



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:  
HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:  
ANA FLORENCIA RAMÍREZ IBARGÜEN**

**Titulo:** Supervivencia y características clínicas en pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células Grandes B de febrero de 2006 a enero de 2009 en el Instituto Nacional de Cancerología, México.

**MÉXICO, D.F. 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Dedicatoria:**

*A mí padre... mí soporte, mí columna, mí todo.*

## **Agradecimientos:**

*Gracias a mí familia, mí padre, mis hermanos por su apoyo y la tolerancia a esta lejanía.*

*Gracias especialmente a la Dra. Myrna G. Candelaria y al Dr. J. Ramiro Espinoza por su ejemplo de trabajo y empatía hacia los pacientes, pero principalmente por creer en mí y apoyarme en todo momento.*

## ÍNDICE GENERAL

1. Marco teórico .....	4
2. Justificación.....	24
3. Planteamiento del problema.....	25
4. Objetivos.....	26
5. Material y métodos.....	27
6. Resultados.....	28
7. Discusión.....	40
8. Bibliografía.....	45

## MARCO TEÓRICO

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente. La organización mundial de la salud (OMS) lo define como una neoplasia de células linfoides B grandes, con un núcleo de tamaño equivalente o mayor al núcleo de los macrófagos, o más de dos veces el tamaño de un linfocito normal, dentro de un patrón de crecimiento difuso. Tiene un curso agresivo y su supervivencia corta cuando no es tratado; aunado a la quimioterapia, la introducción de la inmunoterapia ha mejorado la supervivencia.<sup>1</sup>

En los últimos diez años ha habido un importante avance en el conocimiento de la heterogeneidad biológica de esta enfermedad. Los estudios de expresión genética han puesto de manifiesto la existencia de distintos perfiles moleculares en el LDCGB con diferentes comportamientos y pronóstico, lo que ha permitido recientemente identificar nuevas dianas terapéuticas, generando el desarrollo nuevos fármacos para situaciones de refractariedad o recidiva, así como incorporarlos en tratamientos de primera línea para tratar a pacientes de alto riesgo.<sup>2</sup>

### Epidemiología

En Estados Unidos de América (EUA) en el 2012 se reportaron 70 130 nuevos casos de linfoma no Hodgkin, con un aproximado de 18 940 muertes.<sup>3</sup> Más de dos terceras partes de los casos son diagnosticados en pacientes mayores de 60 años. En Gran Bretaña es la 5ª causa de cáncer, sin preferencia de género. De los LNH el LDCGB es el más común, representa el 30%, no tiene una distribución geográfica específica.<sup>4</sup>

En México, el reporte del GLOBOCAN 2008 ubica al LNH en la 9ª causa de cáncer con 4276 casos por año y una mortalidad de 2402, es decir la 11ª causa de muerte por cáncer. Siendo más frecuente en hombres con 2385 casos que en mujeres con 1891 casos.<sup>5</sup>

### Fisiopatología

El LDCGB tiene su origen durante la diferenciación y desarrollo del linfocito B, ya que normalmente durante éstas etapas se llevan a cabo modificaciones del ADN como parte de la respuesta inmune. Mediante diferentes mecanismos estas modificaciones pueden generar anomalías genéticas que predispongan y más tarde se traduzcan en la generación de un linfoma.

La célula B surge en la médula ósea donde inicia su desarrollo cuando se lleva a cabo una recombinación aleatoria de los genes que codifican la región de las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos que forman el receptor de la célula B (BCR), el cual se encuentra formado por IgM, kappa, CD79A y CD79B. Éste proceso se conoce como recombinación *V(D)J*, por las regiones que afecta; consiste en el rompimiento y posterior unión de cadenas no homólogas durante un proceso de reparación; ese lleva a cabo mediante la acción de los genes de activación de la recombinación (*RAG-1* y *RAG-2*). Una vez que se expresa BCR los linfocitos abandonan la médula ósea como células “vírgenes” hacia tejido linfoide secundario.<sup>2</sup>

La célula B es activada entonces por la exposición a un antígeno, lo cual sucede en un centro germinal reactivo en el tejido linfóide secundario. Durante ésta reacción se llevan a cabo dos modificaciones del DNA, la hipermutación somática y la recombinación para el cambio de clase de inmunoglobulina; ambas reacciones son mediadas por la acción de la enzima deaminasa de citidina, que es inducida al activarse la célula B. La hipermutación somática tiene como objetivo modificaciones en la región variable de las inmunoglobulinas con la finalidad de aumentar su afinidad al antígeno específico, por medio de mutaciones, pequeñas deleciones e inserciones. El cambio de clase de inmunoglobulina conlleva a cambios en las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas pasando así de IgM a IgG, IgA o IgE. Después del centro germinal las células B se transforman en células plasmáticas o células B de memoria.<sup>2</sup>

Es durante estos procesos que pueden llevarse a cabo alteraciones genéticas que predispongan a la generación de una célula B neoplásica, especialmente durante la hipermutación somática y la recombinación para el cambio de clase de inmunoglobulina. Dependiendo de la etapa y el lugar donde ocurra la alteración se generarán linfomas con diferentes perfiles de expresión génica.<sup>2</sup> Fig1.

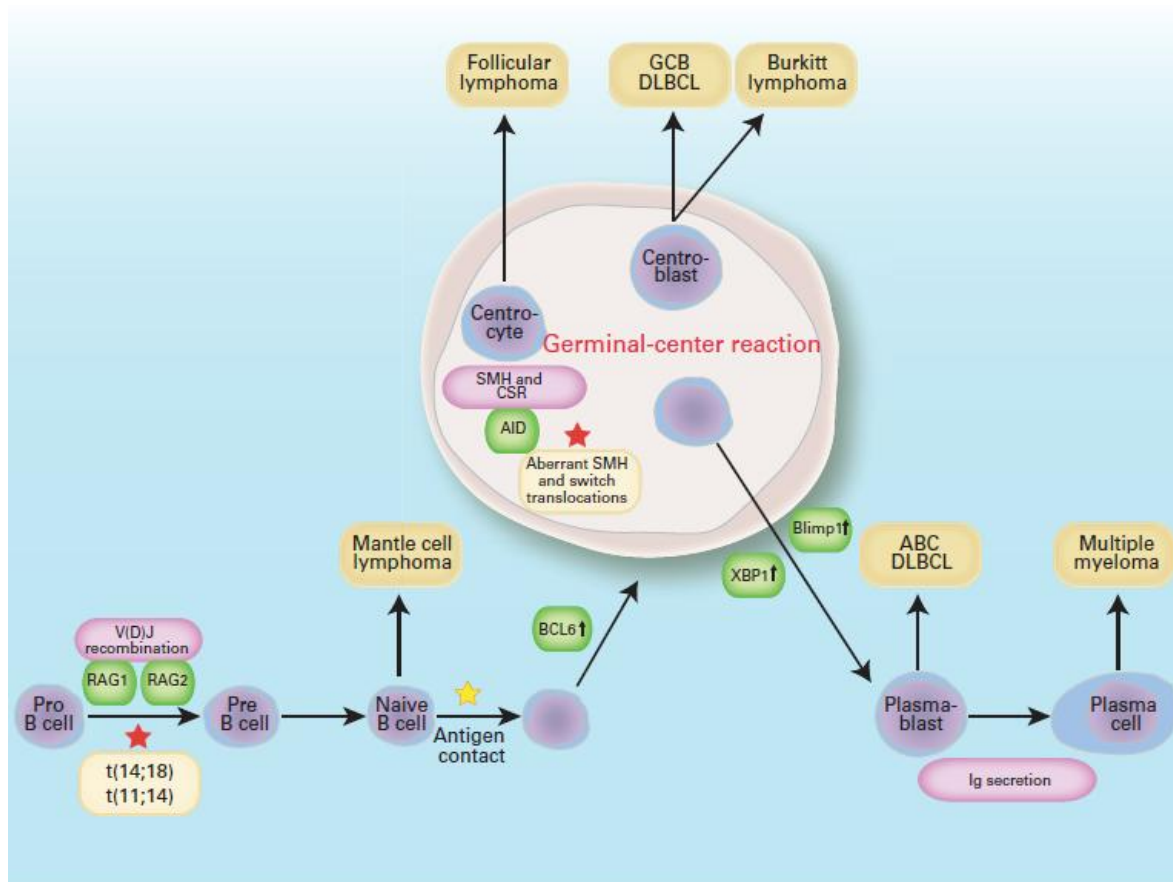


Fig. 1. Origen de los linfomas en dependiendo del estado de maduración de la célula B.<sup>2</sup>

En base a lo anterior, el LDCGB se desarrolla posterior a la activación de la célula B. Los estudios de expresión génica muestran que existen tres subtipos moleculares, sugiriendo un

origen diferente en las etapas de maduración de la célula B. Los tres subtipos son centro germinal (LDCGB CG), de células B activas (LDCGB ABC) y primario mediastinal (LBPM). En el caso del LDCGB CG las células neoplásicas derivan de las células B centro-germinales ya que expresan genes específicos de los linfocitos del centro germinal. No así en el LDCGB ABC, donde las células neoplásicas derivan del proceso de diferenciación de los linfocitos B hacia células plasmáticas, ya que las células del LDCGB ABC expresan características genéticas similares a la de las células plasmáticas, lo que se sugiere un bloqueo en el proceso de diferenciación hacia la célula plasmática.<sup>2</sup>

En el **LDCGB CG** la traslocación (14;18) se encuentra en un 45%, donde hay una yuxtaposición del gen de *BCL2* hacia el locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (*IgH*) lo que ocasiona una desregulación de la proteína antiapoptótica BCL2. Otra característica en este tipo de linfomas es la alteración en la vía PTEN, donde se reportan deleciones del gen *PTEN* hasta en 10 a 15%, lo que se refleja en alteraciones en la vía PTEN-PI3k (fosfatidil-inositol). Se ha descrito además mutaciones en la metiltransferasa de histona *EZH2* en un 20% de las muestras analizadas, aun se desconoce el impacto de esta alteración. Las alteraciones previamente descritas no se observan en el LDCGB ABC.

Contrario a lo anterior, uno de los eventos patogénicos fundamentales en el **LDCGB ABC** es la detención en la maduración del linfocito B a célula plasmática, para lo cual existen algunos ejemplos; el gen *PRMD1* localizado en el cromosoma 6q2,<sup>6</sup> codifica para la proteína Blimp-1, represora de la transcripción, la cual es requerida para la diferenciación a células plasmáticas;<sup>7</sup> estudios han demostrado que hasta en un 25% de los LDCGB ABC alteraciones en el gen *PRMD1* lleva a la pérdida de su función con la consiguiente ausencia de Blimp-1. Se sabe además que BCL6 y SPIB bloquean la expresión de Blimp-1, reportándose el aumento de la expresión de BCL6 y SPIB en un 25% de los casos.<sup>2</sup>

Otra diferencia básica en la patogénesis de LDCGB ABC es la activación de la vía NF-kB constitutiva, la cual promueve la proliferación y diferenciación además de suprimir la apoptosis. La vía NF-kB activan números genes, entre ellos *BCL2*, *IL6* e *IL10* los cuales se encuentra con mayor expresión en LDCGB ABC. Se ha demostrado también, que la supresión de esta vía es tóxica para las células en LDCGB ABC, no así en LDCGB CG.<sup>8</sup> Una de las formas descritas de activación de ésta vía es mediante el complejo de señalización formado por CARD11, MALT1 y BCL10, el cual después de la estimulación antigénica conduce a la activación de la vía NF-kB. En el LDCGB ABC este complejo se encuentra constantemente activo, debido a mutaciones en CARD11 y en MALT1.<sup>2,6</sup>

Otro mecanismo de alteración en la vía NF-kB es la inactivación bialélica de la proteína A20, un regulador de la vía antes mencionada, que se ha reportado en un 30% de los casos de LDCGB ABC.<sup>2</sup> A su vez la vía NF-kB promueve la expresión de IL6 e IL10 que estimulan la vía JAK/STAT3 donde STAT3 se une a la unidad p65 de NF-kB promoviendo así nuevamente su activación lo cual genera un círculo vicioso.<sup>6</sup>

Las traslocaciones que afectan al gen *BCL6* se han descrito en LDCGB tanto de tipo CG como de ABC, sin embargo en éste último son más frecuentes (24 vs 10%).<sup>9</sup> Normalmente BCL6 actúa como represor de la transcripción controlando así la diferenciación celular, la progresión del



ciclo celular, apoptosis, proliferación y respuesta a la inflamación, por lo cual su expresión se encuentra disminuida en la célula B al salir del centro germinal; sin embargo traslocaciones pueden causar desregulación en su expresión que contribuye a la linfomagénesis.<sup>6</sup>

En el LDCGB ABC Se han descrito además mutaciones en CD79A y CD79B que se correlacionan con disminución en la expresión y activación de algunas cinasas (SRC, SYK y BTK) con un aumento en la expresión de BCR en la membrana.<sup>2</sup> Un cuarto de los pacientes tiene además ganancia o aumento en la amplificación del cromosoma 19q lo que deriva en incremento de la expresión del gen *SPIB* que pertenece a la familia de factores de transcripción de transformación específica E26; y previamente se ha demostrado el efecto deletéreo en células de LDCGB ABC al bloquear la expresión de *SPIB*.<sup>2</sup> A su vez amplificaciones que afectan al gen de *BCL2* y pérdida del locus supresor de tumor de *CDKN2A (INK-ARF)* se han descrito en este tipo de linfoma.<sup>6</sup>

No obstante todo lo anterior, el **LBPM** parece tener otro origen, ya que muestra semejanzas con una rara población de células B residentes del timo, diferentes a las características genéticas del LDCGB CG y LDCGB ABC. De manera interesante el perfil de expresión génica del LBPM es similar hasta en un 30% con el perfil del linfoma de Hodgkin (LH) de tipo esclerosis nodular; además de que en ambos se han descrito la activación de la vía NF- $\kappa$ B y aberraciones genéticas como la amplificación del cromosoma 9p24. Lo que podría traducir un origen común del LH esclerosis nodular y LBPM.<sup>2</sup> En el LBPM se ha descrito además ganancias en el cromosoma 2p14-16, el cual contiene regiones que codifican genes de *cREL* y *BCL11A* los cuales participan en la activación de la vía NF- $\kappa$ B.<sup>6</sup> El 30% de los LBPM tiene inactivo el regulador A20 de la vía NF- $\kappa$ B.<sup>2</sup>

La ganancia o amplificación del cromosoma 9q24 se describe en un 35 a 45% de los casos de LBPM.<sup>6</sup> El gen *JAK2* se encuentra en esta región, el cual produce una tirosina cinasa que a su vez regula otras citocinas a través del factor de transcripción STAT. Así también se ha sugerido que la interacción de las células B neoplásicas y linfocitos T tiene lugar en la linfomagénesis, ya que se ha reportado un aumento en la expresión de PD-L1 y PD-L2, ligandos en la membrana para el receptor PD en los linfocitos T.<sup>2</sup>

Otras alteraciones descritas en LBPM son traslocaciones de *BCL6* hasta en 30% de los casos<sup>6</sup> y mutaciones en *TP53* se encuentran en cerca de un 20% de LDCGB en general, sin preferencia de tipo molecular, y se asocia en general a un mal pronóstico.<sup>6</sup>

Otro aspecto importante que ha sido descubierto con la descripción de los perfiles de expresión genética es la importancia del **microambiente** en el comportamiento de la enfermedad. En casos de LDCGB se han descrito dos patrones de expresión del microambiente; estroma-1 de pronóstico favorable, donde hay depósito en la matriz extracelular y mayor presencia de infiltración por histiocitos; el estroma-2 de pronóstico desfavorable, donde hay compromiso de los genes de las células endoteliales que se refleja en un incremento en la densidad de vasos sanguíneos a nivel tumoral, con mayor angiogénesis.<sup>2</sup>

Con lo anterior podemos concluir que existen diferentes y muy variadas vías alteradas en la formación del LDCGB, las cuales afectan la diferenciación, proliferación e inhiben la apoptosis que finalmente conllevan a la formación de ésta enfermedad clonal. Fig 2.

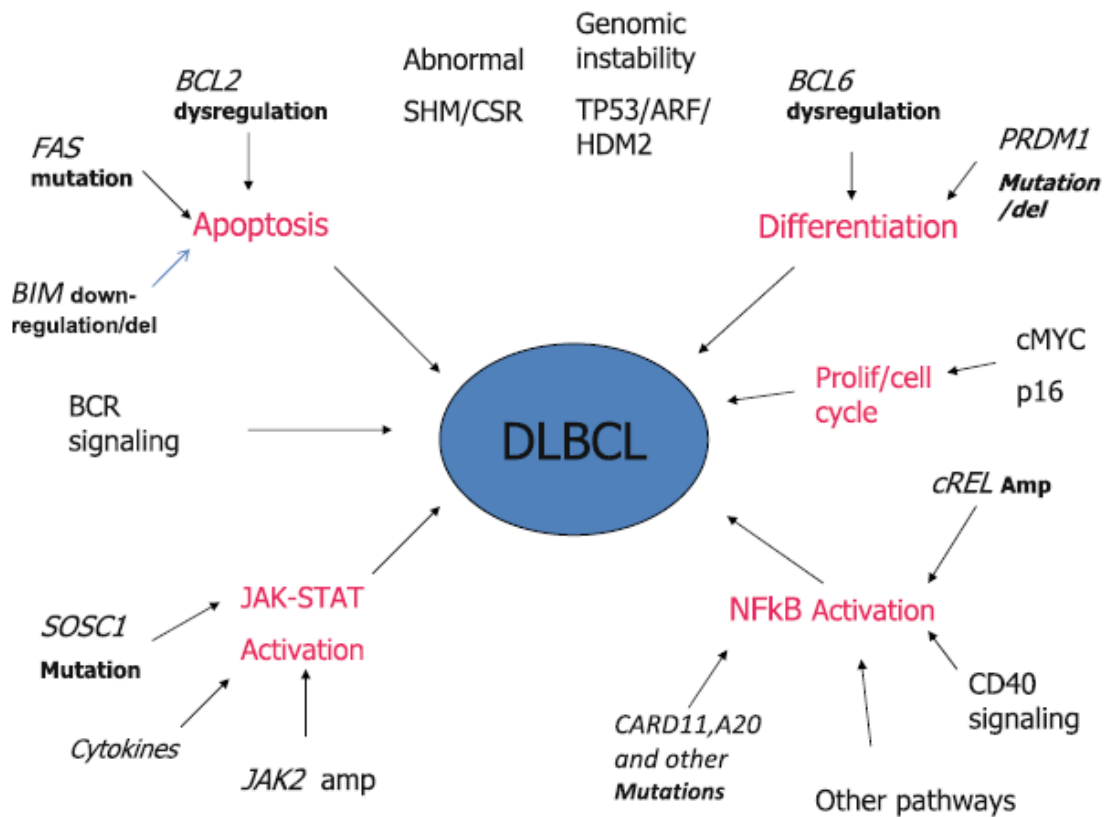


Fig2. Mecanismo que participan en la patogénesis de LDCGB.<sup>6</sup>

### Clasificación de la OMS

En el aspecto morfológico, el LDCGB se caracteriza por presentar un patrón difuso de proliferación de células linfoides grandes que sustituyen parcial o totalmente la arquitectura normal del ganglio o tejido linfóide examinado. Existe comúnmente infiltración perinodal, además de bandas escleróticas. No obstante el LDCGB es una entidad clínico-patológica muy heterogénea. La revisión de los tumores hematológicos de la OMS de 2008 reconoció la existencia de múltiples variantes morfológicas del LDCGB.<sup>1</sup>

LDCGB: variantes, subgrupos y subtipos.

**LDCGB, no especificado**

- Variantes morfológicas comunes
  - Centroblástico
  - Inmunoblástico
  - Anaplásico
- Variantes morfológicas raras
- Subgrupos moleculares
  - Centro-germinal
  - Células B activadas
- Subgrupos por inmunohistoquímica
  - LDCGB CD5 positivo
  - Centro Germinal (CG)
  - No centro germinal (NCG)

**LDCGB subtipos**

- Linfoma de células grandes B rico en histiocitos y linfocitos T
- LDCGB primario de SNC
- LDCGB primario cutáneo, tipo pierna
- LDCGB VEB positivo en ancianos

**Otros linfomas de células grandes B**

- Linfoma primario de células grande B mediastinal (tímico)
- LCGB intravascular
- LDCGB asociado a inflamación crónica
- Granulomatosis linfomatoide
- LCGB ALK positivo
- Linfoma plasmablástico
- LGCB asociado a HHV-8 y enfermedad multicéntrica de Castleman
- Linfoma primario de serosas

**Casos “borderline”**

- Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre LDCGB y linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre LDCGB y linfoma de Hodgkin clásico

**Inmunofenotipo**

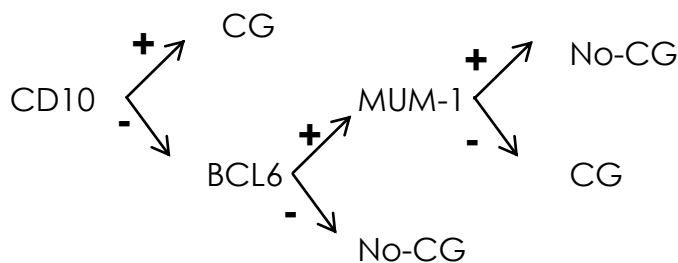
Las células neoplásicas expresan marcadores comunes a las células B, como CD19, CD20, CD22 y CD79a, sin embargo pueden perder alguno de éstos. En el 50 a 70% de los casos se encuentra una inmunoglobulina ya sea de superficie o citoplasmática (IgM>IgG>IgA). CD30 se puede expresar, especialmente en la variante anaplásica. También se ha encontrado en un 10% de los casos la expresión de CD5, donde el LDCGB es de novo y en muy contados casos secundario a una leucemia linfocítica crónica (LLC), siendo importante establecer el diagnóstico diferencial con linfoma del células del manto donde habrá además coexpresión de CD5 y ciclina D1.<sup>1</sup>

Existen diferentes reportes en cuanto a la incidencia de la expresión de CD10, BCL6 e IRF4/MUM1. En el caso de CD10 se ha encontrado en un 30-60% de los casos, BCL6 de un 30-90% e IRF4/MUM1 en un 35-65%. La expresión de FOXP1 se ha reportado en LDCGB que pierde sus características centro germinales y expresa IRF4/MUM1, BCL6 en ausencia de

t(14;18). La fracción de proliferación se determina mediante ki67, el cual usualmente es alto, más de 40% e incluso puede llegar a ser >90%.<sup>1</sup>

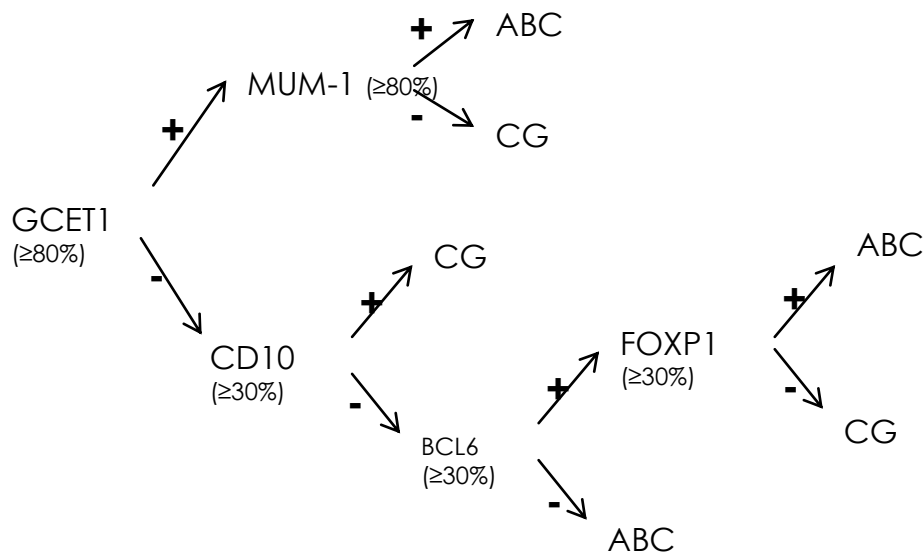
Ya que las diferencias en el origen y la expresión genética del LDCGB ha demostrado tener un impacto pronóstico y terapéutico, es importante establecer su diferencia al diagnóstico. No obstante dada la dificultad de realización en la práctica de los estudios de expresión genética, se han investigado y validado patrones de inmunohistoquímica que se correlacionan con los diferentes subtipos biológicos de LDCGB.

En el 2004 Hans y cols. publicaron un algoritmo basado en la determinación de CD10, BCL6 y MUM1 que permite discernir de un linfoma centro germinal y un no centrogerminal, aplicado a 152 muestras con diagnóstico de LDCGB.<sup>10</sup>



La sensibilidad del algoritmo publicado por Hans fue de 71% en el caso del LDCGB CG y de 88% en LDCGB NCG, con un valor predictivo positivo de 87% para CG y 73% para NCG.<sup>10</sup>

Recientemente Choi y cols. han publicado un nuevo algoritmo, que utiliza GCET1, CD10, BCL-6, MUM1 y FOXP1, el cual tiene una concordancia con la expresión genética del 93%.<sup>11</sup>



La sensibilidad fue de 96% para LDCGB CG y de 89% en el caso de LDCGB NCG, la especificidad de 89 y 96% respectivamente. Durante el seguimiento de los pacientes se comprobó el impacto en la supervivencia global a 3 años, el grupo de LDCG CG 87% contra 44% en los casos de LDCGB NCG,  $p < 0.0001$ .<sup>11</sup>

Otros algoritmos con sensibilidad parecida son los descritos por Tally, Colomo, Muri y recientemente el de Visco-Young.<sup>12,13</sup>

### Alteraciones citogenéticas

Cerca del 30% de los pacientes con LDCGB muestran anomalías en el cromosoma 3q27, región donde se codifica el gen BCL6, siendo esta la alteración citogenética más común en LDCGB. Traslocaciones que afecten a BCL2 como la reportada en linfoma folicular, t(14;18) se ha encontrado en un 20-30% en pacientes con LDCGB. Rearreglos del gen MYC se encuentran en un 10%.<sup>1</sup>

El LDCGB ABC frecuentemente reporta ganancias en 3q, 18q21-22 y pérdida en 6q21-22, mientras que en el LDCGB CG es más frecuente ganancia en 12q12, t(14;18) y amplificación de 2p16.<sup>15</sup>

### Características Clínicas

El LDCGB se presenta de manera agresiva, con una rápida evolución caracterizada generalmente por aumento de volumen de una o varias tumoraciones ya sea a nivel nodal o extranodal. La mitad de los pacientes presentan un estadio I y II al diagnóstico. Los síntomas se presentan dependiendo del tamaño y sitio de afección del tumor.<sup>1</sup>

Los pacientes se presentan en general con enfermedad nodal y hasta un 40% con actividad extranodal. Siendo el tracto gastrointestinal (estómago y región ileocecal) el sitio más común de actividad extranodal, sin embargo otros sitios de afección son hueso, testículos, bazo, anillo de Waldeyer, glándulas salivales, tiroides e hígado. La infiltración en la médula ósea se reporta de un 11 a 27% de los casos.<sup>1</sup>

### Factores pronósticos clínicos

Con el surgimiento de nuevas terapias ha sido cada vez más difícil establecer un índice que refleje el pronóstico de respuesta y supervivencia en los pacientes, ya que no solo los hallazgos clínicos son tomados en cuenta, actualmente los aspectos moleculares se han asociado a la agresividad del tumor, y por ende a su supervivencia. Además el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos ha permitido establecer terapias blanco, lo cual está revolucionando la forma en la que tenemos que elegir el tratamiento de cada paciente.

Sin embargo el índice pronóstico internacional (IPI) sigue siendo una herramienta clínica fundamental. Descrito por primera vez en 1993, evaluando 3273 pacientes con diagnóstico de

LNH agresivo donde la edad ( $\geq 60$  años), estadio clínico (III/IV), elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), estado físico del pacientes (medido por la escala de ECOG) y el número de sitios extranodales afectados ( $>1$ ), demostraron tener un impacto pronóstico, con lo cual se establecieron los siguientes grupos de riesgos relacionados supervivencia.<sup>15</sup> *Tabla 1.*

Tabla 1. Índice pronóstico internacional		
Grupo de Riesgo	Variables desfavorables	
	Todos los pacientes	Pacientes $\leq 60$ años*
Bajo	0-1	0
Intermedio bajo	2	1
Intermedio alto	3	2
Alto	4-5	3

\*En pacientes  $\leq 60$  años de edad, el índice pronóstico internacional ajustado a la edad (IPIae), se calcula con tres variables desfavorables: mal estado general, estadio de Ann Arbor avanzado y DHL elevada.

El estudio correlacionó las distintas variables con la respuesta global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Realizándose además un subanálisis en los pacientes menores de 60 años, con lo cual se ajusto una escala a edad.<sup>15</sup> *Tabla 2.*

Tabla 2. IPI y su impacto pronóstico			
Grupo de Riesgo	Respuesta global (%)	Supervivencia libre de recaída (5 años)%	Supervivencia Global (5 años)%
<b>IPI, todos los pacientes</b>			
Bajo	87	70	73
Intermedio Bajo	67	50	51
Intermedio Alto	55	49	43
Alto	44	40	26
<b>IPI, ajustado por edad (<math>\leq 60</math> años)</b>			
Bajo	92	86	83
Intermedio Bajo	78	66	69
Intermedio Alto	57	53	46
Alto	46	58	32

Si bien durante años el IPI demostró ser muy útil para discernir a pacientes con alto riesgo, fue desarrollado antes de la inclusión de rituximab en los regímenes terapéuticos. Con lo cual surgieron diferentes dudas acerca su aplicación en pacientes bajo este tratamiento. Fue entonces que Sehn y cols. realizaron un análisis retrospectivo de 365 pacientes con LDCGB de nuevo diagnóstico tratados con rituximab y quimioterapia estándar. En este estudio se redistribuyeron los factores del IPI en 3 grupos del denominado IPI revisado (R-IPI).<sup>16</sup> *Tabla 3.*

**Tabla 3. IPI revisado y su impacto pronóstico**

Grupo de riesgo	No. de factores de IPI	Supervivencia libre de enfermedad a 4 años (%)	Supervivencia global a 4 años (%)
<b>Muy bueno</b>	0	94	94
<b>Bueno</b>	1,2	80	79
<b>Malo</b>	3,4,5	53	55

Recientemente Advani y cols. revisaron la aplicación de IPI y R-IPI en pacientes mayores de 70 años proponiendo un nuevo ajuste del parámetro de la edad en la escala IPI, con el objeto de establecer un pronóstico más real en pacientes de mayor edad, reportando supervivencia libre de recaída para bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto a 3 años de 77%, 62%, 47% y 28% respectivamente; así mismo la supervivencia global a 3 años fue de 86%, 74%, 58% y 36%, respectivamente; sin embargo aun faltan estudios que permitan validar esta nueva propuesta.<sup>17</sup>

El LDCGB primario de sistema nervioso central (SNC) es relativamente raro, representa <1% de los casos de LNH y solo de 2 a 3% de todos los tumores de cráneo y se asocia a pobres respuestas. Puede ocurrir en tanto en pacientes inmunocompetentes y no inmunocompetentes, la edad media de presentación es a los 60 años, mayor prevalencia en el género masculino y en 60% de los casos las lesiones son supratentoriales. Biológicamente es un linfoma no centro germinal. El grupo internacional de estudio de linfomas extranodales reporto remisiones completas de 46% con supervivencias a 3 años de 46 a 32% en pacientes tratados con dosis altas de metotrexate y citarabina.<sup>18</sup>

EL LDCGB primario de testículo se presenta en hombres de la sexta década, biológicamente tiene un origen no centro germinal, las alteraciones genéticas más comunes son 3q27 y deleciones en 6q. Tiene un curso agresivo, con un muy pobre pronóstico, recaídas frecuentes.<sup>14</sup>

Desde el surgimiento de la pandemia de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha observado una asociación con los linfomas. Previo a la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) el LDCGB era la segunda neoplasia más frecuente en estos pacientes después del sarcoma de Kaposi; no obstante posterior a la introducción de tratamiento antirretroviral más efectivo, la incidencia de linfoma en estos pacientes ha disminuido. Navarro y cols. han encontrado en pacientes con LDCGB mas VIH rangos de respuesta y supervivencia muy parecidos que en pacientes con LDCGB no portadores de la infección.<sup>19</sup> Sin embargo otros estudios difieren de estos hallazgos, por lo cual suponemos que la mayor comorbilidad en estos pacientes, principalmente en cuestiones infecciosas, le confiere peor pronóstico.<sup>14</sup>

### Factores pronósticos biológicos

Como previamente mencionamos, los estudios de microarrays de ADN en el LDCGB han identificado diferentes subgrupos moleculares con pronóstico diferente. El primero tiene un perfil de expresión génica similar al de las células B centro germinales normales (variante GC). El segundo grupo tiene una firma genética similar a la de las células B activadas (variante ABC). La

importancia de determinar el origen y características moleculares del LDCGB es el impacto en la respuesta y supervivencia a tratamiento.<sup>13</sup>

Ya que los estudios de perfil genético, aun no se han generalizado en el diagnóstico de LDCGB el uso de algoritmos en base a marcadores de inmunohistoquímica permitió de una manera más aproximada diferenciar estos linfomas. El algoritmo descrito por Hans y cols.<sup>10</sup> fue descrito previo al uso de terapia con rituximab; los estudios realizados posteriormente mostraron que utilizando este algoritmo y bajo tratamiento con inmunoterapia la supervivencia global a 3 años de 85% vs 69% ( $p < 0.032$ ) en LDCGB centro germinal vs no centro germinal, respectivamente.<sup>20</sup> No obstante esto difirió de los resultados en otros estudios, ya que la concordancia del algoritmo de Hans con los estudios de perfil de expresión génica no fue mayor del 90%. Nyman y cols. reportaron una supervivencia global de 77% vs 76% en pacientes con LDCGB CG vs NCG respectivamente y 68% vs 63% en cuanto a supervivencia libre de enfermedad utilizando el algoritmo de Hans, sin significado estadístico para ninguno de los puntos estudiados.<sup>21</sup>

Posteriormente han surgido nuevos algoritmos diagnósticos que han demostrado mayor correlación con estudios de perfil de expresión génica, entre estos los descritos por Choi y Tally.<sup>13</sup> El algoritmo de Choi demostró durante el seguimiento de los pacientes el impacto en la supervivencia global a 3 años, el grupo de LDCG CG 87% contra 44% en los casos de LDCGB NCG,  $p < 0.0001$ .<sup>11</sup>

Sin embargo recientemente se ha publicado una revisión de los diferentes algoritmos comparado con los perfiles de expresión génica en pacientes con LDCGB tratados con rituximab. En este estudio, realizado en 157 pacientes, ninguno de los algoritmos demostró tener poder predictivo para la supervivencia global, además de tener una pobre correlación con estudios de perfil de expresión génica.<sup>12</sup> *Tabla 4.*

<b>Tabla 4. Algoritmos utilizados en la diferenciación molecular de LDCGB y su correlación pronóstica.</b>					
<b>Algoritmo</b>	<b>n (%)</b>	<b>Respuesta completa (%)</b>	<b>Supervivencia libre de progresión a 5 años</b>	<b>Supervivencia global a 5 años</b>	<b>Análisis estadístico en de la supervivencia global</b>
<b>Colomo</b>					
<b>CG</b>	53(44%)	74%	48%	54%	P 0.3
<b>NCG</b>	68(56%)	78%	55%	62%	
<b>Hans</b>					
<b>CG</b>	61(41%)	77%	54%	60%	P 0.6
<b>NCG</b>	88(59%)	76%	52%	59%	
<b>Muris</b>					
<b>CG</b>	87(57%)	63%	48%	57%	P 0.2
<b>NCG</b>	65(43%)	51%	56%	63%	
<b>Choi</b>					
<b>CG</b>	45(33%)	32%	48%	54%	P 0.2
<b>NCG</b>	90(67%)	70%	52%	61%	
<b>Tally</b>					
<b>CG</b>	55(37%)	82%	63%	56%	P 0.3
<b>NCG</b>	92(63%)	71%	54%	47%	



Al momento de estudiar la concordancia de los algoritmos y el perfil de expresión génica ninguno fue significativamente estadístico. No obstante al comparar la supervivencia libre de progresión a 5 años cuando se realizaban los estudios de perfil de expresión génica mediante microarrays, encontramos 76% vs 31% en pacientes con LDCGB CG vs ABC respectivamente, con una  $p = 0.005$ ; así mismo también se encontró diferencia al determinar la supervivencia global a 5 años 80% vs 45% ( $P=0.03$ ).<sup>12</sup> Fig 3. Por cual es probable que en los siguientes años se busque realizar de manera generalizada el perfil de expresión génica, una vez que este estudio pueda ser costeable a los diferentes sistemas de salud.

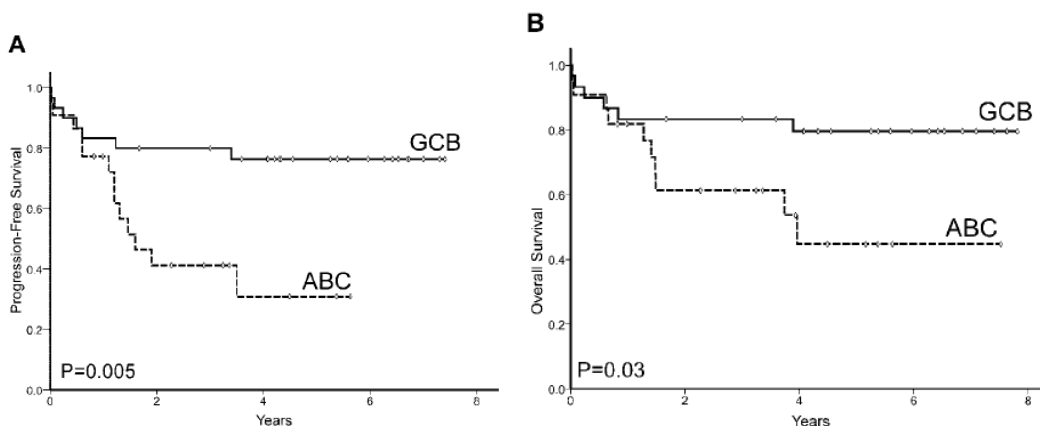


Fig 3. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con diferente subtipo de LDCGB basado en su perfil de expresión génica.<sup>12</sup>

Recientemente se publico además el beneficio de utilizar bortezomib, un inhibidor del proteosoma, en pacientes con LDCGB ABC; con lo cual nos encaminamos a una era de terapia personalizada en base a las características clínicas, pero principalmente moleculares de cada enfermedad.<sup>22</sup>

### Otros factores biológicos con impacto pronóstico

El microambiente tumoral se ha clasificado en tipo 1 y 2. El tipo 1 caracterizado por infiltrado monocitoide/macrófagos relacionado con la expresión de SPARC (proteína secretora, acida y rica en cisteína) se relaciona con un buen pronóstico, contrario al tipo 2, caracterizado por aumento en la densidad de vasos sanguíneos que reflejan una mayor actividad angiogénica, donde el pronóstico es malo.<sup>23</sup>

Las deleciones del cromosoma 8, ejemplo del(8p23.1), del(8p) y del(8p23.1-21.2) están asociadas a un mal pronóstico, así como la trisomía del 3. Inversamente los pacientes con ganancias del 7q tienen un buen pronóstico con un comportamiento poco agresivo, la t(6;14)(p25;q32) también se ha asociado a un buen pronóstico.<sup>14</sup>

La proteína antiapoptótica BCL2 se encuentra sobreexpresada en un 47 a 58% de los LDCGB, su expresión en linfomas centro germinales se asocia en su mayoría a la t(14;18), sin embargo en los linfomas de células B activadas BCL2 esta sobreexpresado secundario a la vía NF- $\kappa$ B y a ganancias o amplificaciones del cromosoma 18q21.<sup>14</sup> El impacto pronóstico es

controversial ya que diferentes estudios señalan su poder predictivo, mientras otros lo descartan cuando se trata a los pacientes con quimioterapia más inmunoterapia, esto se ha visto principalmente reflejado en los linfomas centro germinales donde la expresión de BCL2 es de peor pronóstico a pesar del tratamiento con rituximab, de manera interesante esto no se refleja en los linfomas de células B activadas donde el tratamiento con rituximab ha podido reducir la diferencia de supervivencia en pacientes BCL2 positivo.<sup>24</sup>

Las traslocaciones de MYC reportadas en 7-10% de los casos de LDCG donde se asocia a un mal pronóstico; cuando concurre con la traslocación t(14;18) IGH/BCL2 está asociado a los linfomas relacionados a la teoría del doble "hit", asociados a linfomas de mayor agresividad, cariotipo complejo y muy mal pronóstico.<sup>14</sup>

Alteraciones moleculares de mal pronóstico son: mutaciones en TP53 descritas entre un 18 a 30%; pérdida de expresión de HLA-DP y HLA-DR; un elevado Ki67 y la expresión de CD43.<sup>14</sup>

Entidades especiales de LDCGB como el linfoma primario de mediastino se asocia a un pronóstico similar al reportado en linfomas centro germinales, supervivencia cercana al 80%, clínicamente es más frecuente en mujeres y rara vez tiene infiltración a médula ósea. Otras subgrupos de linfomas difusos en base a la clasificación de la OMS con curso agresivo y pobres resultados son el linfoma difuso células grandes B rico en histiocitos/linfocitos T; linfoma de células grandes B intravascular; LDCGB asociado a virus de Epstein Barr; LDCGB CD5 positivo y la variante plasmablástica.<sup>14</sup>

### Valor pronóstico de la PET en el LDCGB

Las imágenes funcionales con tomografía de emisión de positrones con fluorin-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG-PET) es actualmente la herramienta ideal para estadificar y evaluar la respuesta posterior a tratamiento. El PET-CT ha demostrado ser claramente superior a la tomografía convencional al evaluar la respuesta al finalizar el tratamiento.<sup>25</sup> En 2007 se publicó la revisión de los criterios internacionales de respuesta de los linfomas, que recomendó realizar PET en linfomas con avidéz por FDG, como el LDCGB, en los siguientes casos:

- 1) Evaluación inicial para mejorar el estudio de extensión
- 2) 6 a 8 semanas tras finalizar el tratamiento
- 3) En el contexto de ensayos clínicos, a mitad de tratamiento para evaluar la capacidad de la PET de predecir respuesta y supervivencia.<sup>26</sup>

Algunos estudios han demostrado el valor pronóstico del PET-CT precoz, es decir, realizado después de 3 ó 4 ciclos. En la serie publicada por Dupuis y cols., donde estudio a 103 pacientes, la supervivencia libre de evento a 5 años fue del 36% en pacientes con PET de intervalo positivo frente a 80% en aquellos con PET de intervalo negativo, sin embargo solo 49% fue tratado con inmunoterapia mas quimioterapia, el resto solo recibió quimioterapia. El análisis semicuantitativo del "standard uptake value" (SUV) permite reducir la incidencia de falsos positivos.<sup>27</sup>

Sin embargo, un estudio posterior realizado por el grupo del Dr. Moskowitz en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center evaluó el valor predictivo del PET de intervalo en 98 pacientes tratados con R-CHOP de los cuales, 59 pacientes tuvieron una PET intervalo negativo, de éstos, 51 estaban libres de progresión a 44 meses; del resto de los 38 casos que tuvieron PET positivo después del 4º ciclo fueron llevados a biopsia, resultando 33 de éstas negativas para LDCGB, por lo cual solo se les dio el tratamiento de consolidación como al grupo de PET negativo, y en el seguimiento 26 continuaban sin progresión. De tal manera que en este estudio el valor predictivo positivo de la PET de intervalo es bajo y la utilidad de la PET para modificar la estrategia terapéutica estándar está aún por determinar.<sup>28</sup>

## Tratamiento

El tratamiento convencional con esquemas de quimioterapia que incluyen antraciclina puede curar a muchos pacientes. Los avances en el tratamiento del LDCGB en los últimos años, en especial la asociación de anticuerpos monoclonales, han conseguido mejorar los resultados en muchos enfermos.

Las guías terapéuticas para el LDCGB ofrecen diferentes estrategias para pacientes con estadios localizados y para estadios avanzados. Hasta hace 10 años, el régimen CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) había sido el estándar de tratamiento. Las combinaciones más agresivas, diseñadas para pacientes de más riesgo, resultaron, en general, significativamente más tóxicas. Un estudio prospectivo, aleatorizado, fase III promovido por los grupos cooperativos americanos SWOG y ECOG, comparó el régimen CHOP con otros 3 esquemas de poliquimioterapia en pacientes con LNH avanzado.<sup>29</sup> Fig 4. El CHOP estándar obtuvo supervivencias similares a los otros regímenes, sin embargo su toxicidad fue menor. Estos datos fueron posteriormente confirmados por otros trabajos que también han comparado regímenes más agresivos con el CHOP estándar, donde son similares las respuestas, pero hay menor toxicidad a favor de CHOP, estableciendo éste esquema con el estándar durante casi dos décadas.

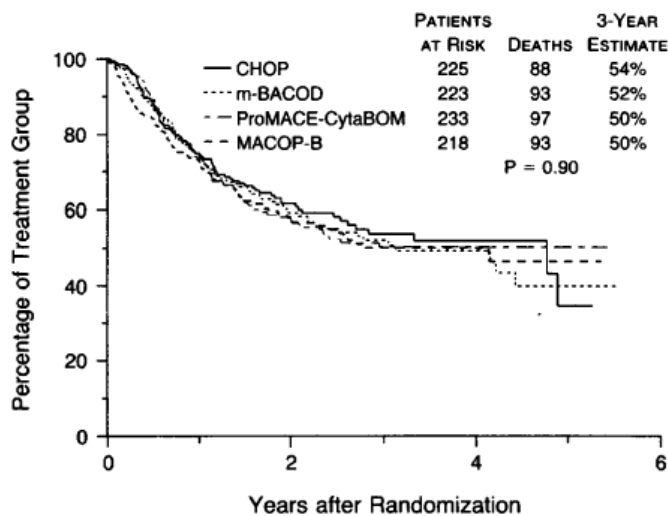


Fig 4. Supervivencia global en pacientes tratados con 4 diferentes esquemas de tratamiento.

Sin embargo hacia finales de los 90 surgió un anticuerpo quimérico monoclonal antiCD20, inmunoglobulina de clase G1, la cual tiene como blanco la proteína CD20 que se expresa de manera exclusiva en células B maduras. Rituximab demostró buenos resultados en linfomas indolentes y agresivos en los primeros estudios fase II realizados por lo cual rápidamente se llevaron a cabo estudios en linfoma difuso.<sup>30</sup>

### Tratamiento de primera línea en pacientes mayores de 60 años

En 2002, el Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) publicó los resultados de un estudio aleatorizado que comparaba, en pacientes >60 años con LDCGB y en primera línea, CHOP en combinación con rituximab (R-CHOP) frente a CHOP solo.<sup>31</sup> La tasa de remisiones completas (RC) fue significativamente mayor en los pacientes tratados con R-CHOP (76% vs. 63%;  $p = 0.0005$ ), la supervivencia libre de enfermedad (*Fig 5*) y la supervivencia global a 2 años también fueron mayores, esta última de 70 vs 57% ( $p=0.007$ ) a favor de R-CHOP, sin aumento de la toxicidad grado 3/4; la mayor incidencia de efectos adversos grado 1/2 fue en el grupo de R-CHOP, los cuales estuvieron relacionados a la infusión del rituximab. Con lo anterior, R-CHOP se estableció como esquema de elección en pacientes mayores de 60 años con linfoma difuso.<sup>31</sup>

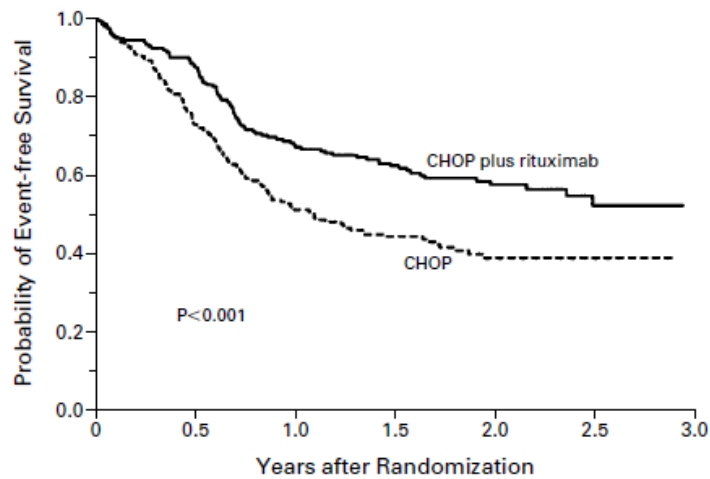


Fig 5. Supervivencia libre de enfermedad en 399 pacientes aleatorizados a CHOP vs R-CHOP.<sup>31</sup>

En el 2005 fue publicado por el mismo grupo el seguimiento a largo plazo del mismo estudio, donde el esquema combinado de R-CHOP sigue siendo superior a CHOP. A 5 años, la SLE fue de 47% frente a 29%, la supervivencia libre de progresión (SLP) 54% frente a 30% a favor del uso de rituximab; la ventaja se observó en ambos grupos independiente del riesgo, en pacientes con IPI bajo la SLP fue de 69 frente 34%;  $p=0.00013$  y en pacientes con IPI de alto riesgo 47% frente 29%;  $p=0.00078$ . La supervivencia global a 5 años en los pacientes tratados con R-CHOP fue de 58% frente a 45% en los pacientes con CHOP. No se reportó diferencia en efectos adversos.<sup>32</sup> Resultados parecidos fueron reproducidos en estudios realizados por otros grupos.

Lo siguiente a determinar era el impacto real de la densidad de dosis de quimioterapia, ya que estudios en la era pre-rituximab mostraban que CHOP cada 14 días mejoraba la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.<sup>33</sup> Por lo cual el siguiente paso fue valorar estos esquemas aunado al uso del anti-CD20. Esto se revisó en el estudio RICOVER-60

en el cual se aleatorizaron 1 222 pacientes mayores de 60 años a tratamiento con CHOP14 con y sin rituximab, a 6 y 8 ciclos, además de radioterapia en caso de enfermedad voluminosa. El grupo de R-CHOP14 tuvo una supervivencia global a 3 años de 78% a diferencia de CHOP14 donde solo fue de 67%, la SLE fue de 63% vs 53% respectivamente. En pacientes con respuesta parcial posterior a 4 ciclos, no hubo diferencia entre dar 6 o 8 ciclos. Concluyendo que R-CHOP14 por 6 ciclos era superior a CHOP14 y no inferior a 8 ciclos de R-CHOP14.<sup>34</sup>

Sin embargo la superioridad de R-CHOP14 sobre R-CHOP21 no ha sido demostrada aun en estudios aleatorizados. Ensayos que comparen ambos esquemas han sido desarrollados por el grupo GELA y el grupo británico, en éste último Cunningham y cols. en reportes preliminares no encontraron diferencia en cuanto a porcentaje de respuestas completas y respuestas global.<sup>35</sup>

En el estudio del GELA se aleatorizaron pacientes entre 60 y 80 años en dos grupos con características basales similares. La tasa de RC en el grupo tratado con R-CHOP14 fue del 67% frente a 75% en el grupo tratado con R-CHOP21, aunque las diferencias no fueron significativas. La SLE, SLP y la SG fueron peores en el grupo tratado con R-CHOP14. La toxicidad hematológica fue significativamente mayor en el grupo de R-CHOP-14, lo que supuso mayor proporción de hospitalizaciones. Sin embargo los pacientes del grupo R-CHOP14 no recibieron las medidas de soporte como el uso de factor estimulante profiláctico, que ha sido una de las principales críticas a este estudio.<sup>36</sup>

#### Tratamiento de primea línea en jóvenes

Una vez comprobada la eficacia de rituximab en pacientes mayores, ensayos similares no se hicieron esperar en pacientes jóvenes; el estudio internacional MInT (Mab-Thera International Trial) que tuvo como líder al grupo alemán, comparó en pacientes de 18 a 60 años de edad con riesgo bajo e intermedio bajo (estadios II-IV con IPI ajustado a edad = 0-1, o estadio I con enfermedad voluminosa), tratados con CHOP o esquemas similares, con o sin rituximab. El grupo tratado con R-quimioterapia obtuvo mejores resultados que aquellos donde no se utilizó rituximab, la SLE a 3 años fue de 79% vs 59% ( $p<0.0001$ ), así como la supervivencia global 93% vs 84% ( $p<0.0001$ ).<sup>37</sup> El seguimiento de este estudio permitió además diferenciar dos grupos con diferente pronóstico, aquellos con IPI bajo favorable (IPI=0 sin enfermedad voluminosa) y otro grupo IPI bajo desfavorable (IPI=1 con o sin enfermedad voluminosa), donde la SLP a 6 años fue de 84% vs 71% respectivamente.<sup>38</sup>

El grupo GELA llevo a cabo posteriormente un ensayo fase III donde comparaba R-ACVBP asociado a R-CHOP21, los resultados preliminares muestran mejoría la SLE y SLP a 3 años en el grupo de R-ACVBP, sin embargo con una mayor toxicidad hematológica y mucositis. Actualmente se están llevando a cabo otros estudios en este grupo de pacientes jóvenes con IPI bajo, no obstante por el momento el tratamiento estándar sigue siendo R-CHOP21.<sup>39</sup>

No obstante los buenos resultados con la terapia blanco, los pacientes jóvenes con IPI alto continúan siendo un reto en el tratamiento, ya que tiene un mal pronóstico, con pobres respuestas y mayor riesgo de recurrencia. Además 30% de estos pacientes desarrollan enfermedad refractaria.<sup>39</sup>

Una de las estrategias propuestas en estos pacientes fue el uso de dosis altas de quimioterapia aunado a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TauCPH), para lo cual se han realizados múltiples estudios. En 2008 se publicó un metanálisis que incluyó 15 estudios con un total de 3 079 pacientes, el cual demostró que la mortalidad relacionada con el tratamiento fue similar en los pacientes tratados con quimioterapia sola y en los tratados con quimioterapia a altas dosis. En 13 estudios, la tasa de respuesta fue significativamente mayor en el grupo de TauCPH, sin embargo, estos resultados no se tradujeron en una mejora en la SLE o en la SG.<sup>40</sup>

Por lo cual, hasta el momento no está recomendado el uso de TauCPH como intensificación o consolidación en tratamiento de primera línea fuera de ensayos clínicos. Actualmente solo se recomienda a pacientes que no lograron la respuesta completa con el tratamiento de primera línea o aquellos con recaída.<sup>39</sup>

Por otro lado, en fechas recientes el esquema R-EPOCH (rituximab, etopósido, vincristina, adriamicina, esteroide y ciclofosfamida) ha llamado la atención como tratamiento de primera línea en LDCGB. En el 2011 se publicaron resultados de un estudio realizado en 69 pacientes de entre 23 y 83 años, con un seguimiento a 62 meses, donde la respuesta global fue de 99%, con 84% de respuestas completas. A 5 años la supervivencia global fue de 84% y la SLE 75%. Los pacientes con LDCGB centro germinal obtuvieron mejores respuestas con una SLE 94% frente a 58% en pacientes con linfoma no centro germinal, a 62 meses. Fue bien tolerado sin toxicidades no hematológicas grado 4 reportadas.<sup>41</sup> Por lo cual aún faltan por venir los estudios aleatorizados contra el estándar actual que es RCHOP.

Por último, otra controversia continúa siendo el papel de la radioterapia en pacientes con enfermedad localizada (estadios I o II), donde se ha demostrado que se obtienen excelentes resultados con 3 ciclos de quimioterapia combinada con rituximab seguidos de radioterapia sobre campo afectado. Pero no existen estudios aleatorizados en la era del rituximab que establezcan de forma definitiva la indicación de radioterapia en esta situación, y sigue siendo un tema controvertido. Los factores de riesgo asociados, en especial el volumen de la masa tumoral, la localización tumoral y la valoración de respuesta por PET-CT, pueden servir para determinar utilizar o no esta estrategia. No obstante varios estudios han puesto en duda el papel de la radioterapia. Un estudio del GELA ha demostrado mejores resultados con quimioterapia intensificada (ACVBP) que con CHOP más radioterapia en campo afectado. Sin embargo, un estudio reciente del SWOG ha conseguido excelentes resultados con RCHOP x 3 seguido de radioterapia locoregional, con SLP del 88% y SG del 92%, a 4 años.<sup>42</sup> En general, la radioterapia se considera obligada sobre residuos de lesiones voluminosas, pero algunos estudios recientes sugieren que esta estrategia no ofrece ningún beneficio adicional en pacientes que obtienen RC tras 6 ciclos de quimioterapia, aunque puede mejorar la SLP en pacientes que no obtienen RC.<sup>39</sup>

#### Tratamiento de rescate para pacientes con LDCGB en recidiva o refractario

Los pacientes en los que, por edad o comorbilidad, no exista contraindicación para la quimioterapia intensiva, el tratamiento estándar consiste en conseguir una nueva respuesta con el esquema de rescate y posteriormente intensificar con TauCPH. Un diverso número de ensayos ha revisado la consolidación con TauCPH en pacientes con recaída, reportando una media de SLP a 3 años de 35%. Esto fue demostrado desde la era pre-rituximab, donde el

estudio PARMA concluyó una mejoría de los resultados en pacientes llevados a trasplante sobre aquellos que recibieron solo quimioterapia de rescate. Este estudio demostró además que los pacientes con IPI >1 y un tiempo de recaída corto (<12 meses) son de muy mal pronóstico.<sup>43,44</sup>

La elección del mejor esquema de quimioterapia de rescate es controvertido. ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), DHAP (dexametasona, cisplatino, citarabina), ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino), mini-BEAM (carmustina, etopósido, citarabina, melfalán), entre otros, son esquemas con resultados no muy diferentes.

En general, la combinación con rituximab beneficia también a los pacientes en recaída. En la experiencia del HOVON (Hemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands), en un estudio aleatorizado de DHAP con o sin rituximab, R-DHAP consiguió mayor tasa de respuesta y la SLP y la SG fueron mejores que en el brazo tratado sólo con quimioterapia.<sup>45</sup> Rituximab no dificultó la movilización de progenitores hematopoyéticos ni el curso del TauPH posterior

Otro estudio es el CORAL, donde se ha comparado en un ensayo multicéntrico prospectivo fase III, dos esquemas de rescate en pacientes con LDCGB en recaída. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir R-ICE o R-DHAP, y los que obtuvieron respuesta, después de 3 ciclos de tratamiento fueron tratados con quimioterapia intensiva y TaucPH. La respuesta global (64% vs. 64%), la SLP a 4 años (26% vs. 37%) y la SG a 3 años (43% vs. 51%) con R-ICE y R-DHAP no fueron significativamente diferentes. Globalmente, la eficacia de ambos regímenes fue similar. Como hallazgo relevante en el estudio CORAL, los factores que influyeron en la SG fueron: el IPI en el momento de la recidiva, el tiempo desde el final de la primera línea hasta la recidiva y el haber o no recibido rituximab en la primera línea. De tal forma, que aquellos pacientes tratados con rituximab y que recaen en menos de un año, tienen un pronóstico realmente pobre.<sup>46</sup>

En los pacientes que recaen después de un trasplante autólogo, el trasplante alogénico puede ser una opción terapéutica razonable. Los resultados comunicados con acondicionamiento de intensidad reducida son alentadores. Recientemente se han publicado los resultados del registro del European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), con una SLP y una SG a 3 años de 42 y 54%, respectivamente, con una tendencia hacia mejores resultados con los regímenes de intensidad reducida.<sup>47</sup>

La introducción de nuevas terapias también se ha realizado en este ámbito, donde el uso de un anti-CD20 aunado a un radiofármaco es una opción de tratamiento en el acondicionamiento o tratamiento de inducción en pacientes con recaída. Existe estudios con 90Y-ibritumomab tiuxetan en combinación con dosis altas de quimioterapia donde no se ha observado efecto negativo sobre el injerto y la toxicidad no es diferente a los regímenes convencionales.<sup>48</sup> En un estudio reciente se utilizó 90Y-ibritumomab tiuxetan (0.4 mCi/kg) combinado con dosis altas de BEAM seguido de TauCPH contra solo el uso de BEAM; los resultados mostraron una mejor respuesta y supervivencia con el grupo tratado con radioinmunoterapia, supervivencia global a 2 años 91% frente a 62%,  $p = 0.05$ .<sup>49</sup>

Aproximadamente entre el 60 a 40% de los pacientes mayores de 60 años que son tratados con RCHOP experimentan recaída o refractariedad posteriores, estos no son candidatos a trasplante ya sea por edad o por comorbilidades. Por lo cual necesitan nuevos tratamiento con eficacia y menor toxicidad. Recientemente se han descrito esquemas como gemcitabine con oxaliplatino en el cual 46 pacientes que recibieron R-Gem-Ox tuvieron respuestas completas de 50%, siendo bien tolerado.<sup>50</sup> Se recomienda que por ser un grupo de mal pronóstico estos pacientes deberán recibir quimioterapia y en cuanto sea posible ingresarlos a ensayos clínicos.

### Nuevos tratamientos y estrategias para el LDCGB

La información actual y la que surge cada día con respecto a la biología de la enfermedad ha permitido subclasificar al LDCGB en diferentes entidades moleculares (GCB, ABC y LBPM) las cuales son presentadas características clínico-biológicas, mutaciones y activación de vías intracelulares diferentes; estas diferencias en las vías de señalización están permitiendo el desarrollo de terapias diana eficaces. Están en desarrollo nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20, inhibidores de deacetilasas de histonas, inhibidores de syk, bortezomib, inhibidores de mTOR, enzastaurina, bevacizumab y lenalidomida, entre otros.

El LDCGB de tipo ABC tiene una actividad elevada de la vía NF- $\kappa$ B, que puede ser suprimida con bortezomib. Algunos estudios apuntan hacia la posibilidad de que bortezomib, en combinación con la quimioterapia convencional, pueda mejorar las respuestas en los LDCGB de tipo no-GCB.<sup>22</sup> Bortezomid ha sido utilizado de manera segura en combinación con R-CHOP en pacientes de recién diagnóstico donde se reportan respuestas globales de 100% y RC de 86% con una SLP a 2 años de 64% y una supervivencia global de 70%.<sup>51</sup> Están en marcha estudios aleatorizados para validar esta estrategia.

Los agentes inmunomoduladores (IMiDs) como la lenalidomida puede inducir respuestas en LDCGB; estos inhiben la angiogénesis y al factor de necrosis tumoral alfa, estimulan la respuesta inmune e inhiben otras interleucinas (ej. IL-12), además de inducir apoptosis. Todo lo anterior llevo a probar lenalidomida como agente único en 73 pacientes con recaída/refractarios obteniendo una respuesta global de 29%, con una toxicidad moderada, principalmente hematológica.<sup>52</sup> En otra serie de 49 pacientes la respuesta fue de 35%.<sup>53</sup> Por lo cual actualmente el grupo italiano está llevando a cabo un estudio fase II donde se combina lenalidomida con R-CHOP (LR-CHOP21) en pacientes de edad avanzada con IPI de alto riesgo. Una nueva línea de investigación es el mantenimiento para pacientes con alto riesgo de recaída y no candidatos a intensificación con TauPH.

Otra vía que está siendo estudiada como blanco terapéutico es la de PI3K/Akt/mTOR. El mecanismo de acción de los inhibidores de mTOR no está del todo claro, al parecer incluye desde autofagia, anti-angiogénesis, inmunoregulación entre otros. De los inhibidores mTOR de primera generación se estudió everolimus como agente único en varios linfomas, encontrando respuestas globales de 30%.<sup>54</sup> Actualmente se están llevando estudios en combinación con quimioterapia.



Otro fármaco en estudio es la enzastaurina, un inhibidor de proteínquinasa C beta (PKC $\beta$ ) que se administra por vía oral y que parece tener un buen perfil de toxicidad. Actualmente se está ensayando en combinación con inmuno-quimioterapia y como tratamiento de mantenimiento. También están en estudio fármacos que actúan bloqueando la señalización del receptor de la célula B (BCR) mediante la inhibición de syk, lo que puede resultar efectivo en algunos casos de LDCGB del tipo ABC.<sup>39</sup>

Se han desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales frente a CD20, como ofatumumab o GA101, y frente a otras dianas como epratuzumab (CD22), galiximab (CD80) o lexatumumab (TRAIL). La integración de estos nuevos monoclonales en las estrategias de tratamiento del LDCGB está por determinar.

Finalmente, los inhibidores de desacetilasas de histonas actualmente se encuentran ya dentro de las recomendaciones de tratamiento en los linfomas T, sin embargo hay observaciones que sugieren que este grupo de medicamento puede ser de uso terapéutico linfomas de células B, ya que se ha observado alta expresión de HAT1 y HDAC1 en LDCGB donde se correlaciona con un mal pronóstico.<sup>55</sup> Por lo cual actualmente se están llevando estudios respecto al beneficio de estos medicamentos en pacientes con LDCGB.

## JUSTIFICACIÓN

El linfoma no Hodgkin se encuentra dentro de las 10 primeras causas de muerte por cáncer en países desarrollados.<sup>3</sup> En México es la 10ª causa en hombres y la 11ª en mujeres, por lo cual representa un problema de salud.<sup>5</sup> El linfoma difuso de células grandes B es el más frecuente de los LNH, representando cerca de la tercera parte de los casos.<sup>1</sup> El Instituto Nacional de Cancerología es el centro oncológico más importante del país, por lo cual en el servicio de hematología diariamente nos enfrentamos a éste diagnóstico.

Es por ello que conocer las características de los pacientes que tratamos todos los días con este diagnóstico es fundamental. Identificar de manera temprana a los pacientes con alto riesgo de falla al tratamiento en base a los factores clínicos, morfológicos y moleculares permitirá modificar la conducta terapéutica con el objetivo de alcanzar una mayor respuesta y supervivencia.

Este estudio observacional nos permitirá conocer cuáles son las características clínicas y como éstas impactan en la respuesta al tratamiento y la supervivencia a mediano plazo, específicamente en nuestra población, ya que si bien existen numerosos ensayos que muestran los resultados en pacientes con LDCGB, estos están descritos en su mayoría en una población anglosajona, de la cual distamos mucho en características no solo físicas sino de expresión genética.

El conocer los factores pronósticos que impactan en los resultados obtenidos en nuestros pacientes es el primer paso para emprender posteriormente estudios que nos permitan definir el origen de las variaciones que pudiéramos encontrar. Todo con la finalidad de mejorar los resultados y proporcionar una mejor atención de la salud en nuestra población.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El linfoma difuso de células grandes B es el LNH más frecuente, es además en general un linfoma con comportamiento agresivo que afecta a tanto a sujetos jóvenes como adultos. Se han identificado distintos factores pronósticos tanto clínicos como biológicos que impactan en la respuesta al tratamiento. En la población mexicana existen pocos estudios que definan estas características.

Por lo cual el presente estudio busca describir cuáles son las características clínicas al diagnóstico en los pacientes con LDCGB en el departamento de hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Así como, cuál es la respuesta global obtenida en el tratamiento de primera línea y cuáles son los factores clínicos con significado pronóstico para lograrla.

Ya que en los últimos años el tratamiento de LDCGB se ha establecido como una terapia combinada, buscamos en nuestra población describir la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad posterior al tratamiento de primera línea utilizado en nuestra institución, con el objeto de diseñar estrategias que nos permitan mejorar los resultados

## OBJETIVOS

1. Describir las características clínicas de los pacientes con recién diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología, México.
2. Describir la respuesta global al tratamiento de primera línea de los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología, México.
3. Describir los factores pronósticos para la respuesta global al tratamiento de primera línea de los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología, México.
4. Describir la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología, México.
5. Describir la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología, México.
6. Describir de impacto pronóstico para la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología, México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo de tipo descriptivo observacional, en el cual se revisaron las características clínicas y respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B, en el Instituto Nacional de Cancerología, México, de febrero de 2006 a enero de 2009.

Mediante la revisión de los expedientes tanto físicos como electrónicos (INCAnet) se recabaron las siguientes variables:

- Edad
- Género
- Estado físico del paciente por escala de ECOG
- Presencia de síntomas B
- Enfermedad voluminosa
- Enfermedad extranodal
- Estadio clínico por Ann Arbor
- Infiltración a médula ósea
- Deshidrogenasa láctica
- Beta-2 microglobulina
- Citometría hemática
- Panel viral de VIH y hepatitis
- Fracción de expulsión medida por medicina nuclear.

Con todo lo anterior se pudo además determinar el índice pronóstico internacional de cada paciente. De igual manera se recabaron:

- Tratamientos utilizados
- Estudios de imagen realizados
- Respuesta a tratamientos

### **Análisis estadístico**

Las variables demográficas se listaron en tablas de frecuencias. Las variables numéricas se analizaron por medidas de tendencia central (media) + desviación estándar. Se construyeron curvas de supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) por el método de Kaplan-Meier. En ambas se consideró como tiempo basal la fecha del diagnóstico histológico y como fecha para el desenlace la fecha de recaída (para SLE) , o bien la de defunción y/o última consulta (para SG). Se realizó análisis por regresión de Cox para evaluar los factores clínicos que pudieran influir en la SLE y SG, se consideró como estadísticamente significativo a los valores menores de 0.05.

## RESULTADOS

Se revisaron 338 expedientes físicos y en el sistema electrónico de expedientes médicos de nuestro Instituto (INCAnet), de los cuales encontramos 264 (78%) linfomas difusos de células grandes B y 74 (22%) correspondieron a linfoma folicular. La revisión se realizó tomando los expedientes del 23 de febrero de 2006 al 21 de enero de 2009.

La edad media al diagnóstico fue de 56.4 años, siendo más frecuente en pacientes  $\geq 60$  años con 44% (116), el grupo de 45-59 con 30% (79), de 30 a 45 con 19% (50) y menores de 30 años 7% (19). Sin predisposición de género. *Tabla 5.*

<b>Tabla 5. Características de los pacientes</b>	
Edad promedio	56.4 años (20-90)
Hombres	136 (51.5%)
Mujeres	128 (48.5%)
ECOG	
0	98 (37%)
1	95 (36%)
2	42 (16%)
3	20 (8%)
4	9 (3%)
Síntomas B	154 (58%)
Enfermedad voluminosa	118 (45%)
Enfermedad extranodal	176 (67%)
$\geq 2$ sitios extranodales	56 (21%)
Estadio Clínico (Ann Arbor)	
I	41 (16%)
II	56 (21%)
III	47 (18%)
IV	115 (44%)
Infiltración a médula ósea	22 (8%)
DHL elevada	134 (51%)
Beta2microglobulina $>2.5$ mg/dL	133 (50%)
Creatinina $>1.5$ mg/dL	24 (9%)
Hemoglobina $\leq 10$ g/dL	34 (13%)
Leucopenia $\leq 1500$ cel/ $\mu$ L	8 (3%)
HIV	17 (6.5%)
Linfopenia	70 (27%)
FEVI $< 50\%$	21 (8%)

Más del 60% de los pacientes tenían un ECOG bajo (0-1), sin embargo al evaluar otros parámetros descritos como pronósticos más de la mitad presentaba síntomas B, DHL elevada,

beta 2 microglobulina elevada y enfermedad extranodal. Aunado a ello el 62% de los pacientes fue diagnosticado en estadio avanzado (III-IV) y un 45% con enfermedad voluminosa. Todo lo anterior se vio reflejado en que un 45% de los pacientes presentaba IPI intermedio alto o alto.  
*Tabla 6.*

<b>Tabla 6. Índice pronóstico internacional (IPI), frecuencia.</b>	
<b>IPI</b>	<b>n, (%)</b>
Bajo	86 (33%)
Intermedio bajo	54 (21%)
Intermedio alto	68 (26%)
Alto	49 (19%)

No se encontraron en todos los pacientes el panel de inmunohistoquímica completo, por lo cual no se pudo clasificar el origen centro-germinal, ni determinar la frecuencia exacta de expresión de marcadores pronósticos como BCL-2 y BCL-6.

De los 264 pacientes, 230 (87%) recibieron algún tipo de terapia como primera línea y 34 (13%) no se aplicó ningún tratamiento debido a que las condiciones clínicas no lo permitieron, el paciente falleció antes de iniciar tratamiento o rechazo recibirlo. El esquema de quimioterapia fue a criterio del médico tratante en base a las condiciones clínicas, así como a los recursos del paciente, siendo CHOP el esquema más utilizado, 164 (62%) pacientes, solo en 29 (11%) utilizó CHOP mas inmunoterapia con rituximab. En 25 (9.5%) se omitió antracíclico aplicando CVP; otros esquemas utilizados fueron dosis altas de metotrexate, hiper-CVAD, COED, EPOCH siendo solo 5% del total. El 59 (22%) recibieron radioterapia.

## **RESPUESTA**

La respuesta global fue de 51%; una respuesta completa en 39% y parcial en 12%. La progresión durante la primera línea de tratamiento se presentó en 9%, y la enfermedad estable en 4%, sin embargo el 36% (95) de los pacientes se perdieron en el seguimiento. *Tabla 7.*

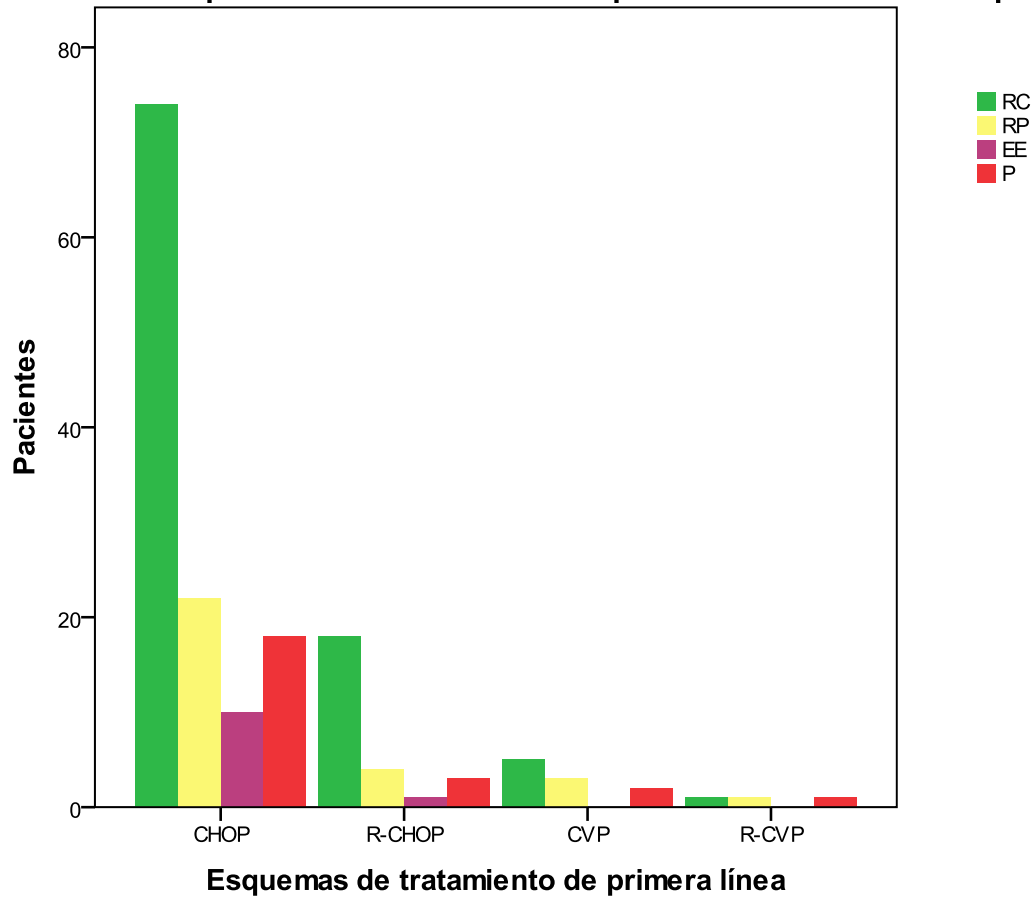
<b>Tabla 7. Respuestas globales en pacientes con LDCGB que recibieron tratamiento</b>		
<b>Respuestas</b>	<b>n (230)</b>	<b>%</b>
Respuesta Completa (RC)	100	44
Respuesta Parcial (RP)	31	14
Enfermedad estable (EE)	11	5
Progresión (P)	24	10
Se desconoce	64	27

De los 230 pacientes que recibieron algún tratamiento de primera línea se obtuvo una respuesta global de 58% de las cuales solo 44% fueron respuestas completas. En la *Tabla 8* se desglosan las respuestas obtenidas en base a diferentes esquemas de tratamiento. En los pacientes con esquema CHOP se lograron solo 45% de respuestas completas, sin embargo se perdió el seguimiento de 24% de los pacientes. El esquema con mayores respuestas fue el combinado de quimioterapia con inmunoterapia. *Gráfico 1 y 2.*

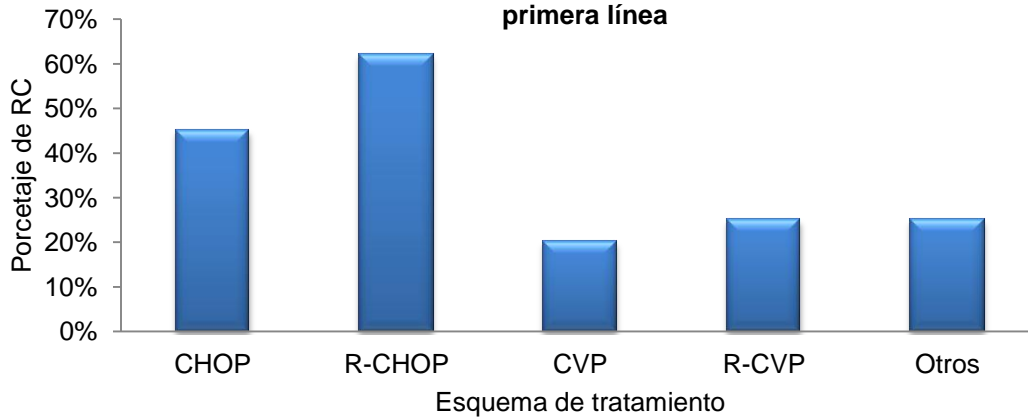
<b>Tabla 8. Respuestas obtenidas con los diferentes esquemas de tratamiento</b>						
<b>Tratamiento</b>	<b>RC n(%)</b>	<b>RP n(%)</b>	<b>EE n(%)</b>	<b>P n(%)</b>	<b>Perdido n(%)</b>	<b>Total n</b>
CHOP	74 (45%)	22 (14%)	10 (6%)	18 (11%)	40(24%)	164
R-CHOP	18 (62%)	4 (14%)	1 (3%)	3 (10.5%)	3 (10.5%)	29
CVP	5 (20%)	3 (12%)	0	2 (8%)	15 (60%)	25
R-CVP	1 (25%)	1 (25%)	0	1 (25%)	1 (25%)	4
Otros	2 (25%)	1 (13%)	0	0	5 (62%)	8



**Gráfico 1. Respuestas a los diferentes esquemas de tratamiento de primera línea**



**Gráfico 2. Respuestas completas en base a esquema de tratamiento de primera línea**



De los pacientes que alcanzaron respuesta completa se analizaron las características con el objeto de determinar mediante análisis univariado el impacto sobre la respuesta. *Tabla 9*

**Tabla 9. Análisis univariado de los factores pronósticos para respuesta completa**

<b>Factores Pronósticos</b>	<b>RC n(%)</b>	<b>Valor de p</b>
Género		
Femenino	61 (47%)	0.006
Masculino	42 (31%)	
ECOG		
0-1	88 (46%)	0.015
≥2	15 (21%)	
Síntomas B	49 (32%)	0.010
Ausencia de síntomas B	54 (50%)	
Enfermedad voluminosa	34 (29%)	0.005
Ausencia de enfermedad voluminosa	69 (48%)	
Estadio Ann Arbor		
I	27 (66%)	0.004
II	28 (50%)	
III	18 (38%)	
III	30 (26%)	
BAMO		
Infiltrada	5 (23%)	0.001
Sin infiltración	97 (43%)	
DHL		
Normal	63 (52%)	0.003
Elevada	39 (29%)	
Beta 2 microglobulina		0.0001
Normal	65 (57%)	
Elevada (>2.5 mg/dL)	34 (26%)	
IPI		
Bajo	58 (67%)	0.0001
Intermedio bajo	22 (41%)	
Intermedio alto	18 (26%)	
Alto	4 (8%)	
Tratamiento de primera línea		
CHOP	74 (45%)	0.0001
R-CHOP	18 (62%)	
CVP	5 (20%)	
R-CVP	1 (25%)	
Otros	2 (25%)	
Radioterapia	37 (62%)	0.0001
Sin radioterapia	66 (32%)	

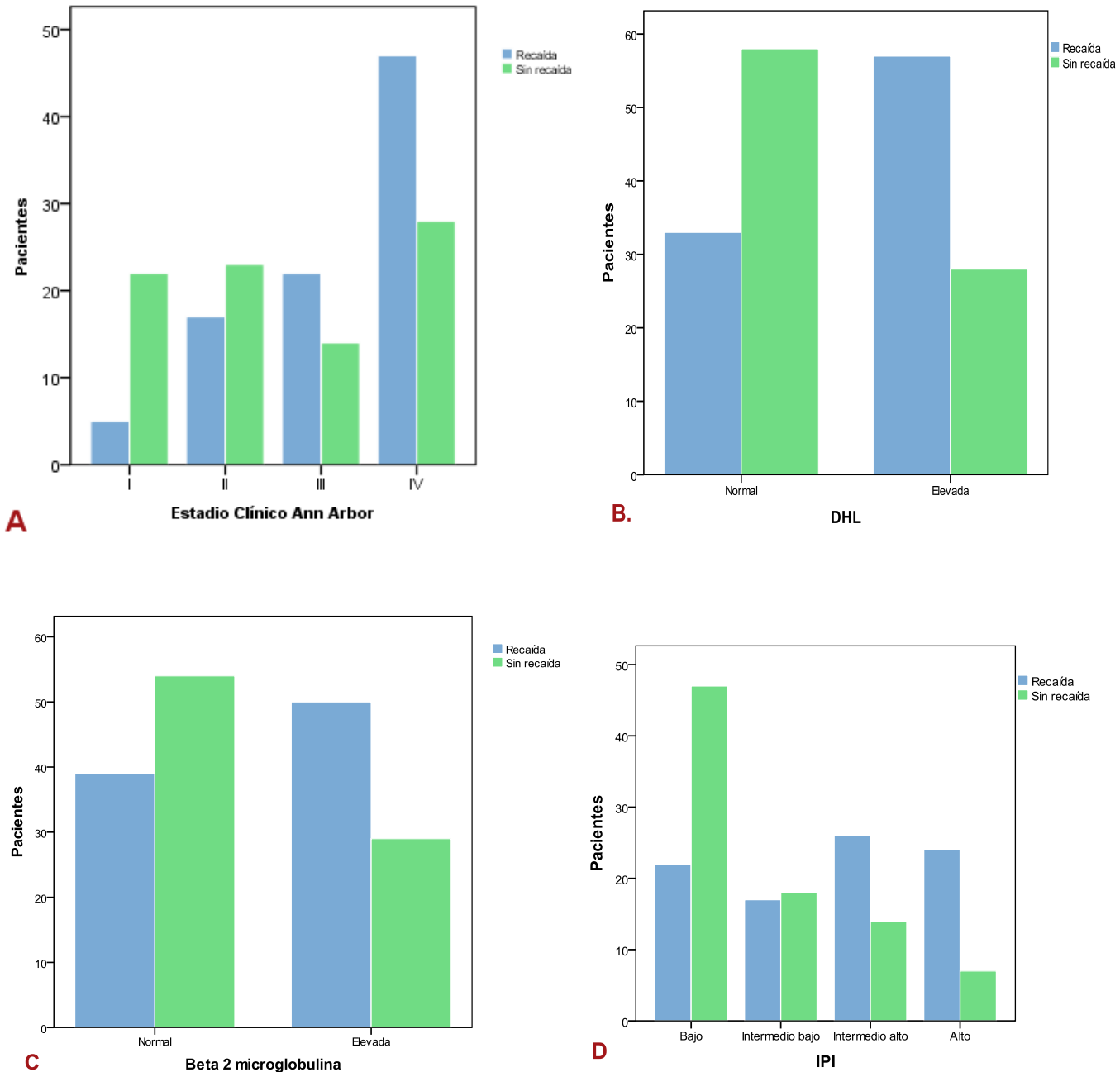
Se estudió la presencia de enfermedad extranodal e infección por VIH los cuales no tuvieron impacto pronóstico estadístico en la respuesta.

## **RECAIDA**

Se documentó recaída en 93 (35%) de todos los pacientes, sin embargo cerca del 30% se perdió. Por lo cual, de los 180 pacientes que llevaron seguimiento, 93 (51%) presentaron recurrencia. El análisis univariado mostro que el estadio clínico avanzado, la DHL y beta 2 microglobulina elevadas y un IPI alto son factores pronósticos para recaída. *Tabla 10, gráfico 3.*

<b>Tabla 10. Análisis univariado de los factores pronósticos para recaída</b>		
<b>Factores Pronósticos</b>	<b>Recaída n(%)</b>	<b>Valor de p</b>
Género		
Femenino	41 (38%)	0.243
Masculino	52 (39%)	
Síntomas B	55 (36%)	0.147
Ausencia de síntomas B	37 (35%)	
Enfermedad voluminosa	46 (40%)	0.179
Ausencia de enfermedad voluminosa	46 (32%)	
Enfermedad extranodal		0.341
0	29 (33%)	
1	39 (34%)	
≥2	25 (45%)	
Estadio Ann Arbor		<b>0.003</b>
I	5 (12%)	
II	17 (31%)	
III	22 (48%)	
III	47 (42%)	
DHL		<b>0.0001</b>
Normal	33 (27%)	
Elevada	57 (43%)	
Beta 2 microglobulina		<b>0.0001</b>
Normal	39 (34%)	
Elevada (>2.5 mg/dL)	50 (38%)	
VIH		0.162
Positivo	4 (27%)	
Negativo	59 (35%)	
IPI		<b>0.0001</b>
Bajo	22 (26%)	
Intermedio bajo	17 (32%)	
Intermedio alto	26 (38%)	
Alto	24 (52%)	
Tratamiento de primera línea		<b>0.0001</b>
CHOP	74 (45%)	
R-CHOP	9 (31%)	
CVP	6 (24%)	
R-CVP	3 (75%)	
Otros	1 (16%)	
Radioterapia	24 (40%)	<b>0.0001</b>
Sin radioterapia	69 (34%)	

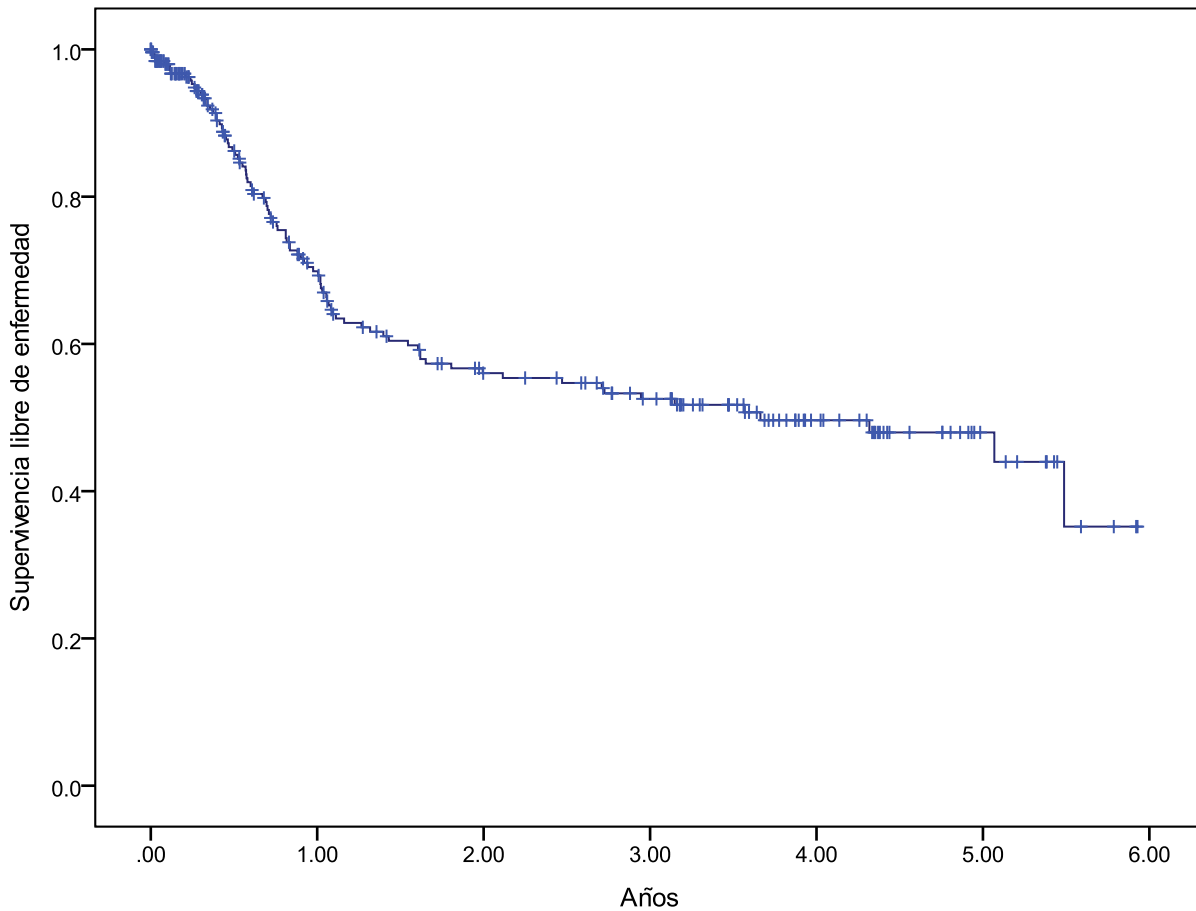
En cuanto al tratamiento 45% de los pacientes tratados con CHOP presentó recaída, 31% de los tratados con R-CHOP; al omitir el antracíclico llama la atención que las tres cuartas partes de los pacientes tratados con R-CVP presentaron recaída, contrario a los que solo utilizaron CVP donde recurrió solo una cuarta parte de los pacientes, no obstante los casos son solo 4 en el grupo de R-CVP. Así mismo, del grupo de pacientes que fue radiado la recaída fue del 40% y en el grupo que no recibió dicho tratamiento fue de 34% pero en este último se perdieron en el seguimiento la misma proporción de pacientes (34%). *Tabla 6.*



**Gráfico 3.** Recaída y factores pronósticos. A) recaída en pacientes con diferentes estadios de Ann Arbor. B) recaída en pacientes de acuerdo a niveles de deshidrogenasa láctica (DHL). C) Recaída en pacientes de acuerdo a niveles de beta 2 microglobulina. D) Recaída en pacientes en base a índice pronóstico internacia (IPI).

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La supervivencia libre de enfermedad fue de 69%, 52% y 44% a uno, tres y cinco años respectivamente. Con una media de 3.3 años (IC 95%, 3 a 3.7 años). Gráfico 4. La media de SLE fue de 1231 días (3.3 años).



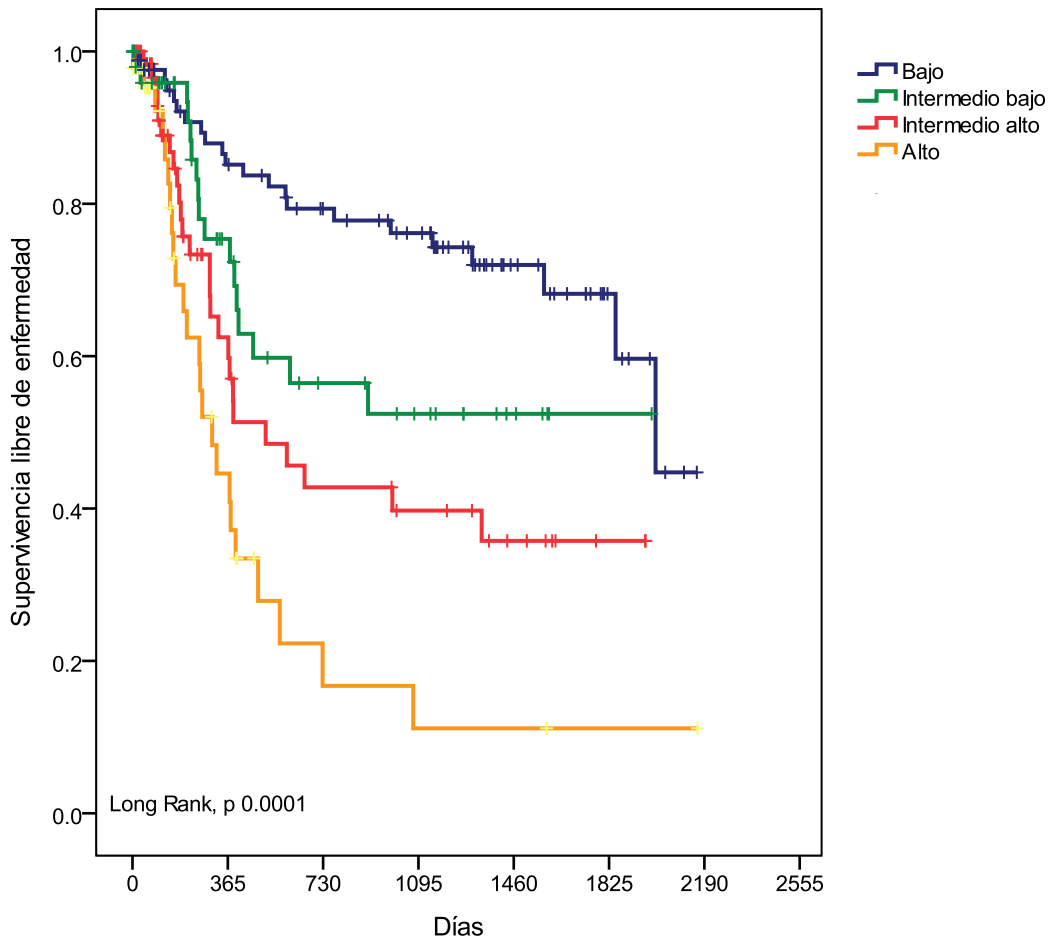
**Gráfico 4. Curvas de Kaplan Meier. Supervivencia Libre de Enfermedad**

En el análisis de regresión de Cox de las variables anteriormente estudiadas solo fue significativo el IPI con una  $p$  0.023, el estadio clínico mostro una tendencia, sin embargo no fue significativo en el estudio estadístico. *Tabla 11.*

**Tabla 11. Análisis por modelo de regresión de Cox para la supervivencia libre de enfermedad**

Variable	Valor estadístico
Género	0.099
Síntomas B	0.996
Enfermedad voluminosa	0.253
Enfermedad extranodal	0.684
Estadio Ann Arbor	0.078
DHL	0.913
Beta 2 microglobulina	0.876
Infección por VIH	0.303
IPI	<b>0.023</b>

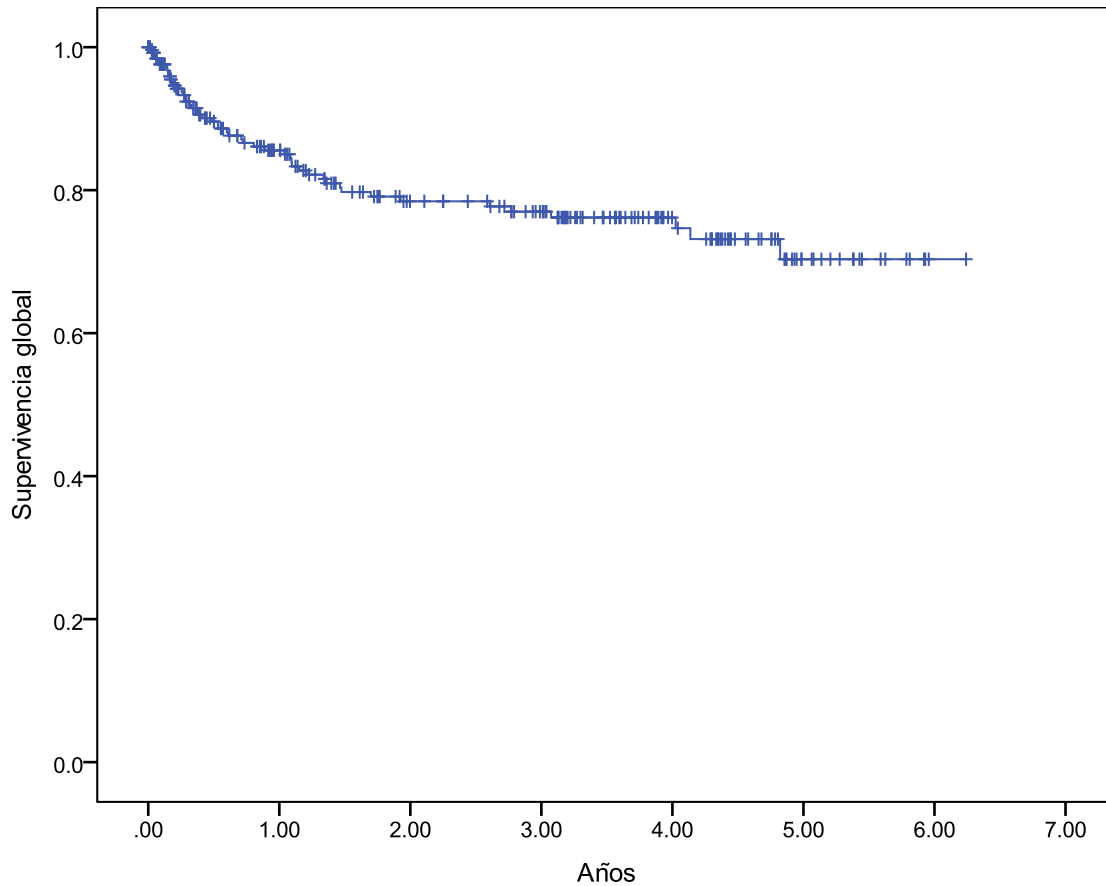
Los pacientes con un IPI bajo tuvieron una SLE de 85%, 76% y 68% a uno, tres y cinco años respectivamente; en cambio los pacientes en los pacientes con IPI alto fue de 45%, 17%, 11% al plazo de tiempo antes mencionado. La SLE media en pacientes con IPI bajo fue de 4.4 años (IC 95%, 3.9-4.95), en IPI intermedio bajo 3.3 (IC 95%, 2.6-4), en IPI intermedio alto 2,6 (IC 95%, 1.9-3.3) y en IPI alto 1.4 (IC 95%, 0.7-2). *Gráfica 5.*



**Gráfica 5. Supervivencia libre de enfermedad según la escala pronóstica de IPI.**

## SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global de 85%, 77% y 70% a uno, tres y cinco años respectivamente. Con una media de 4.8 años (IC 95%, 4.5-5.1). *Gráfico 6.*

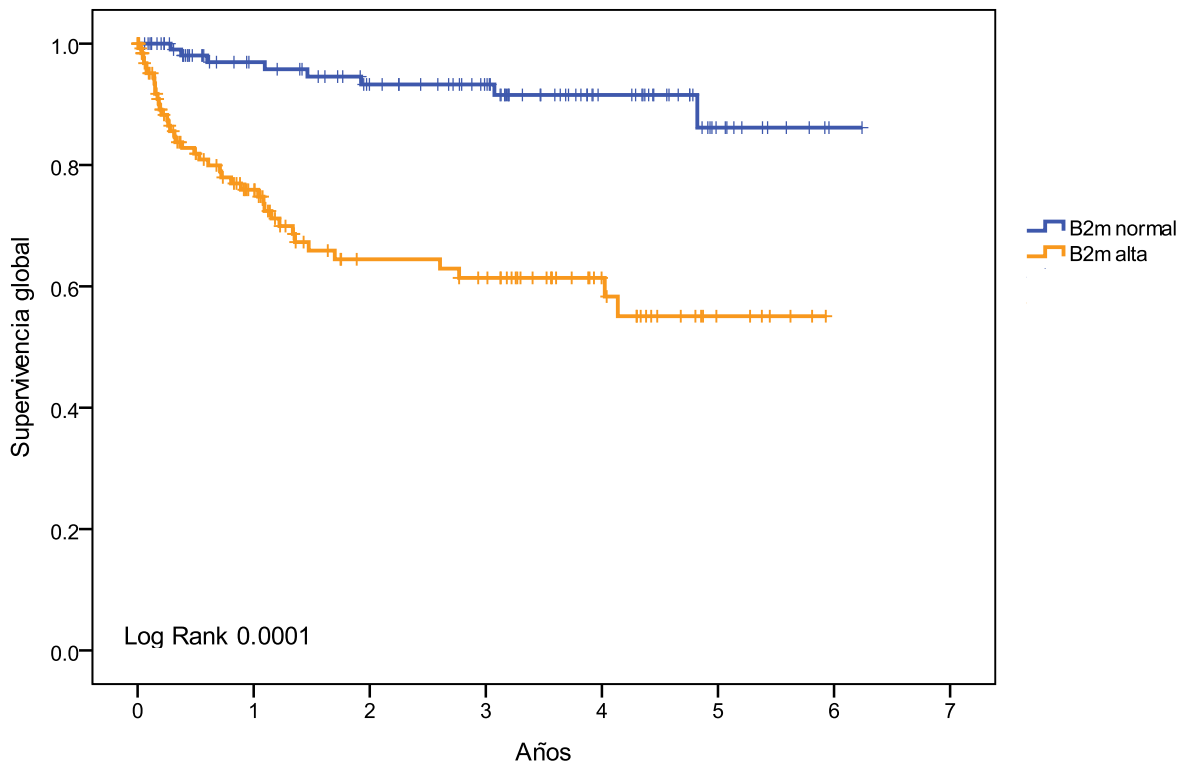


**Gráfico 6. Curvas de Kaplan-Meier. Supervivencia Global.**

Al realizar estudios de regresión de cox encontramos que los síntomas B, la enfermedad voluminosa, la enfermedad extranodal, Ann Arbor y una beta2 microglobulina elevada son factores que impactan en la supervivencia global. *Tabla 12.*

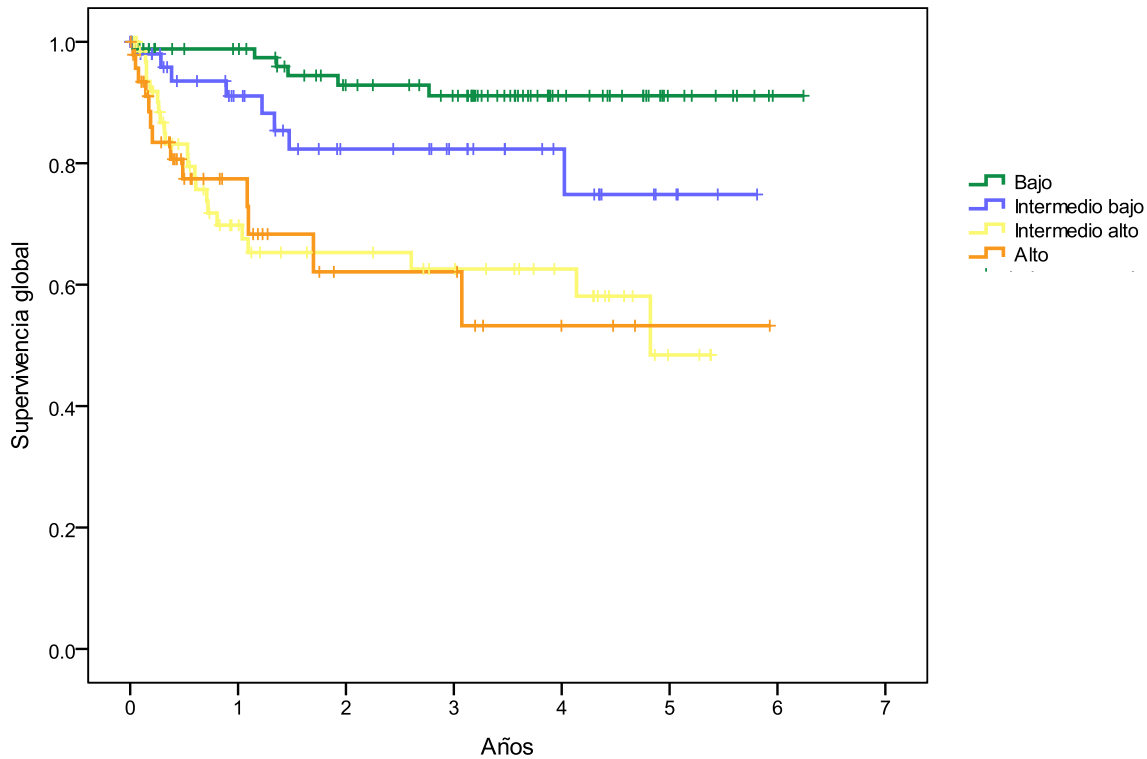
**Tabla 12. Análisis por modelo de regresión de Cox para la supervivencia global.**

Variable	Valor estadístico
Género	0.263
Enfermedad voluminosa	<b>0.010</b>
Enfermedad extranodal	<b>0.042</b>
Estadio Ann Arbor	0.148
DHL	0.320
Beta 2 microglobulina	<b>0.001</b>
Infección por VIH	0.310
IPI	<b>0.020</b>



**Gráfico 7. Supervivencia global y Beta-2-microglobulina**





**Gráfico 8. Supervivencia global e IPI**

## SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO

De los 93 pacientes con recaída, 67 (73%) pacientes recibió una segunda línea de tratamiento, la cual en su mayoría (52%) fue el esquema DEP (dexametasona, etopósido y platino) seguido de radioterapia en un 11%, y esquema ICE (ifosfamida, cisplatino y etopósido). Se reportaron respuestas globales de 35%, con solo 19% de respuestas completas. La media de SLE fue de 386 días (IC 95%, 140-631).

Se registró además que se llevo solo a 7 pacientes a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, donde el acondicionamiento más utilizado fue BEAM.

## DISCUSIÓN

Las características clínicas de nuestros pacientes difieren en pocos aspectos de las descritas a nivel internacional; una de éstas diferencias es un diagnóstico tardío que se refleja en un aumento de la sintomatología general y por consiguiente la mayor incidencia de factores de riesgo. Dentro de nuestra población estudiada encontramos menor edad al diagnóstico, estadio avanzado (III/IV), síntomas B, enfermedad extranodal, DHL y  $\beta$ 2microglobulina elevada.

La edad media de presentación del LDCGB fue de 56.4 años, siendo más frecuente en pacientes menores de 60 años, esto difiere de lo referido en la literatura, en donde la edad media de presentación es entre la séptima y octava década de la vida.<sup>1,39</sup> No obstante, coincide con un estudio observacional en EUA donde al diagnóstico de LNH se realizaba a edades más tempranas en pacientes hispanos en comparación con la población anglosajona.<sup>56</sup> En otra cohorte realizada en un hospital de concentración en nuestro país se reporta una edad media de presentación de 48 años en todos los LNH.<sup>57</sup> Al parecer no hay reporte de un patrón geográfico, se desconoce la causa de esta variación, sin embargo si sabemos que no es exclusiva de los LNH, otros padecimientos con LGC y la LAM se presentan en sujetos hispanos a menor edad que en lo caucásicos.

En general los pacientes presentaron un buen ECOG, relacionado con que son también más jóvenes. Llama la atención sin embargo que el 58% presentaban síntomas B, el 45% enfermedad voluminosa, y el 67% enfermedad extranodal, de los cuales solo el 18% tenían más de un sitio extranodal. Esto último es mayor que lo referido en la literatura donde porcentaje es alrededor del 40.<sup>1</sup> De manera interesante comparado con el estudio publicado en 1993 donde fueron revisados pacientes con linfoma agresivo obteniendo el IPI, encontraron que el 41% presentaba síntomas B, 68% enfermedad extranodal, de los cuales 30% >1 sitio extranodal; y solo el 24% enfermedad voluminosa, siendo éste último parámetro la principal diferencia con nuestra cohorte.

Si bien éste estudio se realizó en EUA en 1993 donde los métodos de detección y probablemente el conocimiento de la enfermedad no estaba generalizado, los reportes actuales no difieren en gran parte de lo mencionado hace 20 años. En el 2007 el grupo canadiense publicó un estudio donde revisaba el impacto del IPI en pacientes tratados con inmunoterapia y quimioterapia, reportando características de los pacientes muy parecidas al previo, donde el 34% de los pacientes tenían más de un sitio extranodal, no se reportan sin embargo frecuencia de síntomas B y enfermedad voluminosa.<sup>16</sup>

Distintas series han reportado infiltración en LDCGB entre un 11 y 27%.<sup>1</sup> Nosotros encontramos solo un 8%, incluso menor a lo reportado en la literatura. La variación en este porcentaje se cree reside en el observador, ya que hay estudios que han demostrado importantes discordancias inter-observadores. Es por ello que el advenimiento de nuevas técnicas auxiliares como la citometría de flujo, la inmunohistoquímica y la determinación de rearrreglos de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas ha aumentado de manera notable la sensibilidad al momento de hacer el diagnóstico de infiltración a médula ósea. Estudios han demostrado una discordancia hasta de un 50% con las técnicas de revisión histológica

convencional en comparación con los nuevos auxiliares, principalmente al realizar estudios moleculares (rearreglos de cadenas de Ig), con impacto final sobre la supervivencia.<sup>60</sup>

En su mayoría los pacientes presentaron un estadio clínico avanzado donde 44% presentaba estadio IV y solo 16% estadio I. El estudio original de IPI reportó que el 45% de sus pacientes tenían un estadio clínico IV; si bien las técnicas diagnósticas han mejorado y cada vez son más accesibles el diagnóstico en estadios avanzados no es exclusivo de nuestra población; en otros países en vías de desarrollo de Centroamérica se han reportado series donde el 46.8% de los pacientes tiene un estadio IV inicial,<sup>61</sup> otros países como China ha reportado 51% de estadios avanzados (III y IV) al diagnóstico.<sup>62</sup> Esto debido a que el LDCGB es una enfermedad agresiva con un rápido crecimiento, al momento del diagnóstico los pacientes ya cuentan en su mayoría, con enfermedad tanto supra como infradiaphragmática, así como enfermedad extranodal, con lo cual son estadificados en estadios avanzados.

El 51% de los pacientes presentó también elevación del la DHL, la cual conjuntamente la beta 2 microglobulina se ha relacionado a la presencia de linfomas en estadios avanzados, y recientemente la combinación de ambas han resultado un predictor de supervivencia y falla a tratamiento. Al igual que los anteriores factores, la DHL elevada es un factor de tomado en cuenta para determinación del IPI.<sup>63</sup> En un nuestros pacientes encontramos además que la presencia de DHL elevada está relacionada con un estadio clínico avanzado, ya que el 57% de los pacientes con elevación de DHL tuvieron un estadio Ann Arbor IV, a diferencia de solo el 10% de los pacientes que tuvieron un estudio I. Todo lo anterior es similar a lo ya comentado en múltiples estudios previos.

Solo 17 pacientes fueron diagnosticados con VIH, sin embargo la prueba no se realizó en 29% de los pacientes. Otro parámetro poco valorable es la determinación de subtipos histológicos en base a perfiles de inmunohistoquímica, ya que solo se encontraba completo en el 35% de los pacientes donde se pudo especificar que de la población en general 23% fueron centrogerminal y 12% no centrogerminal, en base a algoritmo de Hans. En los años en los que fue estudiada nuestra población no se contaban con los recursos para realizar un panel de inmunohistoquímica completo, como actualmente, además de que estudios recientes han confirmado el valor pronóstico de determinar este perfil.

Tomando en cuenta los factores antes mencionados no fue sorpresivo que el 45% de los pacientes presentaba un IPI de alto/intermedio alto riesgo, de los cuales 19% presentó IPI alto. Esto fue muy parecido a lo reportado en el estudio original del IPI donde el 16% presentó un IPI alto.<sup>15</sup> En el estudio del IPI-revisado en 2007 la distribución fue mas homogénea, donde IPI bajo fue de 28% y 24% un IPI alto, incluso mayor a lo reportado en la población previa.<sup>16</sup>

Previo al 2011 la población con diagnóstico de LDCGB que atendíamos en nuestro instituto no contaba con seguridad social, por lo cual el costo del tratamiento quedaba a sujeto a los recursos de cada paciente. Lo anterior puede explicar la diversidad de tratamiento ofrecidos y que solo 87% pacientes recibieron tratamiento, que en su mayoría fue el esquema CHOP (62%), sin el anti-CD20; y solo 29 (11%) pacientes recibieron el tratamiento combinado R-CHOP, el cual es estándar desde 2003.

La respuesta global de los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento fue de 58%, donde solo 44% alcanzó respuesta completa. De los pacientes tratados con CHOP se obtuvo una respuesta ligeramente más elevada que de manera comparativa es muy por debajo a la reportada en estudios internacionales. *Tabla 13.*

<b>Tabla 13. Respuestas posterior a primera línea de tratamiento</b>				
<b>Reportes</b>	<b>N (tratamiento)</b>	<b>RG</b>	<b>RC</b>	<b>RP</b>
Nuestra población	164 (CHOP)	59%	45%	14%
	29 (R-CHOP)	76%	62%	14%
Fisher R, et al. <sup>29</sup>	225 (CHOP)	80%	44%	36%
Coiffier B, et al. <sup>31</sup> †	196 (CHOP)	69%	63%	6%
	202 (R-CHOP)	82%	75%	7%
Pfreundschuh M, et al. <sup>37</sup> ‡	410 (QT)	--	68%	--
	413 (QT +R)	--	86%	--

† Se realizó en pacientes de 60 años o mayores.

‡ En pacientes menores de 60 años, con IPI bajo. Se utilizaron esquemas CHOP y parecidos.

Con el advenimiento de la terapia blanca y por ende el uso de rituximab las respuestas mejoraron de manera significativa, con una diferencia del 12% en el estudio reportado por Coiffier y aun más en el reporte de Pfreundschuh et al., donde la diferencia en la respuesta completa fue de 18%, no obstante estos últimos fueron pacientes jóvenes con IPI bajos. Sin embargo la respuesta completa en nuestra población es parecida a la reportada en 1993 donde se comparó CHOP con otros esquemas más agresivos; cuando se añadió rituximab hubo un incremento notable de las respuestas con una diferencia de 17% en respuestas completas.

Los factores a favor de una respuesta completa fueron el género femenino, ECOG bajo, la ausencia de síntomas B, estadio Ann Arbor I, ausencia de enfermedad voluminosa, hueso sin infiltración, IPI bajo y recibir radioterapia, siendo significativos en el análisis univariado. Todos los anteriores fueron estudiados durante el estudio de IPI, donde en el análisis univariado también fueron significativas, no obstante al momento de realizar estudios de regresión solo fueron 5 los factores significativos, constituyendo así un modelo predictor.

En base a la determinación de IPI observamos que nuestras respuestas estuvieron por debajo de las respuestas obtenidas en el estudio original. Esto puede deberse a que analizamos en el global de los pacientes sin excluir a los que no recibieron tratamiento. Aun así la diferencia es significativa, principalmente en los pacientes con IPI alto/intermedio alto en los cuales obtuvimos respuestas muy bajas. *Tabla 14.*

<b>Tabla 14. Respuestas completas en base a IPI</b>				
	<b>Bajo</b>	<b>Intermedio bajo</b>	<b>Intermedio alto</b>	<b>Alto</b>
Nuestra población	67%	41%	26%	8%
IPI <sup>15</sup>	87%	67%	55%	44%

El estudio donde se revisó el impacto del IPI en pacientes con terapia a base de rituximab no reportaron rangos de respuesta, por lo cual no se puede establecer comparación.

A pesar de los nuevos marcadores pronósticos que cada vez son más especializados, los marcadores clínicos continúan utilizándose en gran parte del mundo, con el objeto de definir el

riesgo de un paciente con linfoma a presentar recurrencia, o determinar la probabilidad de supervivencia a mediano y largo plazo; con lo cual se continua normando conductas terapéuticas en base a estos factores pronósticos, esto especialmente en países como el nuestro ya que carecemos de los recursos para realizar los nuevos estudios como perfiles de expresión genética.

**Tabla 15. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad**

Reportes	Régimen	N	SLE (3,5 años)	SG (3,5 años)
Nuestra población	Global*	264	52%, 44%	77%, 70%
Fisher R, et al. <sup>29</sup>	CHOP	225	41%, ----	54%, ----
Coiffier B, et al. <sup>31, 32</sup> †	CHOP	196	57 (2a), 30%	57 (2a), 45%
	R-CHOP	202	68 (2a), 54%	70 (2a), 58%
Pfreundschuh M, et al. <sup>37</sup> ‡	CHOP-like	410	59%, ----	84%, ----
	R-CHOP like	413	79%, ----	93%, ----

\*El 62% de los pacientes fue tratado con esquema CHOP, solo 11% con R-CHOP y en 13% no se aplicó ningún tratamiento.

† Se realizó en pacientes de 60 años o mayores.

‡ En pacientes menores de 60 años, con IPI bajo. Se utilizaron esquemas CHOP y parecidos.

La supervivencia de nuestros pacientes es menor que la reportada con esquemas combinados como R-CHOP. No obstante si observamos por separado la SLE a 3 años es muy similar a la reportada por Coiffier y cols. en el grupo de CHOP, recordando que estos pacientes eran mayores de 60 años; así mismo si la comparamos con el grupo de pacientes jóvenes en el estudio Pfreundschuh y cols, en el grupo tratado con CHOP es parecida, siendo en este ultimo estudio mayor ya que los pacientes eran de bajo riesgo. Esto difiere al compararla con los grupos que fueron tratados con R-CHOP donde la SLE fue de 68%, 79% respectivamente de los estudios mencionados a comparación de nuestra población, donde es de 52% ya que la mayoría de nuestros pacientes no fueron tratados con rituximab. *Tabla 15.*

A pesar de la SLE sorprende la supervivencia global, ya que a 3 años esta reportada de 77%, mayor que la reportada incluso con RCHOP en el estudio del grupo GELA (Coiffier y cols) donde fue de 70% a 2 años y a 5 años nosotros reportamos 70% comparado a 58% en el grupo de R-CHOP del estudio mencionado. Es probable que nuestra población sea favorecida por la edad de los pacientes que en promedio fue de 56 años, a diferencia del estudio de GELA donde eran mayores de 60 años. Donde se observa clara diferencia es en el estudio realizado en jóvenes MIInt (Pfreundschuh y cols) donde la SG a 3 años fue mayor en ambos grupos comparada a la nuestra.

Las variables que fueron reportadas como significativas son las esperadas y previamente reportadas. Se documentó recaída en 35% de los pacientes, cerca del 30% se perdió durante el seguimiento. Los factores pronósticos en el análisis univariado fueron un estadio Ann Arbor avanzado,  $\beta$ 2microglobulina y DHL elevadas, IPI alto. Sin embargo al realizar el estudio de regresión de cox encontramos que solo IPI fue significativo, con un log Rank p 0.00001.

En el caso de la supervivencia global las variables significativas durante el análisis de regresión fueron la presencia de enfermedad voluminosa, la enfermedad extranodal, el elevación de  $\beta$ 2microglobulina y un IPI alto. *Tabla 16.*

<b>Tabla 16. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en base a IPI</b>					
	<b>5 años</b>	<b>Bajo</b>	<b>Intermedio bajo</b>	<b>Intermedio alto</b>	<b>Alto</b>
<b>Nuestra población</b>	SLE	68%	52%	35%	11%
	SG	91%	74%	48%	53%
<b>IPI <sup>15</sup></b>	SLE	70%	50%	49%	40%
	SG	73%	51%	43%	26%
<b>Sehn L, et al. <sup>16</sup> †</b>	SLE	85%	80%	57%	51%
	SG	82%	81%	49%	59%

† Pacientes tratados con R-CHOP.

La SLE se encuentra dentro de los rangos reportados en estudios internacionales previos, es claro que el estudio donde se utilizó terapia con R-CHOP hubo un incremento significativo tanto de la SLE como de la SG, no obstante en nuestra población donde no se utilizaron esquemas con inmunoterapia los reportes son muy similares al reportado con esquemas CHOP o CHOP-like. Llama la atención, sin embargo, que la supervivencia global si es superior a la reportada previamente; si bien no es mayor a la reportada con los esquema R-CHOP si es más cercana a éstos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1803-1811.
3. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012. Available online.
4. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012; 380 (9844): 848-57.
5. GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. WHO. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=484>
6. Chang W. Pathogenesis of diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol* 2010; 92:219–230.
7. Tam W, Gomez M, Chadburn A, et al: Mutational analysis of PRDM1 indicates a tumor suppressor role in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2006;107:4090-4100.
8. Lam LT, Wright G, Davis RE, et al: Cooperative signaling through the signal transducer and activator of transcription 3 and nuclear factor-  $\kappa$ B pathways in subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2008;111:3701-3713.
9. Iqbal J, Greiner TC, et al. Distinctive patterns of BCL6 molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2007; 21(11):2332–43.
10. Hans C, Weisenburger D, Greiner T, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282.
11. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009;15:5494-5502.
12. Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzman T, Climent F, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood* 2011; 117: 4836–4843.
13. Visco C, Li Y, Xu-Monette Y, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia* 2012; 26, 2103–2113.
14. Perry AM, Mitrovic Z, Chan WC. Biological Prognostic Markers in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Can Control* 2012; 19(3): 214-226.
15. Project TIN-HsLPP. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329:987-994.
16. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Blood* 2007;109:1857-1861
17. Advani RH, Chen H, Habermann TM, et al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). *Br J Haemat* 2010; 151:143–15.

18. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512-1520.
19. Navarro JT, Lloveras N, Ribera JM, et al. The prognosis of HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is similar to that of HIV-negative patients receiving chemotherapy. *Haematologica*. 2005;90(5):704-706.
20. Fu K, Weisenburger D, Choi W, et al. Addition of Rituximab to Standard Chemotherapy Improves the Survival of Both the Germinal Center B-Cell-Like and Non-Germinal Center B-Cell-Like Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4587-4594.
21. Nyman H, Jerkeman M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of activated B-cell focused classification in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Mod Pathol* 2009; 22: 1094–1101.
22. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2009;113(24):6069-6076.
23. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2313-2323.
24. Iqbal J, Meyer PN, Smith LM, et al. BCL2 predicts survival in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like therapy and rituximab. *Clin Cancer Res*. 2011;17(24):7785-7795.
25. Moskowitz CH. Interim PET-CT in the management of diffuse large B cell lymphoma. ASH educational program 2012.
26. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586.
27. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOPlike regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol* 2009;20:503-507.
28. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1896-1903.
29. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-1006.
30. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268-76.
31. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
32. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117-4126.
33. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rübe C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634–41.



34. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-116.
35. Cunningham D, Smith P, Mouncey P et al. A phase 3 trial comparing R-CHOP 14 and RCHOP 21 for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma (abstract). *J Clin Oncol* 2009;27:(15s). Abstract 8506.
36. Delarue R, Tilly H, Salles G et al. RCHOP14 compared with R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the interim analysis of the LNH03–6B GELA study (abstract). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114. Abstract 406.
37. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large- B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.
38. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. DSCHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncology* 2011;12(11):1013–22.
39. Martelli M, Ferreri A, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2013
40. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD004024.
41. Wilson W, Jung SH, Porcu P, Hurd D, et al. A cancer and leukemia group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype *Haematologica* 2011; 96:xxx doi:10.3324/haematol.2011.056531 [Epub ahead of print]
42. Persky DO, Unger JM, Spier CM et al. Phase 2 study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-2263.
43. Blay J, Gomez F, Sebban C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Parma Group. Blood* 1998;92(10):3562–8.
44. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(10):3264–9.
45. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008;111:537-543.
46. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.
47. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29:1342-1348.
48. Shimoni A, Zwas ST, Oksman Y, et al. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with high-dose BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for chemo-refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Experimental Hematology* 2007;35(4):534–40.
49. Shimoni A, Avivi I, Rowe JM, et al. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the

- conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. *Cancer* 2012;118(19):4706–14.
50. Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Annals of Oncology* 2007;18(8):1363–8.
  51. Ruan J, Martin P, Furman RR, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(6):690–7.
  52. Czuczman MS, Vose JM, Zinzani PL, et al. Confirmation of the efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory diffuse large-B-cell lymphoma: results of an international study (NHL-003). *Blood (ASH)* 2008;112 [abstract 268].
  53. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(30):4952–7.
  54. Witzig TE, Reeder CB, LaPlant BR, et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. *Leukemia* 2011;25(2):341–7.
  55. Min SK, Koh YH, Park Y, et al. Expression of HAT1 and HDAC1–3 in diffuse large B-cell lymphomas, peripheral T-cell lymphomas, and NK/T-cell lymphomas. *Korean Journal of Pathology* 2012;46(2):142–50.
  56. Nabhan C, Byrtek M, Taylor MD, et al. Racial differences in presentation and management of follicular non-Hodgkin lymphoma in the United States: report from the National LymphoCare Study. *Cancer* 2012; 1(118)19:4842-50.
  57. Castellanos HB, Ramos CO, Martínez C, et al. Quimioterapia en linfoma no Hodgkin: 17 años de experiencia en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010;73(4):213-218.
  58. Yan Y, Chan WC, Weisenburger DD, et al. Clinical and prognostic significance of bone marrow involvement in patients with diffuse aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1336–42.
  59. Talaulikar D, Dahlstrom JE, Shadbolt B, et al Occult bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of a pilot study. *Pathology* 2007; 39:580–5.
  60. Talaulikar D, Dahlstrom JE. Staging bone marrow in diffuse large B-cell lymphoma: the role of ancillary investigations. *Pathology* 2009;41(3):214–222.
  61. Alegría ER, Grados J, Rodríguez D. Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Peru Med Interna* 2012; vol 25(1):26-30.
  62. Wen JJ, Liu ZB, Xu J, Xu CG . The clinical characteristics of 681 patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012 Dec;33(12):1004-9.