

# Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B

Cuadernos de Hematología

*Dr. Carlos Grande García*

*Servicio de Hematología*

*Hospital Universitario*

*Doce de Octubre*

*Madrid*

## Resumen

---

- El LDCGB es una entidad muy heterogénea. El mejor conocimiento de sus variantes clínicas, morfológicas y moleculares está permitiendo desarrollar estrategias terapéuticas específicas.
- El índice pronóstico internacional (IPI) sigue siendo la herramienta clínica básica para definir el pronóstico del LDCGB. Su utilidad en la era del rituximab ha sido recientemente validada.
- La PET/CT es un método diagnóstico muy valioso para la estadificación inicial y para evaluar la respuesta final al tratamiento. El valor de la respuesta evaluada por PET precoz (tras 2-3 ciclos de tratamiento) y el cambio de estrategia terapéutica en función de la respuesta valorada por PET siguen siendo muy controvertidos.
- Los subtipos moleculares de LDCGB, variante centrogerminal (GCB) y variante de célula B activada (ABC), pueden identificarse en la práctica mediante algoritmos de inmuno-histoquímica, y tienen un pronóstico sustancialmente diferente.

## Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B

- El tratamiento con R-CHOP constituye el estándar terapéutico en la mayoría de las presentaciones clínicas de LDCGB. La utilidad de la intensificación de la dosis inicial es discutida. La quimioterapia en dosis densas, R-CHOP-14, es más tóxica y no obtiene mejores resultados.
- En LBDCG con enfermedad localizada, 3 ciclos de R-CHOP seguido de radioterapia sobre campo afecto es el tratamiento más comúnmente indicado. El volumen tumoral, la localización y la calidad de la respuesta evaluada por PET son aspectos a considerar para establecer el número de ciclos y la indicación de radioterapia.
- El trasplante autólogo, como tratamiento de consolidación en primera línea, puede mejorar las expectativas en pacientes de muy alto riesgo y sigue siendo el tratamiento de elección en los pacientes en recidiva o refractarios que responden a la inmunquimioterapia de rescate.
- Los esquemas de rescate tipo R-ICE o R-DHAP obtienen resultados similares. Los pacientes tratados con rituximab en primera línea y que recaen en menos de 12 meses tienen un pronóstico desfavorable. Se necesitan nuevas estrategias para estos pacientes.
- Los nuevos anticuerpos monoclonales y otros fármacos frente a diana, pueden mejorar las perspectivas del LDCGB, pero queda mucho por conocer sobre la forma y el momento de integración de los esquemas terapéuticos actuales.

# Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B

Dr. Carlos Grande García

## Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente. Tiene un curso agresivo, con supervivencia corta si no se trata<sup>1</sup>. La quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) ha sido durante décadas el tratamiento de elección para estos pacientes. Los esquemas más agresivos son más tóxicos y no han demostrado beneficios adicionales. En los últimos diez 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 firmas moleculares en el LDCGB con diferentes comportamientos y pronóstico. Por otro lado, la combinación de la quimioterapia convencional con el anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab, ha mejorado sustancialmente los resultados terapéuticos. Recientemente, los estudios de expresión génica no sólo 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.

## Subtipos histopatológicos. Clasificación de la OMS

El LDCGB es una entidad clínico-patológica muy heterogénea. La revisión de los tumores hematológicos de la OMS de 2008 reconoció la existencia de múltiples variantes morfológicas del LDCGB (tabla I). Se incluyeron variantes en base a la localización y características clínicas, como el linfoma del anciano asociado a virus de Epstein-Barr o el asociado a inflamación crónica. Se decidió clasificar a los linfomas foliculares grado 3 con patrón difuso como LDCGB y se aceptó la existencia de entidades ambiguas entre linfoma de Hodgkin clásico y LDCGB, o linfoma de Burkitt y LDCGB. El reconocimiento de estas variantes y de estas entidades provisionales permitirá definir estrategias terapéuticas específicas para cada una de ellas.

## Factores pronósticos clínicos

El índice pronóstico internacional (IPI) sigue siendo una herramienta clínica fundamental (tabla II). Sin embargo fue desarrollado antes de la inclusión de rituximab en los regímenes terapéuticos. Sehn y cols. realizaron un análisis retrospectivo de 365 pacientes con LDCGB de nuevo diagnóstico tratados con rituximab y quimioterapia estándar<sup>2</sup>. 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% de probabilidad a 4 años de supervivencia libre de progresión (SLP); los que tenían 1-2 factores tuvieron una SLP aproximada de 80%, y en aquellos con  $\geq 3$  la SLP fue del 50% (Fig. 1).

Tabla I

## Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) Clasificación de la OMS

### *Linfoma difuso de células grandes B, sin otras especificaciones*

Variantes morfológicas comunes

- Centroblastico
- Inmunoblastico
- Anaplásico

Variantes morfológicas raras

Subtipos moleculares

- Célula centrogerminal B *like* (GCB)
- Célula activada B *like* (ABC)

### *Subtipos de linfoma difuso de células grandes B*

Linfoma de células grandes B rico en células T  
LDCGB primario del Sistema Nervioso Central  
LDCGB cutáneo primario de la pierna  
LDCGB del anciano VEB+

### *Otros linfomas de células grandes B*

Linfoma de células grandes B mediastínico primario (tímico)  
Linfoma de células grandes B intravascular  
LDCGB asociado a inflamación crónica  
Granulomatosis linfomatoide  
Linfoma de células grandes B ALK-positivo  
Linfoma plasmablastico  
Linfoma de células grandes B asociado a enfermedad de Castleman VH8+  
Linfoma de cavidades

### *Casos intermedios*

Linfoma de células B, inclasificable, con rasgos intermedios entre LDCGB y linfoma de Burkitt  
Linfoma de células B, inclasificable, con rasgos intermedios entre LDCGB y linfoma de Hodgkin clásico

## Factores pronósticos biológicos

Los estudios de microarrays de ADN en el LDCGB han identificado diferentes subgrupos moleculares con pronóstico diferente. El primero tiene un perfil de expresión génica similar al de las células B centrogerminales normales (variante GCB). El segundo grupo tiene una firma genética similar a la de las células B activadas (variante ABC)<sup>3</sup>.

La supervivencia a 5 años de los pacientes del subgrupo GCB fue superior (60% vs. 35%;  $p < 0,001$ ). Además el valor pronóstico del subtipo molecular fue independiente del IPI. El tercer grupo identificado fue el linfoma B mediastínico primario (LBMP), que tiene un perfil de expresión génica superponible al linfoma de Hodgkin.

# Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B

Dr. Carlos Grande García

Tabla II

Índice pronóstico internacional (IPI)		
<i>VARIABLES DESFAVORABLES</i>		
Edad > 60 años		
Mal estado general (ECOG ≥2)		
Estadio de Ann Arbor avanzado (III – IV)		
Afección extranodal ≥2 localizaciones		
LDH sérica elevada		
Grupo de riesgo	Variables desfavorables	
	Todos los pacientes	Pacientes ≤60 años*
• Bajo	0 ó 1	0
• Intermedio / bajo	2	1
• Intermedio / alto	3	2
• Alto	4 ó 5	3
*En pacientes ≤60 años, el índice pronóstico internacional ajustado a edad (IPIae), se calcula con tres variables desfavorables: mal estado general, estadio de Ann Arbor avanzado y LDH elevada.		

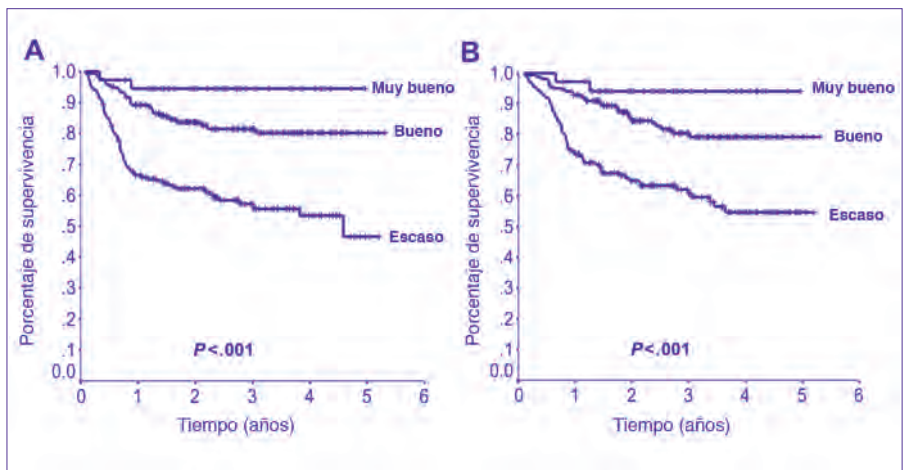


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) según el IPI revisado (R-IPI). *Sehn L H et al. Blood 2007;109:1857-1861.*

En realidad, los subtipos GCB, ABC y LBPM de LDCGB 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 LDCGB tipo ABC. La activación del factor de transcripción NFκB se presenta más en el subtipo ABC y en el LBPM, aunque la implicación en cada uno de estos últimos es diferente.

Estas diferencias en las vías de señalización están permitiendo el desarrollo de terapias diana diferentes.

Dada la dificultad de realización en la práctica de los estudios de expresión de genes, se han investigado y validado patrones de inmunohistoquímica que se correlacionan con los diferentes subtipos biológicos de LDCGB. El algoritmo de Hans y cols. utiliza CD20, CD10, Bcl-6 y MUM-1<sup>4</sup>. Más recientemente Choi y cols. han publicado un nuevo algoritmo, que utiliza GCET1, CD10, BCL-6, MUM1 y FOXP1, y tiene una concordancia con la expresión génica del 93%<sup>5</sup> (Fig. 2). De manera independiente del IPI, los subtipos GCB y ABC definidos por el patrón inmunohistoquímico tuvieron diferencias significativas en SLE y supervivencia global (SG) en pacientes tratados con y sin rituximab (SG a 3 años, 87% GCB vs. 44% ABC;  $p < 0,001$ ).

En todo caso, estas técnicas de inmunohistoquímica aún no están bien estandarizadas, y no se están utilizando fuera de estudios bien controlados para realizar otra estrategia terapéutica distinta del estándar.

## Valor pronóstico de la PET en el LDCGB

Las imágenes funcionales con tomografía de emisión de positrones con fluorin-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG-PET) 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

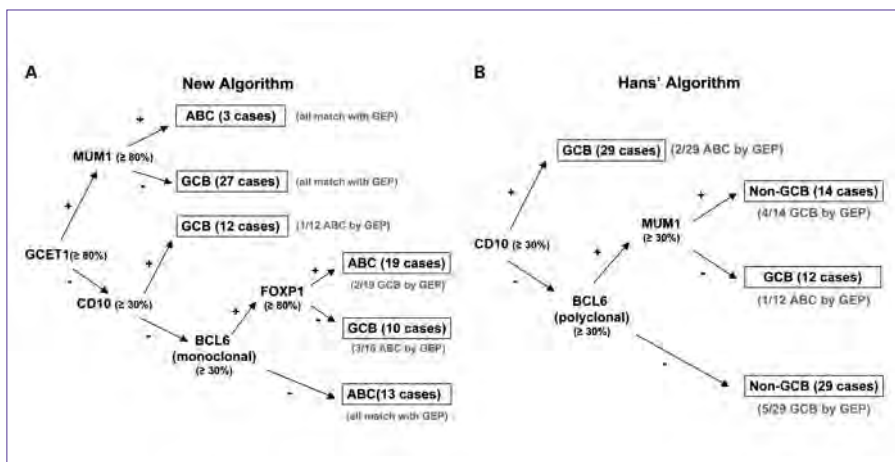


Figura 2. Clasificación por inmunohistoquímica de los subtipos biológicos de LDCGB: algoritmo de Choi (A); algoritmo de Hans (B). Choi WW et al. Clin Cancer Res 2009;15:5494-5502.

# Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B

Dr. Carlos Grande García

linfomas, que recomendó realizar PET en linfomas con avidéz por FDG, como el LDCGB, en:

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

Algunos estudios han demostrado el valor pronóstico de la PET precoz, realizado después del 3.º-4.º ciclo. En la serie publicada por Dupuis y cols., la supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años fue del 36% en pacientes con PET interina positiva *versus* (vs) 80% en aquellos con PET negativa. El análisis semicuantitativo del "standard uptake value" (SUV) permite reducir la incidencia de falsos positivos<sup>7</sup>. Sin embargo, en la experiencia del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 51 de 59 pacientes que tuvieron una PET interina negativa estaban libres de progresión a los 44 meses, pero de 38 casos con PET positiva después del 4.º ciclo de CHOP y rituximab (R-CHOP), en los que se realizó biopsia, 33 fueron negativos para LDCGB y 26 seguían sin progresión tras el tratamiento de consolidación<sup>8</sup>. Esto es, el valor predictivo positivo de la PET interina es bajo y la utilidad de la PET para modificar la estrategia terapéutica estándar está aún por determinar. Del mismo modo, la utilidad de la PET para dirigir la indicación de radioterapia de consolidación sobre lesiones residuales aún no está bien establecida.

## Tratamiento del LDCGB

### *Tratamiento de primera línea*

El tratamiento convencional con esquemas de quimioterapia que incluyen antraciclinas puede curar a muchos pacientes. Los avances en el tratamiento del LDCGB en los últimos años, en especial la asociación de anticuerpos monoclonales, han conseguido mejorar los resultados en muchos enfermos. Las guías terapéuticas para el LDCGB ofrecen diferentes estrategias para pacientes con estadios localizados (Ann Arbor I y II) y para estadios avanzados (Ann Arbor III y IV).

Hasta hace pocos años, el régimen CHOP ha sido el estándar de tratamiento. Las combinaciones más agresivas, diseñadas para pacientes de más riesgo, resultaron, en general, significativamente más tóxicas. Un estudio prospectivo, aleatorizado, fase III promovido por los grupos cooperativos americanos SWOG y ECOG, comparó el régimen CHOP con otros 3 esquemas de poliquimioterapia en pacientes con LNH avanzado<sup>9</sup>. El CHOP estándar obtuvo supervivencias similares a los otros regímenes y la toxicidad fue menor con CHOP. Estos datos han sido posteriormente confirmados por otros trabajos que también han comparado regímenes más agresivos con el CHOP estándar. Todos estos estudios sugieren que, más allá del CHOP, el margen tera-



péutico de incremento de dosis buscando más eficacia, sin sufrir toxicidad excesiva, es muy escaso.

En 1997 se aprobó el uso de rituximab para el linfoma folicular y pronto se aplicó para el tratamiento del LDCGB y otros LNH B. En 2002, el Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) publicó los resultados de un estudio aleatorizado que comparaba, en pacientes >60 años con LDCGB y en primera línea, CHOP en combinación con rituximab (R-CHOP) frente a CHOP solo. La tasa de remisiones completas (RC) fue significativamente mayor en los pacientes tratados con R-CHOP (73% vs. 63%;  $p = 0,0005$ ), y la SG a 2 años también fue mejor<sup>10</sup>. El seguimiento a largo plazo de este estudio ha demostrado que la SLE, la SLP y la SG sigue siendo significativamente mejor a 10 años en los pacientes tratados con R-CHOP, sin que haya supuesto una mayor toxicidad. Con este estudio, R-CHOP quedó establecido como el estándar para pacientes mayores.

En un estudio americano también se comparó R-CHOP frente a CHOP, y además una segunda aleatorización en los respondedores comparó mantenimiento con rituximab frente a observación. Los resultados en respuesta y supervivencia fueron favorables para R-CHOP. Sólo aquellos pacientes que no recibieron rituximab con la quimioterapia de inducción se beneficiaron del mantenimiento, o lo que es lo mismo, el mantenimiento con rituximab no tiene ningún papel en los pacientes con LDCGB en respuesta a R-CHOP<sup>11</sup>.

El rituximab también beneficia a los enfermos jóvenes. El estudio MInT (MabThera International Trial) comparó, en pacientes jóvenes con riesgo intermedio (estadios II-IV con IPI ajustado a edad = 0-1, o estadio I con enfermedad voluminosa), tratamiento con CHOP o similar, con o sin rituximab. Los pacientes tratados con R-quimioterapia tuvieron una SLE y una SG a tres años superior<sup>12</sup>.

Una de las estrategias para mejorar los resultados en pacientes de mayor riesgo es intensificar la dosis de quimioterapia inicial. Varios estudios han abordado esta cuestión. El grupo alemán GLSG (German Lymphoma Study Group) demostró el beneficio que tiene la administración de quimioterapia en dosis densas (CHOP administrado cada 14 días: CHOP-14) en la era pre-rituximab, y su eficacia en los pacientes mayores con LDCGB<sup>13</sup>. Este mismo grupo demostró, en pacientes mayores, que 6 ciclos de R-CHOP-14 era significativamente mejor en SLE, SLP y SG que 6 ciclos de CHOP-14, y no inferior a 8 ciclos de R-CHOP-14. Sin embargo, más recientemente, en un estudio inglés y en otro del GELA, no se confirma la eficacia del R-CHOP-14 en estos pacientes. En el estudio de Cunningham y cols., el análisis inicial no muestra diferencia en cuanto a porcentaje de RC y respuesta global<sup>14</sup>. En el estudio del GELA se aleatorizaron pacientes entre 60 y 80 años en dos grupos con características basales similares. La tasa de RC en el grupo tratado con R-CHOP-

# Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B

Dr. Carlos Grande García

14 fue del 67% frente a 75% en la rama tratada con R-CHOP-21, aunque las diferencias no fueron significativas. La SLE, SLP y la SG fueron peores en el grupo tratado con R-CHOP-14. La toxicidad hematológica fue significativamente mayor en el grupo de R-CHOP-14, lo que supuso mayor proporción de hospitalizaciones<sup>15</sup>.

## ***Consolidación con quimioterapia intensiva y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en primera línea***

Se han realizado múltiples estudios que abordan esta estrategia. En 2008 se publicó un metaanálisis que incluyó 15 estudios con un total de 3.079 pacientes y demostró que la mortalidad relacionada con el tratamiento fue similar en los pacientes tratados con quimioterapia sola y en los tratados con quimioterapia a altas dosis. En 13 estudios, la tasa de respuesta fue significativamente mayor en el grupo de TAPH, sin embargo, estos resultados no se tradujeron en una mejora en la SLE o en la SG<sup>16</sup>. Aunque algunos estudios han demostrado que los pacientes de riesgo más elevado pueden beneficiarse de esta estrategia, el trasplante en primera línea no debe realizarse fuera de estudios controlados.

## ***Tratamiento de pacientes con enfermedad localizada***

En los pacientes con LDCGB con extensión limitada (estadios I o II) se obtienen excelentes resultados con 3 ciclos de quimioterapia combinada con rituximab seguidos de radioterapia sobre campo afecto. Pero no existen estudios aleatorizados en la era del rituximab que establezcan de forma definitiva la indicación de radioterapia en esta situación, y sigue siendo un tema controvertido. Los factores de riesgo asociados, en especial el volumen de la masa tumoral, la localización tumoral y la valoración de respuesta por PET/CT, pueden servir para matizar esta estrategia.

El estudio del SWOG (Southwest Oncology Group) demostró que, en LDCGB localizado, 3 ciclos de CHOP seguidos de RT sobre campo afecto es un tratamiento superior a 8 ciclos de CHOP en términos de SLP y de SG, aunque con el largo seguimiento la tasa de recaídas aumentó en la rama tratada con menos quimioterapia<sup>17</sup>.

Varios estudios han puesto en duda el papel de la radioterapia. Un estudio del GELA ha demostrado mejores resultados con quimioterapia intensificada (ACVBP) que con CHOP más radioterapia en campo afecto. Sin embargo, un estudio reciente del SWOG ha conseguido excelentes resultados con R-CHOP x 3 seguido de radioterapia locorregional, con SLP del 88% y SG del 92%, a 4 años<sup>18</sup>. Se necesita un seguimiento más largo para saber si con inmuno-quimioterapia recortada se sigue observando un incremento de recidivas tardías.

En general, la radioterapia se considera obligada sobre residuos de lesiones voluminosas, pero algunos estudios recientes sugieren que esta estrategia no ofrece ningún beneficio adicional en pacientes que obtienen RC tras 6 ciclos de quimioterapia, aunque puede mejorar la SLP en pacientes que no obtienen RC.

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

En aquellos pacientes en los que, por edad o comorbilidad, no exista contraindicación para la quimioterapia intensiva, el tratamiento estándar consiste en conseguir una nueva respuesta con el esquema de rescate y posteriormente intensificar con TAPH. El conocido ensayo PARMA demostró, a mediados de los 90, que la quimioterapia intensiva seguida de TAPH es el tratamiento de elección para pacientes en recidiva o refractarios que responden a la quimioterapia de rescate<sup>19</sup>.

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

En general, la combinación con rituximab beneficia también a los pacientes en recaída. En la experiencia del HOVON (Hemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands), en un estudio aleatorizado de DHAP con o sin rituximab, R-DHAP consiguió mayor tasa de respuesta y la SLP y la SG fueron mejores que en el brazo tratado sólo con quimioterapia<sup>20</sup>. Rituximab no dificultó la movilización de progenitores hematopoyéticos ni el curso del TAPH posterior.

El estudio CORAL ha comparado, en un ensayo multicéntrico prospectivo fase III, dos esquemas de rescate en pacientes con LDCGB en recaída<sup>21</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir R-ICE o R-DHAP, y los que obtuvieron respuesta, después de 3 ciclos de tratamiento fueron tratados con quimioterapia intensiva y TAPH. La respuesta global (63,6% vs. 64,3%), la SLP a 4 años (26% vs. 37%) y la SG a 3 años (43% vs. 51%) con R-ICE y R-DHAP no fueron significativamente diferentes. Globalmente, la eficacia de ambos regímenes fue similar.

Un aspecto de plena actualidad es la sensibilidad a los esquemas de rescate en los pacientes que han sido tratados en primera línea con rituximab. Como hallazgo relevante en el estudio CORAL, los factores que influyeron en la SG fueron: el IPI en el momento de la recidiva, el tiempo desde el final de la primera línea hasta la recidiva y el haber o no recibido rituximab en la primera

# Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B

Dr. Carlos Grande García

línea. De tal forma, que aquellos pacientes tratados con rituximab y que recaen en menos de un año, tienen un pronóstico realmente pobre.

En este mismo sentido, un estudio español realizado en el ámbito de GELTAMO (Grupo Español para el Tratamiento de Linfomas y Trasplante de Médula Ósea) recogió la eficacia de R-ESHAP como tratamiento de rescate con intención curativa y observó que en aquellos pacientes tratados previamente con rituximab, la tasa de RC y de respuesta global fue muy baja. En los pacientes que finalmente fueron trasplantados, la SLP en los pacientes tratados con rituximab antes del rescate fue del 17% vs. 57%, y la SG del 38% vs. 67% a 3 años<sup>22</sup>.

En los pacientes que recaen después de un trasplante autólogo, el trasplante alogénico puede ser una opción terapéutica razonable. Los resultados comunicados con acondicionamiento de intensidad reducida son alentadores. Recientemente se han publicado los resultados del registro del European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), con una SLP y una SG a 3 años de 41,7 y 53,8%, respectivamente, con una tendencia hacia mejores resultados con los regímenes de intensidad reducida<sup>23</sup>.

## Nuevos tratamientos para el LDCGB

Es obvio que se necesitan nuevos tratamientos y estrategias, en especial para los pacientes primariamente refractarios o que recaen pronto tras tratamiento con R-CHOP, y para mejorar la perspectiva en pacientes de alto riesgo (tabla III). Los estudios de expresión génica han permitido el desarrollo de múltiples

Tabla III

### Avances en el tratamiento del LDCGB

#### *Nuevas estrategias terapéuticas*

- Terapia adaptada a los factores iniciales de riesgo
- Terapia dirigida según subtipos histológicos
- Terapia adaptada a la respuesta por PET
- Nuevas estrategias de trasplante
- Terapias de mantenimiento

#### *Nuevos fármacos dirigidos a diana en investigación*

- Ofatumumab, GA101 (nuevos anticuerpos anti-CD20)
- Bevacizumab (anticuerpo monoclonal frente a VEGF)
- Bortezomib (inhibidor del proteosoma)
- Enzastaurina (inhibidor de PKC $\beta$ )
- Epratuzumab (anticuerpo monoclonal frente a CD22)
- Everolimus (inhibidores de mTOR)
- Lenalidomida (inmunomodulador, antiangiogénico)
- Radioinmunoterapia
- Fostamatinib (inhibidor específico de la vía de señalización de la célula B)

fármacos frente a dianas moleculares en este linfoma. Están en desarrollo nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20, inhibidores de deacetilasas de histonas, inhibidores de syk, bortezomib, inhibidores de m-TOR, enzastaurina, bevacizumab y lenalidomida, entre otros.

El LDCGB de tipo ABC tiene una actividad elevada de la vía NF $\kappa$ B, que puede ser suprimida con bortezomib. Algunos estudios apuntan hacia la posibilidad de que bortezomib, en combinación con la quimioterapia convencional, pueda mejorar las respuestas en los LDCGB de tipo no-GCB<sup>24</sup>. Están en marcha estudios aleatorizados para validar esta estrategia.

La lenalidomida puede inducir respuestas en LDCBG y actualmente se está estudiando su eficacia en combinación con R-CHOP y como tratamiento de mantenimiento para pacientes con alto riesgo de recaída y no subsidiarios de intensificación con TAPH. Su formulación oral es una ventaja para este tipo de estrategia.

Otro fármaco con racionalidad molecular en el LDCGB es la enzastaurina, un inhibidor de proteínquinasa C beta (PKC $\beta$ ) que se administra por vía oral y que parece tener un buen perfil de toxicidad. Actualmente se está ensayando en combinación con inmuno-quimioterapia y como tratamiento de mantenimiento.

También están en estudio fármacos que actúan bloqueando la señalización del receptor de la célula B (BCR) mediante la inhibición de syk, lo que puede resultar efectivo en algunos casos de LDCGB del tipo ABC.

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

Aunque estos nuevos tratamientos puedan mejorar las perspectivas del LDCBG, queda mucho camino por recorrer. Los próximos estudios tendrán que dilucidar en qué punto de la terapia se deben asociar, si en combinación con R-CHOP en la inducción, si como mantenimiento, o si se deben reservar para su uso en monoterapia o en combinación para las recidivas. El conocimiento de la biología de las resistencias y de la actividad de estos nuevos fármacos en los diferentes subtipos de LDCGB resultará de especial trascendencia para seleccionar las nuevas combinaciones de tratamiento en el futuro.

# Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B

Dr. Carlos Grande García

## Bibliografía

1. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004;221-236.
2. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Blood* 2007;109:1857-1861.
3. 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 Engl J Med* 2002;346:1937-1947.
4. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282.
5. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009;15:5494-5502.
6. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586.
7. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A 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 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol* 2009;20:503-507.
8. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1896-1903.
9. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-1006.
10. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
11. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3121-3127.
12. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.
13. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-116.
14. Cunningham D, Smith P, Mouncey P et al. A phase 3 trial comparing R-CHOP 14 and R-CHOP 21 for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma (abstract). *J Clin Oncol* 2009;27;(15s). Abstract 8506.
15. Delarue R, Tilly H, Salles G et al. RCHOP14 compared with R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the interim analysis of the LNH03-6B GELA study (abstract). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114. Abstract 406.
16. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD004024.

17. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-26.
18. Persky DO, Unger JM, Spier CM et al. Phase 2 study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-2263.
19. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.
20. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008;111:537-543.
21. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.
22. Martin A, Conde E, Arnan M 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. *Hematologica* 2008;93:1829-1836.
23. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29:1342-1348.
24. 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.