 - Tratamiento de primera línea: descripción, fecha del primer ciclo y respuesta
 - Radioterapia de consolidación
 - Tratamiento de segunda línea: motivo, descripción, fecha de primer ciclo y respuesta
- Variables relacionadas con el seguimiento
 - Éxito y fecha si procede
 - Recaída/progresión y fecha si procede
 - Fecha de última visita

Consideramos ADE elevado cuando su valor es superior a 15%. En el Laboratorio de Hematología del CHUC los valores de normalidad son 11-15%.

Para cada paciente se calcularon dos tipos de supervivencias:

- Supervivencia Global (SG): que definimos como el tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha de *exitus* si el paciente había fallecido o si no la fecha de última visita (FUV).
- Supervivencia Libre de Progresión (SLP): que definimos como el tiempo desde el diagnóstico hasta la recaída, progresión o *exitus* (lo primero que ocurra). En aquellos que permanecieron en respuesta completa, se consideró hasta la FUV.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado mediante SPSS para Windows, versión 15.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*; Chicago, Illinois, USA). Para el análisis descriptivo de variables cuantitativas se ha usado como medida central la media y como medida de dispersión el error estándar de la media (EEM). Las curvas de supervivencia se realizaron por el método de Kaplan-Meier y las comparaciones entre las mismas se analizaron por método estadístico Log-Rank Test. En el análisis multivariante de factores pronósticos, de cara a determinar los posibles factores de confusión, se utilizó el modelo de regresión de Cox. La correlación de variables cuantitativas se analizó mediante el test de correlación de Spearman. Todas las pruebas de contraste de hipótesis se realizaron con contraste de dos colas, considerando los resultados significativos cuando se cumpliera un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. Características de los pacientes al diagnóstico

Se estudiaron 53 pacientes, 27 hombres (50,9%) y 26 mujeres (49,1%), diagnosticados de LDCGB en el CHUC en los años comprendidos entre 2010 y 2015. La media de edad al diagnóstico de los pacientes que conformaban la muestra era de 66,4 años (EEM 1,9 años). La distribución de los mismos por estadios clínicos (Figura 1) fue la siguiente: 3 (5,7%) se encontraban en estadio I; 8 (15,1%) en estadio II; 14 (26,4%) en estadio III; y 28 (52,8%) en estadio IV. Además, presentaban síntomas B un total de 25 pacientes (47,2%).

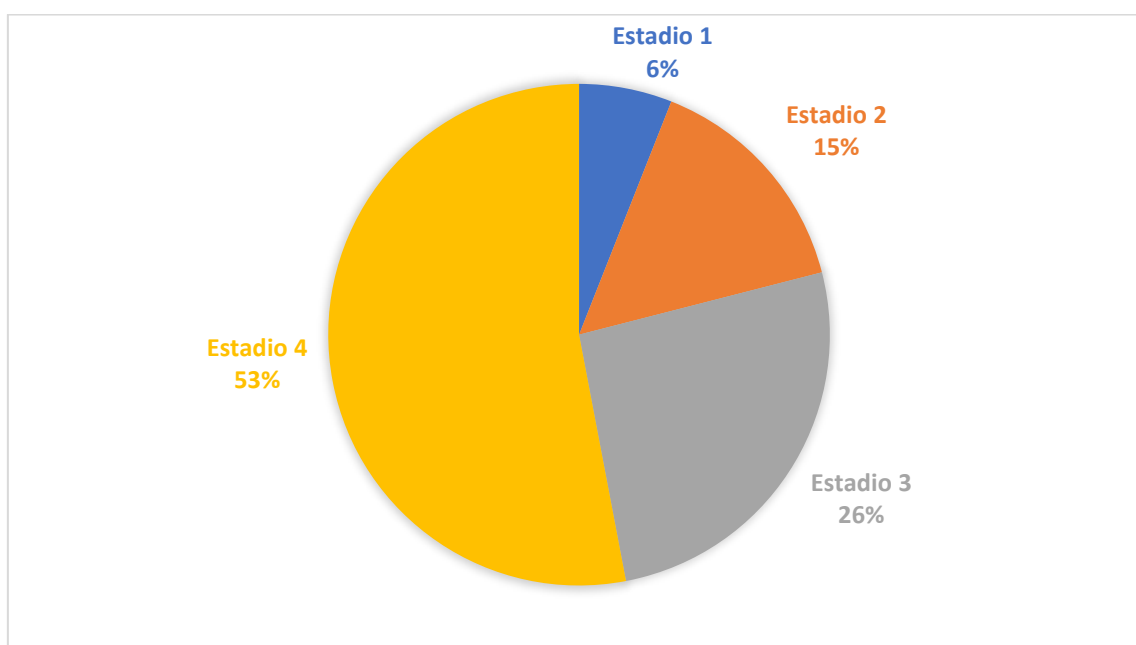


Figura 1. Distribución de los pacientes de acuerdo con el estadio clínico de Ann-Harbor.

En cuanto al hemograma, el valor promedio de los parámetros principales fue: hemoglobina 118,2 g/L (EEM 27,6), leucocitos 8,1 x10⁹/L (EEM 0,4), linfocitos 3,0 x10⁹/L (EEM 0,9) y plaquetas 273 x10⁹/L (EEM 18). El valor medio de ADE fue 15,5% (EEM 0,4) y en 21 casos (39,6%) se encontró un ADE aumentado (es decir, superior a 15%) (Figura 2).

El valor medio de la LDH sérica fue de 457,8 U/L (EEM 70,7) y de la beta-2 microglobulina 3,9 mg/L (EEM 0,4). En su conjunto, 32 pacientes de nuestro estudio (60,4%) presentaban una LDH elevada (superior a 225 U/L, según los valores de referencia del Laboratorio Central del CHUC) (Figura 2).

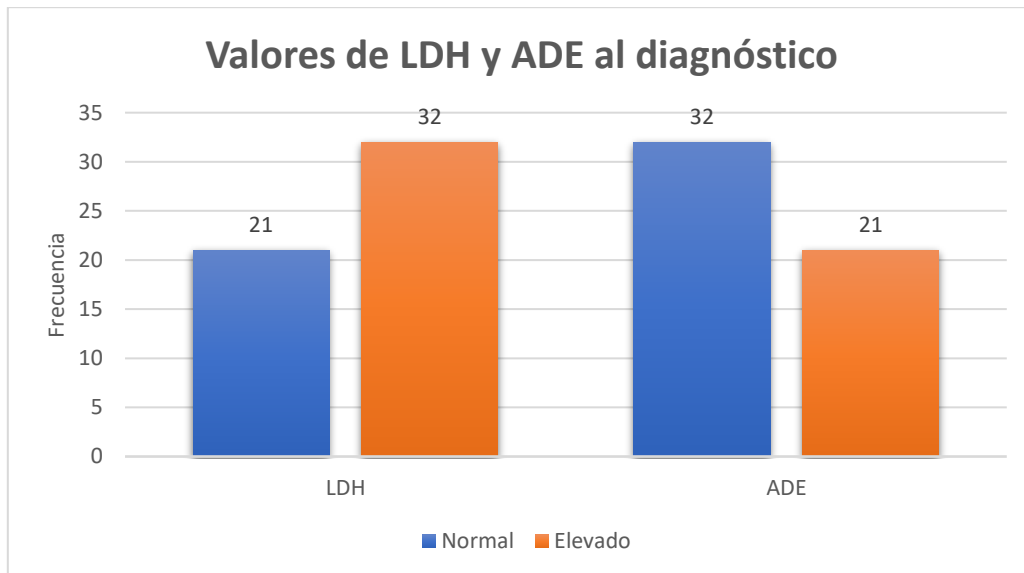


Figura 2. Valores de LDH y ADE al diagnóstico

En función del IPI, los enfermos se dividían en (Figura 3): bajo riesgo 13 pacientes (24,5%), riesgo medio-bajo 11 (20,8%), riesgo medio-alto 17 (32,1%) y alto riesgo 12 (22,6%). Asimismo, 16 individuos presentaban afectación esplénica (30,2%) y el mismo número de pacientes presentaban afectación de medula ósea (30,2%).

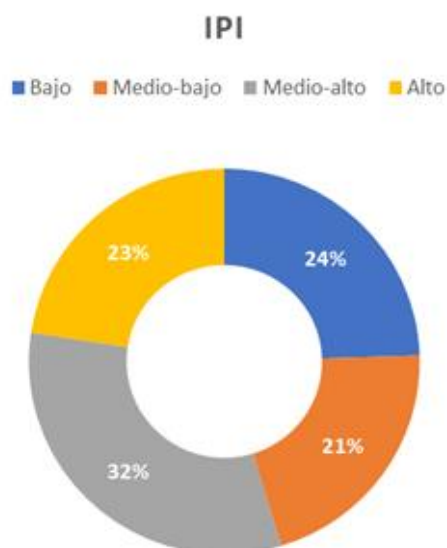


Figura 3. Porcentajes de enfermos correspondientes según índice pronóstico (IPI).

En cuanto al ECOG, 23 pacientes presentaban ECOG menor o igual a 2 (43,4%) y 4 tenían un ECOG mayor o igual a 3 (7,5%). No constaba el ECOG al diagnóstico en 26 casos (49,1%).

2. Respuesta al tratamiento

La respuesta a la primera línea de tratamiento fue como sigue:

- Respuesta completa, 34 pacientes (64,2%)
- Respuesta parcial, 10 (18,9%)
- Enfermedad estable, 2 (3,8%)
- Progresión, 4 (7,5%)
- No valorable (por fallecimiento previo a evaluación), 3 (5,7%)

Un total de 22 pacientes recibió tratamiento de segunda línea (41,5%): 11 de ellos por recaída (20,8%), 7 por respuesta incompleta (13,2%), 2 por progresión (3,8%) y 2 por toxicidad a la primera línea (3,8%). En cuanto a la respuesta a esta segunda línea de tratamiento: 7 pacientes alcanzaron respuesta completa (31,8%), 2 pacientes presentaron respuesta parcial (9,1%), 4 permanecieron con enfermedad estable (18,2%) y 4 progresaron (18,2%).

Finalmente, de los pacientes diagnosticados con LDCGB en el período de tiempo estudiado y que constituyen la casuística analizada, han fallecido 31 (58.5%).

3. Análisis de la supervivencia

3.1 Supervivencia libre de progresión

En cuanto a la SLP, la mediana fue de 49,5 meses. Cuando comparamos los pacientes con ADE normal y ADE elevado en el momento del diagnóstico, observamos que los primeros presentan una mediana de 71,8 meses, mientras que en el segundo grupo la mediana fue de 26,2 meses. En la figura 4, podemos observar que existen diferencias significativas ($p = 0,039$) en las curvas de Kaplan Meier de los pacientes con ADE elevado y ADE normal.

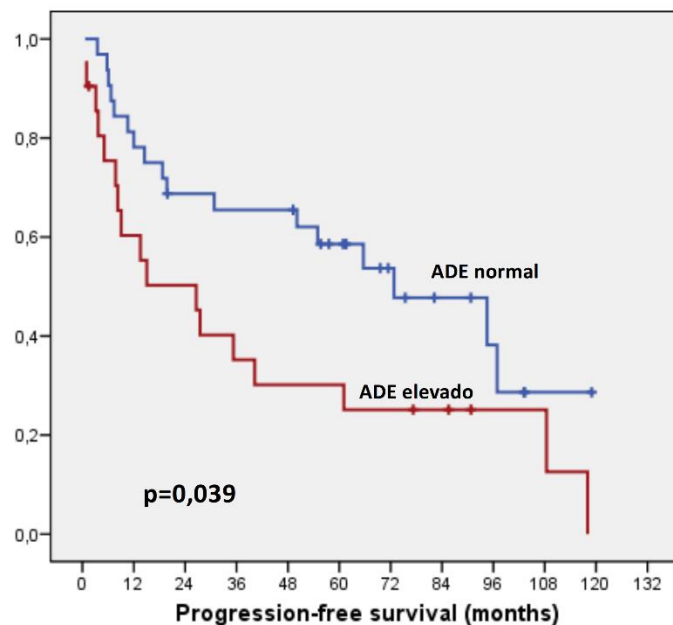


Figura 4. Curva de SLP en función del valor de ADE al diagnóstico

3.2 Supervivencia global

Como referimos con anterioridad, de los 53 pacientes diagnosticados con LDCGB han fallecido 31 pacientes (58.5%), siendo la mediana de supervivencia de 71,8 meses. Cuando comparamos la SG entre pacientes con un ADE normal y pacientes con un ADE elevado, en el primer grupo se observa una mediana de 93,3 meses, mientras que en el segundo grupo la mediana de SG fue de 34,8 meses. En la figura 5, podemos observar que existen diferencias significativas ($p = 0,010$) en las curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes con ADE elevado y ADE normal.

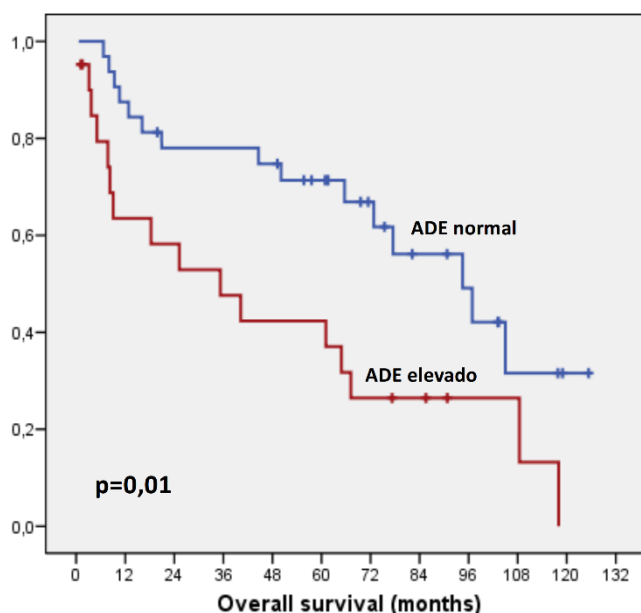


Figura 5. Curva de SG en función del valor de ADE al diagnóstico

3.3 Comparativa entre factores pronósticos

Al analizar diferentes variables como posibles factores pronósticos en nuestra serie, no encontramos diferencias significativas en las curvas de SLP ni SG al comparar:

- La afectación o no de médula ósea
- La presencia o no de síntomas B
- El estadio clínico al diagnóstico
- Tener un ECOG ≤ 2 o ≥ 3

En cuanto a tener o no una LDH elevada al diagnóstico, encontramos diferencias significativas en la SLP, pero no en la SG (Figuras 6A y 6B).

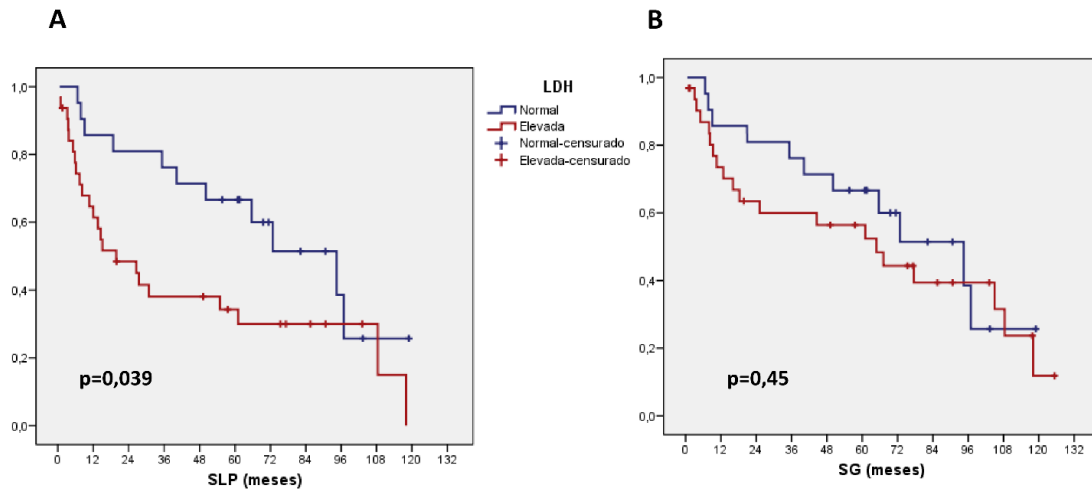


Figura 6. Curva de SLP según la LDH al diagnóstico (A). Curva de SG según la LDH al diagnóstico (B)

Para poder tener un número significativo de casos en cada grupo, analizamos el valor pronóstico del IPI en nuestra muestra comparando los pacientes con IPI de bajo riesgo o intermedio-bajo frente a los pacientes con IPI de alto riesgo o intermedio-alto. Tanto al estudiar la SLP como la SG encontramos que las curvas tienden a separarse, pero la diferencia no es significativa (Figuras 7A y 7B).

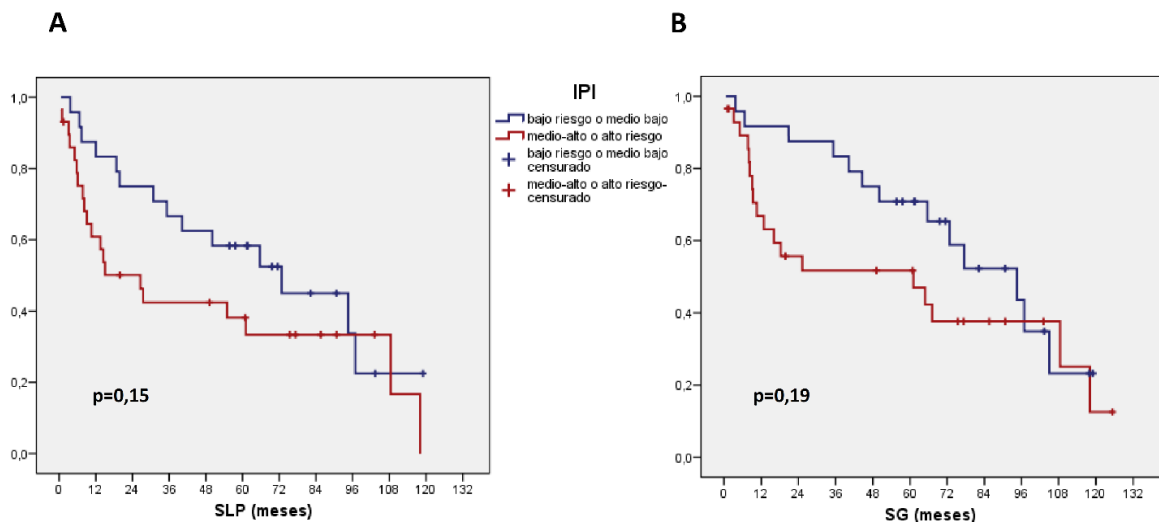


Figura 7. Curva de SLP según el IPI al diagnóstico (A). Curva de SG según el IPI al diagnóstico (B).

La respuesta al tratamiento de primera línea fue un buen predictor de la SLP (como es lógico ya que progresarán antes aquéllos que respondan peor al tratamiento) y también de la SG (figuras 8A y 8B).

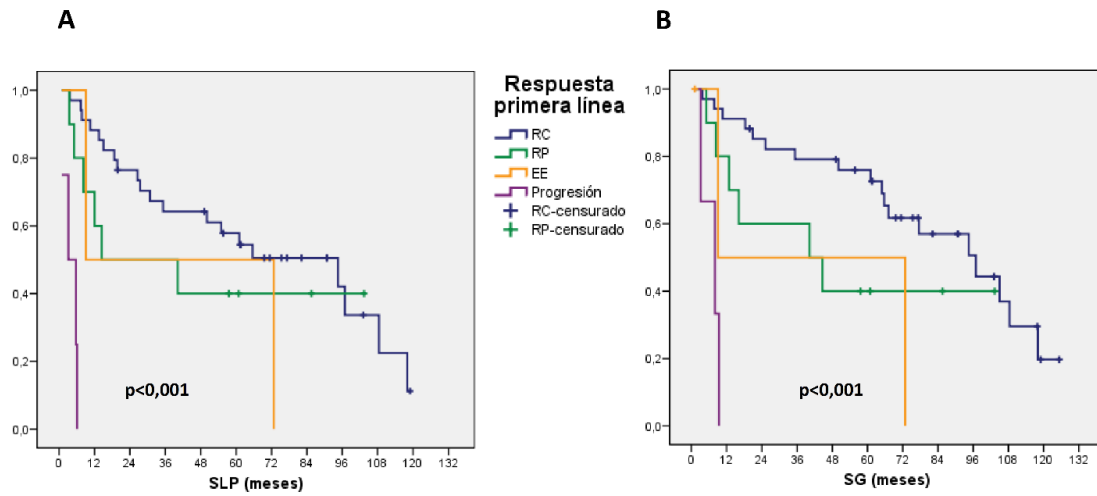


Figura 8. Curva de SLP según la Respuesta a la primera línea de tratamiento (A). Curva de SG según Respuesta a la primera línea de tratamiento (B).

En el análisis multivariante confirmamos que tanto el ADE como la respuesta al tratamiento a la primera línea son factores independientes entre sí, tanto para la SLP como para la SG (Tablas 1 y 2).

<i>SLP</i>	<i>p valor</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>IC 95%</i>
ADE	0,017	0,43	0,21 – 0,89
Respuesta 1ª línea	0,001	2,48	1,60 – 3,83

Tabla 1. Análisis multivariante de SLP

SG	p valor	Hazard ratio	IC 95%
ADE	0,004	0,32	0,15 – 0,69
Respuesta 1ª línea	0,001	2,75	1,41 – 4,72

Tabla 2. Análisis multivariante de SG

Sin embargo, cuando incluimos en el análisis multivariante de la SLP la LDH, vemos que el ADE y la LDH pierden su significación estadística como valor predictivo pronóstico. Ello se debe probablemente a que en nuestra muestra existe una correlación positiva entre los niveles de LDH y los de ADE (coeficiente de correlación 0,327; $p=0,017$).

DISCUSIÓN

El ADE es un parámetro que indica la heterogeneidad del volumen de los hematíes (es decir, el grado de anisocitosis) y es aportado rutinariamente como parte del hemograma. Tradicionalmente se ha utilizado para el diagnóstico diferencial de diferentes tipos de anemia (ferropénicas, megaloblásticas y talasemias) [9]. Sin embargo, en los últimos años se han descubierto nuevas aplicaciones clínicas, sobre todo pronósticas, tanto en enfermedades no neoplásicas como en cáncer, basadas sobre todo en su papel como marcador de actividad inflamatoria sistémica [10-12]. Así, si bien el mecanismo exacto resulta aún desconocido, diversos trabajos han encontrado una asociación significativa entre ADE y otros parámetros que se han utilizado como marcadores inflamatorios, tales como la PCR, la VSG, el fibrinógeno, la interleucina-6, el receptor soluble de la transferrina, los receptores solubles del factor de necrosis tumoral (TNF) y la cifra de leucocitos/neutrófilos en sangre [7,11].

En diversas enfermedades no neoplásicas, se ha visto que el ADE puede ser un marcador pronóstico especialmente útil. Así, por poner algún ejemplo, en patología cardiológica como en la insuficiencia cardíaca, el infarto isquémico en diabéticos y la fibrilación auricular, y en las enfermedades tromboembólicas y en el ictus isquémico, asociado en todos estos casos a una peor evolución de la enfermedad [1,3,5,13-15]. También en enfermedades infecciosas, como, por ejemplo, las neumonías adquiridas en la comunidad [16] y en la infección por covid19, responsable de la pandemia actual [17].

En base a su papel en la carcinogénesis y progresión tumoral, diversos estudios y metaanálisis demuestran que el ADE es un factor predictor potente de evolución en pacientes oncológicos, incluidos, entre otros, cáncer de mama, estómago, vejiga, próstata, pulmón y esófago [2,5,6,8,18]. Del mismo modo, en enfermos oncohematológicos ha sido objeto de diversos trabajos que demuestran que puede ser también de utilidad en el pronóstico de varias entidades [8]. Por poner algunos ejemplos, en el linfoma del manto [19], la leucemia mieloide crónica [20], el linfoma T/NK extranodal [6], la leucemia/linfoma T del adulto [21] y el linfoma de Hodgkin [22]. Algunos autores también han relacionado un valor de ADE elevado con la presencia de afectación medular en pacientes con linfomas, demostrada mediante biopsia de médula ósea [23].

Centrándonos en los linfomas, el papel de la inflamación en su desarrollo ha sido investigado profusamente. En el LDCGB, su crecimiento e invasión neoplásicos dependen de múltiples interacciones entre el propio tumor y células no neoplásicas, y a su vez de interacciones con el medio ambiente estromal circundante [24].

Tres son los estudios principales que han analizado una eventual correlación entre ADE y pronóstico en este subtipo de linfomas [1-3]. Cuando los comparamos con nuestro trabajo, comprobamos que, aunque con un número inferior de pacientes (n=53 frente a 81, 121 y 161 respectivamente), llegamos a resultados muy parecidos. Por un lado, la edad media situada entre la sexta y la séptima década de la vida coincide con lo publicado en dichos estudios, e igualmente la distribución por sexos fue parecida, con un ligero predominio de varones, en torno al 50-55%, en 3 de los 4 trabajos. El porcentaje de nuestros enfermos con una LDH elevada al diagnóstico fue del 60,4%, y del 37,9%, 45,7% y 58% en los otros tres. Los síntomas B estuvieron presentes en un 47,2% de nuestra serie al diagnóstico, frente a un 16,8%, 54,3% y 59% en las restantes.

En nuestra serie, la distribución de pacientes por estadios de Ann Arbor difirió algo respecto a las otras series, con un 20,8% en estadios I-II y 79,2% en estadios III-IV, frente a un 35,8-59% para estadios I-II y 41-64,2% para III-IV en los trabajos publicados. Por lo que al IPI se refiere, un 45,3% de nuestros pacientes se encontraban en riesgo bajo o intermedio-bajo y un 54,7% en riesgo intermedio-alto o alto, mientras que en los estudios comparados estos porcentajes oscilaron entre 56,8-58% para riesgos bajo o intermedio-bajo y 42-43,2% para intermedio-alto o alto. Es decir, teniendo en cuenta estadio clínico e IPI, un mayor porcentaje de nuestros casos se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad y un mayor porcentaje también presentaban peor pronóstico *a priori*.

Por lo que se refiere al valor de ADE tomado como punto de corte entre normal y elevado, la diferencia no fue destacable entre los cuatro trabajos. Mientras que en nuestro estudio se estableció el punto de corte según los valores de referencia del CHUC, considerándolo normal de 11-15% y elevado por encima del 15% al igual que otro de los trabajos, en los otros dos el punto de corte estuvo en 14,1% y 14,6%. No obstante, y a pesar de la diferencia en el tamaño muestral, este hecho no repercutió en el porcentaje de pacientes con ADE elevado, pues en nuestro estudio fue del 39,6% y en los restantes osciló del 31% al 39%.

El LDCGB es quimiosensible en un 60-70% y la tasa de recaídas se sitúa alrededor del 15-20% [4], datos que son concordantes con los de nuestra muestra, donde encontramos un 64,2% de remisiones completas tras la primera línea de tratamiento y un 20,8% de recaídas.

De los trabajos publicados mencionados anteriormente, en el estudio croata, un ADE elevado se correlacionó con un estadio elevado de Ann-Arbor, una pobre respuesta al tratamiento y una mayor frecuencia de síntomas B [3]. En el trabajo chino, un ADE elevado también se asoció a mayor frecuencia de síntomas B, y además un IPI mayor y mayor afectación extranodal [2]. En el estudio peruano/norteamericano, un ADE elevado guardó estrecha relación con una peor respuesta al tratamiento [1]. Finalmente, en los tres trabajos, además, un ADE elevado se correlacionó con unas SG y SLP significativamente menores, es decir, con un evidente peor pronóstico. Por último, a diferencia de los mencionados estudios previos, nosotros encontramos correlación entre los niveles de LDH y el valor de ADE, probablemente porque la elevación de ambos coincide en los pacientes de mal pronóstico.

La tasa de mortalidad de nuestros 53 pacientes fue del 58,5%, pero este dato no lo podemos comparar con los aportados por la bibliografía porque los periodos de tiempo de estudio y seguimiento analizados son diferentes. Sin embargo, sí podemos establecer comparaciones en términos de SG entre los pacientes con un ADE normal frente a aquéllos que presentaron ADE elevado, y en los 4 estudios se encontró que la diferencia de SG entre ambos grupos de pacientes fue estadísticamente significativa, con peores supervivencias en los enfermos con ADE elevado al diagnóstico. Y los mismos resultados encontramos cuando analizamos la SLP, es decir, una SLP significativamente más baja se dio en los enfermos con ADE elevado.

Esta asociación de un ADE elevado con SG y SLP peores justificaría por sí misma la inclusión de este parámetro de serie roja en sistemas de puntuación pronósticos (*prognosis scores*) en el LDCGB. Y, de hecho, al mismo tiempo en que llevamos a cabo la recogida de datos de este TFG, se publicó un artículo en una de las más prestigiosas revistas hematológicas, liderado además por autores españoles (grupo GELTAMO), en el que el ADE se incluía en un sistema de puntuación pronóstico que demostraba su validez

en una cohorte retrospectiva de 992 pacientes tratados con la terapia estándar, R-CHOP [25].

Como ya dijimos anteriormente, el IPI constituye el *score* pronóstico más utilizado en los linfomas no Hodgkin, si bien no identifica correctamente una población de alto riesgo en el caso de los LDCGB. En el análisis multivariante del trabajo de Bento y cols., siete factores se relacionaron de forma independiente con la SLP: edad, ECOG, estadio clínico, presencia de masa *bulky*, beta 2 microglobulina, ADE y ratio linfocitos/monocitos absolutos. Con ellos se creó un nuevo *score* pronóstico que logró discriminar entre pacientes con LDCGB y muy alto riesgo, con SG y SLP a los cinco años del 24% y 19% respectivamente, frente a un 59% y 45% obtenidas a partir del IPI revisado (R-IPI).

En definitiva, en el presente trabajo realizado en nuestro medio, y en consonancia con otros trabajos similares publicados recientemente, se demuestra cómo un parámetro de laboratorio tan fácilmente medible y tan barato como es el ADE puede ayudar a establecer una mejor aproximación pronóstica en pacientes con LDCGB tratados con quimioterapia estándar, y apoya su inclusión en nuevos *scores* pronósticos, para así mejorar los resultados del clásico IPI.

CONCLUSIONES

1. En nuestra serie, los pacientes con LDCGB que al diagnóstico tienen un valor de ADE elevado, presentan una SLP y una SG significativamente inferiores a aquéllos con un valor de ADE normal.
2. El ADE es un factor pronóstico independiente de la respuesta al tratamiento de primera línea, el cual también fue un buen predictor de SLP y SG.
3. Una LDH elevada al diagnóstico se relacionó con una menor SLP, pero, a diferencia del ADE, no con una menor SG. Encontramos una correlación positiva entre los niveles séricos de LDH y los valores de ADE.
4. En nuestro estudio, el IPI demostró una menor capacidad predictiva pronóstica que el ADE, no habiendo encontrado diferencias en SLP y SG.
5. Nuestros resultados avalan el valor pronóstico del ADE, un parámetro analítico de fácil obtención y muy bajo coste, en el LDCGB, y su inclusión en nuevos *scores* pronósticos para esta enfermedad.

¿QUÉ HE APRENDIDO DEL TFG?

Durante el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado, hemos adquirido las competencias básicas para poder aplicar el método científico en la investigación médica. Es de destacar el aprendizaje que hemos obtenido en cuanto al trabajo en equipo, tanto entre nosotros como con nuestros tutores. Además, le hemos dado la importancia suficiente a realizar una búsqueda bibliográfica de calidad, pues es un pilar fundamental para comenzar cualquier estudio de estas características.

Así mismo, hemos adquirido la capacidad de manejo del programa informático del CHUC (SAP), así como de otros programas como el SPSS o Excel. También hemos llevado a cabo una minuciosa recogida de datos y hemos podido poner en práctica lo aprendido en bioestadística e investigación durante la carrera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beltran BE, Paredes S, Castro D, Cotrina E, Sotomayor EM, Castillo JJ. High red cell distribution width is an adverse predictive and prognostic factor in patients with diffuse large B-Cell lymphoma treated with chemoimmunotherapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2019; 19: e5517.
2. Zhou S, Fang F, Chen H, Zhang W, Chen Y, Shi Y et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncotarget* 2017; 8: 40724-40731.
3. Periša V, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Knezović A, Periša I, Barbić J. Red blood cell distribution width as a simple negative prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Croat Med J* 2015; 56: 334-43.
4. Fernández-Rañada JM. Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB): la curación como objetivo. *Anales RANM* 2020; 131: 27-34.
5. Riedl J, Posch F, Königsbrüggel O, Lötsch F, Reitter EM, Eigenbauer E et al. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. *Plos One* 2014; 9: e111440.
6. Luo H, Quan X, Song XY, Zhang L, Yin Y, He Q et al. Red blood cell distribution width as a predictor of survival in nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Oncotarget* 2017; 8: 92522-92535.
7. Hu L, Li M, Ding Y, Pu L, Liu J, Xie J et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 16027-16035.
8. Ai L, Mu S, Hu Y. Prognostic role of RDW in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 61.
9. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1011-1023.
10. Förhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. Red celldistribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *American Heart Journal* 2009; 158: 659–666.

11. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2009; 133: 628–632.
12. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; 52: 86-105.
13. Mohindra R, Mishra U, Mathew R, Negi NS. Red cell distribution width (RDW) index as a predictor of severity of acute ischemic stroke: a correlation study. *Adv J Emerg Med* 2019; 4: e24.
14. Yamada S, Yoshihisa A, Kaneshiro T, Amami K, Hijioka N, Oikawa M, et al. The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure. *J Arrhythm* 2020; 36: 1076-1082.
15. Xiang L, Zhang M, Wu H, Xie D. The expression and prognostic value of ischemia modified albumin (IMA), red blood cell distribution width (RDW), and lipoprotein (LP) in patients with diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. *Ann Palliat Med* 2021; apm-21-425: en prensa.
16. Melchio R, Giamello JD, Testa E, Ruiz-Iturriaga LA, Falcetta A, Serraino C, et al. RDW-based clinical score to predict long-term survival in community-acquired pneumonia: a European derivation and validation study. *Int Emerg Med* 2021; 11: 1-11.
17. Lorente L, Martín M, Argueso, M, Solé-Violán J, Pérez A, Marcos JA, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021; en prensa.
18. Wang PF, Song SY, Guo H, Wang TJ, Liu N, Yan CX. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: a meta-analysis of 49 studies. *Journal of Cancer* 2019; 10: 4305-4317.
19. Miao Y, Zhou XH, Guo JJ, Sun Q, Shi K, Wu JZ et al. Association of red blood cell distribution width and outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer Medicine* 2019; 8: 2751–2758.
20. Mao XL, Xi YM, Li ZJ, Jia MF, Wang LN, Zhao L, et al. Higher red blood cell distribution width at diagnose is a simple negative prognostic factor in chronic

- phase-chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24003.
21. Obama K, Tabuchi T, Inoue H. Prognostic impact of red cell distribution width in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia Res* 2020; 99: 109474.
 22. Herraes I, Bento L, Del Campo R, Sas A, Ramos R, Ibarra J, et al. Prognostic role of the red blood cell distribution width (RDW) in Hodgkin lymphoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 3262.
 23. Nishimura K, Ota R, Mikajiri Y, Takahashi K, Sugishima S, Eto T. Useful laboratory markers for the diagnosis of bone marrow involvement by malignant lymphoma. *Int J Lab Hematol* 2018; 40: 34-40.
 24. Mbeunkui F, Johann DJ. Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2009; 63: 571-582.
 25. Bento L, Díaz-López A, Barranco G, Martín-Moreno AM, Baile M, Martín A, et al. New prognosis score including absolute lymphocyte/monocyte ratio, red blood cell distribution width and beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: Spanish Lymphoma Group Experience (GELTAMO). *Br J Haematol* 2020; 188: 888-897.

ANEXOS:

Abstract y comunicación aceptada del 16th International Congress on Malignant Lymphoma, a celebrar en Lugano (Suiza) del 18 al 22 de junio de 2021

Prognostic value of red cell distribution width at diagnosis (RDW) in diffuse large B-cell lymphoma

Raya JM, López-García PM, Reyes CD, Bonis C, Rodríguez-Salazar MJ, González-González BJ, Hernández-García MT, Lakhwani S

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) constitutes approximately 30% of adult non-Hodgkin lymphomas in developed countries, and even a higher percentage in developing countries. R-CHOP is the standard chemotherapy regimen and 5-year overall survival ranges from 60 to 70%. Main prognosis factors associated with outcome are gathered into the International Prognosis Index (IPI) but in the last years some other factors have been investigated in order to discriminate high-risk subgroups of patients. The red cell distribution width (RDW) has been studied as a possible prognostic factor in other malignancies. Our aim was to analyze if elevated RDW may help to differentiate patients affected by DLBCL with a worse overall survival.

We studied 53 patients (male 51%, mean age 66 years, range 18-91) with a diagnosis of DLBCL treated in our institution between 2010 and 2015. At diagnosis, hematological parameters mean values were as follows: hemoglobin 118 g/L (range 77-167), leukocytes $8,1 \times 10^9/L$ (2,7-19,1) and platelets $273 \times 10^9/L$ (23-921). RDW was elevated in 21 patients (39,6%). Lactate dehydrogenase was high in 32 cases (60,4%) and beta2-microglobulin mean value was 3,9 mg/L (1,1-14,2). Splenic infiltration was observed in 16 cases (30,2%), while bone marrow infiltration was detected also in 16 patients (30,2%) and B symptoms were present in 52,8%. Distributed according to Ann Arbor, 3 patients (5,7%) were in stage 1, 8 in stage 2 (15,1%), 14 in stage 3 (26,4%) y 28 in stage 4 (52,8%). IPI score classified 13 cases (24,5%) as low-risk, 11 (20,8%) low-intermediate, 17 (32,1%) high-intermediate, and 12 (22,6%) high-risk. After treatment, complete remission was achieved in 64,2% of patients and partial remission in 18,9%, and a first relapse was observed in 20,8%. Exitus has occurred in 31 cases (58,5%). Patients with a high RDW value (>15%) at diagnosis showed a worse overall survival ($p=0,01$) and a worse progression-free survival ($p=0,039$) (see graphics below), when compared with those with a normal RDW.

Although further studies with a higher number of patients are needed to confirm this findings, our results show that RDW at diagnosis may constitute a simple, cheap and affordable prognostic factor in DLBCL. What exactly RDW reflects in this disease (as well as in other entities where its prognostic importance has been demonstrated), from a pathophysiological point of view, requires a more in-depth investigation.



Your submitted abstract

TITLE: Prognostic value of red cell distribution width at diagnosis (RDW) in diffuse large B-cell lymphoma.

Abstract Book Nr. 338
is accepted for publication in the 16-ICML ABSTRACT BOOK,
supplement to "Hematological Oncology"