



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**FACTORES PRONÓSTICOS Y RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON  
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES  
EN EL HURH ENTRE 2010-2019**

AUTOR: ESTHER MARINA GARCÍA MUNGUÍA

TUTOR: LUIS JAVIER GARCÍA FRADE

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

## **ÍNDICE**

Resumen y palabras clave.....	1
1. Introducción.....	2
2. Objetivos.....	9
3. Materiales y métodos.....	10
4. Resultados.....	11
5. Discusión.....	16
6. Conclusión.....	18
7. Bibliografía.....	18

## **RESUMEN**

El linfoma difuso de células B grandes es el linfoma no Hodgkin más frecuente, suponiendo el 30% de los mismos. Su incidencia aumenta con la edad y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres. Se presenta como una adenopatía o masa extranodal asintomática de crecimiento rápido. Para su diagnóstico es necesario el estudio histológico de la adenopatía, preferiblemente mediante biopsia. Para realizar el estadiaje se utiliza la clasificación Ann Arbor, que guarda relación con el pronóstico. Otros factores pronósticos que afectan a la supervivencia son el índice pronóstico internacional (IPI), la célula de origen del linfoma o las alteraciones en la expresión génica. El tratamiento depende de la edad del paciente y del IPI, siendo el esquema más empleado R-CHOP. Actualmente, la supervivencia global a los 5 años se sitúa en el 63%.

En este estudio, se observó que la supervivencia global de un conjunto de 122 pacientes tratados en el HURH durante los años 2010-2019, fue mayor a la publicada en la literatura. Se encontró que la supervivencia estaba influida por la edad, el estadio, el IPI y la presencia de recaída. Sin embargo, no se encontró diferencias en la supervivencia según la célula de origen ni la expresión génica.

## **PALABRAS CLAVE**

Linfoma difuso de células B grandes, supervivencia, índice pronóstico internacional, estadio Ann Arbor, célula de origen.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los linfomas son tumores sólidos que se originan a partir del sistema inmune. Se dividen principalmente en dos grupos: linfomas de Hodgkin (aproximadamente el 10% de todos los linfomas) que se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg; y linfomas no Hodgkin (90 % de todos los linfomas).<sup>(1)</sup>

Bajo el nombre de linfoma no Hodgkin (LNH) se incluye un grupo heterogéneo de neoplasias, que se desarrollan mayoritariamente a partir de linfocitos B (85% de los LNH en occidente), pero que también pueden originarse a partir de linfocitos T o natural killer. Esta gran heterogeneidad hace que estos linfomas tengan una evolución muy variable, desde entidades agresivas con gran mortalidad, hasta entidades indolentes que se caracterizan por una supervivencia larga incluso sin tratamiento.<sup>(1,2)</sup>

### **1.1. ETIOPATOGENIA**

Aunque la etiopatogenia no se conoce completamente, la proliferación clonal de linfocitos ocurre por la acumulación de alteraciones en el ADN, incluyendo mutaciones en genes, fenómenos de amplificación o delección y traslocación cromosomal, que en último término, pueden provocar la activación de protooncogenes o inactivación de genes supresores de tumores.

Algunas infecciones por virus como VEB, VHH-8, HTLV-1 y 2, VIH, VHC, o bacterias como *Helicobacter pylori*, también se han visto implicados en la génesis de los linfomas. De igual modo, la inmunodeficiencia, tanto congénita como adquirida (VIH, tratamiento inmunosupresor), predispone a la aparición de linfomas no Hodgkin.<sup>(2,3)</sup>

### **1.2. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B**

Los linfomas difusos de células grandes B (LDCGB) son un conjunto de linfomas no Hodgkin agresivos que se caracterizan por la presencia de células grandes, generalmente de mayor tamaño que un histiocito y con un núcleo al menos dos veces mayor que el de un linfocito pequeño.<sup>(4)</sup>

Aunque la mayoría se desarrollan “de novo”, también pueden surgir por la transformación de otro linfoma de estirpe B más indolente, como la leucemia linfoide crónica, el linfoma de zona marginal, el linfoma folicular o incluso un linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico.<sup>(4)</sup>

### 1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia en España de los LNH se sitúa en 16,8 casos por cada 100.000 personas/año.<sup>(5)</sup> El LDCGB es el subtipo más prevalente, suponiendo el 30% de todos los LNH y presentando una incidencia de 5-6 casos por 100.000 personas/año.<sup>(6)</sup>

Esta incidencia es ligeramente superior en hombres que en mujeres (1,3:1) y aumenta con la edad, situándose la edad media por encima de los 60 años, aunque puede afectar a cualquier edad. Como excepción, el subtipo LDCGB mediastínico primario afecta con mayor frecuencia a mujeres entre los 20-30 años. Generalmente, la incidencia también es mayor en países desarrollados y en personas de raza caucásica.<sup>(7,8)</sup>

### 1.2.2. CLÍNICA

La mayoría de los pacientes presentan una adenopatía o masa extranodal de crecimiento rápido, generalmente asintomática. La afectación extranodal aparece en el 40% de los pacientes, siendo la localización más frecuente el tracto gastrointestinal. Un tercio de los pacientes presentarán síntomas B, que consisten en fiebre, pérdida de peso mayor del 10% y sudoración nocturna; pudiendo aparecer también síntomas relacionados con los órganos afectados. Frecuentemente, encontraremos niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y  $\beta$ -2-microglobulina.<sup>(4,9)</sup>

La mitad de los pacientes presentarán un estadio I-II, mientras que la otra mitad presentará estadio III-IV. La médula ósea se encontrará afectada en 10-20% de los pacientes, pudiendo ser concordante (médula ósea infiltrada por LDCGB) o discordante (médula ósea infiltrada por un linfoma de célula B de bajo grado). Esto es importante, ya que solo la afectación concordante de la médula ósea afecta negativamente al pronóstico.<sup>(9)</sup>

### 1.2.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

Para realizar el diagnóstico de LDCGB es necesario el estudio histológico de una adenopatía sospechosa, obtenido preferiblemente por biopsia excisional, que permitirá obtener mayor cantidad de tejido, reduciendo así la posibilidad de que se produzca un falso negativo. En caso de que la biopsia excisional no sea posible, se podrá realizar biopsia con aguja gruesa.<sup>(4,10)</sup>

Histológicamente, encontraremos un infiltrado difuso de células grandes con núcleo de gran tamaño y citoplasma abundante, que alteran la estructura del ganglio linfático. Las células expresarán antígenos de estirpe B como CD19, CD20, CD22, CD79a y CD45.<sup>(10)</sup>

Lo más importante a la hora de evaluar al paciente es realizar una exhaustiva historia clínica y exploración física que incluya evaluación de las adenopatías, inspección del anillo de Waldeyer, valorar la presencia de hepatomegalia y masas palpables, e inspección de la piel. También es importante conocer si el paciente presenta o no síntomas B y su estado funcional utilizando la escala ECOG. Esta escala clasifica a los pacientes teniendo en cuenta la capacidad para cuidar de sí mismos, la actividad diaria y la capacidad física.<sup>(4,11)</sup>

- 0: Asintomático. Completamente activo, capaz de llevar a cabo las mismas actividades que antes de enfermar.
- 1: Incapaz de realizar actividad física extenuante, pero capaz de realizar trabajo ligero y actividades de la vida diaria.
- 2: Imposibilidad para realizar ningún tipo de trabajo, pero capaz de cuidar de sí mismo y pasa menos del 50% del día encamado.
- 3: Limitación para cuidar de sí mismo, pasa más del 50% del día encamado.
- 4: Completamente incapacitado, encamado la mayor parte del día.
- 5: Muerto

A todos los pacientes se les debe solicitar un hemograma completo, y una bioquímica sérica que incluya perfil hepático y renal. También será importante conocer los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) que es un indicador de la actividad tumoral y se incluye en el índice pronóstico internacional (IPI). De igual modo se solicitará serología de los virus más frecuentemente implicados en el desarrollo de LNH como el VIH, y de VHB por el riesgo que existe de reactivación durante el tratamiento.<sup>(4)</sup>

Se realizará un aspirado y una biopsia de médula ósea para conocer el estado de infiltración de la misma. Otras pruebas que pueden ser necesario realizar son la punción lumbar para detectar afectación meníngea y resonancia magnética cerebral en pacientes con alto riesgo de infiltración del sistema nervioso central.<sup>(4)</sup>

Para realizar el estudio de extensión, la FDG-PET/TC se considera el “gold standard”, siendo más preciso y sensible que el TC con contraste.<sup>(12)</sup>

Estos parámetros obtenidos del estudio inicial de los pacientes, permiten estratificarlos en cuatro estadios según la clasificación Ann Arbor con las modificaciones de Cotswolds. Este sistema fue diseñado en un principio para linfoma de Hodgkin, pero

tradicionalmente se utiliza también en los linfomas no Hodgkin. Tiene en cuenta el número de adenopatías y/o órganos afectados, su relación con el diafragma, la presencia de síntomas B y la afectación extranodal.<sup>(4,13)</sup>

- Estadio I: afectación de una única región ganglionar o de un único sitio u órgano extraganglionar.
- Estadio II: afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma, o afectación de un sitio u órgano extraganglionar y una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma.
- Estadio III: afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma, que se puede acompañar de afectación de un sitio u órgano extraganglionar, del bazo o de ambos.
- Estadio IV: afectación diseminada de uno o más órganos extraganglionares, que puede asociar afectación ganglionar, o afectación aislada de un órgano extralinfático con afectación ganglionar a distancia.
- A: no presencia de síntomas B
- B: presencia de síntomas B
- X: presencia de masa bulky (>10 centímetros).
- E: afectación de una única localización extranodal
- S: afectación esplénica
- El número de regiones anatómicas implicadas debe indicarse mediante un subíndice.

#### 1.2.4. FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico depende de factores clínicos como el R-IPI, la célula de origen del linfoma y estudios moleculares.

El índice pronóstico internacional (IPI) permite la estratificación clínica de los pacientes con linfomas no Hodgkin agresivos en cuatro categorías: riesgo bajo, riesgo intermedio-bajo, riesgo intermedio-alto y riesgo alto. Posteriormente se creó el IPI revisado (R-IPI), que agrupa a los pacientes en tres categorías en lugar de cuatro (pronóstico muy bueno, bueno y pobre), presentando mejor predicción de la supervivencia. Se basa en cinco características clínicas: estadio de la enfermedad, edad, número de localizaciones extranodales, niveles de LDH y estado funcional del paciente (ECOG). El IPI se relaciona con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Los factores adversos son:<sup>(14,15)</sup>

- Edad > 60 años
- ECOG  $\geq$  2
- Estadio Ann Arbor III o IV
- Niveles de LDH elevados por encima del límite de normalidad
- Más de una localización extraganglionar

IPI	
Puntuación	Riesgo
0-1	Bajo
2	Intermedio-bajo
3	Intermedio-alto
4-5	Alto

R-IPI	
Puntuación	Pronóstico
0	Muy bueno
1-2	Bueno
3-5	Pobre

El perfil de expresión génica permite clasificar los LDCBG en dos subtipos dependiendo de la célula de origen, uno formado por células del centro germinal (GCB) y otro que presenta células con características de linfocito activado (ABC), que deriva de células post centro germinal que han detenido su diferenciación. El subtipo ABC tiene peor pronóstico que el GCB independientemente del estadio R-IPI, presentando una supervivencia global a 5 años hasta un 30% menor.<sup>(10,16)</sup>

Aunque el análisis de la expresión génica es la forma más certera de determinar la célula de origen, presenta algunas limitaciones, como su elevado coste o la gran cantidad de tiempo que precisa, y por lo general no está disponible en la práctica clínica habitual. Debido a esto, se han desarrollado métodos que permiten identificar la célula de origen mediante técnicas de inmunohistoquímica. El más utilizado es el algoritmo de Hans, que requiere el análisis de tres marcadores inmunohistoquímicos: MUM1, BCL6 y BCL10. El algoritmo de Tally tiene una mayor concordancia con el perfil de expresión génica, y se basa en los porcentajes obtenidos de las tinciones inmunohistoquímicas (CD10 y GCET1 para GCB, y MUM1 y FoxP1 para ABC), clasificándose en GCB o ABC dependiendo de que puntuación sea mayor. Debido a falta de concordancia entre estos algoritmos y el análisis de la expresión génica, algunos estudios no han mostrado diferencias en los resultados de supervivencia global y supervivencia libre de progresión entre los subtipos GCB y ABC.<sup>(16)</sup>

Las características moleculares tienen también impacto en el pronóstico. Se estudian principalmente cuatro genes: c-MYC, BCL2, BCL6 y p53. Las mutaciones aisladas, excepto aquellas que afectan a p53, no suelen causar ningún efecto. La expresión de la

proteína p53 es un factor pronóstico independiente, se encuentra sobreexpresada en el 20-50% de los LDCGB y tiene un impacto negativo en la supervivencia.<sup>(17,18)</sup>

En los linfomas doble expresor existe sobreexpresión de c-MYC y BCL2 detectada mediante inmunohistoquímica, y presentan un pronóstico intermedio entre el LDCGB sin alteraciones moleculares y el linfoma doble o triple hit, con una peor respuesta al tratamiento con R-CHOP y una supervivencia libre de progresión un 30% menor. Este tipo de linfoma supone un tercio de los LDCGB “de novo” y más de la mitad de las recaídas y enfermedad refractaria. El linfoma doble expresor se asocia con el subtipo ABC.<sup>(10)</sup>

Los linfomas doble-hit o triple-hit son aquellos en los que existe reordenamientos en los genes c-MYC y BCL2 y/o BCL6. Suponen entre el 6%-14% de los pacientes con LDCGB, y suele asociarse al subtipo GCB. Para identificar estos reordenamientos, es necesario realizar técnicas de hibridación fluorescente in situ (FISH). Tienen un comportamiento agresivo, presentándose como enfermedad avanzada con afectación extranodal, lo que se traduce en una peor respuesta al tratamiento y menor supervivencia global y supervivencia libre de progresión.<sup>(10)</sup>

La presencia de reordenamientos en MYC se asocia con peor respuesta al tratamiento con R-CHOP. Si la traslocación se produce entre MYC y el gen de la inmunoglobulina (IG) (aproximadamente el 50% de los casos), presenta peor supervivencia global que aquellas traslocaciones con otros genes no IG.<sup>(10)</sup>

#### 1.2.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de elección dependerá principalmente de la edad y el IPI. En los casos en los que exista una carga tumoral elevada, se recomienda administrar prednisona los días previos al tratamiento para evitar el síndrome de lisis tumoral. Se debe evitar reducir las dosis en casos de toxicidad hematológica. Por su parte, la neutropenia febril justifica el uso profiláctico de factores de crecimiento hematopoyéticos en pacientes que reciben tratamiento con intención curativa y en aquellos pacientes mayores de 60 años.<sup>(12)</sup>

Pacientes jóvenes de bajo riesgo (IPI = 0) sin masa bulky: seis ciclos de quimioterapia con ciclosporina, doxorubicina, vincristina y prednisona, combinado con rituximab (R-CHOP). La consolidación con radioterapia en localizaciones no bulky no ha demostrado beneficios.



Pacientes jóvenes de riesgo bajo-intermedio (IPI=1) o bajo riesgo (IPI=0) con masa bulky: seis ciclos de quimioterapia R-CHOP más radioterapia sobre masa bulky. Como alternativa, se puede administrar el régimen R-ACVBP (rituximab, doxorubicina, vindesina, ciclofosfamida, bleomicina y presinolona).

Pacientes jóvenes de riesgo alto o intermedio-alto (IPI≥2): de seis a ocho ciclos de quimioterapia R-CHOP cada 21 días. La administración cada 14 días no ha demostrado mejorar la supervivencia. Se deberá valorar realizar trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) en pacientes de alto riesgo. Se podrá contemplar administrar radioterapia sobre masa bulky. Tras cuatro ciclos de R-CHOP se valorará respuesta al tratamiento mediante PET, los pacientes que presenten enfermedad estable o progresión, se cambiará a tratamiento de segunda línea con tres ciclos de R-ESHAP y tras obtener respuesta completa, se realizará TASPE. En aquellos pacientes en los que persista positividad en el PET habrá que valorar trasplante alogénico.

Pacientes entre 60-80 años: de seis a ocho ciclos de quimioterapia R-CHOP cada 21 días. La administración de los ciclos cada 14 días no ha mostrado beneficios en la supervivencia frente la administración cada 21 días. La radioterapia puede mejorar el pronóstico en caso de masa bulky. El tratamiento prolongado con rituximab ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con mal pronóstico sin aumentar la toxicidad.

Pacientes mayores de 80 años o con comorbilidades: el tratamiento con rituximab y esquemas de quimioterapia atenuados como R-miniCHOP pueden lograr la remisión completa y una supervivencia larga. Se deberá valorar no administrar la doxorubicina o sustituirla por gemcitabina, etopósido o doxorubicina liposomal en pacientes con insuficiencia cardíaca por su cardiotoxicidad.

Se recomienda realizar profilaxis de sistema nervioso central mediante altas dosis de metotrexato asociado o no a triple terapia intratecal (metotrexato, citarabina y glucocorticoides), en pacientes con riesgo alto o intermedio-alto, sobre todo si existe más de una localización extranodal afecta o LDH elevada, cuando exista afectación testicular, de la mama, renal o adrenal, o si presenta reordenamiento de MYC asociado con reordenamiento de BCL2 o BCL6.<sup>(12,19)</sup>

Pacientes con recaída o enfermedad refractaria: tratamiento con regímenes de quimioterapia R-ESHAP (rituximab, etopósido, citarabina, cisplatino, metilprednisolona), R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y fosfato de etopósido), R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino) o R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatino) con posterior TASPE si se consigue respuesta completa. En pacientes no

candidatos a trasplante, se realizará tratamiento con R-GEMOX (rituximab, gemcitabina, oxaliplatino, dexametasona), pixantrona en monoterapia o Polatuzumab Vedotin combinado con rituximab y bendamustina. Pacientes con recaídas en primer año o refractarios, valorar tratamiento con células CAR-T.<sup>(19,20)</sup>

#### 1.2.6. SEGUIMIENTO

Tras finalizar el tratamiento se deberá realizar un PET-TC para confirmar la remisión completa. Posteriormente, se realizará un seguimiento mediante la realización de una historia clínica detallada, exploración física y análisis de sangre que incluya hemograma completo, perfil bioquímico y niveles de LDH cada 3-6 meses durante 5 años y posteriormente anualmente. Las pruebas de imagen (TC) deberá realizarse cada 6 meses durante los dos primeros años y posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. No deberá realizarse PET como prueba de seguimiento por su elevada tasa de falsos positivos.<sup>(4,21)</sup>

#### 1.2.7. PRONÓSTICO

El LDCGB es un linfoma agresivo, aunque potencialmente tratable. La supervivencia a 5 años se sitúa en el 63,8%. No existe diferencia entre sexos, pero sí entre edades, siendo mayor la supervivencia en menores de 55 años (78,2% a los 5 años) y menor en los mayores de 65 años (54,1% a los 5 años). El estadio de la enfermedad al diagnóstico tiene una gran relación con la supervivencia, presentando una supervivencia mayor del 72% a los 5 años en los estadios I y II, mientras que en el estadio IV la supervivencia a los 5 años disminuye hasta el 52,7%.<sup>(22)</sup>

Si tenemos en cuenta el IPI, la supervivencia global a 3 años en pacientes con una puntuación de 0-1, 2, 3 y 4-5 es del 91%, 81%, 65% y 59% respectivamente. Con respecto a la supervivencia libre de progresión a 4 años, en aquellos pacientes con una puntuación de 0 es >90%, los que tenían una puntuación de 1-2 es del 80% y los que tenían una puntuación  $\geq 3$  del 50%.<sup>(15)</sup>

## 2. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es evaluar la supervivencia global de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre los años 2010 y 2019, y compararlo con

los datos publicados en la bibliografía. Se analizarán los datos obtenidos de supervivencia por edad, estadio, IPI, célula de origen del linfoma, expresión génica y la presencia o no de recaída.

Se estudiarán los datos de los pacientes para conocer las características de la muestra por sexo, edad, estadio, IPI, presencia de síntomas B y masa bulky, célula de origen del linfoma, afectación de la médula ósea y sistema nervioso central, estado de las serologías de VIH y VHB, y alteraciones analíticas. Además, se pretende señalar los esquemas más utilizados en el tratamiento tanto de primera como segunda línea. Por último, conocer el porcentaje de pacientes que presenta una recaída y el tratamiento de las mismas.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

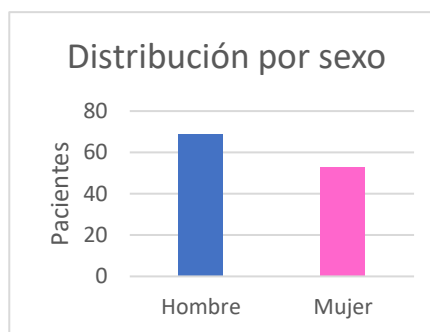
Este estudio retrospectivo se realizó mediante la recogida de datos de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con linfoma difuso de células grandes B entre los años 2010 y 2019. Los pacientes se obtuvieron a partir de los registros de biopsias de médula ósea, obteniéndose un total de 122 pacientes.

Los datos que se recogieron fueron: sexo, edad, valores analíticos al diagnóstico (hematíes, hematocrito, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, GOT, GPT, bilirrubina total, bilirrubina directa, proteínas totales, albúmina, urea, creatinina, aclaramiento de creatinina y LDH), serologías de VIH y virus de la hepatitis B, fracción de eyección medida mediante ecocardiograma, presencia de síntomas B y masa bulky, alteraciones de la expresión génica en la muestra de biopsia, fecha de diagnóstico, ECOG, afectación de la médula ósea y sistema nervioso central, tratamientos administrados tanto en primera como segunda línea, recaída, fecha de recaída y tratamiento administrado, éxito y fecha de final de seguimiento o del éxito.

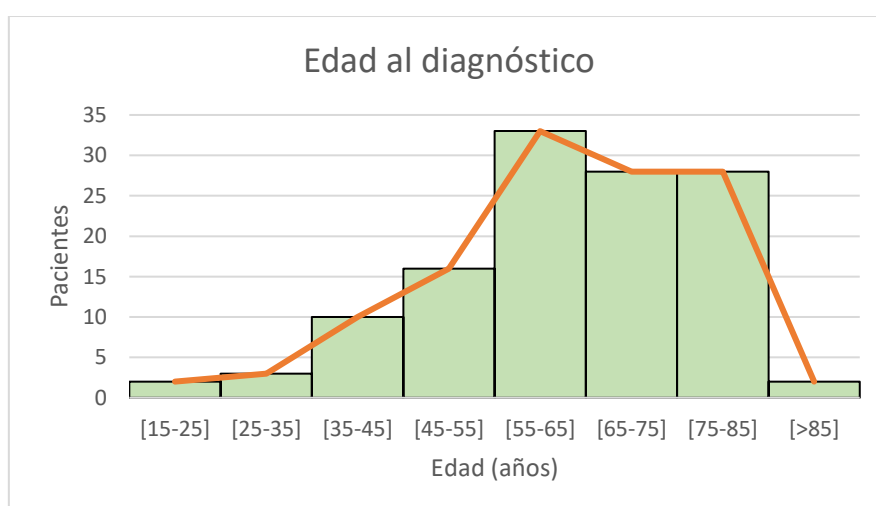
Con los datos obtenidos se creó una base de datos en los programas SPSS y Excel para realizar el análisis estadístico y las curvas de supervivencia.

#### 4. RESULTADOS

Entre los años 2010 y 2019 se diagnosticaron un total de 122 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B grandes en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Un 56,6% fueron hombres (n=69) y un 43,4% mujeres (n=53). La edad media al diagnóstico fue de 63,2 años, con una mediana de 64,5 años, siendo la edad mínima 18 y la máxima 88. La desviación fue de 14,3.

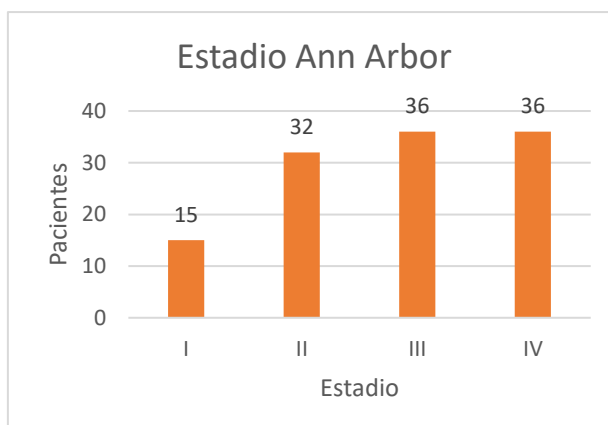


Si dividimos a los pacientes en intervalos de edad con una amplitud de 10 años obtenemos: [15-25 años = 2 casos], [25-35 años = 3 casos], [35-45 años = 10 casos], [45-55 años = 16 casos], [55-65 años = 33 casos], [65-75 años = 28 casos], [75-85 años = 28 casos], [>85 años = 2 casos].

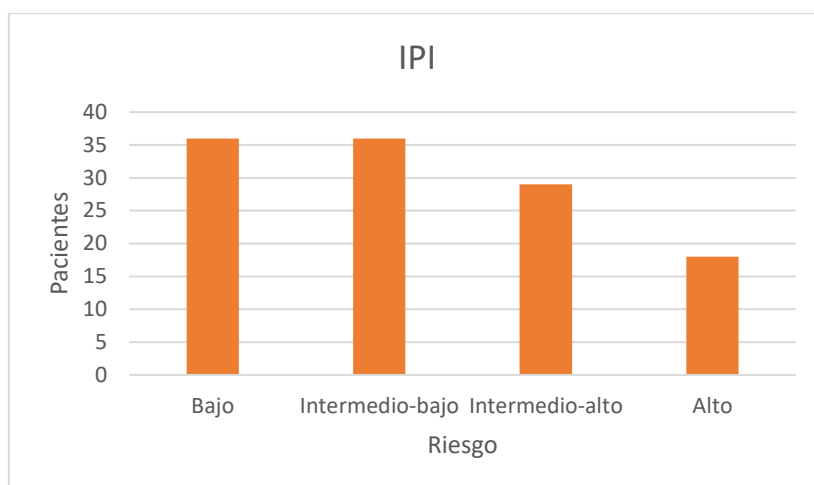


La incidencia aumenta con la edad, siendo máxima en el intervalo de 55 a 65 años. Este grupo de edad supone el 27,1% de todos los casos, además, todos los pacientes mayores de 55 años suponen el 74,6%.

Más de la mitad de los pacientes (59%, n=72) presentaron un estadio Ann Arbor III o IV, el 12,3% (n=15) fueron diagnosticados en estadio I y el 26,2% (n=32) en estadio II. Tres pacientes fallecieron antes de realizar el estadiaje.



En relación al IPI, 36 pacientes (29,5%) fueron clasificados como de bajo riesgo, 36 (29,5%) como de riesgo intermedio-bajo, 29 (24,4%) como de riesgo intermedio-alto y 18 (14,7%) como de riesgo alto.

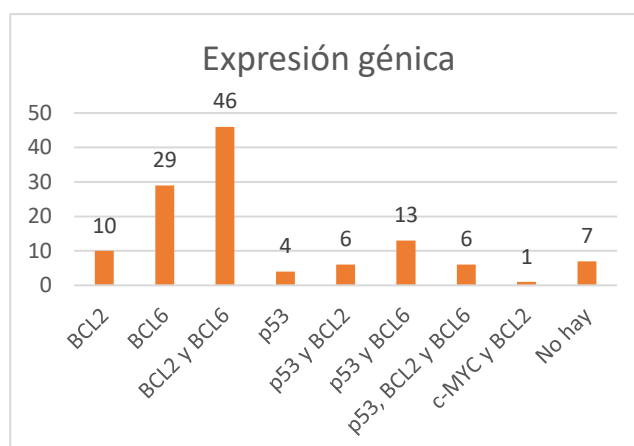


Un 44,3% presentaron síntomas B, mientras que solo un 18,9% presentaron masa bulky.

El análisis de marcadores mediante inmunohistoquímica, nos permitió clasificar a 116 de los 122 pacientes según la célula de origen utilizando el algoritmo de Hans. Un 68,1% (n=79) tuvo su origen en células B activadas (ABC) y el 31,9% (n=37) en células del centro germinal (GCB).



En cuanto al estudio de la expresión génica mediante inmunohistoquímica, 10 pacientes (8,2%) tuvieron una expresión aumentada únicamente de BCL2, 29 (23,8%) solo de BCL6, 46 (37,7%) tanto de BCL2 como de BCL6, 29 (23,8%) sobreexpresaron p53, de los cuales 6 expresaron también BCL2, 13 BCL6, y 6 tanto BCL2 como BCL6. Por último, solo un paciente (0,8%) presentó un linfoma doble expresor (sobreexpresión de c-MYC y BCL2).



El 13,1% (n=16) presentó infiltración de la médula ósea por el linfoma, y el 8,2% (n=10) afectación del sistema nervioso central. De los 98 pacientes a los que se les realizó el ecocardiograma, 6 (6,1%) presentaron una fracción de eyección deprimida (FE<55%).

Se encontraron alteraciones analíticas en 63 pacientes (51,6%), siendo la más frecuente la anemia (43 pacientes, 35,2%), seguida de la leucocitosis (23 pacientes, 18,8%). Otras alteraciones que se encontraron fueron: leucopenia en 4 pacientes (3,3%), trombopenia en 9 pacientes (7,4%), trombocitosis en 8 pacientes (6,6%). Las pruebas de función hepática estaban alteradas en 25 pacientes (20,5%) y las pruebas de función renal en 16 (13,1%). Con respecto a las serologías, 11 pacientes (9%) tenían marcadores de infección por VHB pasada, 1 paciente (0,8%) tenía VIH y 2 pacientes (1,6%) padecían tanto VIH como VHB.

El esquema de tratamiento más empleado como primera línea fue R-CHOP (80,3%, n=98), seguido de los esquemas R-miniCHOP (4,1%, n=5) y R-MegaCHOP (2,5%, n=3). Los esquemas R-CVP, R-ESHAP y BAM fueron administrados cada uno a 2 pacientes (1,6%). Los esquemas R-HyperCVAD, R-Bendamustina, R-COMP, BURKIMAB y la monoterapia con rituximab, fueron administrados cada uno a 1 paciente (0,8%). Un total de 5 pacientes (4,1%) no inició tratamiento específico.

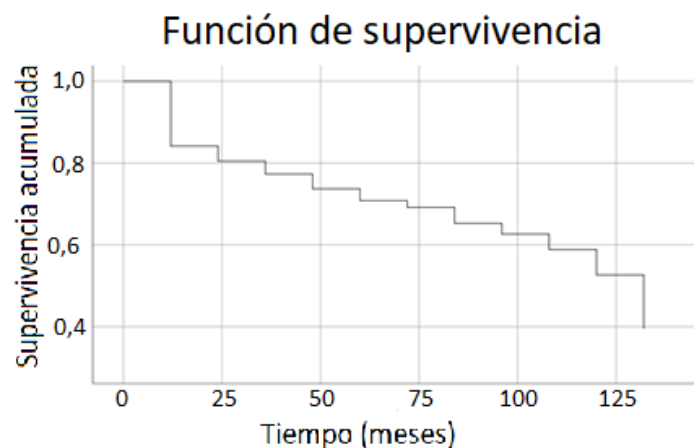
Tras el tratamiento de primera línea, 7 pacientes (6% de los pacientes tratados), fueron tratados con tratamiento de segunda línea por no lograr la respuesta completa. Los esquemas más empleados en estos pacientes fueron TASPE en 2 pacientes y R-ESHAP + TASPE en 2 pacientes, otros tratamientos fueron bendamustina y rituximab en 1 paciente, rituximab en monoterapia en 1 paciente y metotrexate en monoterapia en 1 paciente. El 71,4% (5 pacientes) alcanzaron la remisión completa, el paciente tratado con bendamustina y rituximab falleció antes de terminar el tratamiento, y en el paciente tratado con metotrexate en monoterapia se produjo progresión de la enfermedad y posteriormente también falleció. Uno de los pacientes tratado con TASPE tuvo una recaída tratada sin éxito y falleció. Cuatro pacientes (57,1%) siguen vivos actualmente.

En el conjunto de nuestros pacientes, la media de seguimiento se situó en 50,1 meses, siendo el mínimo 1 mes y el máximo 130 meses, con una desviación de 37,9. La mediana fue de 40 meses. Durante este tiempo, 15 pacientes (12,3%) presentaron recaída de la enfermedad, y se registraron 38 éxitos (31,1%) con una media de seguimiento hasta el fallecimiento de 29,82 meses (mínimo 1 mes, máximo 120 meses).

La media de seguimiento hasta la primera recaída fue de 26,6 meses, siendo el mínimo 6 meses y el máximo 87. La mediana fue de 18 meses. El tratamiento de las recaídas se realizó con:

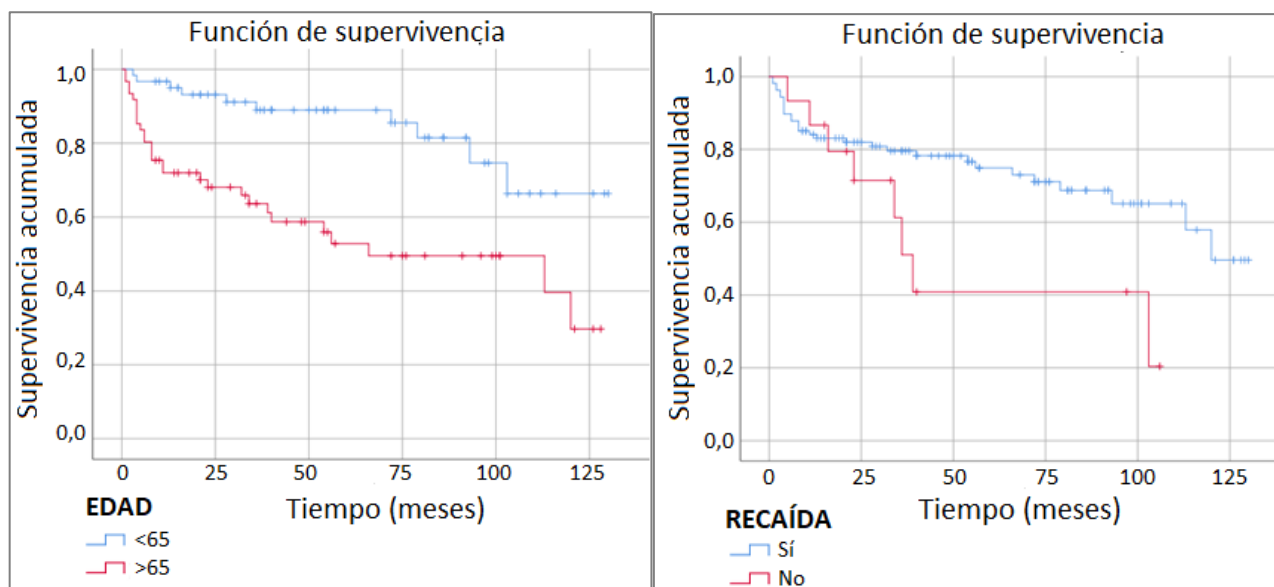
- 6 pacientes (40%) fueron tratados con R-ESHAP + TASPE. Dos pacientes (33,3%) presentaron una nueva recaída y fueron tratados con el esquema BURKIMAB. Uno presentó progresión de la enfermedad cambiando el tratamiento a gemcitabina pero no se obtuvo respuesta favorable y falleció, el otro paciente consiguió respuesta completa pero presentó una nueva recaída, fue tratado con esquema R-GD sin obtener respuesta favorable y falleció. 4 pacientes siguen vivos actualmente (66,7%).
- 4 pacientes (26,8%) fueron tratados con R-ESHAP. Un paciente (25%) no logró la respuesta completa por lo que se le cambió el tratamiento a lenalidomida y rituximab falleciendo antes de terminar el tratamiento. Dos pacientes (50%) presentaron una nueva recaída, uno de ellos fue tratado con R-GEMOX + TASPE sin obtener respuesta favorable, cambiando el tratamiento a bortezomib, rituximab y dexametasona, pero finalmente fallece; el otro paciente fue tratado con esquema CODOX, pero tampoco consigue una respuesta favorable y fallece. Un paciente (25%) sigue vivo actualmente.
- 2 pacientes (13,3%) fueron tratados con R-Bendamustina, uno falleció y el otro sigue vivo actualmente.
- 2 pacientes (13,3%) fueron tratados con R-GEMOX, uno alcanzó la remisión completa y sigue vivo en la actualidad, el otro no logro una respuesta favorable por lo que se cambió el tratamiento a R-Bendamustina y finalmente falleció.
- 1 paciente (6,7%) fue tratado con esquema BAM, presentó una nueva recaída tratada con esquema PEP-C sin lograr una respuesta favorable y falleció.

La supervivencia global (SG) a 1, 3 y 5 años fue del 84%, 77% y 71% respectivamente.



La SG en los pacientes <65 años, fue del 97% al año y del 89% a los 5 años, mientras que la SG de los pacientes >65 años, fue del 72% al año y del 53% a los 5 años ( $p<0,05$ ).

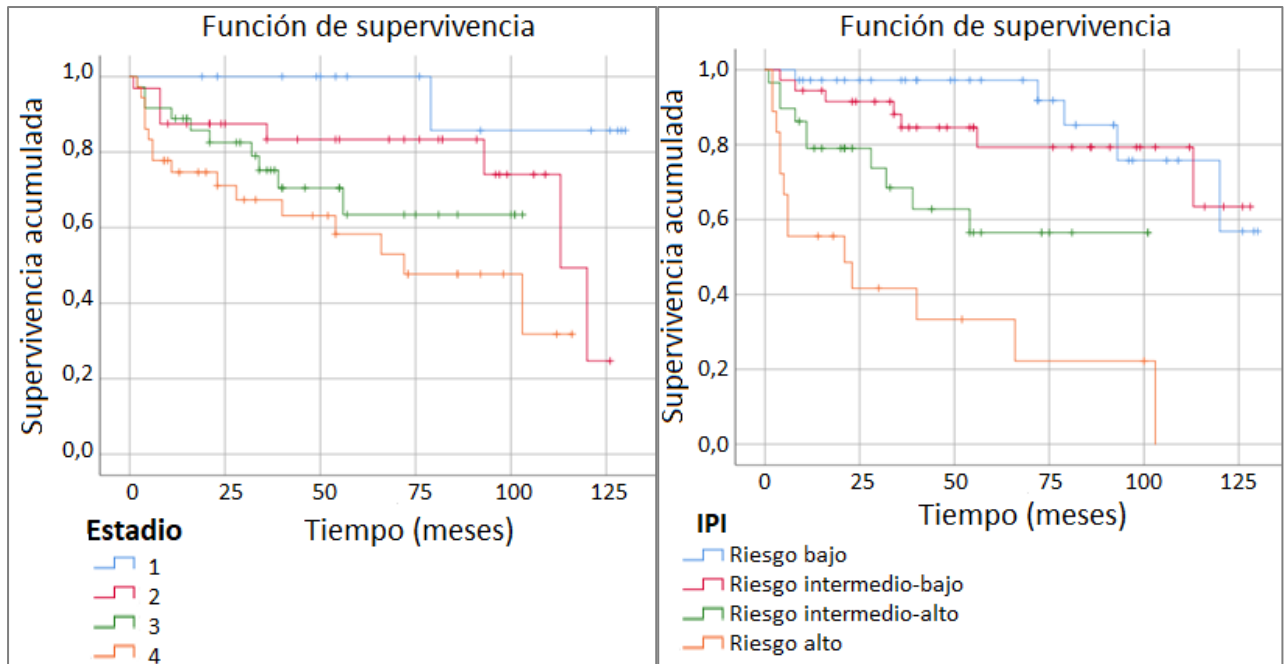
La SG a 5 años en pacientes que no han sufrido recaída es del 75%, mientras que en los pacientes que han tenido una o más recaídas es del 39% ( $p<0,05$ ).



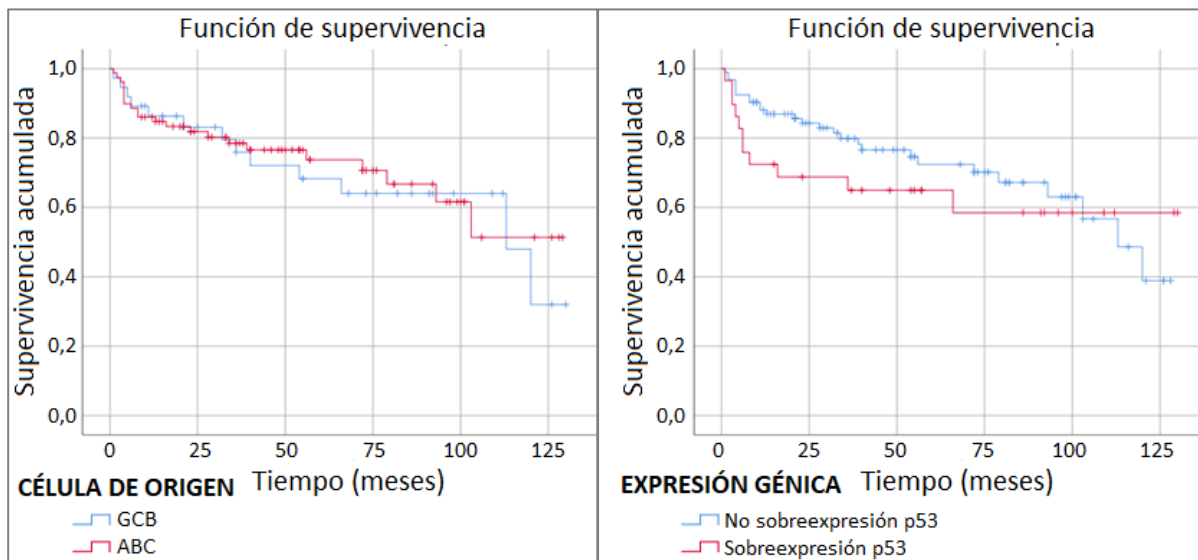
Por estadios, los pacientes con estadio Ann Arbor I presentan una SG a los 5 años del 100%, aquellos con estadio II presentan una SG al año del 94% y a los 5 años del 80%, en los pacientes con estadio III y estadio IV la SG al año es del 89% y del 74% y a los 5 años del 64% y del 58% respectivamente ( $p<0,05$ ).

Si tenemos en cuenta el IPI, los pacientes con riesgo bajo tienen una SG a los 5 años del 97%, pacientes con riesgo intermedio-bajo tienen un SG al año del 94% y a los 5 años del 80%, pacientes con riesgo intermedio-alto y con riesgo alto tienen una SG al año del 79% y 56% y a los 5 años del 55% y del 35% respectivamente ( $p<0,05$ ).





No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia según la célula de origen del linfoma ( $p=0,727$ ), ni según la sobreexpresión de p53 ( $p=0,421$ ).



## 5. DISCUSIÓN

Tal y como aparece en la literatura, la incidencia fue ligeramente superior en hombres que en mujeres, con una proporción 1,3:1. La edad media al diagnóstico también concuerda con los datos publicados, situándose por encima de los 60 años (63,2 años), y observándose un aumento de la incidencia con la edad.

Con respecto al estadio, hubo un aumento en el porcentaje de pacientes diagnosticados en estadio III-IV, siendo en nuestro caso del 59% frente al 50% en la bibliografía. También se aprecia un aumento de síntomas B en nuestros pacientes (44,3% frente a 33,3%).

El porcentaje de pacientes que presentaron infiltración de la médula ósea (13,1%) se encuentra dentro de lo esperado (10-20%).

Atendiendo a la célula de origen, hubo un claro predominio del subtipo ABC (68,1%) frente al GCB (31,9%), siendo dicho subtipo considerado de peor pronóstico. El porcentaje de pacientes que presentaron sobreexpresión de p53 fue del 23,8% situándose dentro de los valores encontrados en otras series (20-50%).

Siguiendo las recomendaciones publicadas, el esquema de tratamiento más empleado en primera línea fue R-CHOP (80,3%). En los pacientes que no alcanzaron respuesta completa con R-CHOP, se empleó como segunda línea con la misma frecuencia TASPE o R-ESHAP + TASPE. En los pacientes que presentaron recaída, el tratamiento más administrado fue R-ESHAP + TASPE.

La supervivencia global a 5 años fue un 7% superior que la publicada por el National Cancer Institute, situándose en un 71% en nuestro estudio frente al 63,8% aportada por el programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) de dicha institución. De igual modo, la supervivencia global a 5 años por estadio fue un 11% superior para los estadios I y II (83% contra 72%), y ligeramente superior para el estadio IV (58% contra 52,7%). Según lo esperado, la supervivencia global fue menor en los pacientes mayores de 65 años que en los menores, y en aquellos pacientes que presentaron al menos una recaída.

Si tenemos en cuenta la supervivencia según el IPI, los pacientes de nuestro estudio clasificados como de riesgo bajo, intermedio-bajo e intermedio-alto, tuvieron una supervivencia global a los 3 años entre un 3% y un 7% superiores a las publicadas en otros estudios<sup>(15)</sup>, mientras que, en los pacientes con riesgo alto, fue un 16% menor.

En nuestro caso, no se encontraron diferencias de supervivencia según la célula de origen del linfoma, lo que puede ser debido a la falta de correlación del algoritmo de Hans utilizado para clasificar a los pacientes, con el análisis de la expresión génica. Tampoco se pudo demostrar el impacto negativo en la supervivencia de la sobreexpresión de p53 que señalan algunos estudios<sup>(17)</sup>.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo en el que se obtuvo la información a partir de las historias clínicas de los pacientes, la principal limitación es la pérdida de

información que no está recogida en dichas historias, puesto que el seguimiento se pudo completar en todos los pacientes, excepto tres.

## **6. CONCLUSIONES**

El linfoma difuso de células grandes B es el linfoma no Hodgkin más frecuente, siendo más prevalente en hombres y aumentando su incidencia con la edad.

En nuestro estudio, se observó un ligero aumento en los pacientes diagnosticados en estadios más avanzados, por lo que se debería mejorar el diagnóstico precoz, ya que los estadios Ann Arbor III y IV se relacionan con peor pronóstico.

La administración de los esquemas de quimioterapia recomendados, siendo el más empleado R-CHOP, consigue una supervivencia global superior a la recogida en la bibliografía. Este aumento de supervivencia fue mayor en los estadios precoces y en los linfomas clasificados como de menor riesgo. Sin embargo, los pacientes con linfomas de riesgo alto presentan una supervivencia menor a la publicada en la literatura, pudiendo ser interesante estudiar las causas de este hecho.

Se encontró que la supervivencia estuvo influida por la edad, el estadio, el índice pronóstico internacional y la presencia de recaída. Siendo la presencia de recaída y presentar un linfoma de alto riesgo, los factores que predisponen a una menor supervivencia global, situándose por debajo del 40% a los 5 años.

En este estudio no se pudo demostrar el efecto sobre la supervivencia de la célula de origen o la expresión génica, pese a estar documentado en la literatura.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. The Lancet 2012;380(9844):848-857.
2. Moraleda Jiménez JM. Pregrado de hematología. Madrid: Luzán 5; 2017.
3. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. BMJ. 2018;k3204.
4. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2013;87(2):146-171.

5. Linfomas no Hodgkin - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?showall=1>
6. Linfoma no Hodgkin [Internet]. Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. [citado 1 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://www.fcarreras.org/es/linfomanohodgkin\\_1200983](https://www.fcarreras.org/es/linfomanohodgkin_1200983)
7. Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG) [Internet]. [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.geth.es/pacientes/hemopatias/linfoma-b-difuso-celula-grande>
8. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Practice Essentials, Background, Pathophysiology. [Internet]. 28 de agosto de 2020 [citado 2 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/202969-overview#a5>
9. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila)* 2018;50(1):74-87.
10. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology* 2019;94(5):604-616.
11. ECOG Performance Status [Internet]. ECOG-ACRIN. [citado 23 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
12. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26:v116-v125.
13. What is the Ann Arbor staging system for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)? [Internet]. [citado 22 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medscape.com/answers/202969-188154/what-is-the-ann-arbor-staging-system-for-diffuse-large-b-cell-lymphoma-dlbcl>
14. AEAL - Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. 4. ¿Cómo se determina el pronóstico en el paciente con LBDCG? | AEAL [Internet]. [citado 4 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.aeal.es/linfoma-b-difuso-de-celulas-grandes-espana/4-como-se-determina-el-pronostico-en-el-paciente-con-lbdcg/>
15. 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 R-CHOP. *Blood* 2007;109(5):1857-1861.
16. Jamil MO, Mehta A. Diffuse Large B-cell lymphoma: Prognostic markers and their impact on therapy. *Expert Review of Hematology* 2016;9(5):471-477.
  17. Xie Y, Bulbul MA, Ji L et al. p53 Expression Is a Strong Marker of Inferior Survival in De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma and May Have Enhanced Negative Effect With MYC Coexpression. *American Journal of Clinical Pathology* 2014;141(4):593-604.
  18. Chan A, Dogan A. Prognostic and Predictive Biomarkers in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Surgical Pathology Clinics* 2019;12(3):699-707.
  19. Albarrán B, Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. *Guía de linfomas: 2020*. 2020.
  20. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2018;31(3):209-216.
  21. B-Cell Lymphoma Guidelines: Staging, Risk Stratification, Follicular Lymphoma [Internet]. [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/202677-guidelines#g8>
  22. Diffuse Large B-Cell Lymphoma — Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>

# FACTORES PRONÓSTICOS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN EL HURH ENTRE 2010-2019



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Autor: Esther Marina García Munguía

Tutor: Luis Javier García Frade

Servicio de hematología HURH

Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA

## INTRODUCCIÓN

El LDCGB es el LNH más frecuente. Su incidencia aumenta con la edad y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres. Se presenta como una adenopatía o masa extranodal asintomática de crecimiento rápido, que debe ser biopsiada para realizar el estudio histológico necesario para el diagnóstico. Entre los factores pronósticos que afectan a la supervivencia destacan: el estadio Ann Arbor, el índice pronóstico internacional (IPI), la célula de origen del linfoma o las alteraciones en la expresión génica. El tratamiento depende de la edad del paciente y del IPI, siendo el esquema más empleado R-CHOP.

## OBJETIVOS

- Evaluar la supervivencia global.
- Analizar la supervivencia por edad, estadio, IPI, célula de origen, expresión génica y la presencia o no de recaída.
- Conocer las características de la muestra respecto a sexo, edad, estadio, IPI, síntomas B y masa bulky, célula de origen, afectación médula ósea y SNC, y alteraciones analíticas.
- Señalar los esquemas más utilizados en el tratamiento.
- Saber el porcentaje de pacientes que presenta una recaída y su tratamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

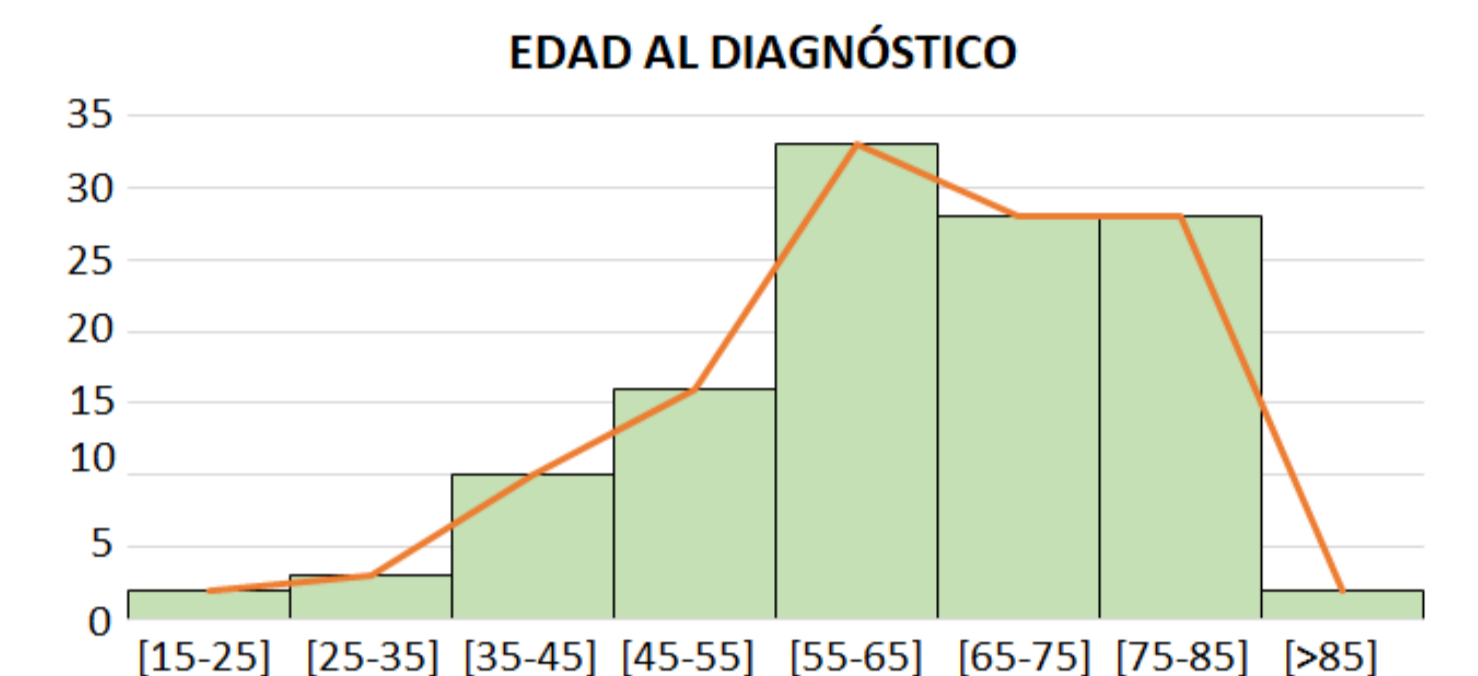
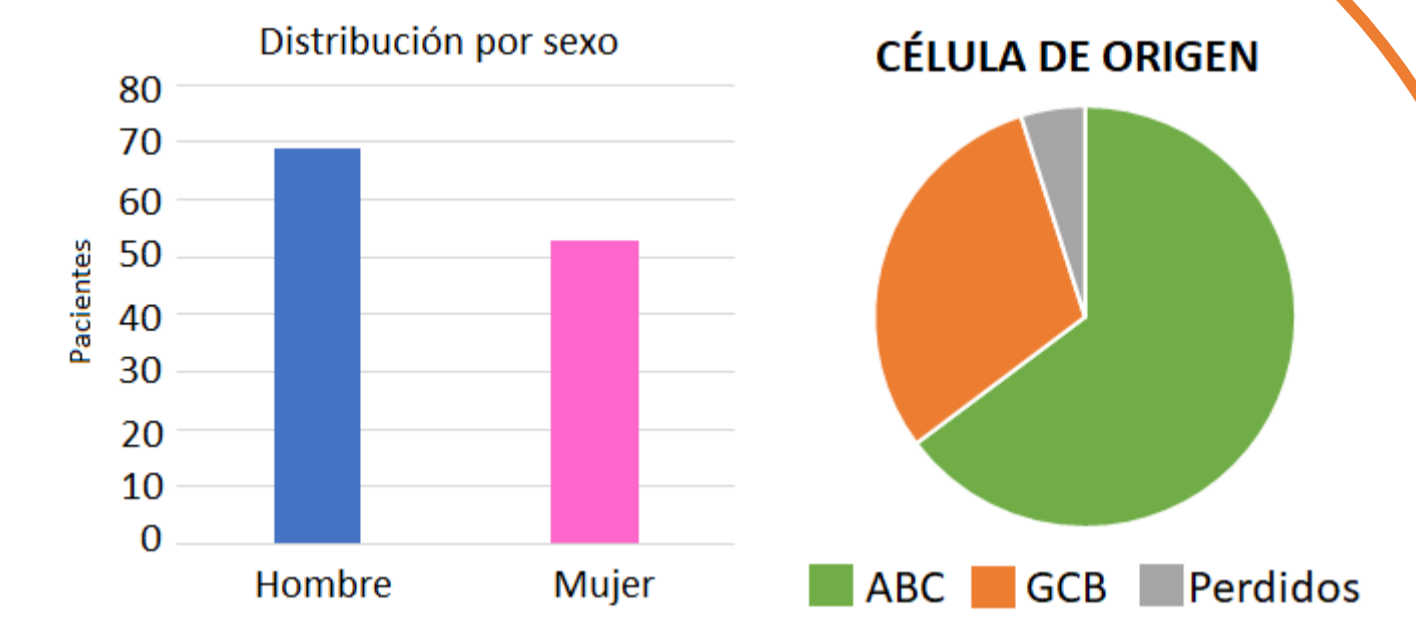
- Estudio retrospectivo.
- Se obtuvieron 122 pacientes a partir de los registros de biopsias de médula ósea.
- Información recogida: sexo, edad, valores analíticos, serologías de VIH y VHB, presencia de síntomas B y masa bulky, alteraciones de la expresión génica, fecha de diagnóstico, ECOG, afectación de la médula ósea y SNC, tratamientos administrados, recaída, éxitus y fecha de final de seguimiento o del éxitus.

## CONCLUSIONES

- El LDCGB es más prevalente en hombres y aumenta su incidencia con la edad.
- Existe un aumento de pacientes diagnosticados en estadios avanzados.
- La administración de los tratamientos recomendados, consigue una SG superior a la recogida en la bibliografía.
- Los pacientes con linfomas con IPI 4-5 presentan una SG inferior a la publicada en la literatura.
- La supervivencia está influida por la edad, el estadio, el índice pronóstico internacional y la presencia de recaída.
- No se pudo demostrar el efecto sobre la supervivencia de la célula de origen o la expresión génica.

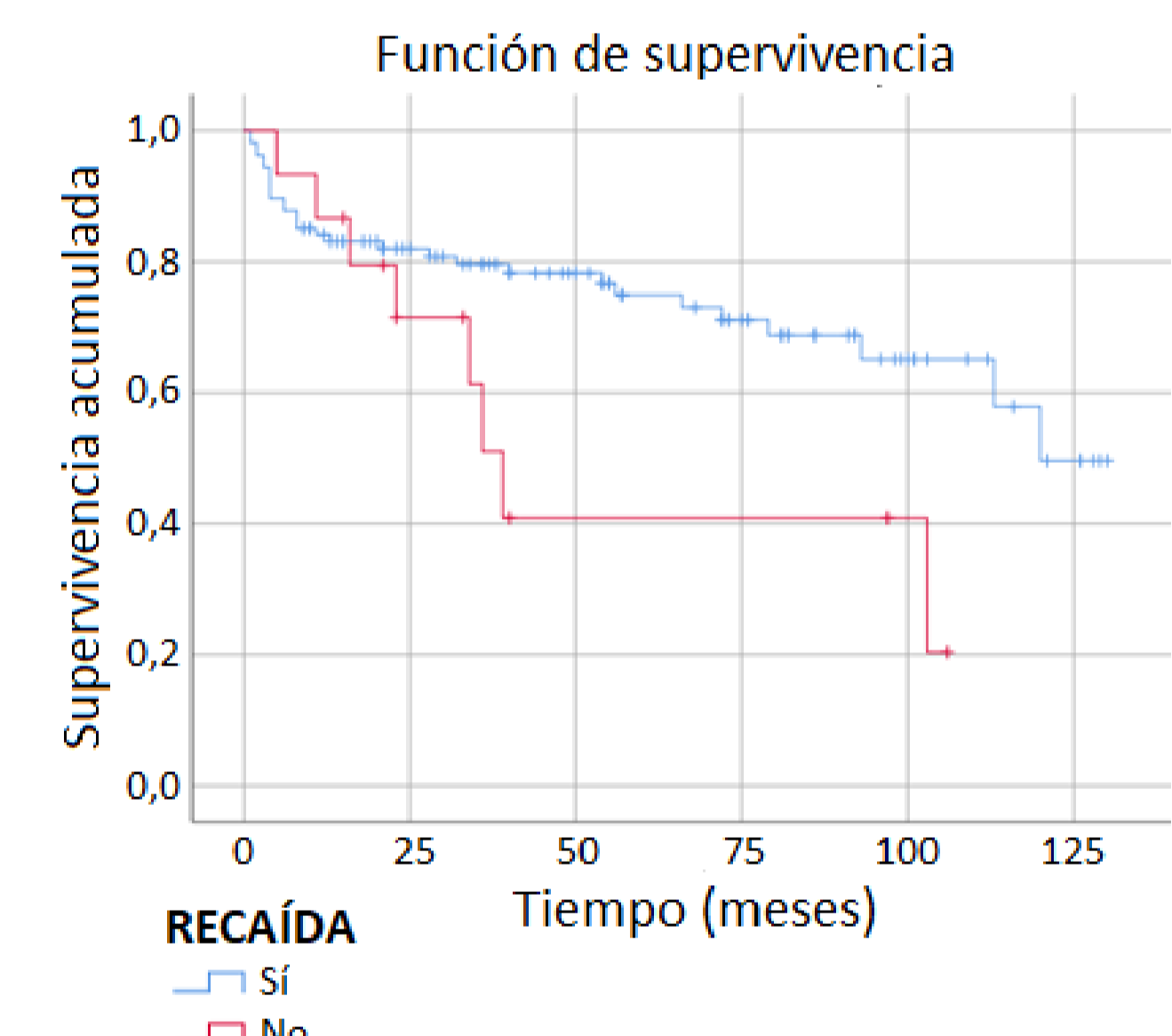
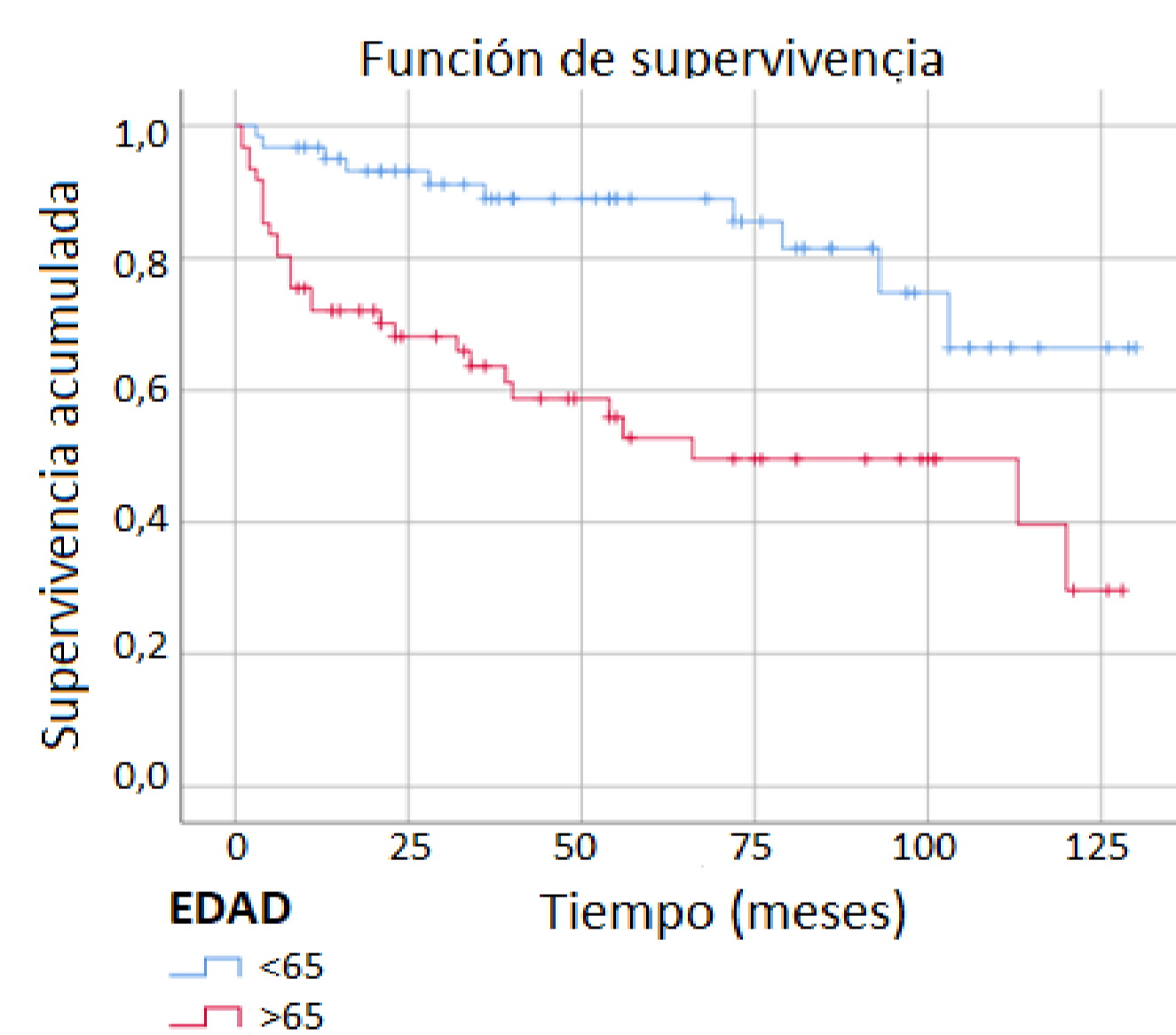
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- Un 56,6% fueron hombres (n=69) y un 43,4% mujeres (n=53).
- La Incidencia aumenta con la edad. Edad media 63,2 años.
- El 59% de los pacientes (n=72) presentan un estadio Ann Arbor III o IV. Superior a los datos publicados.
- El 59% de los pacientes (n=72) se clasifican como de bajo riesgo o riesgo intermedio-bajo según el IPI.
- Un 44,3% presentan síntomas B y un 18,9% masa bulky.
- Célula de origen: 68,1% ABC, 31,9% GCB.
- Un 23,8% (n=29) sobreexpresan p53.
- 13,1% infiltración de la médula ósea, y 8,2% afectación del SNC



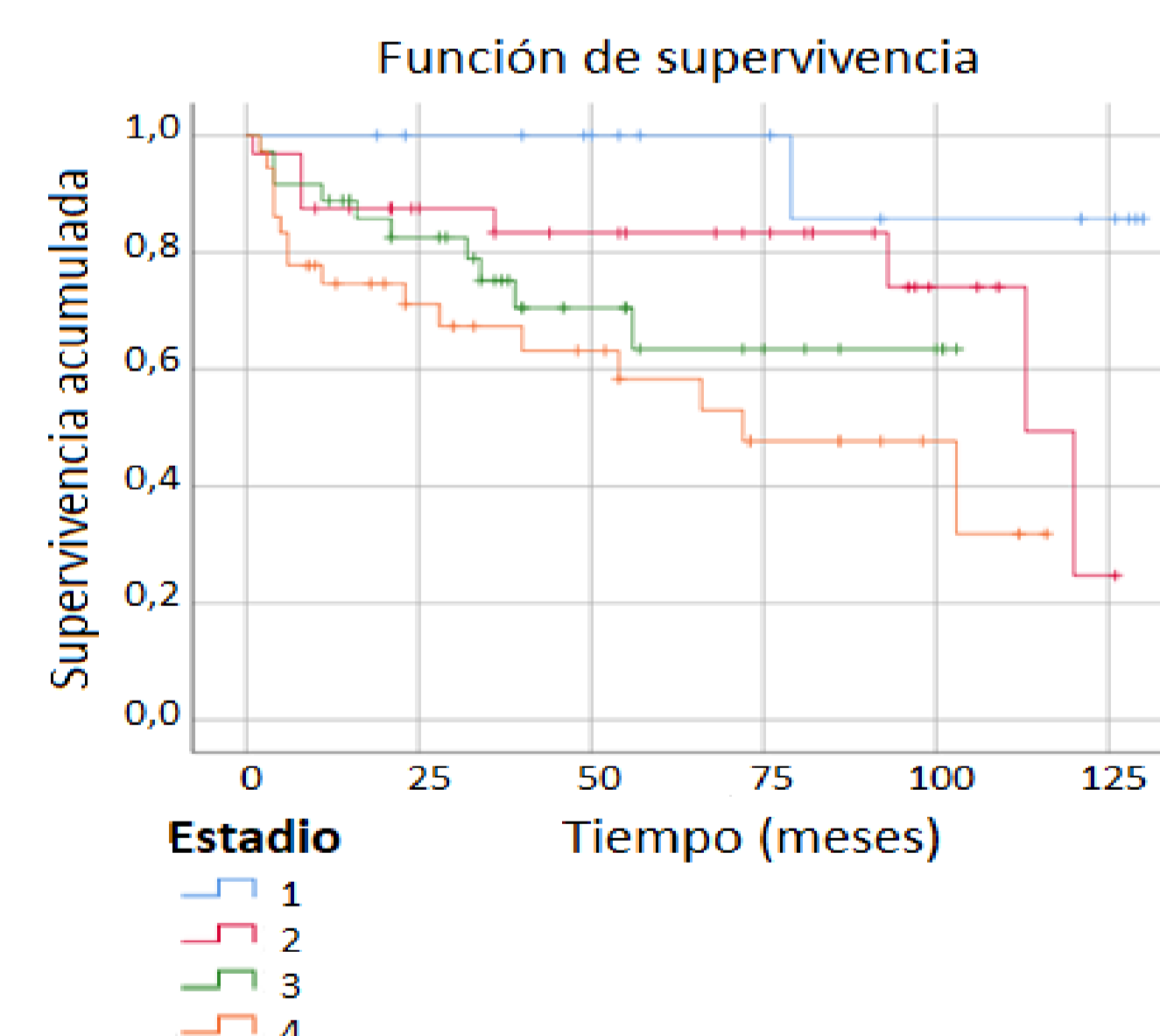
- El esquema de tratamiento más empleado como primera línea fue R-CHOP (80,3%, n=98).
- 15 pacientes (12,3%) presentaron recaída. El tratamiento más empleado fue R-ESHAP + TASPE.
- Se registraron 38 éxitus (31,2%).

- La supervivencia global (SG) a 1, 3 y 5 años fue del 84%, 77% y 71%.
- SG en <65 años: 97% al año, 89% a los 5 años.
- SG en >65 años: 72% al año, 53% a los 5 años.

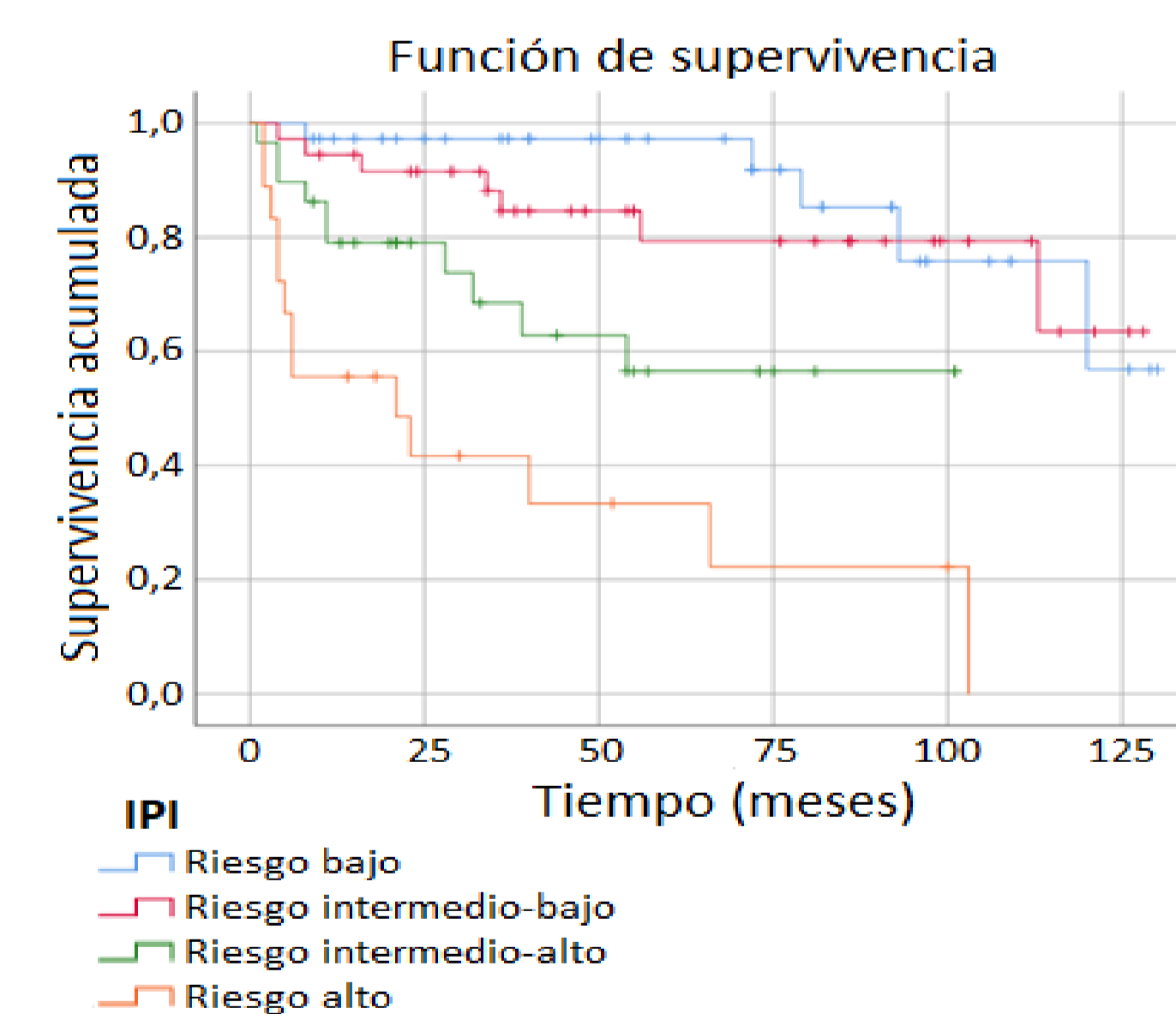


- SG no recaída: 75% a los 5 años.
- SG sí recaída: 39% a los 5 años.

- SG estadio I: 100% a los 5 años.
- SG estadio II: 94% al año, 80% a los 5 años.
- SG estadio III: 89% al año, 64% a los 5 años.
- SG estadio IV: 74% al año, 58% a los 5 años.



- SG riesgo bajo (IPI 0-1): 97% a los 5 años.
- SG riesgo intermedio-bajo (IPI 2): 80% a los 5 años.
- SG riesgo intermedio-alto (IPI 3): 55% a los 5 años.
- SG riesgo alto (IPI 4-5): 35% a los 5 años.



- No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia según la célula de origen del linfoma, ni según la sobreexpresión de p53.

