

Linfoma difuso de células grandes B

Autores

Dra. Basquiera, Ana
Dra. Márquez, Marisa
Dra. Vijnovich, Anahí
Dr. Picon, Armando
Dra. Zerga, Marta

Agradecemos la colaboración de los Dres.:

Dra. Alfonso, Graciela
Dr. Stemmelin, Germán
Dr. Suero, Alejandro

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma más frecuente, constituyendo un 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin.

Su incidencia aumenta con la edad desde 0,3/100 000/año (entre los 35–39 años) a 26,6/100 000/año (entre los 80–84 años).

Más del 50% de los pacientes con LDCGB son mayores de 60 años, por lo que constituyen un desafío terapéutico. También es el linfoma más frecuente asociado a la infección por HIV.

Se trata de una entidad heterogénea, actualmente considerado un síndrome clínico-patológico. La clasificación de la WHO 2008 refleja este nuevo concepto (Tabla 1).

La presentación clínica puede ser nodal o extranodal y se caracteriza por un alto índice de crecimiento, con síntomas que dependen de la localización tumoral.

Su rápida progresión explica que pueda ser diagnosticado en estadios precoces (I y II) a diferencia de lo que ocurre en otros linfomas de comportamiento indolente. Por esta misma razón y la mayor cohesividad de las células que lo componen, el compromiso de médula ósea (MO) al diagnóstico es menos

TABLA 1. LDCG: variantes, subgrupos y subtipos

Linfoma Difuso de Células Grandes, NOS

Variantes morfológicas comunes

Centroblástico

Inmunoblástico

Anaplásico

Variantes morfológicas raras

Subgrupos moleculares

Células B centro germinal-símil

Células B activadas-símil

Subgrupos inmunohistoquímicos

LDCG CD5 positivo.

Células B centro germinal-símil

Células B no centro germinal-símil

Linfoma Difuso de Células Grandes, Subtipos

Linfoma de células grandes B rico en células T/ histiocitos

LDCG B primario del Sistema Nervioso Central

LDCG B primario cutáneo, del tipo de la pierna

LDCG B de la ancianidad EVB positivo

Otros Linfomas de células grandes B

Linfoma de células grandes B primario mediastinal (tímico)

Linfoma de células grandes B intravascular

LDCG B asociado a inflamación crónica

Granulomatosis linfomatoide

Linfoma de células grandes B ALK-positivo

Linfoma plasmoblástico

Linfoma de células grandes B originado en Enfermedad de Castleman asociado a HHV-8

Linfoma primario de efusiones.

Casos "borderline"

Linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre LDCG B y

Linfoma de Burkitt

Linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre LDCG B y

Linfoma de Hodgkin

frecuente, observándose en el 30% de los casos. Sin embargo, el 60% de los pacientes tienen estadios III ó IV al diagnóstico.

Un 40 % de los LDCGB se originan en 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.

En el laboratorio, la cifra de LDH representa una medida de la carga tumoral, encontrándose incrementada en el 50 % de los pacientes al diagnóstico. Ciertos subtipos histológicos dentro del grupo constituyen verdaderos síndromes clínicos particulares tales como el linfoma difuso de células grandes primario mediastinal, el linfoma primario de SNC o el linfoma difuso de células grandes B rico en células T, con consideraciones pronósticas y terapéuticas particulares.

2. FACTORES PRONÓSTICOS

1. Clínicos
 - a. El índice pronóstico internacional IPI continúa siendo la herramienta clínica más importante, de fácil aplicabilidad y extensamente validada, antes y luego de la utilización del rituximab (Tabla 2 y 3).
2. Biológicos
 - a. Los genes más comúnmente rearrreglados en el LDCGB son el BCL-6 (30% de los casos), el BCL-2 (20% de los casos) y el c-MYC (5-10% de los casos). De ellos, la presencia del rearrreglo c-MYC se asocia a peor pronóstico, con respuesta disminuida a la quimioterapia incluyendo rituximab y autotrasplante. Otra variante con alta tasa de proliferación como el linfoma "doble-hit" también debe descartarse y es de utilidad determinar la presencia de los rearrreglos BCL-2 y c-MYC por técnica de FISH.
 - b. Utilizando técnicas de microarray se los puede dividir de acuerdo a su origen en de Centro Germinal y de Célula B Activada. La variante de célula B activada muestra diferencias pronósticas significativas, con resultados inferiores en sobrevida libre de eventos y sobrevida global.

TABLA 2. Índice IPI*

Factor de Riesgo	Puntos
IPI	
Edad >60 años	1
Estadío Ann Arbor III o IV	1
LDH por encima de lo normal	1
Número de sitios nodales comprometidos >1	1
Performance Estatus por ECOG \geq 2	1

* IPI: Internacional Prognostic Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

TABLA 3. Sobrevida de acuerdo al IPI

Factor Pronóstico Adverso	Sobrevida Libre de Eventos a 4 años (%)	
	Sin rituximab	Con rituximab
1	68	80
2	48	62
3	39	50
4-5	20	47

3. DIAGNÓSTICO

La única herramienta válida para el diagnóstico de LDCGB es el examen histopatológico. En lo posible se debe obtener una biopsia por excisión antes que una biopsia por punción. No debe utilizarse material obtenido por punción con aguja fina.

4. ESTADIFICACIÓN

1. Historia clínica completa con examen físico, detallando la localización y las dimensiones de los grupos ganglionares comprometidos. Interrogatorio de síntomas B. Se consideran voluminosos aquellos ganglios que superan los 10 cm, aunque existe controversia ya que algunos grupos lo consideran a partir de los 5 ó 7 cm.
2. Hemograma y química general incluyendo ácido úrico, hepatograma, función renal, LDH y proteinograma. Opcional: beta 2 microglobulina. Serologías virales: HIV, Hepatitis C y Hepatitis B. Test de embarazo.
3. Estudios de imágenes: Rx de Tórax, TC cuello, tórax, abdomen y pelvis. Es controversial el uso del PET/TC en el momento de la estadificación inicial, pero si estuviese disponible se recomienda su uso. Debe considerarse en especial en los estadios localizados ya que permite una estadificación más correcta.
4. Asesoramiento en lo concerniente a preservación de la fertilidad y métodos de anticoncepción durante el tratamiento.
5. Punción y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica.
6. Punción lumbar con citológico y citometría de flujo (si la misma estuviese disponible) en pacientes con riesgo de compromiso del SNC.
7. En la recaída se recomienda nueva biopsia del sitio clínico afectado.

5. HISTOPATOLOGÍA

El **linfoma difuso de células grandes B (LDCG B)** es una neoplasia de células B del tamaño de un histiocito o de más de dos veces el de un linfocito. Estos se subdividen en variantes morfológicas, subgrupos inmunofenotípicos, moleculares y entidades distintivas, quedando un grupo sin características propias llamado: NOS (not otherwise specified). Puede presentarse de novo o por transformación de un linfoma no Hodgkin de células pequeñas.

CARACTERÍSTICAS MORFOLOGICAS

Se caracteriza por una infiltración difusa que borra completa o parcialmente la arquitectura interfolicular o sinusoidal.

Las variantes morfológicas son:

Centroblástico

Es el más común, con células medianas a grandes, escaso citoplasma, núcleos vesiculosos con dos a cuatro nucléolos apoyados en la membrana nuclear. Son monomorfos o polimorfos con inmunoblastos (< 90%). Hay polilobulados especialmente en hueso.

Inmunoblástico

Más del 90% son células grandes con citoplasma basófilo, núcleo vesiculoso y nucléolo central prominente. Se debe diferenciar del linfoma plasmoblástico y del plasmocitoma plasmoblástico.

Anaplásico

Las células que lo componen infiltran sinusoides o se presentan en forma cohesiva simulando metástasis. Son de gran tamaño, con amplio citoplasma, núcleos bizarros que remedan células de Reed-Sternberg (RS) o linfoma anaplásico, pero no están relacionados clínica ni biológicamente con estos últimos, que son T citotóxicos. Tampoco se halla relacionado con los LDCG ALK positivos.

CARACTERÍSTICAS INMUNOFENOTÍPICAS

Expresan marcadores B CD19, CD20, CD22, CD79a, sIg ó cIg.

El CD30 es positivo en el anaplásico.

Un 10 % expresa CD5, los cuales se distinguen del linfoma del manto variante blastoide por la ausencia de ciclina 1 (CCD-1).

El CD10 es positivo en 30 a 60%, BCL-6 en 60 a 90% y MUM-1 en 35 a 65%. La proteína bcl-2 es positiva en 50% de los casos.

El índice de proliferación expresado por MIB-1 (Ki67) puede ser alto. Generalmente es mayor del 40%, cuando supera el 90% se trata de variantes altamente proliferativas.

La diferenciación por inmunohistoquímica entre subgrupo centrogerminal (CG): CD10+, bcl-6+ vs no-CG: MUM-1+, no se correlaciona con el pronóstico clínico a diferencia de la división de los mismos basada en la expresión génica que si es de valor pronóstico.

Si se sospecha LDCG B pero el CD20 es negativo, considerar la posibilidad de terapia previa con Rituximab, linfoma de células grandes B ALK+, linfoma Plasmablástico o plasmocitoma anaplásico. En estos casos utilizar marcadores adicionales de linaje B como PAX-5 y CD79a.

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS

Reordenamiento clonal de genes de inmunoglobulina.

Reordenamiento de BCL-2 ~ 20%

Reordenamiento de BCL-6 ~ 30%

Mutación de BCL-6 ~ 70%

Reordenamiento de MYC: 9-17%

EBV usualmente negativo excepto en inmunodeficiencia.

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B RICO EN CÉLULAS T/HISTIOCITOS (LBRCT/H)

Es una neoplasia de la edad adulta (40-50 años), predomina en varones, nodal o extranodal, que suele presentarse en estadios avanzados con frecuente compromiso de ganglios, hepatoesplénico y médula ósea.

Características morfológicas

Proliferación difusa o vagamente nodular, constituida por células B grandes aisladas, que corresponden aproximadamente al 10% de la celularidad, distribuidas en un fondo de linfocitos T e histiocitos. Las células grandes B se disponen aisladamente o en pequeños grupos, y pueden mostrar características similares a las células L&H (LP) del Linfoma Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN), a centroblastos o a células RS. El aspecto de este linfoma se parece al LHPLN con componente difuso. La relación de casos de LBRCT/H secundarios a LHPLN es controvertida.

Características inmunofenotípicas

Las células grandes expresan marcadores pan-B, bcl-6+, bcl-2+ /- , EMA+/-, CD30-, CD15-, CD138-. La ausencia de red de células foliculares dendríticas (CFD) favorece este diagnóstico vs LHPLN.

LINFOMA PLASMABLASTICO

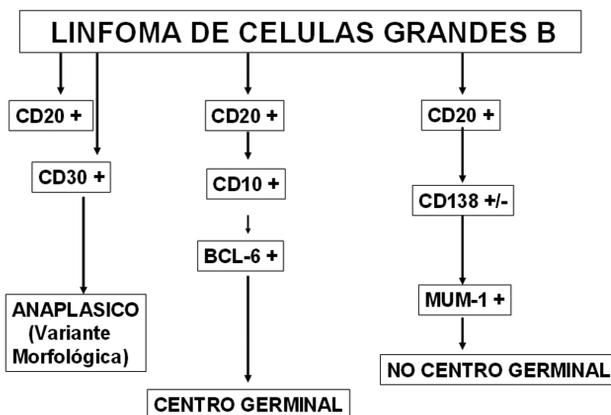
Características morfológicas

Originalmente descrito en cavidad oral en pacientes HIV positivos, puede ocurrir en otros sitios extranodales: senos nasales, órbita, piel, hueso, partes blandas y en pacientes HIV negativos. La mayoría de los pacientes están infectados por el EBV. Los pacientes con plasmocitoma pueden mostrar tumores similares pero éstos corresponden a transformación plasmablástica de un mieloma. Morfológicamente es una proliferación difusa de células grandes de aspecto inmunoblástico o plasmoblástico que muestra numerosas imágenes mitóticas. El diagnóstico diferencial incluye mieloma plasmablástico. El alto índice proliferativo (> 90%), la localización extranodal, la historia de inmunodeficiencia, y la presencia de EBV favorecen el diagnóstico de linfoma.

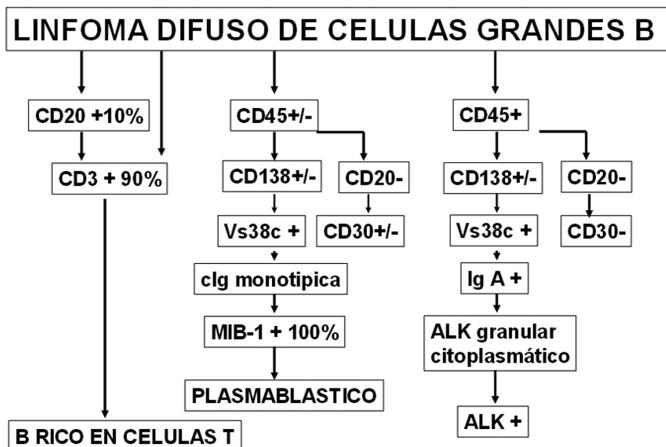
Características inmunofenotípicas

Las células expresan inmunofenotipo de células plasmáticas: CD38, CD138, vs38c, MUM1 y son negativas para CD45, CD20 y PAX5. CD79a + en 50-85%. EMA y CD30 son frecuentemente + y MIB1 suele ser mayor del 90%.

El reordenamiento clonal del gen de cadena pesada es demostrable aún cuando no se detecta expresión de Ig.



El compromiso de un ganglio linfático por un linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes, muestra variedades y subgrupos con características morfológicas e inmunofenotípicas halladas por métodos inmunohistoquímicos (IHQ), siendo éstos los más frecuentes. Actualmente la diferenciación entre “centro germinal” y “no-centro germinal” por IHQ no tiene valor pronóstico a diferencia de la separación de los mismos mediante el perfil génico.



Este es el algoritmo básico para el diagnóstico del LDCGB. La correcta identificación de estos es clínicamente relevante ya que pueden ser confundidos con neoplasias T y neoplasias no hematológicas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL LDGCB

- Mononucleosis infecciosa
- Linfadenitis de Kikuchi
- Otros linfomas: Anaplásico T CD30/nulo, linfoma del manto blastoide
- Carcinoma / adenocarcinoma poco diferenciado
- Carcinoma nasofaríngeo
- Metástasis de melanoma
- Tumor de células germinales
- Sarcoma Mieloide
- Sarcoma Histiocítico

6. TRATAMIENTO

Grandes estudios randomizados (MINT, Estudio del Grupo GELA, RICOVER), demostraron la superioridad de la inmunoquimioterapia, siendo el R-CHOP 21 el patrón de oro en primera línea (Nivel de evidencia 1).

De acuerdo a NCCN y SWOG (Grupo Oncológico del Sudoeste Americano), el tratamiento se determina según estadio y factores de riesgo (IPI).

Se consideran localizados los estadios I y II de Ann Arbor, y avanzados los III y IV.

I. TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS PRECOCES (I Y II)

Se dividen en tres categorías:

- *Estadios I y II no voluminoso y sin factores de riesgo*
R-CHOP 21 x 3 + RT locorregional en campo comprometido (30-36 Gy).
R-CHOP x 6
R-CHOP x 3. PET. Si PET es negativo completa 1 ciclo más de R-CHOP. Si el PET es positivo: RT de consolidación.
Este grupo de pacientes presenta una sobrevida libre de enfermedad a 10 años del 90 %.
- *Estadios I y II no voluminosos con factores de riesgo*
Factores de riesgo:
 - LDH elevada
 - Edad mayor de 60 años
 - PS > 2
 - Síntomas B (Nivel de recomendación 2 b)R-CHOP 21 x 3 y RT en campo comprometido
R-CHOP 21 x 6
La adición de radioterapia es discutida (2 B) si se realizan más de 3 ciclos. En este grupo la sobrevida libre de eventos a 5 años es del 70 %.
Se desaconseja la RT en glándulas salivales para evitar boca seca y pérdida de dientes, y en mujeres jóvenes si esta involucrada la mama.
Se realizará evaluación con TAC luego de 4 ciclos de tratamiento. Si el paciente se encuentra en remisión completa realiza 2 ciclos más; si se encuentra en remisión parcial debe realizar 4 ciclos más.
- *Estadios I y II voluminosos*
R-CHOP 21 x 6 +/- RT locorregional (30-40 Gy en campos comprometidos) (Nivel evidencia 2 a)
Presentan una sobrevida libre de eventos a 5 años del 49 % (similar a la de la enfermedad avanzada).

Estos pacientes son tratados como los estadios avanzados con 6 a 8 ciclos de R-CHOP.

No existe consenso sobre el rol de la radioterapia en campo comprometido luego del tratamiento quimioterápico completo, dado que sólo mejoraría el control local de la enfermedad.

Consideraciones particulares en estadios localizados

Linfoma primario de testículo: RT escrotal (30-36 Gy) incluyendo testículo contralateral al completar la quimioterapia

Pacientes no candidatos a QT por comorbilidad o edad muy avanzada, pueden recibir RT en campos comprometidos

Ciertas localizaciones pueden requerir profilaxis del SNC (Ver apartado especial).

II. TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS (III Y IV)

El tratamiento recomendado es:

R-CHOP 21 x 6 ú 8 ciclos (nivel de evidencia 1)

En algunos casos de enfermedad voluminosa podría ser beneficiosa la RT (2B)

En TAC del promedio de tratamiento, se consideran con respuesta a los pacientes con reducciones > del 50% de la masa tumoral inicial. Se completará con 6 a 8 ciclos.

Reducciones inferiores al 50% luego de 3 ciclos se consideran enfermedad refractaria y debe pasar a una segunda línea de tratamiento.

Frente a los resultados limitados obtenidos en la sobrevida global con R-CHOP en los pacientes menores de 60 años con IPI desfavorable (intermedio-alto y alto) (22 % de los casos) podrían considerarse otras alternativas más intensivas (R-ACVBP, R-DA-EPOCH o consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate de células progenitoras.(2B)

Consideraciones especiales de los estadios avanzados

En pacientes con función ventricular disminuída pueden utilizarse esquemas tales como EPOCH con control de la función cardiaca más frecuente. Una caída de la FEV superior al 10% del valor previo, debe hacer considerar la suspensión de las antracilinas.

Puede utilizarse doxorubicina liposomal a dosis de 30mg/m² asociada a las dosis estándar del resto de la quimioterapia del R-CHOP.

Variantes altamente proliferativas: linfoma DCGB intermedio con Burkitt, LDGCB doble hit (bcl 2 y c-myc) y Ki 67 > 90%, utilizan esquemas distintos de R-CHOP como EPOCH-R, R-CODOX M/IVAC. Se considerará autotrasplante en primera línea.

III. TRATAMIENTO DE PACIENTES RECAIDOS Y REFRACTARIOS

La elección del esquema de rescate dependerá de:

- Factores del paciente (edad, comorbilidades, función cardíaca, etc)
- Momento de la recaída (precoz, tardía, estadio)
- Proyecto terapéutico (si es candidato a consolidación con autotrasplante)

Esquemas de segunda línea en pacientes candidatos a autotrasplante

El factor predictivo más importante para la elegibilidad para el trasplante autólogo es la quimiosensibilidad. Los mejores resultados se obtienen en pacientes en RC (PET negativo) luego de la QT de rescate.

No se incluyen pacientes con compromiso de médula ósea.

Los esquemas incluyen:

- ESHAP
- ICE
- MINE ó MIZE
- Vinorelbine, gemcitabina, oxaliplatino
- DHAP
- GEMOX

En todos los casos puede adicionarse rituximab. La adición de rituximab se considera especialmente en aquellos pacientes que no lo hubiesen recibido previamente.

En los pacientes que recibieron rituximab en 1° línea está discutido su beneficio en los tratamientos de 2° línea (GEL/TAMO), que lo considera un factor pronóstico adverso independiente.

No obstante en el estudio CORAL, se indica rituximab asociado a protocolos ICE ó DHAP por su baja toxicidad y su sinergia con la quimioterapia.

En este estudio han observado que si la recaída ocurre después de los 12 meses de la exposición al rituximab no afectaría el pronóstico.

Se obtuvieron tasas de respuesta similares en ambas ramas (63% luego de 3 ciclos) y recomiendan la utilización del DHAP por su menor costo.

En pacientes que han demostrado quimiosensibilidad, con adecuado performance y edad menor de 65-70 años se realizará consolidación con altas dosis de quimioterapia con infusión de células progenitoras de sangre periférica (trasplante autólogo de médula ósea). Esta estrategia ha demostrado resultados superiores comparado con los regímenes de rescate convencionales (PARMA). Se ha propuesto el agregado del bortezomib al tratamiento en 1° línea con R-CHOP a los LDCGB con fenotipo de célula B activada por su participación en la vía de la NF kappa beta constituyendo una estrategia experimental.

Podría adicionarse RT antes ó después del trasplante autólogo de médula en campos previamente comprometidos.

Esquemas de segunda línea en pacientes NO candidatos a autotrasplante

En estos pacientes la intención es paliativa por lo que debe evaluarse el beneficio vs la toxicidad.

Los esquemas usados incluyen:

- CEPP
- EPOCH
- Lenalidomida
- Rituximab
- RT localizada
- Quimioterapia metronómica (PEP-C)

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que esté indicado.

PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En los trabajos de investigación la edad de corte para definir a los pacientes añosos está entre los 60-65 años. No obstante desde el punto de vista clínico y pronóstico la diferencia se produce a partir de los 75 años, donde la comorbilidad y la dependencia constituyen los síntomas más prevalentes. También debe tenerse en cuenta la condición física y mental para definir la terapéutica. El grupo alemán (Pfreundschuh) introdujo el concepto de tratamiento de “prefase” teniendo en cuenta las observaciones que realizaron por el efecto del 1° ciclo de quimioterapia en pacientes añosos por la alta mortalidad asociada al tratamiento. Sugieren realizar 7 días de tratamiento previo con metilprednisona oral (100 mg/d) a la que podría adicionarse 1 mg de vincristina y un plan de profilaxis de lisis tumoral. De esta forma han observado mejorías en el PS y mejor tolerancia con menor mortalidad.

En estos pacientes también debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF desde el primer ciclo.

En los mayores de 80 años el grupo GELA propone un esquema de tratamiento a dosis adaptadas (doxorubicina 25mg/m², ciclofosfamida 400mg/m² y vincristina 1mg) para probar tolerancia y aumentar paulatinamente las dosis.

PROFILAXIS DEL SNC

Se considera indicada en aquellos pacientes con factores de riesgo para presentar compromiso de SNC:

- Compromiso de médula ósea
- Más de 2 sitios extranodales
- Compromiso de senos paranasales
- Compromiso de testículo

- Masa epidural
- Compromiso de mama

Se recomiendan 4 a 8 dosis de medicación intratecal con dexametasona 4 mg, metotrexate 15 mg y/o citarabina 33 mg durante el curso del tratamiento. También pueden adicionarse dosis altas de metotrexate con rescate con leucovorina con cada curso de R-CHOP día 8 ó 15, especialmente en los subtipos con riesgo de compromiso del SNC de tipo parenquimatoso.

7. SITUACIONES ESPECIALES

VARIANTES MORFOLÓGICAS QUE REQUIEREN CAMBIOS DE TRATAMIENTO

Linfoma Plasmablástico

Son linfomas que se describieron inicialmente en pacientes HIV positivos y ubicados en cavidad oral.

Actualmente se reconoce que puede aparecer en pacientesv HIV negativos, manteniendo su tendencia a localizaciones extranodales (89%) y 21% en cavidad oral. Se caracterizan por ser CD20 (-) por lo que no estaría indicada la adición de rituximab. Las respuestas al CHOP son malas, 50% con sv ½ de 1 año por lo que se postulan protocolos que agregan bortezomib.

LDCGB a partir de granulomatosis linfomatoidea

Son linfomas que están precedidos por un desorden inmune progresivo que puede afectar SNC, piel, hígado,y riñon; si se transforma a linfoma puede ser tratado con R-CHOP. Recaen con frecuencia con formas de bajo grado que se controlan con IFN ó rituximab.

LDCGB de Testículo

Es el tumor testicular más frecuente en mayores de 60 años.

Puede haber recaídas tardías (luego de 5 años de remisión) que se presentan en el testículo contralateral ó en SNC. Por ese motivo deben recibir profilaxis de SNC y radioterapia escrotal al completar la QT.

LDCGB de Piel

Debe distinguirse 2 tipos:

- Localización en pierna: en mujeres añosas, con comportamiento agresivo que debe recibir tratamiento sistémico con R-CHOP
- Localización en cuero cabelludo: en mujeres jóvenes, que se tratan con exéresis quirúrgica y radioterapia local

LDCGB intravascular

El linfoma prolifera en asociación con la células endoteliales, alterando la función de cualquier órgano involucrado. En Estados Unidos se han observado presentaciones en SNC y piel, en Asia con hepatoesplenomegalia, pancitopenia y síndrome hemofagocítico.

Estos pacientes responden al tratamiento con R-CHOP con profilaxis de SNC y se plantea el trasplante en 1° remisión completa.

LDCGB con presentación leucémica

Son pacientes que tienen células grandes del linfoma circulantes. Si bien se consideran de muy mal pronóstico se ha observado que pueden presentar remisiones duraderas tratados con R-CHOP.

Variantes altamente proliferativas

- Linfoma DCGB intermedio con Burkitt
- LDCGB doble hit (bcl-2 y c-myc)
- Ki 67 > 90%

Utilizan esquemas distintos de R-CHOP, como EPOCH-R; R-CODOXM/IVAC. Van a autotrasplante en 1° línea.

8. REESTADIFICACION

-Se repiten todos los estudios positivos de inicio

-PET/SCAN 3 semanas luego de QT ó 6/8 semanas luego de RT.

9. SEGUIMIENTO

Clásicamente Cheson sugiere control clínico y de laboratorio cada:

- 3 meses los primeros 2 años
- 6 meses hasta los 5 años
- control anual por 5 años

No hay consenso en la realización de estudios de imágenes, deben ser individualizados de acuerdo al paciente.

El control anual tiene en cuenta las probables recaídas tardías que se producen luego de los 5 años y que pueden tener distinta histología, en especial los que tenían estadios localizados, con IPI favorable y compromiso extranodal al diagnóstico.

10. ASPECTOS PEDIÁTRICOS

1. INTRODUCCIÓN

Los LDCGB representan el 10% de los LNH de la infancia, aumentando al 35-40% en los adolescentes entre 15-19 años. Estudios preliminares sugieren diferencias con respecto a la célula de origen, anormalidades genéticas y respuesta a los tratamientos actuales, entre adultos y niños. Nuevas herramientas metodológicas como es el estudio de perfil génico van a aumentar nuestra visión de la biología de los LDCGB en los chicos y las similitudes y diferencias con los adultos.

A diferencia de los otros tipos de linfomas pediátricos como el linfoma linfoblástico, el Burkitt o el anaplásico que son entidades histopatológicas relativamente homogéneas, el LDCGB representa un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides.

Clínicamente se presentan más comúnmente en la segunda década de la vida, como formas ganglionares localizadas, lesiones focales hepáticas y/o esplénicas. Es muy poco frecuente (1-2%) el compromiso de la médula ósea y del sistema nervioso central.

2. ANATOMÍA PATOLÓGICA

- Histología
Los diagnósticos diferenciales del LDCGB incluyen el Linfoma de Burkitt, el linfoma primario de mediastino, el Linfoma linfoblástico precursor B, el linfoma folicular y el Linfoma de Hodgkin nodular a predominio linfocitario. La distinción inmunofenotípica entre el Burkitt y el LDCGB es problemática porque ambos son CD 10 positivos, BCL6 positivos y BCL2 negativos. Desde el punto de vista morfológico la dificultad diagnóstica se plantea con el Burkitt atípico.
- Panel básico de IHQ
La mayoría de los LDCGB pediátricos expresan CD10 y BCL6 siendo la expresión de BCL2 menor al 40% de los casos. Esto, asociado a una morfología que semeja centroblastos sugieren un origen celular centro germinal
- Perfil génico.

Diferencias entre LDCGB del adulto y pediátrico

	Adultos	Pediátricos
LDCGB origen	Centro germinal / Cel B activ.	Centro germinal (83%)
BCL2	positivo	negativo
BCL6	Poco presente	Presente+++
CD 10	Poco presente	Positivo++
t(14;18)	presente	ausente

3. ESTADIFICACIÓN

El grupo cooperativo alemán BFM en el protocolo NHL-BFM 95 define cuatro grupos de riesgo para estratificar el tratamiento del linfoma de Burkitt y el Linfoma difuso de Células Grandes

Grupo de riesgo

1	Estadio I y II completamente reseado
2	Estadio I y II incompletamente reseado
3	Estadio III y LDH < 500 u/l
3	Estadio III y LDH 500 – 999 u/l
3	Estadio IV o LLA – B con LDH <1000 u/l y sin compromiso del SNC
4	Estadio III – IV o LLA –B con LDH > 1000 u/l y/o compromiso de SNC

Factores Pronósticos

1. Edad
2. LDH
3. Status MO
4. Compromiso SNC

EL valor de LDH inicial (> 500 u/l), el compromiso de la médula ósea (M2 – M3) y la edad (>15 a.) parecerían ser de acuerdo a algunos análisis de regresión, variables independientes de mal pronóstico, no ocurriendo lo mismo con el compromiso inicial de sistema nervioso central.

Factor Pronóstico	Categoría	p SLE 4.a	Valor p
Edad	0-14 a.	59 ± 2%	P = 0.0002
	> 15 a.	34 ± 7%	
LDH	< 500 u/l	71 ± 4%	P < 0.001
	> 500 u/l	49 ± 3%	
MO	M1	63 ± 3%	P < 0.001
	M2 / M3	38 ± 5%	
SNC	SNC +	50 ± 7%	P = 0.16
	SNC -	58 ± 2%	

Sin embargo, para el BFM, la intensificación del tratamiento al mejorar significativamente los resultados le restan valor a la LDH como factor de mal pronóstico.

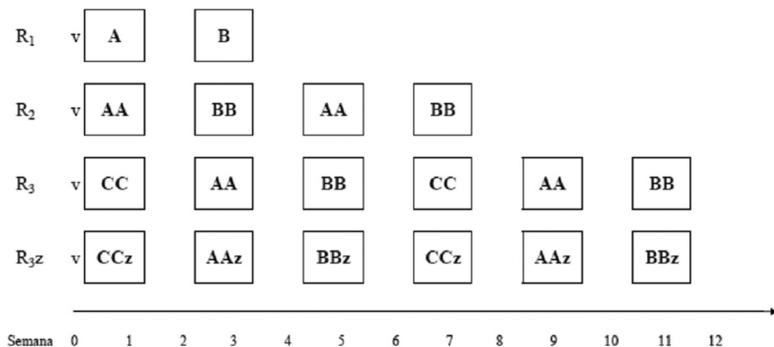
4.- TRATAMIENTO

Las estrategias de tratamiento utilizadas para el Linfoma de Burkitt, parecieran ser las más eficaces para niños con LDCGB. Sin embargo los chicos con Linfoma primario de mediastino (LPM) podrían necesitar un tratamiento más específico.

Con esta estrategia los resultados del BFM (Grupo Alemán y de SFOP/ LMB (Grupo Frances), la pSLE global fue del 90-95% +/- 3% a 3- 5 años. La mayoría de los grupos estratifica el tratamiento de acuerdo al estadio, resecabilidad, LDH, compromiso de MO y SNC en 3 ó 4 grupos de riesgo. Para el BFM y SFOP el 20% fue tratado en el riesgo bajo con sólo 2 bloques de quimioterapia, el 70% en el riesgo intermedio con 4 bloques y sólo el 10% de los pacientes recibió tratamientos más intensivos. Si bien el compromiso de SNC es bajo, ambos grupos incluyen en los bloques quimioterapia intratecal profiláctica, con la excepción por parte del grupo francés para las formas localizadas resecables.

G.AT.L.A. I-LNHP-2011

PLAN DE TRATAMIENTO PARA LNH-B / LLA-B



CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI:

Nombre y apellido: _____ F. N. ____/____/____ Peso ____ kg Talla ____ cm Sc ____ m² Fecha ____/____/____LNHP - 2011
G.AT.L.APREFASE V
(Prefase de
Citorreducción)

M O	Día	1	2	3	4	5	Dexa V.O.	10 mg/m ² /d x 5 días	_____ mg
							CFM	200 mg/m ² /d c/MESMA	_____ mg
							INF (1h)		
							MTX / ARA-C / DMT / IT	Función Diagnóstico	_____ / _____ / _____ / _____ mg
							6 / 16 / 2 / mg	< 1 año	
							8 / 20 / 4 / mg	≥ 1 año y < 2a	
							10 / 26 / 4 / mg	≥ 2 años y < 3a	
							12 / 30 / 4 / mg	≥ 3a	

Comentarios _____

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____

Nombre y apellido: _____ F. N. / / / Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha / / /

LNHP - 2011
G.A.T.L.A

Bloque A

Día 1 2 3 4 5

Dexa V.O. 10 mg/m²/d _____ mg/día

VP - 16 inf. (1h) 100 mg/m²/d _____ mg/día

ARA-C inf. (1h) 150 mg/m² × 4 cada 12 hs. _____ mg × 4

MTX- DI inf (4h) 500 mg/m² con rescate LC _____ mg
 (RLC 12 mg/m² EV / P.O. H 51 y 54)
 FFO inf (1h) 800 mg/m²/d _____ mg/día
 (MESNA 300 mg/m² h 0.4 y 8) con Mesna _____ mg

MTX	ARA-C	DMT	IT	Función Diagnóstico
6	16	2	mg	< 1 año
8	20	4	mg	≥ 1 año y < 3a
10	26	4	mg	≥ 2 años y < 3a
12	30	4	mg	≥ 3a

MTX / ARA-C / DMT IT

_____/_____/_____/_____ mg

G. Blancos al iniciar: ___ /mm³

Neutrófilos : ___ %

Plaquetas : ___ /mm³

Por favor incluir fechas y enviar planilla de toxicidad

Comentarios _____

BLOQUE AA

- Día 1: Similar al bloque A EXCEPTO que se agrega VCR y se escala MTX a 2 gr/m²:
 - Vincristina 1.5 mg /m² (dosis máxima 2 mg) IV en push
 - Metotrexato Dosis total 2 g /m² día en infusión de 4 hs
 - Rescate leucovorínico: HS 42, 48 Y 54. A 15 mg /m² dosis IV
- Días 2- 3- 4 y 5: Similar al Bloque A

Recomendaciones para la administración de HD MTX 2g /m² en infusión de 4 Hs.

Pre-hidratación desde 1 hora antes de HDMTX 3000 ml/m². Alcalinización con Bicarbonato de Na a 40 mEq/l. Cuando pH urinario > 7, comienza la administración de HDMTX (2g /m²), infundido de la siguiente manera: 0.5g /m² IV en Push, seguido de 1.5 g /m² durante 4 horas en 200 ml de Dextrosa al 5%. Estricto monitoreo del pH urinario. 6 Hs de post-hidratación. Si el pH urinario es < de 6.5 se indicará en bolo IV 12 mEq /m² de bicarbonato de Na.

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____
 Nombre y apellido: _____ F. N. / / Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha / /

LNPH – 2011		<i>Bloque B</i>	
GATLA			
	Dexa V.O.	10 mg/m ² /d	_____ mg/día
	ADR. inf (1h)	25 mg/m ² /D	_____ mg/día
	MTX-DI inf (4h)	500 mg/m ²	con rescate LC _____ mg
	RLC 12 mg/m ² EV / P.O. (h 51 Y 54.)		
	CFM inf (1h)	300 mg/m ² /d	con Mesna _____ mg/día
	(MESNA 70 mg/ml h 0.4 y 8)		_____ mg
	MTX / ARA-C / DMT	ii. (Señalar dosis)	Punción Diagnóstico
	6 / 16 / 2	mg	< 1 año
	8 / 20 / 4	mg	≥ 1 año y < 2a
	10 / 26 / 4	mg	≥ 2 años y < 3a
	12 / 30 / 4	mg	≥ 3a

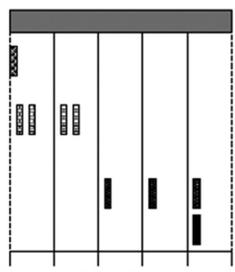
G Blancos al iniciar: _____/mm ³			
Neutrófilos : _____ %			
Plaquetas : _____/mm ³			

Por favor incluir fechas y enviar planilla de toxicidad

BLOQUE BB

- Día 1: Similar al bloque B, EXCEPTO que se agrega VCR y se modifica MTX :
 - Vincristina 1.5 mg /m² (dosis máxima 2 mg) IV en push
 - Metotrexato Dosis total 2 g /m² día en infusión de 4 hs
 - Rescate leucovorínico: Horas 42, 48 y 54. Dosis 15 mg /m² dosis IV
 - * Iguales recomendaciones para HDMTX en infusión de 4 horas del Block AA
- Días 2- 3 – 4 y 5 : Similar al Bloque B

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____
 Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011 G.AT.LA		Bloque CC																																	
	Dexa V.O. 20 mg/m ² /d _____ mg/día VDS E.V. 3 mg/m ² (max 5 mg) _____ mg ARA-C AD inf. (3h) 2 g/m ² (cada 12h) _____ g x 4 VP - 16inf. (1h) 150 mg/m ² /d _____ mg/día																																		
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>MTX</th> <th>ARA-C</th> <th>DMT</th> <th>IT</th> <th>Punción Diagnóstico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6</td> <td>16</td> <td>2</td> <td>mg</td> <td>< 1 año</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>20</td> <td>4</td> <td>mg</td> <td>≥ 1 año y < 2a</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>26</td> <td>4</td> <td>mg</td> <td>≥ 2 años y < 3a</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>30</td> <td>4</td> <td>mg</td> <td>≥ 3a</td> </tr> </tbody> </table>	MTX	ARA-C	DMT	IT	Punción Diagnóstico	6	16	2	mg	< 1 año	8	20	4	mg	≥ 1 año y < 2a	10	26	4	mg	≥ 2 años y < 3a	12	30	4	mg	≥ 3a	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>MTX</th> <th>ARA-C</th> <th>DMT</th> <th>IT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table>	MTX	ARA-C	DMT	IT	_____	_____	_____	_____
MTX	ARA-C	DMT	IT	Punción Diagnóstico																															
6	16	2	mg	< 1 año																															
8	20	4	mg	≥ 1 año y < 2a																															
10	26	4	mg	≥ 2 años y < 3a																															
12	30	4	mg	≥ 3a																															
MTX	ARA-C	DMT	IT																																
_____	_____	_____	_____																																
Administrar GCS-F 5 µg/kg/d SC 24 hs. Después de finalizada la QT (día 6) durante 10-14 días																																			
G. Blancos al iniciar: ___/___mm ³ Neutrófilos : ___ % Plaquetas : ___/___mm ³		GCSF <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Dosis ___ mcg/kg/día Desde ___/___/___ Hasta ___/___/___ Total días: _____																																	
Por favor incluir fechas y enviar planilla de toxicidad Comentarios: _____ _____																																			

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

R-CHOP

RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			

R-CHOEP

RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
ETOPOSIDO	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			

ESHAP

ETOPOSIDO	40 mg/m ² *	IV	Días 1 al 4
METILPREDNISOLONA	250-500 mg/día	IV	Días 1 al 4
CISPLATINO	25 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
CITARABINA	2000 mg/m ²	IV	Día 5

Gotas oftálmicas con dexametasona

Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento. Ciclos cada 21 a 28 días

* Hay esquemas variantes del ESHAP que utilizan dosis mayores de etopósido (70 y hasta 100 mg/m² días 1 al 4)

DHAP

DEXAMETASONA	40 mg/m ²	VO	Días 1 al 4
CISPLATINO	100 mg/m ²	IV	Día 1
CITARABINA	2000 mg/m ²	IV	Día 2

Gotas oftálmicas con dexametasona

Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.

Ciclos cada 21 a 28 días

ICE

IFOSFAMIDA	5000 mg/m ²	IV continua	Día 2
MESNA	5000 mg/m ²	IV continua	Día 2
MESNA	Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en infusión continua		
CARBOPLATINO	800 mg/m ² (máxima)	IV	Días 2
ETOPOSIDO	100 mg/m ²	IV en 2 h	Días 1 a 3
FILGRASTIM	5 mcg/kg/día	SC	Días 5 a 12

MINE

MESNA	1330 mg/m ²	IV continua	Días 1 al 3
IFOSFAMIDA	1330 mg/m ²	IV	Días 1 al 3
MITOXANTRONA	12mg/m ²	IV	Día 1
ETOPOSIDO	100 mg/m ²	IV	Días 1 al 3

Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.

IGEV

IFOSFAMIDA	2000 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
MESNA	2600 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
GENCITABINE	800 mg/m ²	IV	Día 1
VINOURELBINE	20 mg/m ²	IV	Día 1
METILPREDNISOLONA	100 mg	VO	Días 1 al 4

Cada 21 días

GEDOX

GENCITABINE	1000 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
OXALIPLATINO	100 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
DEXAMETASONA	40 mg	VO ó iV	Días 1 al 4

Ciclos cada 21 días

GEDOX (otro)

GENCITABINE	1200 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
OXALIPLATINO	100 mg/m ²	IV	Día 1
DEXAMETASONA	40 mg	IV ó VO	Días 1 al 5

GEMP-P

GENCITABINE	1000 mg/m ²	IV	Días 1, 8 y 15
CISPLATINO	100 mg/m ²	IV	Día 15
METILPREDNISOLONA	1000 mg	VO ó iV	Día 1 al 5

Ciclos cada 28 días

GVD

GENCITABINE	800 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
VINORELBINE	15 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
DOXORRUBICINA LIPOS.	10 mg/m ²	IV	Días 1 y 8

R-CVP

RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
PREDNISONA	40 mg/m ²	VO	Días 1 al 5

Repite ciclos cada 21 días

R-FND

RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
FLUDARABINA	25 mg/m ² /día	IV	Días 1 al 3
MITOXANTRONA	10 mg/m ² /día	IV	Días 1
DEXAMETASONA	20 mg/día	VO	Días 1 al 5

Repite ciclos cada 28 días.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classification of Tumours). World Health Organization. 2008; 4th edition.
2. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;362: 1417–29.
3. 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: 3360–5.
4. Armitage JO. My Treatment Approach to patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 161-171
5. Alexander C, Chan L, Chan J. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Hematopathology. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C 2011, p 349-381 Elsevier Saunders, Philadelphia.
6. NCCN. Guías 2012
7. Cheson, B. et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin. Oncol.*25:579-586 (2007)
8. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B- cell lymphoma. *Blood.*1 July vol 110:29-36 (2007)
9. Horning, SJ et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the ECOG group. *Blood.*115:775-777; (2010)
10. Phan J. et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-Chop chemotherapy. *J Clin Oncol.*28:4170-4176 (2010)
11. Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematology* 2011:498-505
12. Gisselbrecht C. et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol.*28:4184-4190 (2010)
13. Pfreundschuh, M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood;*116(24):5103-5110 (2010)
14. Larouche, JF. et al. Lymphoma Recurrence 5 Years or Later Following Diffuse Large B-cell Lymphoma: Clinical Characteristics and Outcome. *J Clin Oncol.*28:2094-2100 (2010)
15. F. Zaja, V. Tomadini, A. Zaccaria et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma *Leuk Lymphoma* 2006, Vol. 47, No. 10 , Pages 2174-2180.
16. Pediatric Lymphomas. 2007 . Howard J. Weinstein, Melissa M Hudson Michael P Link Eds. p 142-168 . Springer-Verlag
17. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. State of the science. *Br.J Haematol* Jan 2009 144(1) : 24-40
18. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br. J Haematol.* Jul 2008 142(3) : 329-347