

Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en estadios avanzados

Drs. Aixa Müller¹, María A. Torres², Aixa Elena Soyano³, Andrés Soyano⁴

RESUMEN

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), la forma más común de linfoma no Hodgkin, se clasifica en tres tipos: 1. de células semejantes a las del centro germinal (GCB), 2. de células semejantes a las activadas (ABC), 3. Mediastinal. Se observa reordenamiento de los genes BCL-6, BCL-2 o c-MYC, este asociado a peor pronóstico. El tratamiento de primera línea internacionalmente aceptado es R-CHOP-21 (6 ciclos), con evaluación después de 2-4 ciclos. Puede usarse también R-CHOP-14 y DA-EPOCH. Existen opciones de segunda línea (e. g., Bendamustina ± Rituximab o Brentuximab Vedotin) para pacientes en recaída no candidatos a dosis altas de quimioterapia y tratamientos novedosos para los subtipos GCB y ABC. Se revisa el pronóstico molecular y el uso de agentes como Bortezomib (inhibidor proteosómico, más específico y menos tóxico), que proveen una alternativa para pacientes frágiles al R-CHOP, refractarios o recaídas. Se describen las opciones para pacientes con función ventricular reducida, >80 años con comorbilidades, enfermedad del SNC, y para las variedades mediastinal, de la zona gris, doble mutado y testicular.

SUMMARY

The Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), the most common form of Non-Hodgkin Lymphoma, is classified in three types: 1. Germinal Center-Like B Cell (GCB), 2. Activated B Cell-like (ABC), 3. Mediastinal. They show rearrangement of genes BCL-6, BCL-2 and c-MYC (with worse prognosis). The internationally accepted first-line treatment is R-CHOP-21 (6 cycles), with re-staging after 2-4 cycles of R-CHOP-21. R-CHOP-14 and DA-EPOCH may also be used. We describe second-line options for relapses, for patients not candidates for high doses of chemotherapy (e. g., Bendamustine ± Rituximab or Brentuximab Vedotin), novel treatments for the GCB and ABC subtypes. The molecular prognosis and the use of agents such as Bortezomib, a proteasome inhibitor with greater specificity and lower toxicity are reviewed; these provide an alternative for patients fragile to R-CHOP, refractory or relapsing. We also describe options for patients with poor ventricular function, > 80 years of age with comorbidities, CNS disease, and varieties such as Primary Mediastinal, Gray Zone Lymphoma, Double Hit Lymphoma and Primary Testicular Lymphoma.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias de origen linfoide que se caracterizan por la proliferación anormal de linfocitos B o T en tejido linfoide típicamente causando linfadenopatías. El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), es la forma más común de linfoma no Hodgkin (LNH), dentro de cuyo grupo representa aproximadamente el 30 %. El LDCBG es ligeramente más frecuente

¹Clínica El Ávila (Caracas),

²Clínica Santa Sofía (Caracas),

³Clínica Mayo (Jacksonville, Florida, EE.UU),

⁴Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (Caracas).

en los hombres que en las mujeres; aunque puede ocurrir en la infancia, su incidencia generalmente aumenta con la edad, y aproximadamente la mitad de los pacientes tienen más de 60 años de edad. Es un linfoma agresivo (de rápido crecimiento) que puede surgir en los ganglios linfáticos o en otras áreas como el tracto gastrointestinal, testículos, tiroides, piel, mamas, huesos o cerebro. A menudo, el primer signo de LDCBG es la presencia de linfadenopatías en el cuello, axilas o ingles, con diseminación hacia el hígado, médula ósea o pulmones. Otros síntomas pueden incluir sudoración nocturna, fiebre y pérdida de peso inexplicable.

La sobrevida de los pacientes con LDCBG ha mejorado con el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 y la combinación de drogas antineoplásicas, por lo que es indispensable conocer y aplicar a los pacientes con linfoma los tratamientos actualizados para aumentar la sobrevida global y disminuir la sobrevida libre de progresión (1-5).

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión actualizada del tratamiento del LDCBG en los estadios avanzados III y IV. En los últimos años ha habido un importante avance en el conocimiento de la heterogeneidad biológica de esta enfermedad y la introducción de la inmunoterapia ha mejorado la supervivencia. Por un lado, los estudios de expresión génica han puesto de manifiesto la existencia de distintas formas moleculares del LDCBG con diferentes comportamiento y pronóstico. Por otro lado, la combinación de la quimioterapia convencional con el anticuerpo anti-CD20 (Rituximab), ha mejorado sustancialmente los resultados terapéuticos. Recientemente, los estudios de expresión génica no solo han aportado información relevante para el pronóstico, sino que han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas. Y así están en desarrollo nuevos fármacos para situaciones de refractariedad o recidiva, que además se están incorporando en primera línea en las estrategias para tratar a pacientes de alto riesgo (6).

Evaluación del paciente con linfoma al diagnóstico

Debe realizarse examen físico con especial atención en las áreas de linfadenopatías que

incluyan el anillo de Waldeyer, bazo e hígado, estado clínico del paciente (performance status, PS) y síntomas B (fiebre, pérdida del 10 % del peso corporal, sudoraciones nocturnas). Laboratorio: Hematología completa (HC) con recuento diferencial, química sanguínea completa con ácido úrico, LDH, determinación de beta-2-microglobulina, serología para virus de la hepatitis B (VHB) y serología para virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Adicionalmente, prueba de embarazo en mujeres en edad reproductiva. Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste o PET/CT a cuerpo entero. Biopsia de médula ósea (con tamaño de $\geq 1,6$ cm) con o sin aspirado (puede no ser necesaria si el PET/CT es negativo). Cálculo del Índice pronóstico internacional (IPI score). Ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA, del inglés *multigated acquisition*), si están indicados regímenes con antracíclicos. En casos seleccionados, TAC de cráneo o resonancia magnética nuclear (RMN). Punción lumbar (PL) en casos con enfermedad en senos paranasales, paladar duro, órbita, testículo, región epidural, masas paravertebrales, médula ósea positiva, linfoma asociado a VIH, afectación de dos o más regiones extranodales, LDH elevada. Los pacientes con alta carga tumoral y LDH elevada deben ser evaluados para el síndrome de lisis tumoral espontánea, incluyendo mediciones del ácido úrico. Se recomienda la realización de pruebas de virus de la hepatitis B debido al aumento de los riesgos de reactivación viral cuando se están considerando la aplicación de inmunoterapia. En algunos casos realizar discusión de fertilidad y almacenar espermatozoides en el banco de esperma. Realizar punción lumbar si los senos paranasales, testículo, médula ósea están infiltrados por células grandes, si el linfoma está asociado a VIH, tiene ≥ 2 sitios extranodales afectados y LDH elevada (7).

Características morfológicas

El LDCBG es una neoplasia de células B que se subdividen en variantes morfológicas, subgrupos inmunofenotípicos, moleculares y entidades distintivas, quedando un grupo sin características propias llamado NOS (en inglés *not otherwise specified*; en español, no especificado). Puede presentarse *de novo*

o por transformación de un LNH de células pequeñas. Se caracteriza por una infiltración difusa que borra completa o parcialmente la arquitectura interfolicular o sinusoidal. Las variantes morfológicas son: **Centroblástico**, el más común, con células linfoides medianas a grandes de escaso citoplasma, cromatina fina, núcleos vesiculosos con dos a cuatro nucléolos apoyados en la membrana nuclear; en algunos casos pueden presentar múltiples lóbulos y más del 90 % de inmunoblastos con un marcado polimorfismo. **Inmunoblástico**, son tumores con más del 90 % de inmunoblastos (son células grandes con citoplasma basófilo, núcleo vesiculoso y nucléolo central prominente; debe diferenciarse del linfoma plasmoblástico y del plasmocitoma plasmoblástico) y tienen peor pronóstico. **Anaplásico**, con células que infiltran los sinusoides o se presentan en forma cohesiva simulando metástasis; son de gran tamaño, con abundante citoplasma y núcleos bizarros que remedan células de Reed-Sternberg (RS) o linfoma anaplásico, pero no están relacionados clínica ni biológicamente con estos últimos, cuyas células son linfocitos T citotóxicos. Tampoco se relaciona con los LDCBG ALK positivos (8).

Características inmunofenotípicas

El LDCBG expresa los marcadores B CD19, CD20, CD22, CD79a, inmunoglobulina de superficie (Igs) o citoplasmática (Igc). El CD30 es positivo en el LDCBG anaplásico. Un 10 % expresa CD5, y se distinguen del linfoma del manto variante blastoide por la ausencia de ciclina 1 (CCD-1). Los LDCBG expresan CD10 en 30 %-60 % de los casos, BCL-6 en 60 %-90 %, MUM-1 en 35 %-65 % y BCL-2 en 50 %. El índice de proliferación expresado por el antígeno Ki 67 (una proteína nuclear que esta asociada a la proliferación celular y transcripción del RNA ribosómico y que es un marcador celular para proliferación puede estar elevado; en general, mayor de 40 %, aunque en variantes de alta proliferación supera el 90 % (9,10).

La clasificación del LDCBG revisada y actualizada en el 2016 por la OMS con implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas se presenta en el Cuadro 1 (4). Esta clasificación tomó en cuenta los estudios de perfiles de expresión génica realizados con la técnica de microarreglos del ADN que han

Cuadro 1

Clasificación histológica del LDCBG según la OMS

Células B del centro germinal (CBG)
Células B activadas (CBA)
Células T / linfoma de células B grandes rico en histiocitos
LDCBG primario del sistema nervioso central (SNC)
LDCBG cutáneo primario de la pierna
LDCBG VEB +, NOS (de otra manera no especificado)
VEB + úlcera mucocutánea
LDCBG asociado a inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma de células B grandes primario mediastinal (tímico)
Linfoma de células B grandes intravascular
Linfoma de células B grandes ALK+ positivo
Linfoma plasmoblástico
Linfoma de efusión primario
LDCBG HHV8+, NOS (incluye el doble-mutado, que coexpresa MYC y BCL-2)
Linfoma de Burkitt
Linfoma similar al Burkitt con aberraciones 11q
Linfoma de alto grado de células B, con MYC y BCL-2 y/o rearreglo BCL-6
Linfoma de alto grado de células B, NOS
Linfoma de células B no clasificable con características intermedias entre LDCBG y linfoma de Hodgkin clásico

revelado una heterogeneidad significativa dentro de los LDCBG (10).

Para determinar el estadio clínico del paciente con LDCBG se utiliza la clasificación de Ann Arbor, modificada y presentada en Lugano, 2014 (11,12). Véase Cuadro 2. Esta clasificación de estadiaje clínico está diseñada para identificar todos los sitios de enfermedad conocida y así determinar el pronóstico clínico, junto con los factores de riesgo clínico a través del índice internacional IPI (13).

Factores pronósticos clínicos

Se han elaborado diversos índices pronósticos que clasifican a los linfomas de acuerdo con el riesgo, en bajo, bajo intermedio, alto intermedio y alto, que intentan predecir la posible evolución y duración de la enfermedad, de tal manera que pueda seleccionarse el tratamiento más adecuado. El estadiaje clínico evalúa todos los sitios de enfermedad conocida y determina el pronóstico clínico a través del Índice Internacional IPI que aparece en el Cuadro 3. Se publicó en 1993 y

Cuadro 2
Clasificación de Ann Arbor de los linfomas no Hodgkin

Estadio Clínico (EC)	Regiones afectadas	Afectación extraganglionar (E)
EC I	1 ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Lesión extraganglionar única sin afectación ganglionar
EC II	2 o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma	EC I o II por extensión ganglionar con afectación contigua extraganglionar limitada
EC II voluminoso	2 o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma.	Masa ganglionar voluminosa (>10 cm)
EC III avanzado	Ganglios en ambos lados del diafragma.	Ganglios por arriba del diafragma y afectación esplénica
EC IV	Afectación extralinfática no contigua adicional	

Cuadro 3
Índice Pronóstico Internacional (IPI). Variables desfavorables

Edad	Mayor de 60 años
Estadio de Ann Arbor	III-IV para LDCBG
LDH	Elevación por encima de lo normal
Sitios extraganglionares afectados	2 o más
Estado general (escala ECOG)	2 o más

se desarrolló a partir de diversas reuniones de consenso. Para el cálculo del IPI se le asigna 1 punto a cada uno de las variables (14). La utilidad de este sistema fue demostrada en pacientes adultos con LDCBG con estadios avanzados y tratados con los antiguos esquemas de poliquimioterapia CHOP o regímenes similares. La validez del IPI ha sido verificada para el LDCBG con los tratamientos actuales con la combinación de inmunquimioterapia Rituximab-CHOP (R-CHOP), tanto en casos avanzados como en localizados. La medición del IPI también es útil en estimar el pronóstico en el caso de una recaída del linfoma y en predecir la supervivencia tras el tratamiento de rescate (15).

Posteriormente se creó un **Índice de pronóstico internacional ajustado a la edad denominado AAIP** que es una modificación

que simplifica el IPI para pacientes jóvenes al eliminar la edad y el número de localizaciones extraganglionares e incluye solo los factores pronósticos: estadio clínico, estado general y concentración de LDH, agrupando en cuatro los grupos pronósticos.

Con el IPI y el AAIP se definieron 4 grupos de riesgo según la puntuación obtenida que identifican un grupo específico de pacientes que tienen más o menos probabilidades de ser curados con la terapia estándar. La clasificación de los pacientes con linfoma según el **IPI score** y el **AAIP** serían Riesgo Bajo (0-1 punto), Riesgo Bajo Intermedio (1-2 puntos), Riesgo Alto Intermedio (2-3 puntos) y Riesgo Alto (3-5 puntos). Los porcentajes de respuesta completa (RC) y de supervivencia global (SG) a los 5 años son 87 %-92 % y 73 %-83 %, respectivamente

para el grupo de Riesgo Bajo contra 44 %-46 % y 26 %-32 % para el grupo de Riesgo Alto (14).

Los pacientes tratados con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 o Rituximab tienen una sobrevida libre de progresión (SLP) de 50 % aproximadamente cuando tienen 4 a 5 factores pronósticos y de 90 % cuando no tienen presentes factores pronósticos adversos. Otros factores pronósticos adversos son diámetro tumoral más de 10 cm, sexo masculino (estos depuran el Rituximab más rápido que las mujeres), infiltración de la médula ósea (15).

Sehn y col. realizaron un análisis retrospectivo de 365 pacientes con LDCBG de novo tratados con rituximab y quimioterapia estándar. En este estudio se redistribuyeron los factores del IPI en 3 grupos del denominado IPI revisado (R-IPI). Los pacientes con 0 factores tuvieron >90 % a los 4 años de supervivencia libre de progresión (SLP); los que tenían 1-2 factores tuvieron una SLP aproximada de 80 % y en aquellos con ≥ 3 la SLP fue del 50 % (16).

Zhuo y col. reportaron otro Índice pronóstico (NCCN-IPI) que también estratifica a los pacientes con LDCBG tratados con Rituximab en 4 diferentes grupos de riesgo: Bajo, Bajo intermedio, Alto intermedio y Alto, basado en cambios clínicos como la edad, de manera más específica (>40 años a 60 años; >60 años a 75 años y >75 años), LDH, sitios de afección extraganglionar, estadio clínico (Ann Arbor) y PS (ECOG). Este índice parece discriminar mejor a pacientes de Bajo y Alto riesgo con tasas de SG a los 5 años de 6 % vs. 33 % que el IPI score previo con SG a los 5 años de 90 % vs. 54 %, respectivamente (7).

Factores pronósticos biológicos

Los estudios de perfil de la expresión génica realizado con técnicas de microarreglos del ADN han permitido la clasificación de LDCBG en 3 subtipos diferentes: 1. **Linfoma difuso de células B semejantes a las del centro germinal (en inglés denominados GCB-like)**, se originan del centro germinal de células B y asemejan a las células B normales del centro germinal, y generalmente se asocian con un pronóstico favorable; 2. **Linfoma difuso de células similares a la célula B activadas (variante ABC)**,

se originan del pos centro germinal de células B, son detenidas en su maduración durante la diferenciación plasmática, tienen peor pronóstico y su nombre deriva de los estudios que muestran la activación continua de ciertas vías implicadas en la activación normal de las células B por un antígeno; y 3. **Linfoma primario mediastinal de células B (LPMB)**, puede definirse como una entidad clínica cuyo sitio primario de enfermedad es el mediastino con o sin otros sitios y con histología de LDCBG. Es similar al linfoma de Hodgkin nodular esclerosante que surge en el mediastino, y es probable que se derive de una célula B tímica y se presenta típicamente en adolescentes y adultos jóvenes con una masa mediastinal anterior, que puede invadir estructuras locales. El LPMB se superpone con el linfoma de zona gris que tiene características intermedias entre el linfoma de Hodgkin y LPMB presentando características únicas de diagnóstico y tienen un perfil de expresión génica superponible al linfoma de Hodgkin (17,18).

Esos subtipos difieren en la expresión de numerosos genes, tienen diferentes tasas de sobrevida con el tratamiento. Los subtipos de linfoma difuso GCB, ABC y LPMB son entidades clínico-biológicas diferentes, con mutaciones y activación de vías intracelulares diferentes. Por ejemplo, la traslocación BCL-2 es más frecuente en el subtipo GCB y la traslocación BCL-6 más frecuente en el subtipo ABC. La activación del factor de transcripción NF- κ B se presenta con más frecuencia en el subtipo ABC y en el LBPM, aunque la implicación en cada uno de estos últimos es diferente (19).

Dada la dificultad de la realización en la práctica de los estudios de expresión génica, se han investigado y validado patrones de inmunohistoquímica que se correlacionan con los diferentes subtipos biológicos de LDCBG. Así el algoritmo de Hans y col. utiliza CD20, CD10, Bcl-6 y MUM-1 (20) y el de Choi y col. utiliza GCET1, CD10, BCL-6, MUM1 y FOXP1 y tiene concordancia con la expresión génica del 93 % (21). Con inmunohistoquímica los LDCBG han sido clasificados en 2 subtipos, GCB (CD10+, o BCL6+, IRF4/MUM1-) y no GCB (CD10-, IRF4/MUM1+ o BCL6-, IRF4/MUM1-) (20).

Los linfomas difusos GCB y LBPM responden

favorablemente al tratamiento convencional. Por el contrario los linfomas difusos ABC representan el subtipo menos curable y menos del 50 % de los pacientes son curados. De manera independiente del IPI, los subtipos GCB y ABC definidos por el patrón inmunohistoquímico tuvieron diferencias significativas en sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG). En la era pre-rituximab, la sobrevida promedio a 5 años asociada con el tipo de GCB fue del 60 % frente al 35 % para el tipo ABC; con la adición de rituximab a la terapia estándar, la supervivencia a los 5 años es de 87 % a 92 % para el tipo de GCB y 44 % para el tipo de ABC (22,23).

Aunque el subtipo de linfoma difuso GCB está asociado con un mejor resultado al tratamiento en comparación con el subtipo ABC, el tratamiento sigue siendo el mismo para los subtipos y la célula de origen no debe utilizarse para guiar la selección de la terapia por ahora según el NCCN 2016 (24).

El LDCBG con presencia dual de los reordenamientos MYC and BCL2 son conocidos como **Linfomas doble hit o doble mutados** y están caracterizados por ser muy agresivos y presentar superposición de características patológicas con el linfoma de Burkitt, el linfoma /leucemia linfoblástica B. Los pacientes con estos linfomas suelen tener pronóstico pobre, incluyendo estadios avanzados, niveles elevados de LDH, infiltración de la médula ósea, sitios extraganglionares múltiples y afectación del SNC y un alto puntaje de IPI.

Se han observado linfomas “doble mutados” en 2 %-11 % de los pacientes recién diagnosticados con LDCBG. Los pacientes con linfomas “doble mutados” tienen resultados clínicos extremadamente pobres con una sobrevida media de un año, incluso con quimio-inmunoterapia que contiene Rituximab o terapia intensiva con trasplante de células madres. Basados en los hallazgos anteriores a los pacientes con LDCBG debe pedírseles MYC y BCL-2.

El origen celular del Linfoma difuso GCB o ABC y la presencia de doble mutación MYC y BCL-2 tienen valor pronóstico independiente, sin embargo, en términos prácticos, el IPI score es el de mayor valor práctico (17,25).

En resumen entre los factores pronósticos del

LDCBG tenemos 1. **Clínicos**: siendo el índice pronóstico internacional IPI, la herramienta clínica más importante, de fácil aplicabilidad y extensamente validada, antes y luego de la utilización del anticuerpo monoclonal anti-CD20 como tratamiento. 2. **Biológicos**: la presencia del reordenamiento de c-MYC se asocia a peor pronóstico, con respuesta disminuida a la quimioterapia e inmunquimioterapia y autotrasplante (26,27).

Características genéticas

Se detectan en estos LDCBG reordenamientos clonales de genes de inmunoglobulina tales como reordenamiento de BCL-2 ~ 20 %, y reordenamiento de BCL-6 ~ 30 %. Mutación de BCL-6 ~ 70 %. Reordenamiento de MYC: 9-17 % y el virus Epstein-Barr usualmente negativo (10).

Pronóstico molecular de los pacientes con LDCBG

BCL-2 es una proteína antiapoptótica que es importante en el desarrollo y diferenciación de las células B. La sobreexpresión de BCL2 ha sido reportada en el 40 %-60 % de los LDCBG y ha sido asociada con pobre sobrevida, sin embargo la adición de Rituximab al tratamiento de quimioterapia en estos pacientes mejoró la sobrevida, implicando que el Rituximab disminuyó la influencia negativa de la sobreexpresión del gen BCL-2. Cuando se determinó la expresión de BCL-2 en el linfoma del centro germinal de células B (GCB) fue predictivo de mal pronóstico pero no sucedió así en el subtipo de células B activadas (ABC). El reordenamiento del oncogén MYC es la característica del linfoma de Burkitt y puede ser identificado en el 5 %-10 % de los pacientes con LDCBG típicos. La sobreexpresión de la oncoproteína MYC promueve el crecimiento celular y proliferación. Varios estudios recientes han encontrado la presencia de arreglos MYC asociados con pobres resultados en pacientes con LDCBG tratados con R-CHOP, con SLP a los 3 años en el rango de 30 %-35 %, lo cual es la mitad de lo visto en los pacientes sin el rearrreglo MYC. El impacto negativo del rearrreglo MYC fue independiente del IPI y en un estudio fue asociado con alto riesgo de recaída en SNC (29,30).

Valor pronóstico del PET en el LDCBG

Las imágenes funcionales con tomografía de emisión de positrones con fluorin18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG-PET) constituyen una nueva herramienta para evaluar la respuesta y predecir el pronóstico de los linfomas. 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 LDCBG para:

Evaluación inicial para mejorar el estudio de extensión.

Seis a ocho semanas después de finalizar el tratamiento y es valor predictivo.

En ensayos clínicos, a mitad de tratamiento para evaluar la capacidad del PET para predecir respuesta y supervivencia

Algunos estudios han demostrado el valor pronóstico del PET precoz después del 3 o 4 ciclos de quimioterapia, así, Dupuis J. y col. encontraron la SLP a los 5 años de 36 % en pacientes con PET interino positivo vs 80 % en aquellos con PET negativo (31,32).

Tratamiento de quimioterapia de primera línea para pacientes con LDCBG

Quimioterapia estándar de primera línea para los LDCBG estadios III y IV

R-CHOP-21 (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona), ciclos cada 21 días

R-CHOP Dosis Densa (CHOP-14) es el mismo esquema de R-CHOP pero los ciclos se aplican cada 14 días

EPOCH dosis ajustadas DA-EPOCH (Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina.)

El esquema de quimioterapia **CHOP** (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) curó aproximadamente el 30 % de los pacientes con estadios avanzados de linfoma no Hodgkin de grado intermedio o avanzado y fue la combinación de quimioterapia

estándar durante 25 años (33,34). Fisher y col. demostraron en 1993 que otros regímenes de combinación de quimioterapia como **m-BACOD** (Metotrexate, Bleomicina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina y Dexametasona), o **ProMACECytaBOM** (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido, Citosar, Bleomicina, Vincristine, Metotrexate y Prednisona) y **MACOP-B** (Metotrexate con rescate de Leucovorina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, y Bleomicina no fueron superiores a **CHOP** y la toxicidad fue mayor (35). La incorporación del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (**Rituximab**) al esquema de **CHOP** denominándolo abreviadamente **R-CHOP** mejoró los resultados de todos los pacientes con LDCBG, solo la mitad a un tercio de los pacientes mueren de su LDCBG en comparación con la era pre-rituximab (1). Coiffier demostró en pacientes ≥ 60 años con LDCBG en estadio avanzado una mejoría del 16 % de la sobrevida global (SG) a los 10 años con la adición del **Rituximab** (36, 37). Otros estudios confirmaron el beneficio del **R-CHOP-21**, reportando Habermann y col. la sobrevida libre de progresión (SLP) para pacientes ≥ 60 años con LDCBG en **R-CHOP-21** de 53 % vs 46 % para **CHOP-21** ($P=0,04$) a los 3,5 años y la SLP fue de 76 % a los 2 años para los que recibieron mantenimiento con Rituximab vs 61 % para los pacientes que solo se observaron ($P = 0,009$). No hubo diferencias en SG en ambos grupos y la SLP fue prolongada con **Rituximab** de mantenimiento después de **CHOP -21** ($P = 0,004$) pero no después de **R-CHOP-21** ($P = 0,81$) con una tasa de SLP a los 2 años de 77 % para **R-CHOP-21**, 79 % para **R-CHOP-21 + mantenimiento con Rituximab (MR)**, 74 % para **CHOP-21 + MR** y 45 % para **CHOP-21** (38). Otros estudios adicionales confirmaron el beneficio de **Rituximab** y establecieron el **R-CHOP-21** como la terapia estándar de inducción para el LDCBG y que hasta la fecha no hay ventajas con **Rituximab** de mantenimiento (16,17,39,40).

1. Quimioterapia de primera línea para LDCBG estadios III y IV con R-CHOP-21

R-CHOP-21 x 6 ciclos es el tratamiento estándar para los LDCBG en estadios avanzados III y IV. Reestadiar después de 2 a 4 ciclos de **R-CHOP-21** con tomografía axial computarizada

Cuadro 4

Esquemas de quimioterapia de primera línea para LDCBG

Régimen	Dosis
R-CHOP 21	Día 1: Rituximab 375 mg/m ² , IV día 1 previo al inicio del régimen CHOP. Día 1: Ciclofosfamida 750 mg/m ² , IV + Doxorubicina 50 mg/m ² , IV en media hora + Vincristina 1,4 mg/m ² , IV bolus (dosis máxima 2 mg). Días del 1-5: Prednisona 100 mg, VO. G-CSF 5 µg/kg SC día X 3 a 5 días. Repetir ciclo cada 3 semanas por 6-8 ciclos. Consideración de radioterapia: de ser necesaria, comenzará 3 semanas después del último ciclo de R-CHOP.
Dosis densa de R-CHOP 14, c/14 días	Día 1: Rituximab 375 mg/m ² , IV día 1 previo al inicio del régimen CHOP. Día 1: Ciclofosfamida 750 mg/m ² IV + Doxorubicina 50 mg/m ² IV en media hora + Vincristina 1,4 mg/m ² , IV día bolus (dosis máxima 2 mg). Días 1-5: Prednisona 100 mg VO. Repetir cada 2 semanas por 6 ciclos. G-CSF 10 µg/kg/día, SC. Se inician el día 3 postratamiento y dependiendo reserva medular 5 a 7 dosis.
Dosis ajustadas de EPOCH + Rituximab (R-DAEPOCH)	Día 1: Rituximab 375 mg/m ² , IV día 1. Días 1- 4: Etopósido 50 mg/m ² IV + Doxorubicina 10 mg/m ² + Vincristina 0,4 mg/m ² . en infusión continua 24 horas a través de catéter central por 4 días. Día 5: Ciclofosfamida 750 mg/m ² , IV. Días 1-5: Prednisona 60 mg/m ² , VO, dos veces día. G-CSF 10 µg/kg SC, diario hasta que el número de neutrófilos VAN >5 × 10 ⁹ /L. En general se inicia el día 6 del ciclo hasta el día 14 postratamiento. Repetir el ciclo cada 3 semanas X 6 ciclos.

(TAC) para confirmar la respuesta. Se conoce que el CT-PET interino puede conducir a falsos positivos y debe ser considerado en casos seleccionados con precaución. Si el CT- PET interino es positivo rebiopsiar antes de cambiar el tratamiento. Si la enfermedad respondió continuar **R-CHOP-21** hasta completar 6 ciclos.

Seguimiento del paciente después de haber recibido 6 ciclos de R-CHOP-21. Repetir todos los estudios positivos; si la respuesta es completa con PET negativo observe o considere en pacientes de alto riesgo radioterapia a enfermedad voluminosa inicial. Si la respuesta de tratamiento se evalúa por tomografía axial computarizada (TAC), y resulta negativa pero el paciente debutó con enfermedad voluminosa inicial (>10 cm), debe recibir radioterapia (RT) de consolidación a la zona anatómica de enfermedad voluminosa previa o altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de células madres como

rescate. Repetir la biopsia en el sitio anatómico de hipercaptación patológica en el CT-PET antes de la terapia adicional es prioridad si el PET era positivo, pero lo ideal es documentar la persistencia de LDCBG con realización de biopsia diagnóstica. Si la biopsia es negativa proseguir como si el PET fuese negativo.

Seguimiento clínico del paciente después de haber entrado en remisión completa. Realizar hematologías y laboratorio cada 3 a 6 meses por 5 años incluyendo la cuantificación de la lactato deshidrogenasa (LDH) y luego anual o de acuerdo a lo que la clínica indique. Indicar tomografía axial computarizada (TAC) solo cada 6 meses por 2 años después de completado el tratamiento y luego cuando la clínica lo indique. Si el paciente recae, administrar el tratamiento para LDCBGB refractario.

Si después de los 6 ciclos de **R-CHOP-21** la respuesta es parcial (PET positivo) o no responde,

administrar tratamiento de rescate como paciente primario refractario o radioterapia paliativa en casos seleccionados que no sean candidatos para quimioterapia (17,24).

2. Quimioterapia de primera línea para LDCBG estadios III y IV con dosis densa CHOP 14 + Rituximab

El Grupo Alemán de Estudio para el Linfoma no Hodgkin de Alto Grado en el 2008 demostró en 1 222 pacientes adultos mayores con Linfomas de células B agresivos que la SLP a los 3 años fue de 47,2 % después de 6 ciclos de **CHOP-14** y de 53 % después de **8 ciclos de CHOP-14**, y de 66 % después de 6 ciclos de **R-CHOP-14** y de 63 % después de **8 ciclos de R-CHOP-14**. La SG a los 3 años fue 68 % después de 6 ciclos de **CHOP-14** y de 66 % después de 8 ciclos de **CHOP-14**, 78,1 % después de 6 ciclos de **R-CHOP-14**, 72 % después de 8 ciclos de **R-CHOP-14** (41).

La SLP y SG mejoraron significativamente con **6 ciclos de R-CHOP-14** y administrar **8 ciclos de R-CHOP-14** no se justifica, de tal modo que ocho ciclos de R-CHOP-14 no es mejor que seis ciclos. Cunningham y col. de la *Royal Marsden NHS Foundation Trust* de Londres demostraron en 1 080 pacientes con LDCBG de novo en el año 2013 que el R-CHOP-14 no es superior al R-CHOP-21 (42).

El Grupo Español de Leucemia y Trasplante estudió el R-CHOP 14 como quimioterapia de primera línea en 120 pacientes con LDCBG y encontraron que la SLP fue de 53,8 % en pacientes ≥ 65 años y de 71,0 % en < 65 años a los 5 años con un seguimiento de 63,7 meses. La SG fue de 71,4 % y 89,8 %, respectivamente. La tasa de remisión completa fue de 69,9 % para los mayores y 80,4 % para los pacientes más jóvenes (43).

3. Quimioterapia de primera línea para los LDCBG estadios III y IV con dosis ajustadas de EPOCH

El grupo español Pethema encontró en pacientes con LDCBG tratados con dosis ajustadas de EPOCH más Rituximab (**DA-EPOCH-R**) una SLP de 47,8 % y SG de 63,6 %, después de un seguimiento de 64 meses (44). Otros autores también han trabajado con EPOCH (45,46).

García Suarez y col. en 31 pacientes con

LDCBG de mal pronóstico evaluaron el **R-DA-EPOCH** y encontraron una SLP de 68 %. Se han reportado excelentes resultados con **R-EPOCH**, y se está llevando a cabo en un estudio comparando **R-EPOCH** con **R-CHOP** (47).

Tratamiento de consolidación de primera línea

El trasplante autólogo de médula ósea (opcional) debe considerarse en paciente < 65 años y con IPI de alto riesgo. La terapia de dosis alta de quimioterapia con rescate autólogo de células madre permanece problemática, sin embargo, un informe reciente del Estudio Intergrupar de EE.UU y Canadá encontró una supervivencia libre de enfermedad (75 % vs 41 %) y supervivencia global (82 % vs 64 %) para pacientes con IPI alto que recibieron trasplantes en remisión completa o remisión parcial después de 6 ciclos de R-CHOP frente a los que recibieron 8 ciclos de R-CHOP (48,49).

Quimioterapia de segunda línea y subsiguientes para el LDCBG en recaída

1. **DHAP** (Dexametasona, Cisplatino, Citarabina) \pm Rituximab (50,51).
2. **ESHAP** (Etopósido, Metilprednisolona, Citarabina, Cisplatino) \pm Rituximab (52,53).
3. **GDP** (Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino) \pm Rituximab o (Gemcitabina, Dexametasona, Carboplatino) \pm Rituximab (54,55).
4. **GEMOX** (Gemcitabina, Oxaliplatino) \pm Rituximab (56).
5. **ICE** (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido) \pm Rituximab (57,58).
6. **MINE** (Mesna, Ifosfamida, Mitoxantrona, Etopósido) \pm Rituximab (59). (Véase Cuadro 5).

Quimioterapia de segunda línea para pacientes con LDCBG que no son candidatos para quimioterapia a dosis alta

1. **Bendamustina \pm Rituximab** (60-62).
2. **Brentuximab Vedotin** para la enfermedad

Cuadro 5

Esquemas de quimioterapia de segunda línea para el LDCGB en recaída

DHAP ± Rituximab (R-DHAP)	<p>Día 1: Rituximab 375 mg/m² IV. Días 1–4: Cisplatino 100 mg/m² IV en infusión continua de 24 horas o en infusión de 8 horas + Citarabina 2 g/m en 2 pulsos cada 12 horas (Total 4 dosis en 2 días) + Dexametasona 40 mg VO / IV. G-CSF 5 µg/kg SC diario por 5 a 7 dosis. Repetir ciclo cada 3–4 semanas X 3 a 6 ciclos.</p>
ESHAP ± Rituximab (R-ESHAP)	<p>Día 1: Rituximab 375 mg/m² IV. Días 1–4: Etopósido 40–60 mg/m² IV diario. Días 1–5: Metilprednisolona 250–500 mg IV-diario. Día 5: Citarabina 2 g/m² IV en 2–3 horas. Días 1–4: Cisplatino 25 mg/m² IV en infusión continua de 24 horas o en 8 horas. G-CSF 5 µg/kg SC diario por 5 a 7 dosis. Repetir ciclo cada 3–4 semanas X 3-6 ciclos.</p>
GDP ± Rituximab (R-GDP)	<p>Día 1: Cisplatino 75 mg/m IV o Carboplatino AUC = 5 IV en 30 minutos. Días 1 y 8: Gemcitabina 1 000 mg/m² IV en 30 minutos. Días 1–4: Dexametasona 40 mg VO-diario. Día 8: Rituximab 375 mg/m²IV. G-CSF 5 µg/kg/día SC por 5 dosis. Repetir ciclo cada 3 semanas X 4-6 ciclos.</p>
GEMOX ± Rituximab (R-GMOX)	<p>Día 1: Gemcitabina 1 000 mg/m² IV + Oxaliplatino 100 mg/m² IV + Rituximab 375 mg/m² IV. G-CSF 5 µg/kg SC, diario por 5 dosis. Repetir cada 15 días si el VAN >1 × 10⁹ /L y contejo de plaquetas >100 ×10⁹ /L. Repetir ciclos cada 3 semanas X 3-6 ciclos.</p>
ICE ± Rituximab (R-ICE)	<p>Días 1–3: Etopósido 100 mg/m² IV. Día 2: Carboplatino AUC = 5 (dosis máxima 800 mg) IV e Ifosfamida mezclada con Mesna ambos a la dosis of 5 g/m² vía IV en infusion continua de 8 a 24 horas. Días 1: Rituximab 375 mg/m² IV y solo en el primer ciclo . Administrar una dosis adicional de Rituximab 375 mg/m² IV el día 2. G-CSF 5 µg/kg SC, día por 7 días. Repetir cada 14 días si el VAN >1 × 10⁹/L y contejo de plaquetas > 50 ×10⁹/L, 3-6 ciclos.</p>
MINE ± Rituximab (R-MINE)	<p>Días 1–3: Mesna 4 g/m² , IV mezclados con Ifosfamida 4 g/m² IV. Día 1: Mitoxantrone 12 mg/m² IV. Días 1–3: Etopósido 65 mg/m² IV. Días 1, 6, y 8: Rituximab 400 mg/m² por 3 semanas. Administrar G-CSF 5 µg/kg SC diario por 5 dosis. Repetir cada 3 semanas por ciclos. 3-6 ciclos.</p>

- CD30 + (63)
3. **CEPP** (Ciclofosfamida, Etopósido, Prednisona, Procarbazina) ± Rituximab (64).
 4. **CEOP** (Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina, Prednisona ± Rituximab) (65).
 5. **DA- EPOCH ± Rituximab** (66,67)
 6. **GDP ± Rituximab** (Gemcitabina, Dexametasona, Carboplatino) ± Rituximab (68).
 7. **GEMOX ± Rituximab** (Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatino) (69).
 8. Lenalidomida ± Rituximab (70-72), Rituximab como monoterapia (73), R-DHAP (74) (Cuadro 6).

Tratamientos novedosos basados en estudio molecular del LDCBG

Se han desarrollado agentes novedosos con especificidad tumoral más alta y toxicidad generalizada más baja, que proveen una alternativa inicial para pacientes frágiles al R-CHOP y para los pacientes refractarios o en recaída.

El LDCBG subtipo ABC tiene una sobrevida reducida después de la quimioterapia y se caracteriza por la activación constitutiva de la vía del Factor Nuclear Antiapoptótico-kappa B (NF- κ B), que puede inhibir la quimioterapia. Dunleavy y col. postularon que la inhibición de NF- κ B podría sensibilizar al LDCBG subtipo ABC a la quimioterapia pero no al subtipo GCB y mejorar el resultado del tratamiento en el LDCBG subtipo ABC (76). El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada a la ubiquitina. La vía ubiquitina-

Cuadro 6

Esquemas de quimioterapia de segunda línea para pacientes con LDCBG no susceptibles a trasplante

Bendamustine ± Rituximab	Días 1–2: Bendamustina 120 mg/m ² o 90 mg/m ² IV. Día 1: Rituximab 375 mg/m ² IV. Repetir cada 28 días por 6 ciclos.
Brentuximab vedotin para LDCBG CD30+ (Categoría 2B)	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg IV en 30 minutos cada 3 semanas. Repetir ciclos hasta progresión enfermedad o toxicidad inaceptable. (Máximo 16 ciclos).
CEPP ± Rituximab (R-CEPP)	Días 1 y 8: Ciclofosfamida 600 mg/m ² , IV. Día 1: Etopósido IV 70 mg/m ² , IV (o en días 1–3 si no administramos Etopósido vía oral). Días 2 y 3: Etopósido 140 mg/m ² , VO (aproximar dosis lo más cerca de cápsula de 50 mg). Días 1–10: Procarbazina 60 mg/m ² , VO + Prednisona 60 mg/m ² VO. Día 1: Rituximab 375 mg/m ² , IV. Repetir cada 28 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad.
CEOP ± Rituximab (R-CEOP)	Día 0: Rituximab 375 mg/m ² IV. Día 1: Ciclofosfamida 750 mg/m ² IV + Vincristina 1,4 mg/m ² IV + Epirubicina 60 mg/m ² IV. Días 1–5: Prednisona 100 mg/día VO. Repetir cada 3 semanas X 6 ciclos.

Continúa en pág. 287...

...continuación Cuadro 6.

DA-EPOCH ± Rituximab (R-DAEPOCH)	<p>Día 1: Rituximab 375 mg/m² IV día 1. Días 1–4: Etopósido 50 mg/m² IV + Doxorubicina 10 mg/m² IV+ Vincristina 0,4 mg/m² IV en infusión continua de 24 horas a través catéter central por 4 días. Día 5: Ciclofosfamida 750 mg/m² IV. Días 1–5: Prednisona 60 mg/m² VO dos veces día. G-CSF 10 µg/kg SC diario hasta que el conteo absoluto de neutrófilos >5 × 10⁹/L. Se inicia el día 6 del ciclo hasta el día 14 post tratamiento. Repetir ciclo cada 3 semanas X 6 ciclos.</p>
GDP ± Rituximab (R-GDP)	<p>Día 1: Rituximab 375 mg/m² IV. Días 1 y 8: Gemcitabina 1.000 mg/m² IV. Días 1–4: Dexametasona 40 mg dosis total IV. Días 1–3: Cisplatino 25 mg/m² IV o Carboplatino AUC = 5 el día 1. Repetir cada 21 días x 2– 6 ciclos . Máximo 4 ciclos si se utiliza carboplatino y hasta 6 ciclos con Cisplatino</p>
GemOx ± Rituximab (R-Gmox)	<p>Día 1: Rituximab 375 mg/m² IV. Días 1 y 8: Gemcitabina 1.200 mg/m² IV en infusión de 30-minutos. Día 2: Oxaliplatino 120 mg/m² infusión de 2 horas. Repetir cada 21 días por 6 ciclos. 4-6 ciclos.</p>
Lenalidomida ± Rituximab	<p>Días 1–21: Lenalidomida 20 a 25 mg VO. Día 1: Rituximab 375 mg/m² IV una dosis semanal, solo la primera semana de cada ciclo. Repetir cada 28 días hasta respuesta completa.</p>
Rituximab	<p>Día 1: Rituximab 375 mg/m² IV, monoterapia semanal hasta un máximo de 8 infusiones en el paciente muy anciano y con comorbilidades limitantes.</p>
R-DHAP	<p>Días 1-4 Dexametasona 40 mg IV día. Día 1 Rituximab 375 mg/m² IV semanal por 4 semanas, iniciando día 1 primer ciclo. Día 2 Citarabina 2 g/m² IV cada 12 h por 2 días (4 dosis). Día 3 Cisplatino 100 mg/m² , IV, cada 21 días. Administrar G-CSF 5 µg/kg, SC, diario por 3 a 5 dosis Se administran 4-6 ciclos.</p>
GEM-P	<p>Día 1 y 8: Gemcitabina 1 000 mg/m² IV. Días 1-5: Metilprednisolona 1 000 mg/m² IV/VO. Día 15: Cisplatino 100 mg/m² IV. G-CSF 5 µg/kg SC diario de 3 a 5 dosis X 4-6 ciclos Repetir cada 28 días.</p>

proteosoma desempeña un papel esencial en la secuencia de recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasia en el interior de las células.

La inhibición del proteosoma S26 evita la proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica. La inhibición del proteosoma mediada por el medicamento Bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del Factor nuclear kappa B (NF- κ B). La inhibición del proteosoma provoca detención del ciclo celular y de la apoptosis. El NF- κ B es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de tumorigénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y las metástasis. El Bortezomid inhibe proteosoma S26 y el NF- κ B mediante el bloqueo de I κ B α . El NF- κ B inhibido por el Bortezomid sensibiliza al LDCBG subtipo ABC a la quimioterapia y mejora los resultados del tratamiento (77,78). El Bortezomib tiene actividad en el subtipo ABC, pero cuando se combinó con quimioterapia, se demostró una respuesta significativamente mayor (83 % vs. 13 %, P < 0,001) y un aumento en la mediana de supervivencia global (10,8 vs 3,4 meses, P = 0,003) en LDCBG subtipo ABC comparado con el subtipo GCB, respectivamente. Estos resultados sugieren que el **Bortezomib** mejora la actividad de la quimioterapia en el **linfoma difuso de células similares a la célula B activada** (variante ABC) pero no en el subtipo de **células B semejantes a las del centro germinal** (variante GCB) y proporcionan un enfoque terapéutico racional basado en subtipos LDCBG genéticamente distintos (79).

Agentes novedosos en evaluación en pacientes con LDCBG

A. Agentes que benefician a los pacientes con el subgrupo molecular linfoma difuso de células similares a la célula B activada (variante ABC):

1. **Fosfatamatinib** es un inhibidor oral de Syk, una tirosina quinasa no receptora. Syk tiene una amplia gama de funciones biológicas, que incluyen un papel crítico en la cascada de señalización intracelular para el receptor de Ig(s) en linfocitos B, y el receptor Fc expresado en numerosas células efectoras inmunitarias (80).
2. **Ibrutinib** es un inhibidor de la BTK (Bruton tirosina quinasa), que es una molécula importante de señalización del receptor antigénico de linfocitos B (BCR) y las vías de receptores de citoquinas, siendo de administración oral (81,82).
3. **Zydelig o Idelalisib** es un inhibidor selectivo de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K δ), esencial para la activación, proliferación y supervivencia de los linfocitos B. La PI3K δ está hiperactivada en tumores malignos de células B y desempeña un papel fundamental en la vía de señalización del BCR, un impulsor oncogénico clave en las neoplasias de células B (83).
4. **Enzastaurin**, que inhibe la PKC β , había mostrado resultados preclínicos alentadores para la prevención de la angiogénesis, la inhibición de la proliferación y la inducción de apoptosis, así como una citotoxicidad limitada dentro de los ensayos clínicos de fase I. Sin embargo, durante su evaluación en ensayos clínicos de fase II y III, la eficacia de enzastaurina fue pobre como agente único o en combinación con otros fármacos (84).

B. Agentes para tratamiento de pacientes con linfoma de células B semejantes a las del centro germinal (variante GCB):

Navitoclax, un inhibidor de BCL-2.

Inhibidores de la histona lisina metil transferasa (EZH2). La EZH2 se ha detectado sobreexpresada en varios cánceres y mutadas en linfomas difusos y se correlaciona con un pronóstico pobre (85).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), pero es cardiotoxico combinado con CHOP (85,86).

Lenalidomida es un inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y acción directa

antitumoral inhibiendo el NF-kB, y se han reportado buenos resultados en pacientes que habían recibido varios esquemas de quimioterapia previamente. En el LDCBG variante no germinal se han reportado respuestas hasta del 28 %.

La Lenalidomida administrada a pacientes con LDCBG en recaída y refractarios mostró mejor respuesta en el linfoma difuso de células similares a la célula B activada (ABC) que en los pacientes con linfoma difuso de células B semejantes a las de centro germinal (GCB), con respuestas globales de 52,9 % vs. 8,7 % (P=0,006), respuestas completas 23,5 % vs. 4,3 % y una media de sobrevida libre de progresión de 6,2 vs. 1,7 meses (P=0,004), pero sin diferencias en la sobrevida global. R-CHOP más Lenalidomida administrada a pacientes con LDCBG tiene mejor respuesta en el subtipo ABC una eficacia que podría superar el pronóstico negativo de los LDCBG no centro germinales. Se están realizando varios protocolos comparando el esquema convencional R-CHOP con R/CHOP + Lenalidomida y protocolos usando Lenalidomida como agente de primera línea, identificados como NCT01122472 (REMARC), NCT02285062 (ROBUST), NCT02128061 (86-88).

Tratamiento de primera línea para los pacientes con reducida función ventricular izquierda o muy frágiles

La cardiotoxicidad es un efecto adverso de la quimioterapia. Este efecto puede manifestarse de diversas maneras que van desde una elevación transitoria de la tensión arterial, bradicardia, hipotensión o arritmias, hasta una insuficiencia cardíaca no reversible. Existen diferentes factores de riesgo asociados a las complicaciones cardiovasculares; entre ellos: la dosis acumulada, el total de la dosis administrada en un ciclo o en un día, la velocidad de administración, la edad, el sexo, antecedentes de radiación de mediastino, combinación con otros fármacos cardiotóxicos y desórdenes de electrolitos. El efecto potencial de estas complicaciones debe ser previsto antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia.

Existe toxicidad cardiovascular si se cumple uno o más de los siguientes criterios :

1. Cardiomiopatía con disminución de la fracción

de eyección.

2. Presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca.
3. Presencia de signos de insuficiencia cardíaca.
4. Disminución de menos del 5 % de la fracción de eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 55 % con síntomas.
5. Disminución de más del 10 % de la fracción de eyección basal o FEVI menor al 55 % sin síntomas (89).

Las antraciclinas son un grupo de antibióticos citotóxicos que causan cardiopatías. Los principales factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca por estos agentes citotóxicos son la dosis acumulada (por ejemplo dosis mayores de 550 mg/m² de doxorubicina), edad mayor a 70 años, irradiación temprana o simultánea con la quimioterapia, uso de otros fármacos que lesionan al miocito (90-92).

En todos los casos anteriores debe disminuirse la dosis de antraciclinas y agente alquilantes de acuerdo a la fracción de eyección. Se han propuesto una serie de enfoques para tratar a estos pacientes. Estos incluyen la eliminación de doxorubicina del R-CHOP, la sustitución de doxorubicina por mitoxantrona, la sustitución de doxorubicina por doxorubicina encapsulada en liposomas, sustitución de doxorubicina por etoposido, el uso de bendamustina-Rituximab, y la sustitución de doxorubicina por procarbazona (17). Y también se han propuesto cambiar de esquemas de quimioterapia para otro que no contengan antraciclinas como los siguientes esquemas:

R-CEPP (Rituximab, Ciclofosfamida, Etoposido, Prednisona) (65).

R-CCOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina liposomal, Vincristina, Prednisona) (93).

DA- EPOCH o dosis ajustada de R-EPOCH (Etoposido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina) + Rituximab (68).

CDOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina liposomal, Vincristina, Prednisona) + Rituximab*(94)

R-CNOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Mitoxantrone, Vincristina, Prednisona) (95,96).

R-CEOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Etoposido, Vincristina, Prednisolona) (97).

La inclusión de cualquier antraciclina o antracenodiona en pacientes con insuficiencia cardíaca debe tener la monitorización cardíaca más frecuente (90).

Quimioterapia para pacientes con LDCBG > 80 años de edad con comorbilidades

R-mini – CHOP (Cuadro 7) (98).

Tratamiento de pacientes con LDCBG con presentación simultánea de enfermedad del sistema nervioso central (SNC)

Una de las complicaciones más graves para un paciente con LDCBG es el desarrollo de metástasis del SNC, con afectación del líquido cefalorraquídeo y las meninges, pero también pueden producirse metástasis cerebrales parenquimatosas sólidas. Los factores asociados con la recaída del SNC incluyen sitios específicos de afectación (es decir, nasofaríngeo, epidural, testicular y otros sitios extranodales como mama, glándula suprarrenal, hueso y médula ósea), lactato deshidrogenasa sérica alta, albúmina sérica baja, edad menor de 60 años y enfermedad más extensa. Los pacientes que corren un alto riesgo de desarrollar una afección del sistema nervioso central suelen recibir tratamiento profiláctico para intentar reducir su frecuencia. El tratamiento más común utilizado para prevenir la metástasis meníngea ha sido el metotrexato intratecal, con o sin citarabina o metotrexato intravenoso de alta dosis. A. Si hay Infiltración del parénquima

del SNC: se administra Metotrexate sistémico a razón de 3 g/m² IV el día 15 de un ciclo de 21 días con rescate con leucovorina y R-CHOP cada 21 días con factores estimulantes de colonias de granulocitos. B. Si hay infiltración leptomeníngea: se administran 4-8 dosis de 15 mg de Metotrexato intratecal 2 veces semanal con o sin Citarabina (40 mg), considerando la colocación del catéter reservorio de Ommaya y/o Metotrexato sistémico (3 g/m²). Cuando se administran dosis altas de metotrexato, los pacientes deben ser previamente hidratados y alcalinizados, y luego recibir rescate de leucovorina 24 horas después del inicio de la infusión. La función renal y hepática debe ser monitoreada. Ciertos pacientes con **LDCBG y presencia de 4-6 factores pronósticos, linfoma con VIH positivo, linfoma testicular o linfoma doble mutante** pueden tener un mayor riesgo de infiltración del SNC. Aunque esta no sea segura debe considerarse la profilaxis con 4-8 dosis de **Metotrexato intratecal** (15 mg) y/o **Citarabina** (40 mg), o **Metotrexato sistémico** (3-3,5 g/m²) durante el curso del tratamiento. Para los pacientes con presentación concurrente de compromiso parenquimatoso del SNC, se debe incorporar metotrexato sistémico (3-8 g/m²) como parte del plan de tratamiento (17,34).

Linfoma primario mediastínico de células B grandes (LPMB)

Este subtipo tiende a ocurrir en adultos jóvenes con una mediana de edad de 35 años con un ligero predominio femenino. El LPMB es un subtipo de linfoma de células grandes B de origen tímico con diseminación regional local inicial a los ganglios supraclaviculares, cervicales e hiliares,

Cuadro 7

Esquemas de quimioterapia para pacientes con LDCBG > 80 años con comorbilidades

R-mini-CHOP	Día1: Rituximab 375 mg/m ² IV. Día 1: Ciclofosfamida 400 mg/m ² IV + Doxorubicina 25 mg/m ² IV+ Vincristina 1 mg IV, dosis total. Días 1–5: Prednisona 40 mg/m ² . Administrar G-CSF 5 µg/kg SC, diario por 3 a 5 dosis. Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos.
-------------	--

al mediastino y al pulmón. Los síntomas clínicos relacionados con el crecimiento rápido de la masa mediastinal incluyen el síndrome de vena cava superior (SVC) y derrames pericárdicos y pleurales (17).

Puede ser tratado con 4-8 dosis de los siguientes regímenes de quimioterapia: **R-EPOCH** (Rituximab, Etopósido 50 mg/m² los días 1 a 4, Prednisona 60 mg/m² los días 1 a 5, Vincristina 0,4 mg/m² los días 1 a 4, Doxorubicina 10 mg/m² los días 1 a 4, Ciclofosfamida 750 mg/m² el día 5 del ciclo). Administrados cada 3 semanas por 6 ciclos y para enfermedad focal persistente puede administrarse radioterapia.

R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona) x 6 ciclos + Radioterapia.

R-CHOP x 4 ciclos seguidos de **ICE** (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido) x 3 ciclos ± Radioterapia (99).

Considerar que el papel de la radioterapia es controversial. El CT-PET postratamiento es indispensable realizarlo; si el CT-PET es negativo al final del tratamiento y la enfermedad inicial no era voluminosa los pacientes deben ser observados. Las masas mediastinales residuales son comunes. Para pacientes tratados con R-CHOP de inicio, la consolidación con radioterapia debe ser considerada particularmente si persiste el aumento de la actividad FDG en el tumor primario. Para pacientes que son CT-PET negativos después de terapias más intensas como DA-R-EPOCH la observación puede ser apropiada. Se recomienda la biopsia de las masas CT-PET positivas si se contempla administrar tratamiento de quimioterapia sistémico adicional (17,24).

Linfoma de la zona gris (LZG)

Es un linfoma intermedio entre el LDCBG y el linfoma de Hodgkin y presenta características tanto morfológicas como inmunofenotípicas que se encuentran típicamente en el linfoma de Hodgkin clásico tipo esclerosis nodular y en el linfoma primario mediastínico B. Los pacientes con LZG pueden presentar enfermedad mediastínica o no mediastínica. Clínicamente, los pacientes con LZG mediastínicos se presentan con gran

masa mediastínica anterior con o sin afectación de los ganglios linfáticos supraclaviculares; se observan con mayor frecuencia en varones jóvenes de 20-40 años de edad. Los pacientes con LZG no mediastínica tienden a ser mayores y tienen una mayor incidencia de enfermedad en estadio avanzado y puntaje de IPI de alto riesgo comparados con sus contrapartes mediastinales. El inmunofenotipo es atípico, a menudo muestra características de transición entre LPMB y LHC. En general, CD45 es a menudo positivo, así como CD15, CD20, CD30 y CD79a. CD10 y ALK son generalmente negativos. Si la morfología se asemeja más a LPMB, la ausencia de CD20, la positividad de CD15 o la presencia de EBV podrían sugerir el linfoma de la zona gris. Si la morfología se asemeja más a LHC, la expresión fuerte de CD20 y la ausencia de CD15 podrían sugerir LZG (24,100).

Pacientes tratados con ABVD ± R tuvieron una supervivencia libre de progresión (SLP) notoriamente inferior a 2 años (22 % versus 52 %, P=0,03) en comparación con CHOP ± R y DA-EPOCH-R. Además, el Rituximab se asoció con una mejoría de la SLP en análisis multivariados (cociente de riesgos instantáneos: 0,35; intervalo de confianza del 95 %, 0,18-0,69; P=0,002). Colectivamente, es una entidad heterogénea y probablemente más común y, a menudo con presentación no mediastínica, mientras que los resultados parecen superiores cuando se los trata con un régimen específico de LDCBG basado en Rituximab (34,101,102). Curiosamente, un informe de investigadores del Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU) sugirió que pacientes con LZG mediastínico tuvieron un resultado mucho peor cuando se trataron con R-EPOCH que pacientes similares con linfoma de células B mediastínico típico (24).

Se recomienda como tratamiento regímenes de linfoma de células B tipo CHOP y si las células tumorales son CD20+ la adición de Rituximab al CHOP o R-CHOP pero no hay consenso de cual es el mejor tratamiento para el LZG. Los datos de pacientes tratados con quimioterapia sugieren que el uso de quimioterapia que contenga Rituximab y Antraciclina como en otros linfomas de células B es útil. Si la enfermedad está localizada, a continuación, se prefiere radioterapia. No hay una diferencia ostensible en los resultados del tratamiento de pacientes con

una u otra forma (mediastínica o no mediastínica) de LZG (17,24,101,102).

Armitage sugiere como tratamiento para **LZG** el esquema de quimioterapia de R-CHOP seguido de radioterapia indicando que este tratamiento puede ser curativo. Necesita ser resuelto si estos pacientes requerirán regímenes similares al linfoma de Hodgkin con autotrasplante como parte de su terapia primaria o enfoques de tratamiento completamente diferentes (17).

Para los pacientes con LZG recidivante o refractario se debe considerar la quimioterapia de rescate seguida de trasplante de células madres autólogas como consolidación. Finalmente, se justifica el examen biológico y patológico continuo de esta entidad patológica única así como la exploración hacia la integración de agentes terapéuticos específicos (p. ej., Brentuximab vedotin, inhibidores de la apoptosis 1, inhibidores del BCR, inhibidores de proteasomas, etc.) en el paradigma de tratamiento del LZG (103).

Linfoma doble mutado

Se definen por presentar un punto de corte cromosómico que afecta el locus MYC/8q24 en combinación con otro punto de corte recurrente, principalmente un t (14; 18) (q32; q21) que

implica BCL-2. Todos los estudios en series más grandes de pacientes sugieren un mal pronóstico, también si se tratan con R-CHOP o modalidades de tratamiento de alta intensidad. Es importante destacar que este mal resultado no puede explicarse por la mera presencia de un punto de corte MYC / 8q24. Probablemente, la combinación de expresión de MYC y BCL-2 y/o una alta complejidad genómica relacionada son más importantes. En comparación con estos linfomas DH, los linfomas BCL-6 (+) / MYC (+) DH son mucho menos comunes, y de hecho la mayoría de estos casos representan linfomas de triple golpe BCL-2 (+) / BCL-6 (+) / MYC (+) con afectación de BCL-2 también (25).

Se recomienda como tratamiento los siguientes esquemas de quimioterapia:

DA-R-EPOCH (46).

R-Hyper-CVAD(Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona alterna con altas dosis de Metotrexato y Citarabina) + Rituximab (104). (Cuadro 8).

R-CODOX-M / R-IVAC (Rituximab - Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina con Metotrexato/Ifosfamida, Etopósido y Citarabina) (105).

R-CHOP se ha asociado con resultados

Cuadro 8

Esquema de quimioterapia R-Hyper-CVAD para linfoma doble mutado

Alternar Ciclos A y B por 6 ciclos

Ciclo A

Día 1: Rituximab 375 mg/m², IV cada ciclo

Día 2: Ciclofosfamida 300 mg/m², IV en infusión de 3 horas cada 12 horas X 6 dosis los días 1, 2, y 3 o infusión única de 3 horas/día (Mesna puede ser administrada a la misma dosis de ciclofosfamida pero en infusión continua iniciando con la ciclofosfamida y finalizando 4 horas después última dosis de esta o puede ser administrada en Y con la ciclofosfamida en Y o simultáneo,

Día 2: Metotrexate (MTX) 12 mg Intratecal (IT) .

Día 4: Doxorubicina 40 mg/m², IV .

Día 4 y 11: Vincristina 1,4 mg/m² IV (dosis máx 2 mg) .

Días 1-4; 11-14: Dexametasona 40 mg/día, VO / IV.

Día 7: Citarabina 70 mg IT .

Ciclo B

Día 1: Rituximab at 375 mg/m² IV

Día 2: Metotrexate 1 000 mg/m² IV en infusión continua de 24 horas

Leucovorina 25 mg/m², IV, 24 horas después del MTX cada 6 horas X 10 dosis o 30 mg VO cada 6 horas X 10 dosis.

Bicarbonato de sodio se inicia el día antes del metotrexate, 3 veces al día por 3 días.

Días 2 y 3: Citarabina 3 g/m² IV en 2 horas cada 12 horas por 4 dosis.

Premedicación antiemética

G-CSF 10 µg/kg SC diario X 5 días después del Curso A y al menos 7 días después del Curso B, con cada ciclo.

inferiores. El uso de radioterapia de consolidación para la enfermedad localizada y/o voluminosa y la posibilidad de consolidación con la terapia de altas dosis de quimioterapia con rescate de células madre autólogas, no es una indicación clínicamente aprobada por la evidencia actual pero lo realizan miembros de la NCCN en reconocidas instituciones, aunque no se ha establecido su papel definitivo (24).

Linfoma testicular primario (LTP)

Es una forma rara y clínicamente agresiva de linfoma extraganglionar. La gran mayoría de los casos son LDCBG con una edad promedio al momento del diagnóstico de 66 a 68 años. Después de finalizar la quimioterapia se recomienda dar radioterapia escrotal (25-30 Gy). En pacientes que no son candidatos para quimioterapia, administrar radioterapia *in situ*. LTP es la neoplasia testicular más común en hombres de más de 60 años y la neoplasia testicular bilateral más común. La presentación típica consiste en una masa testicular firme e indolora sin preferencia por ningún lado, inseparable del testículo afectado, con un tamaño mediano del tumor de 6 cm. Con R-CHOP-21 con metotrexato intratecal y radioterapia locorregional que es el estándar internacional actual de tratamiento, una minoría sustancial de pacientes progresa (106).

REFERENCIAS

1. Kubuschok B, Held G, Pfreundschuh M. Management of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Cancer Treat Res.* 2015;165:271-288.
2. Feldman A, Pittaluga S, Jaffe E. Classification and Histopathology of the Lymphomas. En: Canellos G, Lister TA, Young B, editores. *The Lymphomas*. 2ª edición. Amsterdam: Elsevier Inc 2006.
3. Ishibe N, Tucker M. Epidemiology of Hodgkin and non Hodgkin Lymphoma. En: Canellos G, Lister TA, Young B, editores. *The Lymphomas*. 2ª edición. Amsterdam: Elsevier Inc 2006.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008; 194-195. World Health Organization Classification of Tumours; vol 2.
5. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010; 362:1417-1429.
6. Davies A, Caddy J, Maishman TA. Prospective Randomised Trial of Targeted Therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) Based upon Real-Time Gene Expression Profiling: The Remodl-B Study of the UK NCRI and SAKK Lymphoma Groups. *ASH Annual Meeting 2015*, Abstract 812.
7. Zhou Z, Sehn L, Rademaker A, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B cell Lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014;123:837-842.
8. Gatter KC, Warnake RA. Diffuse large B cell lymphoma. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editores. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue*. Lyon: IARC Press; 2001.p.171-174.
9. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, Rives S, Martínez A, Bosch F, et al. Clinical impact in differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large cell lymphoma. *Blood.* 2003;101(1):78-84.
10. Basquiera A, Márquez M, Vijnovich A, Picon A, Zerga M. Linfoma difuso de células grandes B. Disponible en: http://sah.org.ar/docs/251-274.5B.SAH_GUIA2012. (Consultado el 10 de julio de 2017).
11. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403:503-511.
12. Bea S, Zetti A, Wright G, Salaverria I, Jehn P, Moreno V, et al. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood.* 2005;106:3183-3190.
13. Cheson B, Fisher R, Barrington S, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas. The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32: 3059-3067.
14. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *New Engl J Med.* 1993;329(14):987-994.
15. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trnemy M, Shepherd L, et al. CHOP-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 Oncol.* 2011;12(11):1013-1022.
16. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Gill K, Hoskins P, Klasa R, 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 R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-1861.
17. Armitage J. My treatment approach to patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2012 ; 87(2):161-171.
 18. Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: Do they require a unique therapeutic approach? *Blood*. 2015;125(1):33-39.
 19. Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, Dave BJ, Horsman DE, Rosenwald A, et al. BCL2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):961-968.
 20. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immuno-histochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103:275-282.
 21. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris A, Banham AH, Delabie, 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.
 22. Rosenwald A, Wright G, Chan WC. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937-1947.
 23. O'Malley DP, Auerbach A, Weiss L. Practical Applications Immunohistochemistry. Evaluation of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Related Large B-Cell Lymphomas *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:1094-1107.
 24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin Lymphoma Version 3.2015. Disponible en: <http://www.nccn.org>. March 5, 2015. (Consultado el 15 de septiembre de 2017).
 25. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, Van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boema EJ, et al. Double Hit B-cell lymphomas. *Blood*. 2011;117(8):2319-2331.
 26. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, Scott DW, Barth TFE, Bernd HW, et al. Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/ BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2515-2526.
 27. Mossafa H, Damotte D, Jenabian A, Delarue R, Vincenneau A, Amouroux I, et al. Non-Hodgkin's lymphomas with Burkitt-like cells are associated with c-Myc amplification and poor prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(9):1885-1893.
 28. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*. 2010;28:3360-3365.
 29. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM, et al. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(17):9991-9996.
 30. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2 associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2003;101(11):4279-4284.
 31. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the I I International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25:571-578.
 32. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, Hemery F, Gisselbrecht C, Lin C, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol*. 2009; 20:503-507.
 33. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339:21-26.
 34. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Haberman TM, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol*. 2004;22:3032-3038.
 35. Fisher RI, Gaynor ER, Dahberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328(14):1002-1006.
 36. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New Engl J Med*. 2002;24;346(4):235-242.
 37. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045.
 38. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP

- versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3121-3127.
39. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-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 Oncol.* 2011;12(11):1013-1022.
 40. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé 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.
 41. Müller A, Morales M, Acquatella G, Torres MA, Somoza R, Reboso C, et al. Epidemiological data of Venezuelan patients with lymphoma. Improvement of the outcome of follicular (FL) and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) with R-CHOP vs CHOP. 17th Congress of EHA. Amsterdam RAI, The Netherlands - June 14-17, 2012. *Haematologica. The Hematology Journal*, junio 2012.
 42. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-116.
 43. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 2013;381:1817-1826.
 44. González-Barca E, Canales MA, Salar A, Ferrer S, Domingo-Domenech E, Vidal MJ, et al. GELTAMO Group (Grupo Español de Linfoma y Transplante de Médula). Long-Term Follow-Up of a Phase II Trial of Six Cycles of Dose-Dense R-CHOP-14 for First-Line Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Young and Elderly Patients. *Acta Haematol.* 2016;136(2):76-84.
 45. Purroy N, Bergua J, Gallur L, Prieto J, Lopez LA, Sancho JM, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol.* 2015;169:188-198.
 46. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grant N, Steinberg SM, et al. Phase II Study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in un-treated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol.* 2008;26:2717-2724.
 47. Wilson WH, Jung SH, Porcu P. 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.* 2012;97:758-765.
 48. Garcia-Suarez J, Bañas H, Arribas I. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab is an effective regimen in patients with poor-prognostic untreated diffuse large B-cell lymphoma: Results from a prospective observational study. *Br J Haematol.* 2007;136(2):276-285.
 49. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP +/- R for eight cycles of CHOP +/- R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol.* 2011;29(15S):504s.
 50. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh GD, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28:4184-4190.
 51. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Frdrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood.* 1988;71:117-122.
 52. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest.* 2006;24:593-600.
 53. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP- an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994;12:1169-1176.
 54. Martin A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica.* 2008;93:1829-1836.
 55. Crump M, Baetz T, Couban S, Belch A, Marcellus D, Howson-Jan K, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: A Phase II study by the National Cancer Institute of

- Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer*. 2004;101:1835-1842.
56. Gopal A, Press OW, Shustov AR, Petersdorf SH, Gooley TA, Daniels JT, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: A prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:1523-1529.
 57. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: A phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80:127-132.
 58. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, Yahalom J, Nimer S, Moskowitz CH, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14[suppl 1]:5-10.
 59. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004;103:3684-3688.
 60. Dincol D, Buyukcelik A, Dogan M, Akbulut H, Samur M, Demirkazik A, et al. Long-term outcome of mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide (MINE) regimen as a consolidation in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma responding to CHOP. *Med Oncol*. 2010;27(3): 942-945.
 61. Weidmann E, Kim SZ, Rost A, Schuppert H, Seipelt G, Hoelzer D, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13:1285-1289.
 62. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93:403-409.
 63. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Rosen PJ, Lee P, Lynan E, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:2103-2109.
 64. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*. 2015;125(9):1394-402.
 65. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1990;76:1293-1298.
 66. Yan L, Yimamu M, Wang X, Zhang X, Mao M, Fu L, et al. Addition of rituximab to a CEOP regimen improved the outcome in the treatment of non-germinal center immunophenotype diffuse large B-cell lymphoma cells with high Bcl-2 expression. *Int J Hematol*. 2014;99:79-86.
 67. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, Steinberg SM, Jaffe ES, Cheson, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol*. 2000;18:3633-3642.
 68. Jermann M, Jost LM, Taverna C, Jacky E, Honegger HP, Betticher HP, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol*. 2004;15:511-516.
 69. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, 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. *Ann Oncol*. 2007;18:1363-1368.
 70. López A, Gutiérrez A, Palacios A. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):127-132.
 71. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22:1622-1627.
 72. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Code CE, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4952-4957.
 73. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: A phase II clinical trial. *Leukemia*. 2013;27:1902-1909.
 74. Primer Consenso Venezolano de Linfoma 2016. Disponible en: www.svh-web.org.ve (Consultado el 15 de septiembre de 2017).
 75. Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef N, et al. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: A phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(6):1074-1080.
 76. Orłowski RZ, Kuhn DJ. Proteasome inhibitors in cancer therapy: Lessons from the first decade. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1649-1657.
 77. Orłowski RZ, Baldwin AS Jr. NF-kappaB as a therapeutic target in cancer. *Trends Mol Med*. 2002;8:385-389.
 78. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, Dave SS,

- Wright G, Grant N, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2009;113:6069-6076.
79. Ruan J, Martin P, Furman RR, Lee SM, Cheung K, Vose JM, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:690-697.
 80. Flinn IW, Bartlett NL, Blum KA, Ardeshta KM, La Casce AS, Flowers CR, et al. A phase II trial to evaluate the efficacy of fostamatinib in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Eur J Cancer*. 2016;54:11-17.
 81. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G et al. Targeting B-Cell Receptor Signaling with Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Nat Med*. 2015;21(8):922-927.
 82. Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study. *ASH Annual Meeting [abstract]*. *Blood*. 2012;120(21):686.
 83. Yang Q, Modi P, Newcomb T, Queva C, Gandhi V. Idelalisib: First-in-Class PI3K Delta Inhibitor for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Leukemia, and Follicular Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1537-1542.
 84. Bourhill T, Narendran A, Johnston RN. Enzastaurin: A lesson in drug development. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;112:72-79.
 85. Camicia R, Winkler H, Hassa P. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review. *Mol Cancer*. 2015;14:207.
 86. Seumour JF, Pfreundschuh M, Trneny A. R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes *Haematologica*. 2014;99(8):1343-1349.
 87. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, Pileri SA, Malik F, Macon WR, et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer*. 2011;117:5058-5066.
 88. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, Carella AM, Baldi I, Inghirami, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: Results of the REAL07 open label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15:m730-37.
 89. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, Reeder CB, Foran JM, Nelson GD, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2015;33:251-257.
 90. Navarrete Hurtado S, Castellanos Mejía AM, Chaparro Sanabria A. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. *Insuf Card*. 2016;6(3):91-96.
 91. Sánchez A, Ojeda Pineda S. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:487-495.
 92. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):47-58.
 93. Martino R, Perea G, Caballero MD, Mateos MV, Ribera JM, de Oteyza JP, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results from prospective phase II study. *Haematologica*. 2002;87:822-827.
 94. Visani G, Guiducci B, D'Adamo F, Mele A, Nicolini G, Leopardi, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (CDOP) plus rituximab is effective and well tolerated in poor performance status elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:477-479.
 95. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Michalis E, Roussou P, Vrakidou E, Repousis P, et al. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:635-644.
 96. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1995;13:2530-2539.
 97. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): Excellent outcome in diffuse large b cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines. *Blood*. 2009;114:Abstract 408.
 98. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:460-468.
 99. Moskowitz C, Hamlin PA Jr., Maragulia J, Meikel J, Zelenetz AD. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

- 2010;116:420.
100. Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, Kritharis A, Feldman T, Kroll, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: Characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol.* 2015;90(9):778-783.
 101. Dunleavy K, Grant C, Eberle FC, Pittaluga S, Jaffe ES, Wilson WH, et al. Gray zone lymphoma: Better treated like Hodgkin lymphoma or mediastinal large B-cell lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7(3):241-247.
 102. Kritharis A, Pilichowska M, Evens AM. How I manage patients with grey zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2016; 174(3):345-350.
 103. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30:3452-3459.
 104. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-like lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006; 106:1569-1580.
 105. Yang XY, Jiang L, Jia RF, Hou A. Treatment of grey zone lymphoma using the R-CODOX-M/R-IVAC protocol: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):812-822.
 106. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014;123:486-493.