

R-CODOX-M/IVAC

El Argumento en Contra de Elegir **DA-EPOCH-R** en el Linfoma de Burkitt

Alan Skarbnik, MD

Director, Programa de Linfoma y LLC, Novant Health Cancer Institute

Debate: R-CODOX-M/IVAC vs. DA-EPOCH-R en Linfoma de Burkitt de Alto Riesgo

MYC+

100% proliferación

"Cuando el enemigo se duplica cada 24 horas, la terapia debe golpear con más fuerza."

CASO CLÍNICO: PLANTEAMIENTO DEL ESCENARIO

PRESENTACIÓN

- ▶ Hombre de 48 años, VIH negativo
- ▶ Historia de 1 mes: dolor abdominal, distensión y sudoración nocturna
- ▶ Hgb 11.8, GB 8,000, Pla_q 330,000
- ▶ LDH 680 U/mL (LSN 220 — >3× elevada)
- ▶ PET-CT: masa abdominal grande + adenopatías cervicales
- ▶ Patología: linfoma de Burkitt, t(8;14), Ki-67 ~100%
- ▶ Biopsia de médula ósea: **NEGATIVO**
- ▶ Citología de LCR: **NEGATIVO**

DIAGNÓSTICO

Linfoma de Burkitt Estadio III

*Enfermedad multisitio, LDH marcadamente elevada
MO/SNC negativos*

CLASIFICACIÓN DE RIESGO

ALTO RIESGO

LDH >3× LSN (Estadio III, multisitio)
→ Categoría 1 NCCN: R-CODOX-M/IVAC

La pregunta ante nosotros: ¿Qué régimen ofrece a este paciente la mejor oportunidad de curación?

AGENDA DE HOY

01

Biología del Linfoma de Burkitt

Por qué MYC lo hace singularmente peligroso

02

R-CODOX-M/IVAC: Los Orígenes

Desde Stanford-Lacaos hasta la era moderna

03

La Ciencia Detrás del Régimen

Fundamento mecanístico para la intensidad

04

Datos de Eficacia y Toxicidad

Lo que la evidencia realmente muestra

05

¿Por Qué No DA-EPOCH-R?

El argumento para elegir la mejor opción

LINFOMA DE BURKITT: UNA TORMENTA BIOLÓGICA

Translocación MYC

t(8;14), t(2;8) o t(8;22) — desregula el oncogén MYC en el 100% de los casos

Ki-67 ~100%

Índice de proliferación casi universal; prácticamente cada célula se divide activamente

Tiempo de Duplicación: 24-48 h

La neoplasia humana de división más rápida — el volumen tumoral puede duplicarse en días

BCL2 negativo

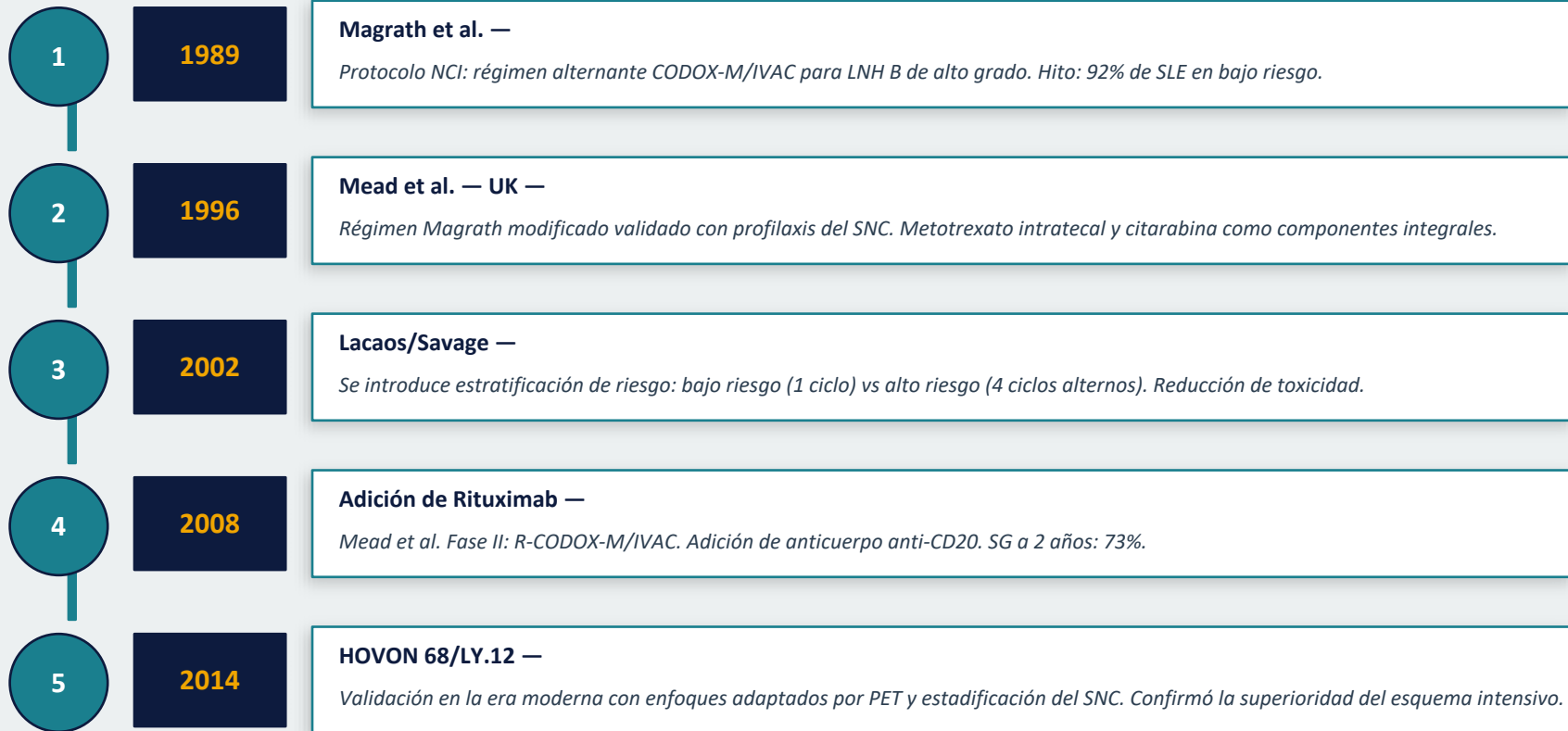
Las células dependen de MYC para sobrevivir, NO de proteínas antiapoptóticas — ¡explotable!

POR QUÉ MYC ES TAN PELIGROSO

- ▶ ↑ Transcripción de genes proliferativos
- ▶ ↑ Biogénesis ribosomal
- ▶ ↑ Capacidad de síntesis proteica
- ▶ Reprogramación metabólica (Warburg)
- ▶ Sensibiliza las células a la apoptosis (cuando se privan de factores de crecimiento)
- ▶ Genera estrés replicativo → vulnerabilidad a agentes de fase S

Esta biología EXIGE una terapia intensiva, con penetración al SNC y dirigida al ciclo celular — no una escalada de dosis gradual.

R-CODOX-M/IVAC: DESARROLLO HISTÓRICO



Tres décadas de refinamiento iterativo — construido sobre evidencia, no extrapolación.

COMPONENTES DEL RÉGIMEN: DISEÑO BASADO EN BIOLOGÍA

CICLO A: R-CODOX-M

Rituximab

Diana CD20, complemento y ADCC

Ciclofosfamida

Agente alquilante; entrecruzamiento del ADN

Doxorrubicina

Inhibición de topoisomerasa II; intercalación

Vincristina

Arresto mitótico; se une a la tubulina

MTX en altas dosis (3.5 g/m²)

Penetración al SNC + antiproliferativo

Citarabina + MTX intratecal

Profilaxis directa del SNC

CICLO B: R-IVAC

Rituximab

Depleción CD20 repetida

Ifosfamida

Alquilante; sin resistencia cruzada con Ciclofosfamida

Etopósido (VP-16)

Topoisomerasa II; arresto en fase S/G2

Ara-C en altas dosis (2 g/m²)

Citotoxicidad en fase S; penetración al SNC

Metotrexato intratecal

Profilaxis continua del SNC

Soporte con G-CSF

Permite mantener la intensidad de dosis

VS

FUNDAMENTO BIOLÓGICO PARA LA INTENSIDAD

A

Alternancia Sin Resistencia Cruzada

CODOX-M e IVAC utilizan clases de fármacos mecanísticamente distintas. La alternancia previene la aparición de clones resistentes — crítico dada la cinética explosiva del Burkitt.

B

Penetración al Santuario del SNC

HD-MTX (3.5 g/m²) y HD-AraC (2 g/m²) alcanzan niveles terapéuticos en LCR. La afectación del SNC ocurre en ~15% al diagnóstico; la infiltración subclínica probablemente es mayor. La quimioterapia IT refuerza la cobertura.

C

Explotación del Ciclo Celular

Ki-67 ~100% = células continuamente en fase S. HD-AraC y etopósido son máximamente efectivos en fase S/G2. El Burkitt crea su propia vulnerabilidad — la aprovechamos.

D

La Densidad de Dosis Se Ajusta a la Cinética Tumoral

El ciclo de 21 días evita el recrecimiento tumoral entre ciclos. Con duplicación en 24 h, una pausa de 3 semanas a dosis subterapéuticas = ventana de recrecimiento tumoral. R-CODOX-M/IVAC cierra esta brecha.

RESULTADOS DE EFICACIA: LOS NÚMEROS HABLAN

77%

SG a 3 años

*Evens et al. 2021
Cohorte real de 641 pacientes*

71%

SLP a 3 años

*R-CODOX-M/IVAC
vs 62% DA-EPOCH-R*

~90%

TRC

*Tasa de respuesta completa
en distintos ensayos*

≤5%

Recaída en SNC

*Con HD-MTX + IT
profilaxis*

HOVON/SAKK: DISEÑO DEL ESTUDIO

⚠ ENSAYO CERRADO PREMATURAMENTE: Acumulación lenta (n=84 de 250 planeados). Estudio sin potencia estadística suficiente — los resultados son exploratorios.

| | | |
|------------------|--|--|
| Diseño | Fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado | RAMA A — R-CODOX-M/IVAC n = 43 pacientes elegibles 2 ciclos alternantes (R-CODOX-M + R-IVAC)(4 ciclos totales) HD-MTX 3 g/m ² HD-AraC 2 g/m ² Profilaxis IT: Ara-C 70 mg × 4 MTX 15 mg × 4 <i>Hospitalización obligatoria</i> |
| Centros | 26 centros — Países Bajos, Bélgica, Suiza | |
| Pacientes | Adultos 18–75 años, LB alto riesgo*, SIN afectación del SNC | |
| Periodo | Agosto 2014 – Septiembre 2021 (cerrado prematuramente Nov 2021) | |
| | | RAMA B — DA-EPOCH-R n = 41 pacientes elegibles • 6 ciclos • Sin HD-MTX ni HD-AraC Administración ambulatoria permitida |

*Alto riesgo según Mead et al. (LDH elevada, ECOG ≥2, Estadio III-IV, masa ≥10 cm). CNS+ excluidos: DA-EPOCH-R carece de penetración al SNC.

HOVON/SAKK: RESULTADOS CLAVE

⚠️ **Potencia insuficiente:** El estudio cerró con 84/250 pacientes planificados. Los resultados son exploratorios. Poder condicional para superioridad de DA-EPOCH-R: solo 20%.

76%

SLP a 2 años

R-CODOX-M/IVAC

70%

SLP a 2 años

DA-EPOCH-R

76%

SG a 2 años

R-CODOX-M/IVAC

75%

SG a 2 años

DA-EPOCH-R

HR para SLP (ajustado): 1,42 (IC 95%: 0,63–3,18) | $p = 0,40$ → **Tendencia numérica a favor de R-CODOX-M/IVAC (no significativa — estudio sin potencia suficiente)**

EFICACIA — HALLAZGOS CLAVE

- ▶ SLP a 2 años: 76% R-CODOX-M/IVAC vs 70% DA-EPOCH-R
- ▶ SG a 2 años: 76% vs 75% (HR 1,21; $p = 0,65$) — sin diferencia significativa
- ▶ Respuesta metabólica completa: 65% (R-CODOX-M/IVAC) vs 66% (DA-EPOCH-R)
- ▶ Sin recaídas en SNC en NINGÚN grupo (ambos recibieron profilaxis IT)

TOXICIDAD Y COSTO

- ▶ Infecciones G3-5: 56% R-CODOX-M/IVAC vs 34% DA-EPOCH-R ($p = 0,05$)
- ▶ Transfusiones (GR): mediana 5 vs 1 ($p < 0,0001$)
- ▶ Hospitalización: mediana 43 vs 28 noches ($p < 0,0001$)
- ▶ Costo total: €78.000 R-CODOX-M/IVAC vs €48.000 DA-EPOCH-R

ZHU ET AL. 2018 — DISEÑO DEL ESTUDIO (CODOX-M/IVAC ± RITUXIMAB)

| | |
|------------------|---|
| Diseño | Análisis poblacional retrospectivo — British Columbia, Canadá |
| Período | 15 años de seguimiento (cohorte provincial completa) |
| Pacientes | 81 adultos con LB — incluyendo 8 con afectación de SNC y 18 con LB asociado a VIH |
| Régimen | CODOX-M/IVAC ± rituximab (MTX sistémico de alta dosis + MTX intratecal) |
| Rituximab | Incorporado en la mayoría de pacientes (análisis pre y post era rituximab) |

RESULTADOS PRINCIPALES A 5 AÑOS

75%

SLP a 5 años

Población total (n=81)

77%

SG a 5 años

Población total (n=81)

86%

SLP a 5 años

Protocolo completo (n=38)

92%

SG a 5 años

Protocolo completo (n=38)

✓ **Sin muertes relacionadas al tratamiento (TRM = 0%)**
Resultados comparables a los ensayos clínicos prospectivos

Contexto: Primera gran serie poblacional de CODOX-M/IVAC en mundo real — sirvió como referencia para comparar con DA-EPOCH-R

ZHU ET AL. 2018 — RESULTADOS CLAVE DE CODOX-M/IVAC ± RITUXIMAB

75%

SLP a 5 años

Total (n=81)

77%

SG a 5 años

Total (n=81)

82%

SLP a 5 años

Menores de 60 años

86%

SG a 5 años

Menores de 60 años

Edad <60 años — SLP: **HR 3,36 (p=0,018)** | SG: **HR 4,03 (p=0,012)** | HD-MTX sistémico — SG multivariado: **HR 0,28 (p=0,025)**

Análisis multivariado: edad <60 y uso de HD-MTX sistémico son los predictores independientes más potentes de supervivencia

HALLAZGOS CLAVE DE EFICACIA

- ▶ Protocolo completo (n=38): SLP 86% / SG 92% (p<0,05)
- ▶ Incluidos pacientes de alto riesgo: 8 con SNC+ y 18 VIH+
- ▶ **Transplante autólogo** en primera RC: sin impacto en SLP ni SG
- ▶ *Resultados comparables a ensayos clínicos prospectivos*

POR QUÉ CODOX-M/IVAC FUNCIONA EN SNC+

- ▶ HD-MTX sistémico 3,3 g/m² — penetración real del SNC
- ▶ MTX intratecal incluido en IVAC — doble cobertura SNC
- ▶ HD-AraC incluida en IVAC — citarabina alta dosis SNC
- ▶ **TRM = 0% a pesar de incluir pacientes VIH+ y SNC+**

ZHU ET AL. 2018 — RELEVANCIA CLÍNICA Y CONCLUSIONES

| SUBGRUPO | SLP 5 años | SG 5 años |
|----------------------------------|------------------|------------------|
| Población total (n=81) | 75% (IC: 63–83%) | 77% (IC: 66–85%) |
| Protocolo completo (n=38) | 86% (p=0,04) | 92% (p=0,008) |
| Menores de 60 años | 82% (p=0,005) | 86% (p=0,002) |
| Mayores de 60 años | < 82% | < 86% |
| Incluye SNC+ (n=8) y VIH+ (n=18) | Incluidos | TRM = 0% |

ARGUMENTOS CLAVE PARA EL DEBATE

- ▶ SLP y SG a 5 años reales equivalentes a ensayos clínicos
- ▶ TRM = 0% a pesar de alto riesgo (SNC+, VIH+)
- ▶ HD-MTX sistémico es predictor independiente de SG (HR 0,28)
- ▶ Pacientes que completan el protocolo: SG 92%

LIMITACIONES A RECONOCER

- ▶ Estudio retrospectivo unicéntrico (n=81)
- ▶ Sin comparador aleatorizado (no RCT)
- ▶ Sesgo de selección inherente al diseño observacional

CONCLUSIÓN — ZHU ET AL. 2018

CODOX-M/IVAC ± rituximab logra excelentes resultados en el mundo real, **comparables a los ensayos prospectivos, con TRM = 0%**. La incorporación de HD-MTX sistémico es un predictor independiente de supervivencia (HR 0,28). Esta serie establece el estándar de referencia para CODOX-M/IVAC en LB de adultos.

EVENS ET AL. 2021 — DISEÑO DEL ESTUDIO (30 CENTROS EE.UU.)

| | |
|-----------------------|--|
| Diseño | Retrospectivo multicéntrico — 30 centros oncológicos EE.UU. (académicos + comunitarios) |
| Período | 2009–2018 (era rituximab moderna) |
| Pacientes | 641 adultos con LB no tratado previamente (≥18 años) Mediana de edad 47 años; 76% hombres; 22% VIH+ |
| Estadio III/IV | 78% estadio avanzado • MO+: 35% • SNC+: 19% |
| Regímenes | CODOX-M/IVAC 30% (n=194) Hyper-CVAD 30% (n=195) DA-EPOCH-R 28% (n=181) |

REGÍMENES (N=641)

30% CODOX-M/IVAC
n=194

30% Hyper-CVAD/MA
n=195

28% DA-EPOCH-R
n=181

Rituximab en primera línea: 90% de pacientes
Seguimiento mediano: 45 meses

Contexto: La serie más grande publicada de LB en adultos en el mundo real — 641 pacientes en la era moderna de rituximab

EVENS ET AL. 2021 — RESULTADOS POR RÉGIMEN Y SUPERVIVENCIA

64%

SLP a 3 años

Todos (n=641)

71%

SLP a 3 años

CODOX-M/IVAC

67%

SLP a 3 años

Hyper-CVAD/MA

62%

SLP a 3 años

DA-EPOCH-R

SG a 3 años: CODOX-M/IVAC **77%** vs DA-EPOCH-R **69%** vs Hyper-CVAD **70%**

p estratificado = 0,39 (sin diferencia significativa al estratificar por factores de riesgo) — sin embargo, CODOX-M/IVAC numéricamente superior en todos los grupos

HALLAZGOS CLAVE DE EFICACIA

- ▶ CODOX-M/IVAC: SLP 71% / SG 77% — numéricamente superior
- ▶ TRC: 80% CODOX-M/IVAC vs 71% DA-EPOCH-R (sin diferencia significativa)
- ▶ Rituximab: SLP 67% vs 38% sin rituximab ($p < 0,001$)
- ▶ Centro académico vs comunitario: SLP 67% vs 46% ($p = 0,006$)

TOXICIDAD Y MORTALIDAD RELACIONADA AL TTO (TRM)

- ▶ TRM global: 10% (n=61) — sepsis 51%, hemorragia GI 15%
- ▶ Hyper-CVAD/MA: TRM 11% | CODOX-M/IVAC: 5% | DA-EPOCH-R: 8%
- ▶ Pacientes ≥ 60 años: TRM 13–17% con TODOS los regímenes
- ▶ **DA-EPOCH-R no reduce TRM en ancianos vs CODOX-M/IVAC**

EVENS ET AL. 2021 — FACTORES PRONÓSTICOS Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

| FACTOR (Multivariado) | HR SLP (IC 95%) | HR SG (IC 95%) |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Edad ≥40 años | 1,70 (1,24–2,37)* | 2,02 (1,38–2,92)* |
| ECOG PS 2–4 | 1,60 (1,13–2,20)* | 1,80 (1,24–2,52)* |
| LDH >3×LSN | 1,83 (1,33–2,46)* | 1,67 (1,20–2,26)* |
| Afectación del SNC | 1,52 (1,06–2,08)* | 1,63 (1,13–2,30)* |
| Rituximab (protector) | SLP: 67% vs 38% | SG: 72% vs 44% |

* $p < 0,05$ en análisis multivariado por bootstrap (1000 réplicas). Todos los factores validados internamente.

ÍNDICE PRONÓSTICO BL (BL-IPi)

0 factores (19%)

SLP 91%

SG 95%

3 años →

1 factor (35%)

SLP 73%

SG 77%

3 años →

2–4 factores (46%)

SLP 50%

SG 56%

3 años →

SNC+ (19% pacientes): HR SLP 1,52 / HR SG 1,63

Subgrupo de alto riesgo independiente — factor pronóstico por sí solo

CONCLUSIÓN — EVENS ET AL. 2021

En la serie más grande de LB en adultos, CODOX-M/IVAC mostró la SLP y SG numéricamente más altas. Los 4 factores pronósticos identificados (edad ≥40, ECOG ≥2, LDH >3×, SNC+) estratifican el riesgo con SLP desde 91% hasta 50%. **La afectación del SNC es un factor adverso independiente y requiere regímenes con penetración real al SNC como CODOX-M/IVAC.**

DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO: RAJENDRA ET AL., 2025

| | |
|------------------------|---|
| Tipo de estudio | Retrospectivo multicéntrico 8 centros del Consorcio de Cáncer Hematológico (HCC), India |
| Período | Enero 2012 – Diciembre 2019 |
| Pacientes | 265 adultos con Linfoma/Leucemia de Burkitt (LB/L) (14–101 años; mediana 38 años; 75% hombres) |
| Estadio III/IV | 66.4% (n=176) • BM positivo: 25.8% • SNC positivo: 12.5% |

REGÍMENES UTILIZADOS (N=265)

40.7% MTX-based
(GMALL mod. / LMB-89)
N=108

38.8% DA-EPOCH-R / sc-EPOCH-RR
N=103

16.2% Otros regímenes
N=43

Rituximab incorporado: 79.6% de los pacientes
(mediana 6 dosis; rango 1–11)

Resultados globales (seguimiento mediano 42 meses): SLE a 3 años 58% (IC 95%: 55–61%) | SG a 3 años 66% (IC 95%: 63–69%)

HALLAZGO CRÍTICO: DA-EPOCH-R FALLA EN AFECTACIÓN DE MO/SNC

Análisis de subgrupo: Pacientes con afectación de MO y/o SNC al diagnóstico (Tabla Suplementaria 3)

65%

SLE a 3 años

MTX-based | MO/SNC+
(n=39)

79%

SG a 3 años

MTX-based | MO/SNC+
(n=39)

VS

32%

SLE a 3 años

DA-EPOCH-R | MO/SNC+
(n=21)

45%

SG a 3 años

DA-EPOCH-R | MO/SNC+
(n=21)

EPOCH-R en MO/SNC+ → HR para SLE: 3,24 (IC 95%: 1,59–6,59), $p = 0,001$ | HR para SG: 3,07 (IC 95%: 1,37–6,87), $p = 0,006$

Riesgo de evento o muerte >3 veces mayor con DA-EPOCH-R en presencia de MO y/o SNC positivo

MTX-BASED — MO/SNC POSITIVOS: RESULTADOS ACEPTABLES

- ▶ SLE a 3 años: 65% (IC 95%: 58–72%) | MO/SNC+
- ▶ SG a 3 años: 79% (IC 95%: 72–86%) | MO/SNC+
- ▶ Sin diferencia estadística vs. MO/SNC negativos (HR SLE 1,31; $p=0,45$)
- ▶ HD-MTX penetra SNC; IT incorporado en todos los protocolos

DA-EPOCH-R — MO/SNC POSITIVOS: RESULTADOS INACEPTABLES

- ▶ SLE a 3 años: 32% (IC 95%: 21–43%) | MO/SNC+
- ▶ SG a 3 años: 45% (IC 95%: 33–57%) | MO/SNC+
- ▶ Confirmado por Roschewski et al: SLE 4 años 45,5%; SG 58,6% en MO/SNC+
- ▶ **DA-EPOCH-R carece de HD-MTX y HD-AraC — sin cobertura real del SNC**

RESULTADOS POR SUBGRUPO Y FACTORES PRONÓSTICOS

| SUBGRUPO | SLE 3 años | SG 3 años |
|---------------------------|--------------|--------------|
| MO afectada (n=68) | 39% (33–45%) | 53% (46–70%) |
| MO no afectada (n=183) | 65% (62–68%) | 71% (68–74%) |
| SNC afectado (n=33) | 42% (33–51%) | 58% (49–67%) |
| SNC no afectado (n=185) | 60% (57–63%) | 66% (63–69%) |
| DA-EPOCH-R MO/SNC+ (n=21) | 32% (21–43%) | 45% (33–57%) |
| DA-EPOCH-R MO/SNC- (n=71) | 71% (66–76%) | 76% (71–81%) |
| MTX-based MO/SNC+ (n=39) | 65% (58–72%) | 79% (72–86%) |

FACTORES PRONÓSTICOS FAVORABLES (Univariado)

- ▶ Uso de Rituximab (HR SG 0,46; p=0,030)
- ▶ ECOG PS 0–2 (HR SLE 0,50; p=0,031)
- ▶ LDH <3×LSN (HR SLE 3,0; p<0,001 si elevada)
- ▶ Estadio I/II (HR SLE 0,44; p=0,018)
- ▶ BL-IPI bajo/intermedio | Logro de RC (factor dominante)

ANÁLISIS MULTIVARIADO

El único factor independiente para SLE y SG:
Logro de Respuesta Completa (HR 0,043; p<0,001)
LDH ≥3×LSN también predictivo de SG (HR 3,51; p=0,004)

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES

Ambos regímenes (MTX-based y DA-EPOCH-R) son opciones razonables en LB/L. Sin embargo: **DA-EPOCH-R debe evitarse en pacientes con afectación de MO, SNC o sangre periférica.** DA-EPOCH-R puede considerarse en pacientes mayores o con contraindicaciones para MTX (derrame, ascitis, falla renal).

TOXICIDAD: REAL, MANEJABLE, JUSTIFICADA

Sí, es intenso. No, eso no es un argumento en su contra.

| Toxicity | Grade 3-4 Rate | Management | Impact on Outcome |
|---------------------|----------------|--|--------------------------------|
| Neutropenia | ~90% | G-CSF mandatory; growth factor support | Manageable; rare toxic deaths |
| Mucositis | 30-45% | Leucovorin rescue for HD-MTX | Self-limited |
| Nephrotoxicity | 10-15% | Aggressive hydration, urinary alkalinization | Reversible if monitored |
| Neurotoxicity | 5-10% | Dose modification of Vincristine | Rarely dose-limiting |
| Treatment mortality | ~5% | Experienced center, ICU access | Acceptable for curative intent |

Principio clave: La toxicidad debe compararse con la alternativa — un Burkitt sin tratamiento es 100% fatal en semanas. Una mortalidad relacionada al tratamiento del 5% no es un impedimento; es el precio de una curación del ~75%.

EL ARGUMENTO CONTRA DA-EPOCH-R: CON RESPETO

(Reconocemos el entusiasmo. Cuestionamos la biología.)

"DA-EPOCH-R es mejor tolerado"

Cierto — pero esto es Linfoma de Burkitt, no LBDCG. La tolerabilidad no puede prevalecer sobre la eficacia curativa en una enfermedad donde el tratamiento insuficiente = recaída = muerte.

✗ Enfermedad incorrecta, criterio de valoración incorrecto

"El retrospectivo del NCI mostró OS similar"

El único ECA (Chamuleau/HOVON, Lancet Haematol 2023) mostró una tendencia a favor de R-CODOX-M/IVAC (SLP a 2 años: 76% vs 70%). Fundamentalmente, los pacientes con SNC+ fueron excluidos de la rama DA-EPOCH-R — los pacientes de mayor riesgo nunca fueron evaluados con este régimen.

✗ Problemas metodológicos

"Menor toxicidad en SNC con DA-EPOCH-R"

DA-EPOCH-R carece de HD-MTX (3.5 g/m²) y HD-AraC con penetración al SNC. En pacientes MO/SNC+: DA-EPOCH-R SLE a 3 años solo 32%, SG 45% (Rajendra 2025) vs R-CODOX-M/IVAC SG 71% (Evens 2021). Datos multicéntricos de Roschewski: SLE en MO/SNC+ 45.5% a 4 años con DA-EPOCH-R.

✗ Cobertura del SNC insuficiente

"Ambulatorio, práctico"

Los pacientes con Burkitt frecuentemente se presentan en estado crítico. Esta enfermedad requiere experiencia hospitalaria y monitoreo intensivo independientemente del régimen. La practicidad es secundaria.

✗ Contexto clínico ignorado

CARA A CARA: R-CODOX-M/IVAC vs DA-EPOCH-R

| | R-CODOX-M/IVAC | DA-EPOCH-R |
|--------------------------------------|--|---|
| Cobertura del SNC | HD-MTX 3.5 g/m ² + HD-AraC + IT | Sin HD-MTX; sin HD-AraC |
| Base de Evidencia | Múltiples Fase II; >30 años de datos | Retrospectivos + 1 ECA (SNC+ excluidos) |
| Tasa de Recaída en SNC | ~5% | ~15-20% |
| SG a 3 años (mundo real) | 77% (vs 69%) | 62-69% (varios) |
| Sin resistencia cruzada | Diseñado mecanísticamente | Esquema único |
| Estado en Guías | Categoría 1 NCCN (alto riesgo) | Alternativa (bajo riesgo) |
| Correspondencia con cinética tumoral | Sí — intensidad de ciclo ajustada | En menor medida |

NCCN: R-CODOX-M/IVAC Categoría 1 para LB de alto riesgo y SNC+. ECA HOVON 2023: SLP a 2 años 76% vs 70% (tendencia a favor de R-CODOX-M/IVAC; SNC+ excluidos)

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO NCCN: EL FÁRMACO CORRECTO, EL PACIENTE CORRECTO

BAJO RIESGO (Criterios NCCN)

- LDH \leq normal (LSN)
- ECOG PS 0-1
- Enfermedad en Estadio I o II
- Sin afectación del SNC

→ 3 Ciclos R-CODOX-M

SLE a 2 años: ~85-90%

*Incluso los pacientes de bajo riesgo se benefician de la terapia intensiva.
DA-EPOCH-R no iguala estos resultados.*

ALTO RIESGO (Todos los demás)

- LDH > LSN (cualquier elevación)
- Enfermedad en Estadio III o IV
- Afectación del SNC
- Afectación de médula ósea

→ 4 Ciclos Alternos

SG a 3 años: ~71-77% (R-CODOX-M/IVAC)

DA-EPOCH-R NO tiene datos sólidos en alto riesgo/SNC+ — excluido del ECA HOVON.

Aquí es donde se decide el debate.

EL ARGUMENTO FINAL

Por qué R-CODOX-M/IVAC gana este debate:

1 **Biológicamente adaptado a la cinética tumoral — intensidad diseñada para un tumor con tiempo de duplicación de 24 h**
Pares de fármacos sin resistencia cruzada; diana en fase S; explotación del ciclo celular

2 **Profilaxis del SNC superior — HD-MTX y HD-AraC logran cobertura real del santuario**
Recaída en SNC con R-CODOX-M/IVAC ~5% vs ~15% con regímenes menos intensivos

3 **Más de 30 años de evidencia — refinado iterativamente, validado prospectivamente**
Múltiples ensayos Fase II; designación Categoría 1 NCCN para enfermedad de alto riesgo

4 **La intención curativa exige intensidad curativa**
DA-EPOCH-R se extrapola del LBDCG — una enfermedad diferente con biología diferente

El paciente ante usted merece el régimen diseñado para su enfermedad.

CONCLUSIÓN FINAL DEL DEBATE

**R-CODOX-M/
IVAC
Skarbnik**

"Caso cerrado."

**SLP 71%
SG 77%
SNC ✓**

¿A quién le importa un poco de neutropenia?



Entro en pánico con los niveles de MTX



**DA-EPOCH-R
Mei**

"suficientemente bueno... ¿no?"

**SLP 62%
SG 69%
SNC ✗**

"DA-EPOCH-R es para los que no confían en sus propios pacientes."