

Linfoma difuso de células grandes B de mal pronóstico. Desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas.

Aggressive diffuse large B cell lymphoma. Development of new therapeutic modalities.

Marta E. Zerga

*Dirección del Área Médica. Instituto Angel H Roffo. Universidad de Buenos Aires
Servicio de Hematología. Hospital Alemán*

melizerga@hotmail.com



**Medicina personalizada:
del talle único al
traje a medida**

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 183 - 193
Número Extraordinario
XXII CONGRESO
Octubre 2015

Palabras clave: Linfoma difuso de células grandes, linfoma doble hit, perfil de expresión génica.

Keywords: Diffuse large B cell lymphoma, double hit lymphoma, genetic expression profile.

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B es el subtipo anatomopatológico universalmente más frecuente, representando más del 30 % del total de todos los linfomas no Hodgkin. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas por razones que hasta el momento resultan poco claras.

La entidad ha recibido diversas denominaciones a lo largo de las clasificaciones, de modo que fue identificado como linfoma histiocítico difuso en la clasificación de Rappaport (1966), linfoma centroblástico, inmunoblástico B y a grandes células anaplásico en la de Kiel (1974). En la clasificación de Lukes y Collin (1974), la entidad fue denominada linfoma a grandes células centrofolicular, con sus variantes de células clivadas y no clivadas. Posteriormente la Working Formulation (1982) lo denominó linfoma

difuso mixto de células pequeñas y células grandes, y reconoció al linfoma de células grandes inmunoblástico; hasta que la clasificación REAL (1994) y la WHO (2001) lo denominaron definitivamente linfoma difuso de células grandes B (LDGCB)⁽¹⁾.

La edad media de presentación es de 60 años, por lo que un 25 a 35 % de los pacientes son añosos, lo cual plantea un escenario terapéutico peculiar.

Se trata de una entidad curable en más del 50 % de los casos, dependiendo esta posibilidad de curación del pronóstico, el que se calcula en la práctica diaria mediante parámetros clínicos sencillos. No obstante, los grupos pronósticos definidos por el índice pronóstico internacional (IPI), no resultan suficientes para explicar en forma completa ciertas diferencias en respuesta y evolución, las cuales no son otra cosa que la expresión de una gran heterogeneidad subyacente.

LDGCB: un subtipo heterogéneo

La heterogeneidad del LDGCB puede ser interpretada desde diversos aspectos: el **anatomopatológico** con los múltiples subgrupos reconocidos por la WHO (**Tabla 1**), el molecular con los diversos **perfiles de expresión génica**, la existencia de cier-

tos **subtipos clínicos particulares**, la presencia de **reordenamientos genéticos** que le confieren mayor agresividad, así como la existencia de **poblaciones especiales** de pacientes, etc. Todo ello tiene implicancias en las decisiones terapéuticas.

Tabla 1: Subtipos de LDGC B reconocidos por la WHO

Linfoma difuso de células grandes B, NOS
Linfoma de células grandes B, rico en células T/histiocitos
Linfoma de células grandes B primario del sistema nervioso central
Linfoma de células grandes B primario cutáneo, tipo de la pierna
Linfoma de células grandes B de la ancianidad, VEB positivo
Linfoma de células grandes B asociado a inflamación
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma de células grandes B primario de mediastino (tímico)
Linfoma de células grandes B intravascular
Linfoma primario de efusiones
Linfoma de células grandes B ALK positivo
Linfoma plasmoblástico
Linfoma de células grandes B en infección HHV8 asociado a Enf Castleman multicéntrica

Heterogeneidad molecular

El perfil de expresión génica (PEG) utilizando microarrays del DNA constituye uno de los mayores avances tecnológicos para el conocimiento de la biología de los LNH. El mismo ha permitido clasificar los subtipos de linfomas, predecir el pronóstico e identificar potenciales target terapéuticos. La información suministrada por el PEG, si bien aún sigue siendo de interés sólo en investigación, probablemente comience a ser aplicada en la práctica clínica

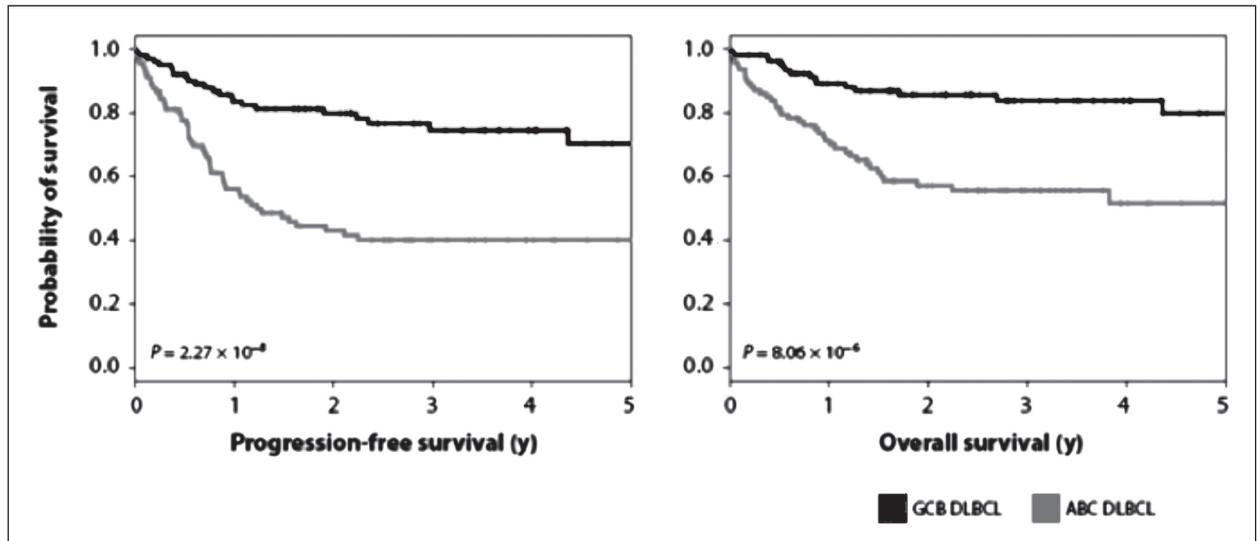
en los próximos años.^(2, 3)

El PEG permite distinguir tres perfiles de expresión de acuerdo a la célula de origen: los linfomas centrogerminales, los no centrogerminales o de célula B activada y el primario mediastinal. Los tres muestran diferencias en las características clínicas de presentación, los mecanismos oncogénicos y las vías de activación involucradas y el pronóstico. **Tabla 2 y Gráfico 1**⁽⁴⁾

Tabla 2: Características diferenciales según PEG

	Centrogerminal	Célula B activada o no centrogerminal	Mediastinal
Célula de origen	Célula B del centro germinal	Célula B post centrogerminal	Célula B del timo
Edad media (años)	51	66	35
% mayor 60 años	52	66	9
% mujeres menores 35 años	3	2	35
Evolución clínica	Favorable. SG a 5 años 59 %	Pobre. SG a 5 años 30 %	Favorable. SG a 5 años 64 %
Mecanismo oncogénico	Traslocación del BCL2. Amplificación del c-rel	Activación constitutiva del NF- kappa B	Amplificación del Cr 9p24, PDL 1, PDL 2
Vía NF kappa B	No	Sí	Sí

Gráfico 1: Sobrevida libre de progresión y sobrevida global en LDGCB tratados con R-CHOP, según PEG: centrogerminal (DLBCL GCB) y no centrogerminal o de célula B activada (DLBCL ABC)



A partir de los hallazgos aportados por los estudios de microarrays, se intentó reproducir el perfil génico mediante el estudio de la expresión de antígenos de superficie por técnicas de inmunohistoquímica, más fácilmente disponibles. De esta forma se diseñaron algoritmos mediante los cuales, aplicando los resultados de CD 10, BCL 6 y MUM 1 de la inmunohistoquímica, se intentaba definir el PEG. Los más usados en la práctica clínica son el algoritmo de Hans y el de Choi^(5, 6). No obstante, algunos autores han cuestionado su correlación con los estudios de microarrays, de modo que no pueden ser considerados un subrogante universal de los mismos.

También se ha puesto la mirada en la influencia del patrón genético del estroma, tratando de extrapolar los resultados de estudios similares llevados a cabo con linfomas foliculares o enfermedad de Hodgkin. Analizando 400 biopsias de linfomas difusos de células grandes uniformemente tratados se pudieron reconocer dos patrones en el microambiente con impacto en la evolución. Un patrón estromal denominado 1, caracterizado por la infiltración macrófagica con evolución favorable y un patrón estromal denominado 2, con predominio de angiogénesis, de evolución desfavorable.⁽⁷⁾

Heterogeneidad clínica

Algunos subtipos clínicos del LDGCB presentan características clínicas y de evolución que hacen que sean reconocidos como entidades particulares. Algunos ejemplos son el linfoma difuso de células

grandes B rico en células T, el primario mediastinal y el LDGCB de la ancianidad, VEB+ asociado a la ancianidad.

El **LDGCB rico en células T** se caracteriza, desde el punto de vista anatomopatológico, por la escasez de células B grandes (CD 20 + y CD 30 neg) y la presencia de abundantes células T pequeñas confluentes y de histiocitos epitelioides. Esto obliga al diagnóstico diferencial con los linfomas Hodgkin clásico y con los linfomas T periféricos. Predomina en varones entre 40 a 50 años, se caracteriza por el compromiso hepatoesplénico y de médula ósea, y por su curso clínico agresivo.

El **linfoma difuso de células grandes primario de mediastino** es un verdadero linfoma extranodal, dado que se origina en los linfocitos B del timo. Clínicamente se caracteriza por predominar en mujeres jóvenes, con gran masa mediastinal y frecuente síndrome de vena cava superior, constituyéndose frecuentemente en una verdadera urgencia. El tumor crece por contigüidad, de modo que afecta pulmón, pleura y pericardio. En la recaída suele extenderse hacia otras localizaciones extranodales, tales como riñón, pulmón, suprarrenal y sistema nervioso^(8, 9 y 10).

El **LDGCB de la ancianidad con positividad para el virus de Epstein Barr** es otro ejemplo de subtipo clínico particular. Desde el punto de vista anatomopatológico se caracteriza por presentar células grandes y otras de tipo Reed Sternberg sobre un fondo

polimorfo similar al del LDGCB rico en T. Las células son CD 20, CD 79 a, CD 30 y MUM-1 positivas; y BCL6 y CD 10 negativas. Desde el punto de vista patogénico, su desarrollo no se asocia a inmunosupresión sino a una desregulación de la inmunovigilancia. Frecuentemente de inicio extranodal (70 % de los casos), suele comprometer piel, pulmón, amígdala y estómago. Su comportamiento es agresivo con sobrevida global media menor de 2 años.

Tratamiento

El *pronóstico* del LDGCB se define usualmente sobre la base de parámetros clínicos (edad, estadio, estado funcional, cifra de LDH, número de localizaciones extranodales), los que permiten el cálculo del IPI. Su capacidad para discriminar subgrupos pronósticos se ha mantenido aún después de la introducción sistemática del rituximab como parte del tratamiento (R-IPI).

Según las guías internacionales, la *enfermedad localizada* suele ser tratada con un curso corto de inoquimioterapia con R-CHOP junto con radioterapia en campo comprometido. En aquellos casos en los que por localización, o por circunstancias particulares, la inclusión de la radioterapia no se considera segura, los expertos recomiendan administrar un número convencional de ciclos de inoquimioterapia.^(11, 12 y 13)

En la *enfermedad avanzada*, el R-CHOP en la primera línea demostró, en grandes trabajos randomizados, ser el estándar de tratamiento en los diversos grupos etarios. En el grupo de **pacientes mayores de 60 años** (58 % de los casos de LDGCB), Coiffier y colaboradores publicaron en el año 2002, el trabajo randomizado del grupo GELA (Grupo Francés de Estudio de los Linfomas del Adulto), sobre cerca de 400 pacientes, en donde se demostró el beneficio en las tasas de remisión completa, sobrevida libre de eventos y sobrevida global a 2 años, para el grupo de pacientes tratados con 8 ciclos de R-CHOP cada 21 días vs los tratados con 8 ciclos de CHOP cada 21 días. Dichas ventajas en sobrevida libre de eventos y sobrevida global a favor del R-CHOP, se mantuvieron en la actualización a 10 años publicadas por el mismo grupo cooperativo.^(14, 15)

En los pacientes menores de 60 años con IPI favorable (20 % de los LDGCB), el estudio randomizado del grupo alemán MINT volvió a demostrar la superioridad del **R-CHOP 21** sobre el CHOP 21 en

cuanto a tasas de remisión completa, sobrevida libre de progresión y sobrevida global a 2 años, constituyéndose en el esquema de elección.⁽¹⁶⁾

El meta-análisis de los resultados obtenidos en las series más numerosas de pacientes, destaca el rol equalizador del rituximab, de modo que el beneficio que se creía obtener con regímenes de quimioterapia más intensivo (CHOP14), resulta similar al obtenido con el agregado de anti CD 20 al tratamiento estándar (CHOP), de allí que el R-CHOP se considera el patrón de oro del tratamiento de primera línea para el LDGCB.

En los pacientes menores de 60 años con IPI desfavorable (intermedio-alto y alto) (22 % de los LDGCB), queda aún por definir el rol de esquemas de quimioterapia más intensivos que el R-CHOP (ejemplo R-ACVBP, R-DA-EPOCH), así como si la consolidación con altas dosis de quimioterapia, seguidas de rescate con células progenitoras de sangre periférica (autotrasplante de médula ósea), una vez obtenida la remisión completa con R-CHOP, tiene un lugar como tratamiento sistematizado. Los resultados promisorios publicados luego de consolidar con altas dosis una vez obtenida la primera remisión completa, corresponden a la era “pre-rituximab”, de modo que dichos resultados deberán ser validados en los próximos años. El trabajo randomizado del intergrupo parece mostrar ventajas en la sobrevida libre de progresión para los pacientes que consolidan con trasplante autólogo en primera remisión, pero sin ventajas significativas en la sobrevida global.

¿Cuándo pasar del traje único al traje a medida?

Una proporción de pacientes con LDGCB no alcanzan la remisión completa con el tratamiento de primera línea o recaen precozmente. Al analizar los mismos, en muchos casos, se concluye que pertenecían a subgrupos con características moleculares desfavorables. Otras veces, los pacientes no parecen ser buenos candidatos al tratamiento estándar con R-CHOP, por condiciones comórbidas asociadas. ¿Qué debe ofrecerse en estas situaciones?

¿Cuándo ajustar el estándar en menos?

Dentro de este grupo se ubican los pacientes añosos con diagnóstico de LDGCB, especialmente con condiciones comórbidas. Los linfomas en la ancianidad constituyen un problema creciente, debido al incremento de la expectativa de vida de la población

y el aumento de incidencia de los linfomas en general. En ese sentido, el LDGCB constituye el subtipo más frecuente (54 % de los linfomas en mayores de 75 años), con predominio de variantes inmunoblásticas y de subtipos de célula B activada.

El paciente añoso se caracteriza por poseer una menor reserva hematopoyética, menor metabolismo hepático, menor tasa de excreción renal de las drogas y disminución del filtrado glomerular. Asimismo presenta menor tolerancia al stress, suele tener necesidades de acompañamiento para asegurar la adherencia al tratamiento y estar polimedicado. Un adecuado abordaje terapéutico incluye la evaluación geriátrica global del paciente, considerando las comorbilidades, su estado nutricional, su autonomía para las actividades de la vida diaria, la presencia de síndromes geriátricos, etc.

En el manejo de estos pacientes se imponen algunas recomendaciones antes del inicio del tratamiento, tales como la evaluación de la fracción de eyección ventricular izquierda por ecocardiograma y un estudio funcional respiratorio, los cuales se consideran mandatorios, así como una evaluación geriátrica global especialmente en mayores de 80 años. Desde el punto de vista terapéutico varios expertos recomiendan una prefase de una semana con corticoides antes de tomar la decisión terapéutica, además de indicar profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias, profilaxis antiinfecciosa, considerar la posibilidad de insuficiencia suprarrenal con el descenso de los corticoides, y el seguimiento estrecho clínico y de laboratorio, especialmente luego del primer ciclo. La elección del esquema de tratamiento (R-CHOP, R-miniCHOP con dosis reducidas de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, o esquemas sin antraciclinas), sólo deberá realizarse luego de dicha prefase de una semana con corticoides.

¿Cuándo ajustar el estándar en más?

Dentro de esta categoría podrían incluirse los LDGCB de célula B activada, (de reconocido mal pronóstico en comparación con los centrogerminales) y los LDGCB doble hit.

Mejorando las respuestas en el LDGCB. Opciones de acuerdo al perfil de expresión génica.

Muchos han sido los intentos para mejorar los resultados del R-CHOP, ya sea basados en más quimioterapia o en el uso de tratamientos biológicos⁽¹⁷⁾.

Algunos de estos intentos exploraron el uso de es-

quemias de inmunquimioterapia más intensivos, ya sea aumentando el número de ciclos de 6 a 8, disminuyendo el intervalo entre ciclos a 14 días, introduciendo otras drogas (etopósido), administrando las drogas en infusión continua (R-DA EPOCH) o prediciendo la respuesta en función del PET/TC interino. No obstante los resultados de estos intentos no han modificado aún el estándar.

El RICOVER 60 demostró que 6 ciclos de R-CHOP eran tan buenos como 8 ciclos, con sobrevividas globales a 3 años del 78.1 % para 6 ciclos vs 72.5 % para los 8 ciclos⁽¹⁸⁾. El grupo inglés comparó R-CHOP 21 x 8 ciclos versus R-CHOP14, no pudiendo demostrar diferencias en las tasas de respuesta global, remisión completa, sobrevivida libre de progresión y sobrevivida global a 2 años⁽¹⁹⁾. El grupo francés comparó R-CHOP con esquemas más intensivos como el R-ACVBP, el cual incluye bleomicina y vindesina en el esquema inicial y consolidaciones con dosis altas de metotrexate, citarabina, ifosfamida y etopósido. El esquema mostró un discreto beneficio en sobrevivida libre de progresión y sobrevivida global a tres años en el subgrupo de célula B activada, pero el estudio sólo incluyó pacientes menores de 60 años con IPI ajustado a edad de bajo riesgo⁽²⁰⁾.

Otros intentos se basaron en el uso de esquemas infusionales como el DA EPOCH que además de incorporar etopósido al esquema de primera línea y el uso sistemático de factores estimulantes de colonias, administra varias drogas en infusión continua (etopósido, vincristina y doxorubicina). La base racional para ello es que la exposición de las células tumorales a las drogas quimioterápicas administradas en infusión continua permitiría una mayor y más eficiente muerte celular.⁽²¹⁾ El esquema contempla el ajuste de las dosis de ciclofosfamida, etopósido y doxorubicina de acuerdo a la tolerancia hematológica del ciclo precedente (con descensos e incrementos). En un trabajo en pacientes con LDGCB estadios II a IV que incluyó un 40 % de pacientes con IPI intermedio alto y alto tratados con R-DA EPOCH, la sobrevivida libre de progresión a 5 años fue del 47 % para los pacientes con IPI alto, trepando al 91% en los pacientes con IPI bajo⁽²²⁾. Estos resultados se comparan favorablemente con el 47 % para el R-CHOP. El R-DA EPOCH muestra su mayor eficacia en el subtipo centrogerminal por su capacidad de regular en menos al BCL6, el cual actúa promoviendo la proliferación celular y reparando el

daño al DNA en este subgrupo de pacientes⁽²³⁾.

Estos resultados promovieron que algunos grupos utilizaran este esquema en los pacientes con LDG-CB primario de mediastino, con el objeto de evitar la radioterapia. En ellos el R-DA EPOCH permitió alcanzar una sobrevida libre de eventos y sobrevida global a 5 años de 93 % y 97 % respectivamente.⁽²⁴⁾ Otros investigadores propusieron la consolidación con altas dosis de quimioterápicos en primera remisión completa, luego del tratamiento de inducción. El metanálisis de 15 trabajos prospectivos (sobre 3079 pacientes) demostró mejoría en la tasa de remisión completa pero sin evidencias de ventajas en sobrevida libre de eventos y sobrevida global. Esta estrategia no ofrecería beneficio en los pacientes de bajo riesgo, mientras que en los pacientes de alto riesgo, habría evidencias sugestivas pero no concluyentes de beneficio con las altas dosis.⁽²⁵⁾

Otra estrategia utilizada ha sido la de intentar definir la necesidad de intensificación del tratamiento inicial mediante el uso del PET/TC interino. En su protocolo de estudio, Moskowitz⁽²⁶⁾ propuso la confirmación por biopsia de las lesiones positivas en el PET interino realizado luego de 4 ciclos de R-CHOP denso. Los datos no fueron tan concluyentes como los obtenidos en los linfomas de Hodgkin, en gran parte por la dificultad para la confirmación histológica de las lesiones positivas en el PET, y en segundo lugar por el menor valor predictivo positivo del PET en LDGCB, dada la alta incidencia de falsos positivos. En síntesis el PET interino ofrecería la capacidad potencial de detectar falla precoz o pacientes respondedores lentos, pero su utilidad para guiar la estrategia terapéutica deberá ser validada en estudios prospectivos randomizados, y con especial énfasis en disminuir los falsos positivos.

Algunos intentos de intensificación del tratamiento se basaron en la combinación de la inmunoterapia con otros agentes de actividad biológica, ya sea con efecto sobre el microambiente, sobre los antígenos de membrana de la célula tumoral o sobre vías de señalización.

Dentro del primer grupo se encuentra el trabajo que exploró el uso de bevacizumab en LDGCB, en el cual, si bien los resultados fueron atrayentes en término de respuesta, debió ser abandonado por la toxicidad cardíaca inaceptable. Otro agente inmunomodulador y antiangiogénico, la lenalidomida, se ha mostrado con actividad en LDGCB recaído y

refractario (especialmente en el subtipo de célula B activada)⁽²⁷⁾. Estos resultados motivaron que fuese explorada en primera línea en combinación con R-CHOP, con tasas de remisión completa del 86 % y respuestas globales del 88 %, con sobrevida libre de progresión y sobrevida global a 2 años del 92 y 73 % respectivamente; y en estrategias de mantenimiento junto con rituximab. El agregado de lenalidomida al esquema actuaría moderando el pronóstico desfavorable del subtipo de célula B activada.^(28, 29)

Existen protocolos clínicos que investigan el rol de los anticuerpos anti CD 20, ya sea en otras modalidades de administración (rituximab subcutáneo) o bajo la forma de anticuerpos totalmente humanizados (obinutuzumab).

Otras alternativas se basan en el uso de moléculas con actividad sobre procesos intracelulares y vías de señalización. El ibrutinib es un inhibidor de la Bruton Tirosina Kinasa de Bruton, activo por vía oral, que induce apoptosis, inhibe la migración y la adhesión de las células B malignas. Ha sido probado en monoterapia en pacientes con LDGCB recaído y refractario, no candidatos a trasplante, mostrando interesantes tasas de respuesta, especialmente en el subtipo de célula B activada en comparación con el subtipo centrogerminal (remisión completa de 17 % vs 0 %, respuestas globales de 41 % vs 5 % y sobrevida global media de 9.8 meses vs 3.4)⁽³⁰⁾. Estos primeros estudios han servido de base para estudios en marcha en pacientes en primera línea comparando R-CHOP + ibrutinib vs R-CHOP + placebo, con resultados aún pendientes.

Otra vía explorada es la del NF kappa B, la cual se halla constitutivamente activada en los linfomas no centrogerminales. Ello constituye la base racional para el uso de inhibidores de los proteosomas como el bortezomib. El mismo no muestra actividad como monoterapia pero actuaría sensibilizando a las células al efecto de la quimioterapia. De allí que se haya probado en combinación con DA-EPOCH obteniendo respuestas globales del 83 % en el subtipo no centrogerminal vs 13 % en centrogerminales y sobrevida global media de 10.8 vs 3.4 meses respectivamente. Otros estudios exploraron el uso de bortezomib en combinación con R-CHOP en primera línea de LDGCB obteniendo tasas de respuesta y sobrevida similares en centrogerminales y no centrogerminales, apoyando la idea de su rol "ecualizador"^(31, 32).

En síntesis, el R-CHOP continúa siendo el “gold” estándar en el tratamiento de primera línea del LDGCB sin distinción de subtipos. No obstante, mediante estudios del perfil de expresión génica, análisis genómicos y/o determinados perfiles de inmunohistoquímica, se pueden identificar subgrupos de pacientes que se beneficiarían con nuevos agentes terapéuticos solos o en combinación con quimioterapia.⁽³³⁾

Linfomas Doble Hit

El MYC se une normalmente a secuencias específicas del DNA (denominadas E boxes), modificando la expresión del 15 % de los genes y por ende regulando múltiples funciones biológicas vinculadas con la transformación y angiogénesis, la apoptosis, la progresión del ciclo celular y el bloqueo de la diferenciación celular. El rearrreglo del MYC es considerado el evento inicial del linfoma de Burkitt, pero además se halla desregulado en otros linfomas, tales como el LDGCB, el linfoma del manto y el linfoma a grandes células anaplásico, jugando un importante rol en la proliferación y en la apoptosis de las células tumorales de estas entidades.

El MYC se detecta por FISH en el 8.8 % de los LDGCB (en el 40 % de los casos en forma aislada y en el 60 % restante asociado a otra traslocación). Asimismo el MYC se detecta por inmunohistoquímica (la mayor parte de los trabajos consideran una positividad del 40 % como punto de corte) en el 31.8 % de los LDGCB. En ambos casos, la presencia del MYC confiere mal pronóstico^(34, 35, 36).

Los linfomas doble hit son aquellos en los que el rearrreglo del MYC (detectable por citogenético convencional o por FISH) se asocia con otra alteración molecular (reordenamiento del BCL 2, BCL 6, o ambos como en los linfomas triple hit). No constituyen una categoría reconocida en la clasificación de la WHO del 2008, dado que la mayoría se ubican en el grupo de linfomas de características intermedias entre DGC y Burkitt y una minoría dentro de los LDGCB NOS (37). La actualización 2015/16 de la WHO, incluye a los linfomas doble y triple hit dentro de una nueva categoría denominada “linfomas B de alto grado con BCL2/BCL 6 y MYC”.

Los linfomas doble hit se caracterizan por su tendencia a presentarse en grupos etarios mayores (edad media 60 a 70 años), con predominio por el sexo masculino (74 %), estadios avanzados (81 %

de estadios III y IV), cifras elevadas de LDH, compromiso extranodal y tendencia a la afectación del sistema nervioso central. Desde el punto de vista histológico, la mayoría corresponden a linfomas de características intermedias entre Burkitt y LDGCB (zona gris) (32 a 78 % de los casos) y una minoría corresponde a LDGCB (2 a 12 %). Generalmente presentan alta fracción de crecimiento medida por Ki 67. En la mayoría de los casos el MYC está acompañado por el reordenamiento del BCL2 (87 %) y sólo en una minoría por BCL6 (5 %) o ambos (8 % de linfomas triple hit). El perfil de expresión génica predominante es el centrogerminal en el 58 % de los casos^(38, 39).

Desde el punto de vista clínico se caracterizan por su curso agresivo, mala evolución con tratamiento convencional y sobrevida global media menor de 1.5 año con R-CHOP. Se reconocen cuatro factores pronósticos (leucocitosis, IPI 3-4, cifras de LDH x 3 y compromiso del SNC, reconociendo tres grupos de riesgo: bajo (sin factores desfavorables), intermedio (1 factor) y alto (2 a 4 factores).

Las diversas series de LDGCB tratados con R-CHOP en los cuales se investigó la presencia del reordenamiento del MYC, muestran tasas de sobrevida inferiores a la de pacientes MYC negativos de las mismas series.

Se han recopilado varias series de pacientes con linfomas doble hit. En la serie retrospectiva de Petrich, 311 pacientes con linfomas doble hit fueron tratados con R-CHOP, R-DA EPOCH, R HyperCVAD y CO-DOX M IVACC. El grupo global mostró sobrevida libre de progresión y sobrevida global media de 9 y 12 meses respectivamente. El R-DA EPOCH logró una mejor tasa de remisión completa comparado con el R-CHOP y otros regímenes intensivos. Asimismo se observó una menor tasa de refractarios primarios entre los pacientes tratados con R-DA EPOCH comparado con R-CHOP. No se constató ventaja en la sobrevida global en los pacientes que habiendo alcanzado la remisión completa, eran consolidados con trasplante autólogo, versus los no trasplantados. La serie de Oki y colaboradores sobre 62 pacientes con linfomas doble hit muestra resultados similares con sobrevida libre de eventos y sobrevida global de 8 y 18 meses respectivamente para el grupo global, con tasa de remisión completa para el R-CHOP de sólo el 20 %, la cual resulta menor que la del

R-DA EPOCH (68 %) o del R-HyperCVAD/MA (70 %). Tampoco en este grupo se obtuvo beneficio en sobrevida libre de eventos en los pacientes que, habiendo alcanzado la remisión completa, eran consolidados con trasplante versus los no trasplantados. En varias de estas series se demuestra el impacto positivo de la inclusión sistemática de la profilaxis del sistema nervioso central mediante quimioterapia intratecal, previo análisis del LCR con citometría de flujo, dado el riesgo elevado de compromiso del SNC.

Los pacientes con linfomas doble y triple hit constituyen un verdadero dilema terapéutico dado que deberían ser tratados con esquemas más intensivos, lo cual no siempre es factible por tratarse de pacientes más añosos con poca tolerancia a tratamientos más agresivos. Se están explorando en este grupo de pacientes, moléculas que actúan como inhibidoras del MYC, del BCL2 y del BCL6, solas o en combinación con inmunoquimioterapia. En marcha se encuentran varios trabajos, ya sea comparando R-DA EPOCH + Venetoclax (un inhibidor del BCL2) vs R-DA EPOCH, o trabajos con Selinexor, un agente activo por vía oral que inhibe en forma lentamente reversible a factores de transcripción de origen nuclear, reduciendo proteínas proto oncogénicas como el MYC, BCL 2, BCL 6, ciclina D y survivinas, y con actividad demostrada en linfomas doble hit.

Perspectivas futuras

El LDGCB es el subtipo histológico más frecuente dentro los linfomas no Hodgkin, pero no constituye una única entidad, sino que coexisten en ella subgrupos particulares definibles según diversos criterios. Uno de ellos toma en cuenta la célula de origen y el mecanismo oncogénico involucrado, distinguiendo tres subtipos: centrogerminales, de célula B activada y primario mediastinal. Si bien el R-CHOP constituye el estándar de tratamiento en estos pacientes, es probable que en un futuro cercano el mejor conocimiento de los mecanismos oncogénicos involucrados, permita definir estrategias terapéuticas innovadoras que incluyan agentes biológicos asociados a la inmunoquimioterapia convencional.

Por otra parte, los linfomas doble hit, los que sólo pueden ser definidos mediante estudios citogenéticos, ya sea convencionales o FISH, constituyen un subgrupo particular de linfomas agresivos, en algunos casos con histología de LDGCB. Presentan

evolución desfavorable con tratamiento convencional por lo que también requieren otras estrategias terapéuticas. También es esperable que en un futuro cercano, se introduzcan nuevas terapias targett dentro del arsenal terapéutico para mejorar los resultados de los tratamientos corrientes.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *Ann Oncol* 1999; 10: 1419-1432.
2. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B cell lymphoma. *N Eng J Med* 2002; 346: 1937-1947.
3. Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 13520-13525.
4. Alizadeh AA, Eisen MB, Davies RE et al. Distinct types of diffuse large B cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.
5. Choi W, Weissenburger D, Greiner T, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (17): 5494-5502.
6. Hans C, Weissenburger 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.

7. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large B cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008; 359: 2313-2323.
8. Abou-Elella AA, Weisenburger DD, Vose JM, et al. Primary mediastinal large B cell lymphoma: a clinico-pathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 784-790.
9. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B cell lymphoma treated with CHOP like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011; 22: 664-670.
10. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002; 87: 1258-1264.
11. Horning SJ, Weller E, Kim K, 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.
12. Shenkler TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18 year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1197-1205.
13. Miller TP, Unger JM, Spier C, et al. Effect of adding rituximab to three cycles of CHOP plus involved-field radiotherapy for limited-stage aggressive diffuse B-cell lymphoma (SWOG-0014). Program and abstracts of the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology. December 4-7, 2004. San Diego, California. Abstract 158.
14. Coiffier B, Feugier P., Sebban C, et al. Long term results of the GELA Study, R-CHOP vs CHOP in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. Program and abstracts of the 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 4-7, 2004; San Diego, California. Abstract 1383. *Blood* 2004; 104.
15. 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* 23:4117-4126, 2005
16. 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 randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
17. Wilson WH. Treatment strategies for aggressive lymphomas: what Works?. *Hematology 2013 Educational Book of American Society of Hematology*, 584-590.
18. Pfreundschuh M, Schubert J, Zierpert M, et al. Six versus eight cycles of bi weekly CHOP 14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD 20 + B cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER 60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105-116.
19. Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. R-CHOP 14 versus R-CHOP 21. Results of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B cell non Hodgkin lymphoma. ASCO 2011. Annual Meeting Abstracts. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl). Abstract 8000.
20. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B cell lymphoma (LNH03-2B): an open label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1858-1867.
21. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002; 99: 2685-2693.

22. García Suarez J, Banas H, Arribas I, et al. 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: 276-285.
23. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, 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* 2012; 97: 758-765.
24. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose adjusted EPOCH rituximab therapy in primary mediastinal B cell lymphoma. *N Eng J Med* 2013; 368: 1408-1416.
25. Milpied N, Deconinck E., Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Eng J Med* 2004; 350: 1287-1295.
26. Moskowitz C. Interim PET-CT in the management of diffuse large B cell lymphoma. *ASH Education Book* 2012, vol. 2012 no. 1 397-401.
27. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, 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.
28. Chiapella A, Franceschetti S, Castellino A. Rituximab-CHOP21 plus lenalidomide (LR-CHOP21) is effective and feasible in elderly untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of phase II REAL07 study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *ASH* 2012.
29. Nowakowski G, La Plant B, Macon WR, 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. *JCO* 2014; 33 (3): 251-257.
30. Wilson WH, Goy A, de Vos S, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, Ibrutinib (PCO-32765), has preferential activity in the ABC subtype or relapsed/refractory de novo diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): interim results of a multicenter, open label, phase 2 study (abstract). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: 686.
31. Ruan J, Martin P, Furman R, et al. Bortezomib plus CHOP-Rituximab for previously untreated diffuse large B cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *JCO* 2011; 29: 690-697.
32. 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: 6069-6076.
33. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, Wilson KS, Gascoyne RD, Connors JM. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:5027-5033.
34. Johnson NA, Savage KJ, Ludkowski O et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood* 2009; 114 (11): 2273-2279.
35. Barrans S, Crouch S, Smith A, 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 (20): 3360-3365.
36. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *J C Oncol* 2012; 30 (28): 3452-3459.

37. Swerdlow S. Diagnosis of double hit diffuse large B cell lymphoma and B cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology* 2014. Educational Book, American Society of Hematology 90-99.
38. Dunleavy K. Double hit lymphomas: current paradigms and novel treatment approaches. *Hematology* 2014. Educational Book of American Society of Hematology, 107-112.
39. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E et al. Double hit B cell lymphomas. *Blood* 2011; 117(8): 2319-2331.