

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (DLBCL)

EPIDEMIOLOGÍA

Es el subtipo más frecuente (35 % de todos los LNH). Su incidencia aumenta con la edad, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 55 años. Más del 50 % de los pacientes son mayores de 60 años. También es el subtipo de linfoma más frecuente en la infección por VIH.

CUADRO CLÍNICO

Se trata de una entidad heterogénea, desde el punto de vista clínico y biológico. Se caracteriza por un alto índice de crecimiento con síntomas que dependen de la localización tumoral.

El 60 % de los pacientes tienen estadios III y IV al momento del diagnóstico. Un 40 % de los casos se originan en el tejido linfoide de localización extraganglionar, siendo los sitios más frecuentes de compromiso extranodal el tubo digestivo y el cavum. Los síntomas B se presentan en el 30 % de los casos. La LDH constituye una medida de carga tumoral, hallándose incrementada en el 50 % de los pacientes al diagnóstico.

Ciertos subtipos histológicos dentro del grupo constituyen verdaderos síndromes clínicos particulares, como el linfoma difuso de células grandes B primario mediastinal, el linfoma primario del SNC o el linfoma difuso de células grandes B rico en células T, con particularidades pronósticas y terapéuticas.

CLASIFICACIÓN

El **Cuadro 1** muestra los subtipos de DLBCL reconocidos en la Clasificación de la WHO.

DIAGNÓSTICO

- Biopsia ganglionar o del tejido extranodal afectado para histopatología e inmunohistoquímica.
- Preferentemente incluir citometría de flujo del material.
- Técnicas de FISH para MYC, BCL2 y BCL6 cuando se sospecha linfoma doble o triple hit (fenotipo centrogerminal con alto índice de proliferación y/o alta expresión de BCL2 y/o MYC en la inmunohistoquímica)

Los linfomas difusos de células grandes B expresan marcadores B: CD19, CD 20, CD 22, CD79a, Ig superficie o Ig citoplasmática.

El 10 % de los casos expresa CD 5, diferenciándose del linfoma del manto variante blastoide por la ausencia de ciclina D1. El CD 10 es positivo en 30 a 60 % de los casos, BCL 6 en el 60 a 90 % y MUM1 en 35 a 65 %. La proteína BCL2 es positiva en el 50 % de los casos. El MIB1 o Ki 67 expresa el índice de proliferación, oscilando entre el 40 al 90 %.

Para la diferenciación entre centrogerminal y no centrogerminal se aplican diversos algoritmos, siendo el de Hans el más utilizado en nuestro medio, en función de la expresión de CD10, BCL6 y MUM1. **(Cuadro 2).**

Si se sospecha linfoma difuso de células grandes B pero el CD 20 es negativo, se debe considerar varias posibilidades: terapia previa con rituximab, linfoma de células grandes B ALK+, linfoma linfoplasmoblástico o plasmocitoma anaplásico. En estos casos se deben utilizar otros marcadores de linaje B como el PAX5 y el CD 79^a.

ESTADIFICACIÓN

- Historia clínica completa
- Laboratorio: hemograma completo, VSG, glucemia, uremia, creatininemia, uricemia, hepatograma, proteinograma electroforético, LDH, beta-2 microglobulina, calcemia, fosfatemia, ionograma plasmático, tiempo de protombina, KPTT, análisis completo de orina. Serologías para VIH y hepatitis A, B y C. Parasitológico en materia fecal en los pacientes provenientes de área rural.
- Preferir PET/TC. Si éste no estuviese disponible: TAC de tórax, abdomen y pelvis (con contraste oral y endovenoso).
- Punción aspirativa y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica. Se podrá complementar con citometría de flujo.
- Fracción de eyección ventricular izquierda en reposo.
- Estudio físicoquímico, citológico y citometría de flujo del LCR en subgrupos de riesgo de infiltración de SNC (de acuerdo al CNS IPI).
- Orientación sobre métodos de anticoncepción durante el tratamiento quimioterápico.

- Criopreservación de espermatozoides: previa al inicio de la QT, en aquellos pacientes varones que desean asegurar sus posibilidades de procreación.
- Evaluación por Ginecología en mujeres en edad fértil para estrategias de anticoncepción segura y preservación de la fertilidad (algunos grupos sugieren terapias de supresión ovárica).

Cuadro 3: se muestra la clasificación en estadios de acuerdo a Ann Arbor

FACTORES PRONÓSTICOS

El **pronóstico clínico** del DLBCL se determina mediante el Índice Pronóstico Internacional (IPI), el NCCN-IPI y el IPI ajustado a la edad (IPIa). **Cuadros 4, 5 y 6** respectivamente.

También existen **factores pronósticos de tipo biológico**, como la presencia de rearrreglos del BCL6 (30 % de los casos), BCL 2 (20 % de los casos) y el c-MYC (5 a 10 % de los casos). La presencia simultánea de estos rearrreglos confiere muy mal pronóstico, con alta tasa de proliferación y menor respuesta a la inmunoterapia, correspondiendo a los denominados **LINFOMAS DOBLE y TRIPLE HIT** (ver más adelante).

Asimismo, de acuerdo al origen celular, determinado por técnicas de microarray, se clasifican en **centrogerminales** y **de células B activadas**, con diferencias pronósticas significativas. El origen celular puede inferirse mediante la expresión de los antígenos de superficie en

las técnicas de inmunohistoquímica (si bien con algún grado de inexactitud), clasificándose en ese caso en linfomas difusos de células grandes **centrogerminales y no centrogerminales**. En la actualización 2016 de la Clasificación de la WHO, se considera que la identificación de estos subtipos por IHQ es mandatoria (hasta que la determinación del perfil génico sea incorporada en la rutina diagnóstica).

TRATAMIENTO

La inmunoquimioterapia asociando el anticuerpo monoclonal anti CD 20 o rituximab (R) al esquema CHOP en la primera línea de tratamiento, demostró en grandes trabajos randomizados (MINT, Estudio del grupo GELA, RICOVER) ser el patrón de oro en la primera línea, en los diversos grupos etarios. **(Cuadro 7)**.

Tratamiento según estadios (Cuadro 8)

Se siguen las recomendaciones del grupo del SWOG (Grupo Oncológico del Sudoeste Americano) y NCCN.

Consideraciones particulares en estadios localizados:

- Linfoma primario de testículo: RT escrotal (30-36 Gy) incluyendo testículo contralateral al completar la QT y profilaxis del SNC.
- Pacientes no candidatos a QT por comorbilidades o edad muy avanzada: RT en campos comprometidos.
- Ciertas localizaciones pueden requerir profilaxis del SNC.

Tratamientos de los estadios avanzados (III y IV)

- Se recomienda **R-CHOP x 6 ciclos**. En algunos casos de enfermedad voluminosa podría ser beneficiosa la RT. En la TAC de la mitad del tratamiento, se considera que están en respuesta los pacientes con reducciones mayores del 50 % respecto de la masa tumoral inicial, por lo que se completarán 6 ciclos. Las reducciones menores al 50 % luego de tres ciclos se considerarán enfermedad refractaria, por lo que deberá pasar a una segunda línea de tratamiento.
- La consolidación con trasplante autólogo de médula ósea una vez obtenida la remisión completa con la primera línea de inmunoterapia no se considera una indicación estándar. No obstante, podría ofrecer algún beneficio en casos muy seleccionados de pacientes jóvenes, sin comorbilidades, y con IPI alto.
- En un futuro cercano, el mejor conocimiento de la genómica y los mecanismos moleculares de la enfermedad permita definir el rol del agregado de agentes *target* a la inmunoterapia convencional (R-CHOP), tales como ibrutinib, bortezomib, lenalidomida, venetoclax o tamezetostat, siendo estas estrategias aún experimentales a la hora de redactar estas pautas.

Consideraciones especiales de los estadios avanzados

En pacientes con descenso de la fracción de eyección ventricular o en pacientes frágiles (añosos y/o con comorbilidades), se pueden utilizar otros esquemas:

- R- mini CHOP en mayores de 80 años.
- R-CEPP (rituximab, etopósido, prednisona y procarbacin).

- R-CEOP (rituximab, ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona).
- R-GCVP (rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona).
- R-CHOP con doxorubicina liposomal en dosis de 30 mg/m².

Pacientes de edad avanzada

- Resulta controversial la edad para definir paciente añoso. No obstante, desde el punto de vista clínico y pronóstico la diferencia se produce a partir de los 75 años, donde las comorbilidades y la dependencia constituyen los factores más relevantes. También debe tenerse en cuenta la condición física y mental para definir la terapéutica.
- La evaluación inicial de estos pacientes añosos debe incluir, además de la evaluación de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, al examen funcional respiratorio.
- Se recomienda una “prefase” de 7 días con metilprednisolona VO en dosis de 60 a 100 mg/día, de modo de evaluar la aptitud de los pacientes para el tratamiento de inmunoterapia sólo después de dicha prefase.
- Debe considerarse la profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias granulocíticas desde el primer ciclo.
- En pacientes mayores de 80 años suele usarse el esquema R-mini-CHOP: ciclofosfamida 400 mg/m², vincristina 1 mg, doxorubicina 25 mg/m², prednisona y rituximab a igual dosis que en el R-CHOP convencional.

Profilaxis del SNC

Se indicará profilaxis en pacientes con factores de riesgo de compromiso en SNC. Para el cálculo del riesgo se recomienda aplicar el **IPI-SNC**, el cual considera los cinco parámetros del IPI + el compromiso renal o suprarrenal (**Cuadro 9**). Sin embargo, en ciertas localizaciones se recomienda la profilaxis del SNC aún con CNS IPI bajo (ejemplo linfoma primario de testículo, compromiso mamario, renal o suprarrenal).

El método de profilaxis es controversial. Se pueden realizar 4 a 8 dosis de medicación intratecal (dexametasona 4 mg + metotrexate (MTX) 12.5 mg y/o citosina arabinósido 33 mg), coincidiendo con cada ciclo de R-CHOP.

Dada la prevalencia del compromiso parenquimatoso, algunos grupos recomiendan que la profilaxis se realice con altas dosis de MTX IV (dosis de 3.5 gr/m² en infusión de no más de 3 horas, con rescate con leucovorina). Dicho tratamiento puede ser administrado luego de completar la QT o en el intervalo entre ciclos y en ciclos alternos (en este último caso, sin que ello comprometa la continuidad del tratamiento de inmunoterapia del linfoma sistémico). Un reciente trabajo sobre 2300 pacientes con CNS-IPI de alto riesgo no demostró que las altas dosis de MTX logran reducir la incidencia de recaída en SNC, por lo cual la mejor estrategia profiláctica es aún tema de controversia.

Evaluación de respuesta

Al final del tratamiento se repetirán todos los estudios que hubiesen sido positivos en la estadificación inicial. Preferentemente se realizará

PET/TC luego de por lo menos 3 semanas de la QT y de 8 a 12 semanas de la radioterapia.

Seguimiento de los pacientes en RC luego del tratamiento de primera línea

- Control clínico y de laboratorio cada 3 meses los primeros dos años, cada 6 meses hasta los 5 años y anual por 5 años más.
- En estadios localizados no se recomienda repetir estudios de imágenes.
- En estadios avanzados se recomienda TAC cada 6 meses por dos años.

Tratamiento de pacientes recaídos y refractarios

En pacientes recaídos o refractarios a los esquemas de QT de primera línea convencionales, se considerará quimioterapia de rescate. La elección del esquema depende de factores del paciente (edad, comorbilidades, etc), de la modalidad de la recaída (precoz, tardía, estadio) y del proyecto terapéutico (paciente candidato a consolidación con trasplante autólogo o no, etc).

En nuestro medio, los protocolos de rescate más utilizados son el R-ESHAP, R-DHAP, R-ICE, R-MINE, o protocolos que incluyan GEMCITABINE (ejemplo R-GVD), etc. Algunos trabajos publicados parecen indicar cierta superioridad para el R-ICE en los linfomas difusos de células grandes de fenotipo célula B activada, mientras que el R-ESHAP y R-DHAP mostrarían una eficacia similar o incluso mayor en los linfomas B de células grandes de fenotipo centrogerminal.

En los pacientes con adecuado estado funcional y menores de 65 a 70 años, y sólo si se demuestra quimiosensibilidad con la QT de rescate, se considerará la posibilidad de consolidación con altas dosis de QT con infusión de células progenitoras de sangre periférica (autotrasplante de MO), estrategia que ha demostrado resultados superiores cuando se la ha comparado en el estudio randomizado (PARMA) con los regímenes de rescate convencionales. La obtención de un PET/TC negativo luego de la QT de rescate y antes del TAMO constituye un factor que predice la evolución favorable luego del mismo.

Los esquemas de rescate utilizados incluyen: (Ver **Cuadro 10**).

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri S et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20); 2375-2390.
- 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 (1): 275-282.
- Armitage JO. My treatment approach to patients with Diffuse Large B cell Lymphoma. *Mayo Clin Proc*, 2012; 87: 161-71.
- Peñalver FJ. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica* 2017; 102 (2); 235-245.
- K Lewis, Jacobsen L, Villa D, et al. High Dose Methotrexate is not associated with reduction in CNS relapse in patients with aggressive B cell Lymphoma: an international retrospective study of 2300 high risk patients. *ASH*, 2022.

- Preunshuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Blood 2010; 116 (24): 5103-5110.

<p style="text-align: center;">LINFOMAS DOBLE Y TRIPLE HIT LINFOMAS DOBLE EXPRESORES</p>
--

Los **linfomas doble HIT** (LDH) son aquellos en los que el reordenamiento del c MYC se asocia al del gen BCL 2 o del BCL 6. Cuando coexisten los tres reordenamientos se habla de **linfomas triple hit** (LTH). Morfológicamente la mayoría se ubica dentro de los linfomas de morfología intermedia entre el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células grandes (32 a 78 % según las series) y una minoría corresponden al linfoma difuso de células grandes B (LDGCB) (2 a 12 %). En la actualización 2016-2017 de la WHO, los LDH fueron incluidos en una categoría particular denominada “linfomas B de alto grado con reordenamiento BCL2/BCL6 y c MYC”.

Aún no es claro el rol biológico del MYC debido a que su rearreglo no explica por sí solo el mal pronóstico de los LDH y LTH. Es probable que éste dependa de que al efecto proliferativo del MYC se agregaría el efecto antiapoptótico del BCL2.

Clínicamente los LDH se presentan en pacientes de edad más avanzada que los LDGCB (media 60-70), con predominio por el sexo masculino y factores de pronóstico desfavorable: estadios avanzados,

síntomas B, cifras elevadas de LDH, compromiso extranodal frecuente, especialmente en médula ósea y sistema nervioso central. Por ello el 65 % de los pacientes se presentan con IPI intermedio-alto y alto (3 a 5).

En la AP, el 70 % presenta cifras elevadas de Ki 67 y el 58 % un perfil de expresión génica de subtipo centrogerminal. El comportamiento clínico es agresivo, con supervivencia media menor de 1.5 años. Los factores pronósticos (leucocitosis, IPI mayor de 3, LDH x 3 y compromiso del SNC) permiten reconocer tres grupos pronósticos: bajo (0), intermedio (1) y alto (2-4 factores).

El diagnóstico de LDH y LTH requiere de técnicas citogenéticas convencionales o de FISH, las cuales se recomienda sean realizadas en los casos sospechosos (subtipo centrogerminal, alta expresión de Ki67, histología de linfoma de la zona gris o intermedio entre LDGCB y Burkitt y/o alta expresión de MYC y/o BCL 2 en la IHQ).

Se denominan **linfomas doble expresores (LDE)** a aquellos que en la IHQ sobreexpresan MYC y BCL2 pudiendo o no tener reordenamiento en el FISH. Los LDGCB doble expresores también predominan en edades más avanzadas (edad media 63 años), 52 a 82 % se presentan en estadios avanzados III y IV y el 60 % tienen IPI de 3-5. El 45 al 63 % muestran un perfil de expresión de célula B activada. La condición de LDE no se considera un subrogante de LDH/LTH.

Tratamiento

Los LDH y LTH constituyen un dilema terapéutico debido a que los pobres resultados obtenidos con R-CHOP sugieren la necesidad de esquemas más intensivos, pero la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes impide dicha estrategia. Por el frecuente compromiso del SNC debe investigarse sistemáticamente el LCR mediante citometría de flujo así como administrar QT intratecal profiláctica. Ello permitió reducir la recaída en SNC del 15 al 5 % a los 3 años.

El análisis retrospectivo de las series más numerosas de pacientes ha mostrado resultados inferiores con R-CHOP que con esquemas como R-DA EPOCH, CODOX M IVACC y R-HyperCVAD. Los mejores resultados corresponden al R-DA EPOCH, dada su menor toxicidad, considerando la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes.

Resulta motivo de controversia si estos pacientes deben ser consolidados con trasplante autólogo una vez alcanzada la RC con el tratamiento de primera línea. Algunos autores proponen dicha consolidación, especialmente si fueron tratados con esquemas de inducción en dosis convencionales (R-CHOP). Dos series numerosas de pacientes no han mostrado beneficio en términos de SLP para los pacientes consolidados con TAMO una vez obtenida la primera RC con esquemas tipo R-DA EPOCH o de altas dosis (ejemplo: HyperCVAD).

Probablemente en el futuro, la incorporación de moléculas activas contra el MYC, BCL2 y BCL6 a los esquemas de inmunoterapia permita mejorar los resultados actuales.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Aukema S, Siebert R, Shcuuring E, et al. Double hit B cell lymphoma. *Blood* 2011; 117: 2319-2331.
- Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014; 166: 891-901.
- 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 Clin Oncol* 2012; 30: 3452-3459.
- Perry AM, Alvarado Bernal Y, Laurini JA, et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab. *Br J Haematol* 2014; 165: 382-391.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Concurrent expression of MYC/BCL2 protein in newly diagnosed DLBCL is not associated with an inferior survival following EPOCH-R therapy. *Blood* 2013, ab. 3029.
- Petrich AM, Cassaday RD, Press OW, et al. Impact of induction regimen and consolidative stem cell transplantation in patients with double hit lymphoma: a large multicenter retrospective analysis. *Blood* 2013, ab. 640.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Wayne A. MYC + aggressive B cell lymphoma: novel therapy of untreated Burkitt lymphoma and MYC

+ diffuse large B cell lymphoma with DA-REPOCH. Ann Oncol 2011; 22 (suppl 4): 71.

- Dunleavy K, Fanale M, La Casce A, et al Preliminary report of a multicenter prospective phase II study of DA EPOCH-R in MYC rearranged aggressive B cell lymphoma. Blood 2014, ab. 395.
- 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.
- Morschauer F, et al. Venetoclax plus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristina, and prednisolone improves outcomes in BCL-2 positive first line diffuse large B-cell lymphoma: first safety, efficacy, and biomarker analysis from the Phase II CAVALLI Study. ASH 2018.