

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**“LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B: RESPUESTA A
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE 2° LÍNEA. UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA (HEMATOLOGÍA)

PRESENTA:

MARIANELA SIÑANI CÁRDENAS

TUTORA DE TESIS:

DRA. SILVIA RIVAS VERA

MÉXICO D.F, NOVIEMBRE 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESISTA:

Dra. Marianela Siñani Cárdenas

Médico Residente de Tercer Año

Subespecialidad de Hematología

Instituto Nacional de Cancerología

ASESORA DE TESIS:

Dra. Silvia Rivas Vera

Médico Adscrito del Departamento de Hematología

Instituto Nacional de Cancerología

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su apoyo en todo aspecto para que pueda alcanzar este objetivo.

A mis maestros de Hematología por su disposición y ayuda brindadas.

A mis compañeros y amigos residentes de quienes y con quienes aprendí muchas cosas.

A todo el servicio de Hematología entre enfermeras, administradores y por supuesto, pacientes; y a todos quienes con tanta paciencia nos ayudaron en este camino.

INDICE

	Página
RESUMEN.....	05
I. INTRODUCCIÓN.....	07
II. MARCO TEÓRICO.....	08
III. JUSTIFICACIÓN.....	23
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
V. OBJETIVOS.....	25
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
VII. RESULTADOS.....	29
VIII. DISCUSIÓN.....	37
IX. CONCLUSIONES.....	40
X. BIBLIOGRAFÍA.....	42

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo de Linfoma No Hodgkin (LNH) más común y es potencialmente curable. Los esquemas quimioterapéuticos basados en antracíclicos (70s) han logrado largas supervivencias libres de enfermedad (SLE) hasta en un 40% a 45% de los casos. Posteriormente se introduce Rituximab al esquema lográndose aún mejores resultados, con remisiones completas de 75% a 80% y supervivencias libres de progresión (SLP) a 3 - 5 años, de 50% a 60%, además de supervivencias globales (SG) a 2 años hasta 78%. Desafortunadamente, cerca de la mitad de los pacientes con este diagnóstico tendrán persistencia de la enfermedad tras recibir el tratamiento estándar o recaída después de alcanzar la remisión completa. En ellos, se ha demostrado que el mayor potencial curativo lo tiene el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo, su eficacia se restringe a pacientes con sensibilidad y respuesta a una 2° línea de quimioterapia. Por lo tanto, la efectividad de un 2° régimen es de fundamental importancia. La situación económica de gran parte de la población del país, hace que muchos pacientes que requieren una 2° línea de quimioterapia no puedan acceder a esquemas que contengan Rituximab y posteriormente trasplante de células progenitoras, en caso de obtenerse respuesta; por lo tanto se hace mayor énfasis en lograr los mejores resultados con la mayor supervivencia libre de enfermedad con un esquema de 2° línea.

OBJETIVOS. Determinar cuántos pacientes presentaron refractariedad/ progresión, recaída o respuesta parcial tras esquema quimioterápico de primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2006 y 2010; cuántos pacientes recibieron quimioterapia de 2° línea, identificar los esquemas de 2ª línea utilizados para el tratamiento de este tipo de linfomas en recaída o refractarios en los pacientes elegibles para el estudio, determinar las respuestas a los esquemas de quimioterapia de segunda línea de tratamiento, determinar la duración de la respuesta al esquema de 2° línea en estos pacientes, identificar los factores predictores de respuesta a 2° línea de QT (esquema de QT de 1° línea, respuesta a Qt inicial, duración de dicha respuesta, exposición previa a Rituximab, IPI inicial, masa voluminosa, LDCGB centro germinal, LDCGB no centrogerminal, subtipo de LDCGB y a la recaída: ECOG a la recaída, DHL a la recaída, sitios EN a la recaída.

MATERIAL Y MÉTODOS. El presente es un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal. Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados de Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes B durante en el lapso de tiempo comprendido entre los años 2006 a 2010, que recibieron segunda línea de tratamiento quimioterápico por recaída o refractariedad que cumplieran con los Criterios de Inclusión.

RESULTADOS. Se identificó un total de 516 pacientes con Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2006 a 2010. Ciento cincuenta (150) pacientes presentaron recaída, refractariedad/ progresión o respuesta parcial a esquema de 1° línea de QT. Casi la mitad (77 pacientes) recibió quimioterapia de 2° línea. De estos, sólo 37 pacientes (7.2%) fueron evaluables para el presente estudio. La mediana de edad en este grupo fue de 53 años. Se identificó predominio del género masculino. Más del 80% tuvo estadios clínicos avanzados al momento del diagnóstico. No se obtuvieron datos clínicos completos a la recaída o progresión debido a que no fueron consignados en los expedientes. La sospecha de recaída/progresión se documentó con biopsia sólo en 5/25 pacientes que presentaron este evento. Durante el período del estudio, se utilizaron 5 regímenes de 2° línea: DEP, ICE, R-ESHAP, ESHAP, R ICE. En forma general, e independientemente del esquema utilizado, 36% de los pacientes obtuvo algún tipo de respuesta. Con base en estos resultados, podría sugerirse que el mejor esquema de 2ª línea podría ser R-ICE, sin embargo, solo un paciente lo recibió. Con DEP casi una cuarta parte de los pacientes logró obtener RC, sin embargo más de la mitad (56%) fue refractario o progresó. Sólo 3/8 pacientes que lograron RC con esquema de 2° línea, fueron sometidos a trasplante autólogo. Los 3 pacientes continúan vivos sin enfermedad. Al cierre del estudio, sólo 7/37 pacientes se encuentra vivos y sin actividad a junio 2012, y 1 más continúa vivo pero con actividad tumoral. Desafortunadamente se desconoce la respuesta y evolución de la mitad de los pacientes. Las únicas variables que resultaron significativas para la respuesta al 2° esquema de quimioterapia fueron: respuesta a 1° línea de quimioterapia, masa voluminosa al diagnóstico inicial, RT de consolidación.

CONCLUSIONES. Más de la mitad de los pacientes del estudio no respondió al esquema de rescate, con sólo un 36% de respuestas globales y un 22% de RC. Esta información confirma que los pacientes con LNH DCGB en recaída o refractario, que no responden a 2° línea de QT, tienen un pronóstico sombrío. Es probable que muchos de estos aspectos puedan corregirse con la introducción de esta patología en el Seguro Popular, lo cual permitirá una mayor inclusión de pacientes y seguimientos a largo plazo. Al momento, dados los prometedores resultados con rituximab en esquemas de 2° línea y su adición a los esquemas de rescate de nuestros pacientes con LDCGB en recaída, harán necesarios futuros estudios para valorar el desenlace de los mismos y de igual forma revalorar la utilidad del trasplante en la era del rituximab, Para los pacientes no candidatos a trasplante, en general, la opción es terapia paliativa. La elección del tratamiento óptimo en este escenario, está basada en minimizar la toxicidad. Con los avances y desarrollo de opciones terapéuticas con nuevos agentes, se debe estimular a los pacientes para participar en ensayos clínicos siempre que sea posible, con el objetivo de lograr mejores resultado en el contexto de recaída/ refractariedad en LDCGB.

LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B: RESPUESTA A TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE 2° LÍNEA. UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

I. INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo de Linfoma No Hodgkin (LNH) más común y es potencialmente curable. Los esquemas quimioterapéuticos basados en antracíclicos llegaron a ser el tratamiento estándar desde la década de los 70, habiéndose logrado largas supervivencias libres de enfermedad (SLE) hasta en un 40% a 45% de los casos con dicho manejo. Posteriormente se introduce Rituximab al esquema establecido logrando aún mejores resultados, con remisiones completas de 75% a 80% y supervivencias libres de progresión (SLP) a 3 - 5 años, de 50% a 60%, además de supervivencias globales (SG) a 2 años hasta 78%.

Desafortunadamente, a pesar de los avances cerca de la mitad de los pacientes con este diagnóstico tendrán persistencia de la enfermedad tras recibir el tratamiento estándar o recaída después de alcanzar la remisión completa. En estos pacientes, se ha demostrado que el mayor potencial curativo lo tiene el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo, su eficacia se restringe a pacientes con sensibilidad y respuesta a una 2° línea de quimioterapia. Por lo tanto, la efectividad de un segundo régimen es de fundamental importancia. Se ha visto que hasta un 60% de este grupo de pacientes, no responden a la quimioterapia de segunda línea y por lo tanto no pueden beneficiarse del trasplante.

La situación económica de gran parte de la población del país, hace que muchos pacientes que requieren una 2° línea de quimioterapia no puedan acceder a esquemas que contengan Rituximab y posteriormente trasplante de células progenitoras, en caso de obtenerse respuesta; por lo tanto se hace mayor énfasis en lograr los mejores resultados con la mayor supervivencia libre de enfermedad con un esquema de 2° línea.

II. MARCO TEÓRICO

El LDCGB es el tipo de linfoma agresivo más prevalente y representa aproximadamente el 30% de los Linfomas No Hodgkin diagnosticados en adultos ¹.

La mediana de edad al diagnóstico de LDCGB es 64 años y puede ocurrir *de novo* o a partir de la transformación de un LNH indolente.

Aunque clasificado morfológica y fenotípicamente como una entidad única con múltiples subclasificaciones en la clasificación de la OMS, por muchos años hematólogos y oncólogos han reconocido que LDCGB es clínicamente heterogéneo en virtud de las variables respuestas a regímenes quimioterápicos estándar. Esta situación ha sido confirmada por los perfiles genómicos por microarreglos del DNAC ^(2,3).

La meta terapéutica en el LDCGB es la cura con la 1° línea de tratamiento. Sin embargo, los logros no han sido satisfactorios durante muchos años, no hubieron significativos avances desde la década de los años 70s cuando el esquema CHOP demostró ser la mejor opción terapéutica disponible ⁽⁴⁾.

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) fue elaborado para predecir respuestas en el LDCGB con el objetivo de individualizar el tratamiento de acuerdo al pronóstico. Usando el IPI, los pacientes son asignados a uno de 4 grupos de riesgo, basados en 5 características: edad, estadio tumoral, nivel sérico de deshidrogenasa láctica, desempeño funcional y número de sitios extranodales comprometidos ⁽⁵⁾. Desafortunadamente, se han observado considerables variaciones en el pronóstico de pacientes dentro de 1 categoría específica de riesgo. Los factores que determinan estas diferencias aún no están completamente explicadas ⁽⁶⁾.

La descripción del IPI para el LDCGB en el año 1993 permitió la comparación de resultados publicados y diseños prospectivos de estudios que incluían pacientes con características similares.

La edad, uno de los 5 parámetros del índice, es también un importante determinante en la elección del tratamiento ya que pacientes más ancianos pueden tener condiciones mórbidas. En esta base, el IPI justado a la edad (IPI aa), que está basado en el EC, niveles de DHL, y desempeño físico, también fue validado por consorcios internacionales. Pacientes con un IPI aa con puntuación de 0 tienen enfermedad localizada, favorable; aquellos con puntuación de IPI aa 1 son un grupo con pronóstico intermedio; y aquellos con IPI aa de 2 ó 3 tienen el peor pronóstico. De notar, el inmunofenotipo no fue considerado en el diseño del IPI, pero los linfomas T, los cuales han sido asociados con un pobre desenlace en todos los análisis prospectivos y retrospectivos, comprenden sólo un pequeño grupo de LDCGB agresivo ⁽⁷⁾.

Como se mencionó previamente, la heterogeneidad en las respuestas al tratamiento dentro de los distintos subtipos de LDCGB, llevó a varios estudios de investigación, mediante métodos moleculares, para caracterizar a los LDCGB y relacionarlos con determinada expresión genética que determine la respuesta clínica ^(8, 9).

En un intento de capturar la significancia pronóstica de un pequeño grupo de genes, Lossos *et al.* Construyeron un modelo predictivo basado en 6 genes que se correlacionan con una supervivencia global (SG) prolongada (*LMO2, BCL6, FN1*) o reducida (*BCL2, CCND2, SCYA3*) independientemente del IPI ⁽¹⁰⁾. Los actuales modelos pronósticos son limitados por el hecho de que muchos estudios se realizaron en muestras de pacientes obtenidas antes del uso extendido del Rituximab y los factores pronósticos pueden ser modificados con la terapia.

Por ejemplo, la combinación de Rituximab con esquemas como CHOP (R-CHOP) o con las dosis ajustadas de EPOCH (etopósido, doxorubicina, vincristina, prednisolona and ciclofosfamida: R-EPOCH) supera los efectos pronósticos adversos de la expresión de BCL 2 o la falta de expresión de BCL 6 ^(11, 12). Los parámetros usados en este contexto, por lo tanto, necesitan alguna redefinición y posteriores trabajos en ellos, que reflejen el rol central de Rituximab en los paradigmas terapéuticos actuales. Con este objetivo, Farinha *et al.* han determinado que la sobreexpresión de p53 permanece como indicador independiente de supervivencia inferior cuando los pacientes con tratados con R-CHOP ⁽¹³⁾.

En este rumbo, Sehn *et al.* ha publicado recientemente una revisión del IPI para LDCGB que refleja mejor el pronóstico en la era de R-CHOP ⁽¹⁴⁾.

FACTORES DE RIESGO INMUNOHISTOQUÍMICOS (IHQ)

CD5 es normalmente expresado en células T, pero es anormalmente expresado en 5 – 10% de los LDCGB, y estos pacientes comúnmente se presentan con características de alto riesgo incluyendo estadio clínico avanzado, DHL elevada y compromiso extranodal. La positividad de CD5 en análisis multivariable tuvo importancia pronóstica independiente y fue aditiva a la del IPI en la era del Rituximab ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

El Consorcio de Biomarcadores en Linfoma de Lunenburg evaluó el valor pronóstico de los marcadores de IHQ en grandes series de pacientes con LDCGB y se expandió en la observación de CD5. Usando microarreglos en tejidos de 1514 pacientes en 12 ensayos clínicos prospectivos, se realizó IHQ para BCL2, BCL6, CD5, CD10, MUM1, Ki67 y HLA-DR. Un modelo pronóstico para pacientes tratados en la era de Rituximab identificó 4 grupos de riesgo utilizando BCL2, Ki67 y el IPI con discriminación mejorada de los pacientes de bajo riesgo.

El grupo más favorable incluyó pacientes con un IPI bajo y BCL2_75% con SG a 4 años, del 94%.

El grupo 2 (81% SG a 4 años) incluyó a pacientes con IPI bajo con BCL2 mayor 75% y pacientes con IPI intermedio alto /bajo con Ki67 + en 75% de las células. El grupo 3 (62% SG a 4 años) incluyó pacientes con IPI intermedio alto/bajo con Ki67% mayor a 75%, grupo 4 incluyó pacientes con IPI alto (SG 45% a 4 años) ⁽¹⁸⁾.

Interesante y nuevamente, el IPI fue crítico en la toma de decisiones, y aún fue la parte más importante del modelo pronóstico.

PERFIL DE EXPRESIÓN GENÉTICA (PEG)

El perfil molecular ha permitido identificar grupos de LDCGB basados en similitudes biológicas a estadios normales del desarrollo de la célula B, dividiendo al LDCGB en tumores del centro germinal (CG), tumores de células B activadas (CBA) y linfoma primario mediastinal de células grandes B (PMBL).

Basados en el tema de la célula de origen, los tumores CG tienen un mejor pronóstico comparados con los tumores de CBA, lo cual fue independiente de la puntuación IPI ^(19, 20).

Algunos modelos basados en el perfil molecular, predicen una SG a 3 años de aproximadamente 85% en los tumores CG comparada con SG de 65% en los linfomas de CBA ⁽²¹⁾.

Se están desarrollando nuevos agentes que pudieran tener mayor actividad en los subtipos de linfomas no CG, más notablemente, inhibidores de los receptores de células B ^(22, 23).

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN LDCGB

El tratamiento de estos pacientes han sido regímenes quimioterapéuticos basados en antracíclicos, siendo el tratamiento estándar la combinación de quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP), con el que se consiguen hasta un 80% de respuestas globales (RG) (aproximadamente el 50% son remisiones completas) y una supervivencia libre de enfermedad del 30-50% ⁽²⁴⁾. Los intentos de mejorar estos resultados utilizando regímenes en los que se añadía otros fármacos citotóxicos no mejoraron la RG ni la supervivencia libre de evento (SLE) ni la supervivencia global ⁽²⁵⁾.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/ murino que se une al antígeno CD20 de la membrana de los linfocitos B y activa la lisis mediada por complemento y la lisis mediada por anticuerpos. La adición de rituximab al tratamiento de primera línea con quimioterapia ha mejorado los resultados históricos de respuesta y supervivencia. Los resultados del estudio del grupo francés GELA que incluyeron a pacientes diagnosticados de LDCGB a quienes se trató con R CHOP, mostraron respuestas mejores que el esquema de CHOP sólo. Estos resultados hicieron que el Rituximab se aprobara como tratamiento de primera línea en el LDCGB.

A pesar de los grandes avances en el tratamiento del LDCGB, la mayoría de los pacientes no cura con quimioterapia convencional.

Aproximadamente 10% de los pacientes con LDCGB serán refractarios a la primera línea de tratamiento, y hasta un 40% de los pacientes que inicialmente respondieron a la 1ª terapia, recaerán dentro de 2 a 5 años a partir del diagnóstico ⁽²⁶⁾.

Al menos el 60 % de los pacientes continúan quimiosensibles, sin embargo, menos del 10% experimenta una prolongada supervivencia libre de enfermedad con regímenes quimioterápicos de segunda línea ⁽²⁷⁾.

Varios marcadores clínicos, bioquímicos y citogenéticos han demostrado su utilidad predictiva para alto riesgo de recaída. Estos incluyen compromiso sinonasal, testicular, médula ósea, puntuación alta del IPI y sobreexpresión de BCL2 ^(28 - 34).

Los estudios que han utilizado perfiles de expresión genética, han demostrado consistentemente que los pacientes con LDCGB que inician en el CG tienen un mejor pronóstico que aquellos que se originan del centro postgerminal ⁽¹⁹⁾; sin embargo, esta situación puede no ser el caso en la enfermedad refractaria o en recaída ⁽³⁵⁾. Muchos regímenes quimioterápicos han demostrado su eficacia en la enfermedad refractaria y en recaída. A finales de los 80s y 90s, el TauCPH precedido de quimioterapia fue establecido como el tratamiento de preferencia sobre la quimioterapia sola en aquellos pacientes candidatos para terapia agresiva y que tengan enfermedad quimiosensible ⁽³⁶⁾. Para aquellos pacientes que no son candidatos a TauCPH, la meta del tratamiento es la paliación de los síntomas de la enfermedad con mínima morbilidad inducida por quimioterapia ⁽³⁷⁾.

En los últimos 30 años, múltiples regímenes para LDCGB han sido desarrollados para enfermedad refractaria y en recaída. La meta de estos regímenes de rescate es maximizar la respuesta tumoral en preparación para TauCPH para aquellos pacientes que son candidatos para terapia agresiva, preservando la habilidad de cosechar CPH ⁽³⁸⁾. Aunque se ha documentado actividad de un número de regímenes en LDCGB en recaída, no hay un tratamiento estándar. Sin embargo, la adición de Rituximab a la combinación terapéutica, ha mostrado que mejora los porcentajes de respuestas completas y por lo tanto a menudo va siendo utilizado en los esquemas de rescate ⁽³⁹⁾.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

El LDCGB refractario o en recaída es tratado con quimioterapia sistémica con o sin Rituximab con plan subsecuente de altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en

aquellos con enfermedad quimiosensible. Un estudio prospectivo aleatorizado ha determinado que esta acción es la opción terapéutica más exitosa para pacientes con LDCGB en recaída y quimiosensibles⁽³⁸⁾.

Con esta conducta, la supervivencia libre de eventos (SLE) a 5 años llega al 40% a 45% de los pacientes que van a TauCPH. Otro estudio también reportó resultados similares en pacientes con linfoma agresivo con refractariedad primaria que demostraron quimiosensibilidad a una 2° línea de tratamiento⁽⁴⁰⁾.

En 1995, el estudio PARMA evaluó el esquema de quimioterapia de rescate basado en citarabina y un platino: DHAP (dexametasona, cisplatino, y citarabina), sólo o combinado con TauCPH.

Tanto la SG como la SLE fueron significativamente superiores en el grupo de trasplante versus el grupo con sólo quimioterapia.

Con base en estos resultados, dosis altas de quimioterapia + TauCPH, han venido a ser el tratamiento estándar para pacientes jóvenes con linfoma agresivo refractario primario o en recaída y quimiosensible⁽⁴¹⁾.

La terapia de inducción antes de del trasplante, consiste en regímenes de rescate y aún hay varios puntos que resolver para obtener una respuesta completa (RC), incluyendo: el tipo de régimen de rescate a elegir, la eficacia del Rituximab en la era cuando el esquema de 1° línea ampliamente aceptado es R-CHOP, y la estratificación del riesgo mediante el IPI ajustado a la edad para segunda línea o recaída menor a 12 meses desde al diagnósticos.

Para pacientes que no son candidatos a dosis altas de quimioterapia más trasplante, se pueden considerar otras opciones terapéuticas, como nuevas terapias biológicas.

El tratamiento de pacientes que no son candidatos a trasplante de células progenitoras y que fallan en su respuesta a segunda línea de tratamiento, o que recaen después del TCPH, es generalmente paliativo.

En ausencia de TCPH, los regímenes de quimioterapia convencional proveen sólo control transitorio de la enfermedad para la mayoría de los pacientes con LDCGB refractario o en recaída.

Los pacientes con refractariedad primaria rara vez logran una remisión completa cuando son tratados con QT de segunda línea. Tras la recaída después de la primera RC, un grupo de pacientes logrará una segunda RC con quimioterapia. Sin embargo, estas remisiones son generalmente de corta duración y supervivencias libre de enfermedad a largo plazo, son raras⁽⁴²⁾. Contrariamente, casi una mitad de los pacientes que responden a un régimen de segunda línea y son llevados a TCPH, mantendrán su respuesta a 2 años⁽⁴³⁾.

EVALUACIÓN DE LA RECAÍDA O RESISTENCIA

El LDCGB refractario, se define como menos del 50% de disminución en el tamaño de la lesión tras el tratamiento, en ausencia de aparición de nuevas lesiones. En contraste, la enfermedad progresiva refleja la

aparición de cualquier nueva lesión, un incremento del 50% en el mayor diámetro de la lesión previamente identificada, o nuevo o recurrente compromiso de la médula ósea. La recaída refleja la aparición de cualquier nueva lesión después de lograr una RC inicial.

La enfermedad progresiva o refractaria se identifica durante la evaluación de la respuesta postratamiento. La mayoría de las recaídas ocurre durante los primeros 2 años después de completado el tratamiento ⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, hasta un 18% de las recaídas ocurren después de 5 años de iniciado el tratamiento. Las recaídas son usualmente sintomáticas y rara vez son identificadas sólo en base a estudios imagenológicos de rutina ^(45, 46). La enfermedad progresiva o en recaída puede presentarse con síntomas B (ej. Fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso), citopenias, el desarrollo de una masa extranodal, o como crecimiento ganglionar, hepático o esplénico sintomáticos o asintomáticos.

CONFIRMACIÓN DE LA RECAÍDA

La recaída del LDCGB puede sospecharse por cambios en los estudios de imagen, pero sólo puede ser confirmada con biopsia. Como tal, siempre debe obtenerse una biopsia para documentar la recaída antes de indicar el tratamiento de rescate. Además de confirmar la recaída, la biopsia también permite evaluar un potencial cambio histológico, por ejemplo, hacia un LNH indolente lo cual llevará a un cambio de tratamiento, aunque esta situación es infrecuente.

En pacientes con RC previa que se presentan con adenopatías de nueva aparición o nuevo compromiso orgánico, no se puede sobre enfatizar la importancia de una nueva biopsia para confirmar el diagnóstico de recurrencia del linfoma. Mientras la mayoría de estos pacientes tendrán recurrencia del linfoma, pueden estar presentes otras condiciones como por ej. tuberculosis, sarcoidosis, micosis, carcinoma ⁽⁴⁷⁾.

Una vez que se confirmó la recaída, el paciente debe someterse a una evaluación de estadificación mediante el examen físico, estudios de imagen y una biopsia de médula ósea. La evaluación pretratamiento del paciente con recaída, es similar a aquella que se realiza al inicio del padecimiento.

El abordaje inicial en el manejo del paciente con LDCGB refractario o en recaída, es determinar si el mismo es candidato para dosis altas de quimioterapia (DAQ) y trasplante autólogo de CPH (TauCPH). En el estudio PARMA, los pacientes con LDCGB en recaída, quimiosensibles, fueron aleatorizados a recibir quimioterapia de rescate con regímenes basados en platino y citarabina, sólo o en combinación con TauCPH. Tanto la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global fueron significativamente superiores en el grupo trasplantado vs el grupo que sólo recibió quimioterapia (46% and 53% vs. 12% and 32% respectivamente).

A los pacientes quimiosensibles les fue significativamente mejor que a aquellos quimioresistentes (SLP a 5 años de 43% vs supervivencia a 1 año de 22%) 4. Basados en estos resultados, DAQ/ TauCPH han llegado a ser el manejo estándar en pacientes jóvenes con linfoma agresivo en recaída o refractariedad primaria quimiosensible (48).

Varios estudios han demostrado la importancia de la respuesta alcanzada antes del TauCPH.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA: REGÍMENES PARA CANDIDATOS A TRASPLANTE

Varios regímenes con agentes en combinación han sido utilizados en la recaída/ refractariedad del LDCGB La mayoría de estos regímenes contienen fármacos con resistencia no cruzada a dosis altas. Ningún régimen o agente ha demostrado superioridad sobre otro en este escenario. Del mismo modo, la elección de un esquema en particular, está basado en gran parte, en el perfil de efectos colaterales y en la experiencia clínica. En teoría, el régimen de elección, excluye agentes a niveles de dosis de rescate a los que el paciente ya fue expuesto recientemente y permite, en un futuro, la cosecha de células progenitoras.

Los regímenes comúnmente utilizados son:

- ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) con o sin rituximab (50-52)

El informe inicial del esquema ICE en pacientes elegibles para trasplante con LNH en recaída, demostró un índice de respuesta global del 66.3%, incluyendo un índice de RC de 24%. Con la adición de Rituximab a este régimen, las tasas de RC se incrementaron de 24% a 53%, sin incremento significativo de la toxicidad. La hipótesis es que esta mejoría en las tasas de RC se correlacionarán con mejores respuestas posterior al trasplante, aunque aún no se cuentan con resultados a largo plazo.

La toxicidad hematológica con ICE es universal, con 35 % de pacientes requiriendo transfusión de productos sanguíneos (49). Los efectos colaterales no hematológicos graves (grado 3/4) incluyeron infección (23%) y nefrotoxicidad (1%). Una variación de éste régimen (IVE) sustituye epirrubicina por carboplatino (52).

- DHAP (dexametasona, altas dosis de citarabina, cisplatino) con o sin rituximab (49, 53)

Las terapias combinadas, que incluyen citarabina y cisplatino han sido comunmente utilizadas para el tratamiento de LDCGB en recaída. El esquema DHAP fue utilizado en el estudio PARMA, el cual demostró la superioridad del TauCPH en el manejo del LNH agresivo en recaída. La información inicial, utilizando DHAP solo,

sin rituximab logró tasas de RC 31% y RP de 26% (38). Estudios recientes de DHAP en combinación con Rituximab ha demostrado actividad similar a mejorada sin toxicidad adicional significativa ^(54,55).

La toxicidad hematológica es universal, con 57% de pacientes requirientes de transfusion de productos sanguíneos ⁽⁴⁹⁾. Los efectos colaterales graves, no hematológicos (grados 3/4) incluyen infección (24 %) y nefrotoxicidad (6 %).

- ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino) con o sin rituximab ^(56,57)

El esquema ESHAP también utiliza la combinación de un antimetabolito con un agente platino pero se añade un inhibidor de topoisomerasa (etopósido). Los resultados de este régimen infusional han mostrado RC de un 37% y una tasa de RP de 27%; sin embargo, en este estudio hubo una población mezclada de pacientes con linfoma de alto, bajo e intermedio grados ⁽⁵⁸⁾. R-ESHAP ha demostrado tener actividad significativa en LDCGB en recaída o refractario, con una tasa de RG de 73%, incluyendo 45% de RC y RC no confirmadas ⁽⁵⁹⁾. Cabe notar que, la exposición previa a Rituximab resultó en tasas más bajas de RG, menor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) después de la combinación de R-ESHAP y TCP.

La toxicidad hematológica es universal, con porcentajes significativos de fiebre neutropénica (30%) si no se utilizan factores estimulantes de colonias. Otros efectos colaterales son generalmente leves e incluyen náuseas, vómitos, diarrea, nefrotoxicidad y alteraciones electrolíticas.

Los regímenes que utilizan el análogo de citarabina, gemcitabina, han sido desarrollados en la década pasada basados en la documentada actividad y tolerabilidad de gemcitabina como agente único.

- GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatino) con o sin rituximab ⁽⁶⁰⁾

Gemcitabina y cisplatino han sido combinados con dexametasona (GDP) o metilprednisolona (GEM-P), con tasas de RGs de 62 y 67%, respectivamente ⁽⁶¹⁾.

La toxicidad hematológica es universal. La fiebre neutropénica es vista en aproximadamente 15% de los pacientes.

- GemOx (gemcitabina, oxaliplatino) con o sin rituximab ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾

El esquema R-Gem-Ox (Rituximab, gemcitabina and oxaliplatino) es un régimen de tercera línea que utiliza un agente platino y gemcitabina en combinación. Cuando se combina con Rituximab, éste régimen ha producido respuestas de 82% en pacientes tratados con LDCGB (64).

Los efectos colaterales incluyen toxicidad hematológica grave en aproximadamente 50% de los pacientes y neuropatía, la cual puede ser severa. Mientras los estudios que investigaron este régimen han sido publicados, el oxaliplatino no ha sido aprobado por la FDA para su uso en este escenario.

La efectividad de estos regímenes ha sido evaluada principalmente en estudios no aleatorizados y la dificultad en obtener la cura o un periodo libre de enfermedad prolongado con la quimioterapia de rescate convencional, puede explicar los diversos estudios Fase II conducidos en este campo. Consecuentemente, las respuesta a estos regímenes de rescate son generalmente expresadas con porcentajes de respuesta y la posibilidad de cosechar CPH para el trasplante autólogo.

En ausencia de información de estudios aleatorizados, no se ha demostrado una clara superioridad de 1 régimen sobre otro.

Para responder a esta problemática, el estudio CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) tuvo como objetivo guiar la elección del esquema de rescate en la primera aleatorización. Pacientes con LDCGB CD20+ en recaída o refractarios, fueron asignados al azar a recibir R-ICE (rituximab más ifosfamida, carboplatino, y etopósido) o R-DHAP (rituximab más DHAP). Los pacientes fueron estratificados en base a la exposición previa a Rituximab, recaída versus refractariedad y recaída menor o igual a 12 meses después del último tratamiento.

Después de 3 ciclos, los respondedores recibieron dosis altas de quimioterapia con BEAM (carmustina, etoposido, citarabina, y melfalan) seguido de TauCPH. El análisis de intento de tratamiento fue realizado en 396 pacientes asignados al azar (R-ICE, n = 202; R-DHAP, n = 194). El porcentaje de respuestas globales (RG) fue 63%, con 38% de pacientes logrando una RC. No hubo diferencia en la respuesta entre R-ICE (63.5%) y R-DHAP (62.8%). La combinación DA de QT/ TauCPH fue realizada en 206 pacientes. No hubo diferencia significativa entre R-ICE y R-DHAP con respecto a SLE a 3 años (26% vs 35%; $P = 0.6$) o SG (47% vs 51%; $P = 0.5$).

Este primer estudio aleatorizado en LDCGB refractario o en recaída, concluyó que no hay diferencia en el porcentaje de respuesta o la habilidad de movilizar CPH entre estos 2 regímenes usados ampliamente para tratar el LDCGB ⁽⁴¹⁾.

En el Instituto Nacional de Cancerología se elaboró un esquema de rescate en base a cisplatino, etopósido y dexametasona (DEP) con ciclos aplicados cada 21 días hasta un máximo de 4 ciclos. El estudio que muestra la experiencia con este esquema de 2° línea, reportó respuestas globales del 40.7% con RC en un 18.5% de los pacientes. En los pacientes con RC el tiempo medio de progresión fue de 5 meses. El tiempo de supervivencia media fue de 20 meses. El estudio mostró a DEP como una opción razonable en el escenario de recaída o refractariedad y dejó la puerta abierta a estudios para reevaluar las respuestas tras adición de Rituximab ⁽⁶⁵⁾.

Cualquiera de los regímenes mencionados arriba es una elección aceptable como segunda línea de quimioterapia. Para aquellos elegibles para trasplante, los regímenes más utilizados incluye combinaciones como R-ICE, R-DHAP y R-Gem. Para la mayoría de los pacientes con LDCGB en recaída o refractario que son candidatos a TauCPH, sugerimos el uso del esquema ICE sobre otro régimen. Esta preferencia es en gran parte basada en la presunción de igualdad en eficacia en relación a otros regímenes, toxicidad disminuída en comparación a DHAP, y en la familiaridad con el régimen en cuestión.

Hay regímenes de rescate que, como el primer tratamiento, incluyen antracíclico, lo cual nos obliga a considerar el riesgo de cardiotoxicidad progresiva. Muchos pacientes tratados por LDCGB pueden ya haber recibido hasta 400 mg/m² de doxorubicina. La incidencia de falla cardíaca congestiva ha sido bien documentada con dosis acumulada en incremento de antracíclicos. Las estimaciones de los porcentajes de falla cardíaca son 0.14% en pacientes que han recibido 400 mg/ m², 7% con dosis de 550 mg/ m² y más de 18% cuando la dosis acumulada de antracíclico excede los 700 mg/ m² ⁽⁶⁶⁾.

El esquema EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida) y el MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrona, etopósido) pueden ser utilizados entre los esquemas de rescate. A pesar de la dosis acumulada incrementada en un antracíclico, se ha reportado poca toxicidad cardíaca en estudios de pacientes con alta exposición a estos agentes ⁽⁶⁷⁾. El esquema MINE logra un porcentaje de RG del 48%, incluyendo RC de 21%, lo cual incluye pacientes tratados con este esquema incluso como 3° línea, después de cisplatino y citarabina para enfermedad en recaída ⁽⁶⁸⁾. El Rituximab también ha sido combinado con el esquema MINE antes de la cosecha de CPH y pareció ser activo como régimen pre trasplante ⁽⁶⁹⁾. Para el esquema EPOCH, los porcentajes de RC han sido en el rango de 24 – 27% en pacientes con linfomas agresivos refractarios o en recaída ^(70, 71). La combinación Rituximab-EPOCH puede ser utilizada en forma segura en pacientes con LNH previamente tratado y aparece como un esquema con respuestas incrementadas en estudios Fase II ^(72, 73).

La decisión de añadir Rituximab a la quimioterapia de segunda línea es ampliamente dependiente de la duración de la respuesta inicial, pero en general es recomendada.

Generalmente se aplican 2 ó 3 ciclos de un determinado régimen de quimioterapia. La respuesta al tratamiento se evalúa mediante estudio de PET/CT o TAC si no hay disponibilidad del primero, 3 semanas después de completar el segundo o tercer ciclo de QT. Esta evaluación temprana de la respuesta (comparada con 6 u 8 semanas después de la quimioterapia de 1° línea) permite que los pacientes respondedores procedan al trasplante en tiempo oportuno. La biopsia de médula ósea sólo se repite si fue anormal al inicio del tratamiento.

Los pacientes que demuestran una respuesta parcial o más, procederán a TauCPH.

En pacientes que no son elegibles para trasplante, regímenes con un solo agente o combinados están disponibles para paliación.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los pacientes que fallan a la terapia inicial pueden ser reconocidos en 3 grupos distintivos; recaída después de RC, respondedores parciales con enfermedad persistente y pacientes refractarios. Las respuestas son significativamente diferentes en cada subgrupo. Los pacientes con refractariedad primaria ocasionalmente se benefician de regímenes de rescate pero en general tienen un pronóstico pobre. Los respondedores parciales a veces se benefician de regímenes de rescate con agentes sin resistencia cruzada y se les puede ofrecer TauCPH. En un análisis de 7400 pacientes de varios estudios GELA, se observaron significativas mejores SLE y SG en pacientes con remisión parcial o recaída tardía en comparación con fallas tempranas al tratamiento o pacientes con refractariedad. Por tal motivo, es importante la identificación temprana de estos subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse de un esquema terapéutico más agresivo. En este estudio, aparte de la exposición previa a Rituximab, los factores pronósticos adversos más significativos fueron la presencia de enfermedad voluminosa, enfermedad refractaria primaria y el IPI aa – s mayor a 1, duración de la respuesta al tiempo de 2° línea con R-ESHAP, así como la administración de menos de 3 ciclos de R – ESHAP ⁽⁴⁸⁾.

La posibilidad individual de responder a un régimen particular está influenciada no sólo por la exposición a quimioterapia previa sino también por otros factores asociados al linfoma y al paciente:

- La respuesta a la terapia de rescate está influenciada por la duración de la remisión previa ^(74, 75). Como ejemplo, en los 188 pacientes incluidos en el estudio PARMA de TauCPH, el porcentaje de RG a 2 ciclos de DHAP fue 40% y 69% en pacientes que recayeron en menos de 12 meses vs más 12 meses posterior a la fecha de diagnóstico, respectivamente ⁽⁷⁴⁾.
- La exposición a Rituximab como parte de la terapia de inducción puede disminuir la eficacia de esquemas de segunda línea que contengan Rituximab. Como ejemplo, la fase III del estudio aleatorizado CORAL que comparó 2 regímenes basados en Rituximab, ambos seguidos de TauCPH con o sin mantenimiento con Rituximab, encontró que los índices de SLE (eventos) a 3 años fueron significativamente menores en un grupo de pacientes con exposición previa a Rituximab, en comparación con pacientes vírgenes a este agente (21 vs 45 %) ⁽⁴⁹⁾.
- El Índice Pronóstico Internacional (IPI), usado para predecir respuestas en pacientes diagnosticados *de novo* de LDCGB, también puede predecir las respuestas en recaída de la enfermedad ^(49, 76). En el mismo estudio CORAL mencionado líneas arriba, se describió SLE a 3 años menor en pacientes con puntuación IPI de 2 a 3 vs 0 a 1 (18 vs 40%) ⁽⁴⁹⁾.

Un reciente análisis provisional reportado de 200 pacientes de un total planeado de 400, muestra que los factores que afectan la SLE incluye el IPI aa en segunda línea (39% vs. 56%), recaídas menores a 12 meses desde el primer tratamiento (36% vs. 68%), and exposición previa a Rituximab (34% vs. 66%) ⁽⁴⁸⁾.

EL ROL DEL TRASPLANTE EN RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD

El rol del trasplante autólogo para LDCGB refractario o en recaída fue investigado a fines de los 80s y desde entonces ha sido el tratamiento estándar para aquellos pacientes que logran RC o RP con una segunda línea de tratamiento ⁽⁷⁷⁾.

Como ya se mencionó, el estudio PARMA fue crucial en establecer la superioridad del TauCPH, en el cual aquellos pacientes quimiosensible con LDCGB en recaída tuvieron una significativa SLE y SG con QT de rescate más trasplante versus el grupo que recibió sólo trasplante ⁽⁴⁰⁾.

La incorporación de Rituximab a los esquemas de rescate, con o sin trasplante, ha probado ser superior a las dosis altas de quimioterapia solas ^(39, 78). Este agente, por lo tanto, es comúnmente incorporado en los regímenes de rescate en pacientes con LDCGB en recaída, sin previa exposición a Rituximab, por lo tanto,

haciendo difícil determinar el impacto que Rituximab tendrá en RC y RP en la era del uso rutinario de este agente como terapia inicial ⁽⁷⁹⁾.

El trasplante alogénico también ha sido utilizado exitosamente en pacientes con linfomas agresivos en recaída, con bajos porcentajes de recaídas en comparación con el trasplante autólogo. Sin embargo, la mortalidad relacionada al tratamiento continua siendo alta haciendo que el trasplante autólogo siga siendo la primera opción a elegir en aquellos pacientes quimiosensibles ⁽⁸⁰⁾. Al presente, el trasplante alogénico continua siendo experimental, aunque esto puede cambiar con el uso de esquemas no mieloablativos previos al trasplante ⁽⁸¹⁾.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA PARA PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

En pacientes inelegibles para trasplante, el LDCGB recurrente o resistente es particularmente difícil de tratar y está asociado a una supervivencia muy reducida ^(82, 83). Se debe incluir a estos pacientes en estudios clínicos siempre que sea posible. Los pacientes que no toleren los regímenes quimioterapéuticos descritos líneas arriba podrían ser candidatos a regímenes inicialmente asignados a pacientes adultos mayores. Alternativamente, terapias con agentes únicos como antracíclicos, citarabina o agentes alquilantes, pueden ser utilizados para la paliación de síntomas.

Los regímenes que han demostrado ser activos en este escenario incluyen:

- CEPP (ciclofosfamida, etopósido, prednisona, procarbazona) con o sin rituximab ⁽⁸⁴⁾.
- DA-EPOCH (dosis ajustadas ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, vincristina, prednisona) con o sin rituximab ^(85, 86).
- CEOP (ciclofosfamida, etopósido, vincristina, prednisona) con o sin rituximab ^(87, 88).
- GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatino) con o sin rituximab ⁽⁶⁰⁾.
- GemOx (gemcitabina, oxaliplatino) con o sin rituximab ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.
- Lenalidomida con o sin rituximab ^(89, 90).
- Rituximab: Mientras que reportes iniciales acerca del uso de Rituximab como agente único en LDCGB en recaída muestran índices de respuesta del 30% aproximadamente, el porcentaje de respuesta entre aquellos pacientes que recibieron Rituximab como parte del esquema de tratamiento inicial, es significativamente menor y por lo tanto de limitada utilidad ⁽⁹¹⁾.

El régimen preferido podría excluir agentes a niveles de dosis de rescate a los cuales el paciente fue expuesto recientemente. Se deben hacer consideraciones especiales en la población anciana.

ENSAYOS CLÍNICOS

Frecuentemente no hay mejor terapia que ofrecer al paciente que el incluirlo en un estudio clínico adecuadamente diseñado, científicamente válido.

Algunas áreas de estudio activas incluyen agentes nuevos como el Everolimus, Inhibidores de PI3 kinasa e Inhibidores de syk. El agente Lenalidomida, aunque aún no aprobado por las agencias reguladoras para esta indicación, ha demostrado actividad en este contexto aplicado sólo o en combinación con Rituximab.

Los pacientes que no responden a una segunda línea de QT pueden recibir una 3° línea de tratamiento con la esperanza de alcanzar una respuesta, pero información sobre el éxito tras esta estrategia, es escasa.

CRITERIOS DE RESPUESTA

1. Definiciones de respuesta

Se clasificó la respuesta obtenida según los criterios de Cheson ⁽⁹²⁾ como:

Respuesta Completa (RC): desaparición de todos los signos y síntomas de linfoma valorables mediante la exploración física, radiológica y analítica. Reducción del tamaño de los órganos primariamente afectados (bazo, hígado, riñón) sin signos locales de enfermedad. Normalización de la médula ósea si estaba primariamente afectada. Recuento de neutrófilos > 1500/mm³, Hgb > 12 g/dl y plaquetas > 100.000/mm³. La remisión se debe mantener al menos durante dos meses tras la valoración final.

Respuesta Completa no documentada / no confirmada (RCu): desaparición de todos los síntomas y signos, incluyendo las lesiones medibles, pero persistencia de alteraciones radiológicas. Si estas lesiones son biopsiables y persisten células linfomatosas no se puede considerar RCu.

Respuesta Parcial (RP): persistencia de linfoma pero con reducción mayor del 50% de las masas conocidas y no aparición de otras manifestaciones. Los recuentos hemáticos deben ser normales.

Respuesta global (RG): se considera RG la suma de los casos de remisión completa más los de respuesta parcial.

Enfermedad Estable (EE): persistencia del linfoma con respuesta inferior al 50%, o progresión no mayor del 25% de las lesiones iniciales medibles.

Progresión (P): aparición de nuevas manifestaciones ganglionares o extraganglionares o aumento > 25% del tamaño de las lesiones previas.

Recaída (R): reaparición de síntomas, con aumento > 25% del tamaño de las lesiones ganglionares o extraganglionares, si hubo RC o RCu de más de 2 meses de duración. Si la recaída es antes de los 2 meses se habla de progresión.

Actualmente se cuenta también con los Criterios Revisados de Respuesta para Linfoma incluyendo el PET:

Respuesta completa (RC): desaparición de toda evidencia de enfermedad. Masas ganglionares: a) avidéz por FDG o PET positiva antes de la terapia; masa de cualquier tamaño permitida si PET es negativa b) avidéz variable por FDG o PET negativa; regresión a tamaño normal en TAC. Bazo e hígado no palpables y desaparición de nódulos. Desaparición de infiltrado en MO en la biopsia de repetición; si es indeterminada por la morfología, la inmunohistoquímica debe ser negativa.

Respuesta parcial (RP): regresión de la enfermedad mensurable y ningún sitio nuevo comprometido en otras áreas ganglionares. Masas ganglionares: mayor o igual a 50% de disminución en la suma del producto de los diámetros (SPD) hasta de la 6 masas dominantes; ningún otro aumento de tamaño; a) avidéz por FDG o PET positiva antes de la terapia; una o más PET positivas en el sitio previamente implicado b) avidéz variable por FDG o PET negativa; regresión en TAC. MO irrelevante si es positiva antes de la terapia; el tipo celular debe especificarse.

Enfermedad estable (EE): falla para obtener respuesta completa/ respuesta parcial o progresión de la enfermedad. Masas ganglionares: a) avidéz por FDG o PET positiva antes de la terapia; PET positiva en los sitios de la enfermedad previa y ningún nuevo sitio en TC o PET, b) avidéz variable por FDG o PET negativa; ningún cambio en el tamaño de las lesiones previas a TC.

Recaída de la enfermedad o Progresión de la enfermedad: cualquier nueva lesión o aumento igual o mayor la 50% de los sitios previamente implicados desde el nadir. Masas ganglionares: aparición de una o varias nuevas lesiones mayores a 1.5 cm en cualquier eje, aumento mayor o igual a 50% en la SPD de más de un ganglio, ó incremento igual o mayor al 50% en el diámetro más grande del ganglio previamente identificado mayor a 1 cm en el eje menor. Las lesiones positivas en PET si hay linfoma ávido por FDG o PET positiva antes de la terapia. Incremento mayor al 50% desde el nadir en la SPD de cualquiera de las lesiones previas en bazo y/o hígado. Implicación nueva o recurrente en MO ⁽⁹³⁾.

III. JUSTIFICACIÓN

Un porcentaje significativo de pacientes tendrán refractariedad a tratamiento de primera línea, respuesta parcial o recaída tras la QT inicial. El pronóstico es pobre en estos pacientes, con una supervivencia media de 6 meses. En este contexto, el tratamiento definitivamente representa un desafío. El primer paso a tomar en estos pacientes, es determinar si es candidato a dosis altas de quimioterapia y TauCPH. En estos pacientes se busca lograr respuestas completas con una segunda línea de quimioterapia. Cuando se opta por esta estrategia, consecuentemente se lleva al paciente a Trasplante autólogo de CPH para obtener mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad.

La respuesta a esta modalidad de quimioterapia de rescate es el principal predictor del desenlace final en estos pacientes. Aquellos que no responden a regímenes de segunda línea pueden recibir quimioterapia de 3° línea buscando la respuesta terapéutica, sin embargo, la evidencia de éxito tras ésta última es muy limitada.

Este estudio pretende dar a conocer las respuestas obtenidas con los diferentes esquemas de quimioterapia de segunda línea utilizados en el Instituto Nacional de Cancerología en un determinado periodo de tiempo y así identificar aquel con el que se hayan obtenido los mejores resultados.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tomando en cuenta la alta frecuencia del diagnóstico de este padecimiento en nuestro medio, y sabiendo que hasta un 60% de pacientes no responden a la quimioterapia de segunda línea, es importante contar con información acerca nuestra experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, tras la aplicación de diferentes esquemas de rescate como 2° línea de QT, conocer los tipos de esquemas administrados, las respuestas obtenidas y las características clínico patológicas predictivas de estos pacientes, que tengan influencia determinante en la respuesta a esta modalidad de tratamiento.

V. OBJETIVOS

A. GENERAL:

1. Determinar cuántos pacientes presentaron refractariedad/ progresión, recaída o respuesta parcial tras esquema quimioterápico de primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2006 y 2010.
2. Determinar cuántos pacientes recibieron esquema de quimioterapia de 2° línea.
3. Identificar los esquemas de 2ª línea utilizados en el INCan para el tratamiento de este tipo de linfomas en recaída o refractarios en los pacientes elegibles para el estudio.

B. ESPECÍFICOS:

1. Determinar las respuestas a los esquemas de quimioterapia de segunda línea de tratamiento, en pacientes con LNH DCGB refractarios o en recaída tras el tratamiento inicial.
2. Determinar la duración de la respuesta al esquema de 1° línea en pacientes con LNHDCGB refractario o en recaída que recibieron 2° línea de quimioterapia
3. Determinar la duración de la respuesta al esquema de 2° línea en estos pacientes.
4. Identificar los factores predictores de respuesta a 2° línea de QT (esquema de QT de 1° línea, respuesta a Qt inicial, duración de dicha respuesta, exposición previa a Rituximab, IPI inicial, masa voluminosa, LDCGB centro germinal, LDCGB no centrogerminal, subtipo de LDCGB y a la recaída: ECOG a la recaída, DHL a la recaída, sitios EN a la recaída).

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO METODOLÓGICO: el presente es un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal. Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados de Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes B durante en el lapso de tiempo comprendido entre los años 2006 a 2010, que recibieron segunda línea de tratamiento quimioterápico por recaída o refractariedad que cumplieran con los Criterios de Inclusión

B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico de LNH difuso de células grandes B demostrado histológicamente durante los años 2006 hasta el 2010, que hayan presentado recaída o refractariedad después de 1° línea de tratamiento y que recibieron 2° esquema de quimioterapia.
2. Pacientes mayores de 18 años, con cualquier IPI
3. Pacientes que hayan completado los ciclos planeados de la 1° línea de quimioterapia
4. Pacientes que hayan completado 2 o más ciclos del esquema de quimioterapia de 2° línea propuesto
5. Pacientes de quienes se disponía de información desde el diagnóstico inicial hasta la respuesta obtenida con quimioterapia de 2° línea.

C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con linfoma primario del SNC o recaída o progresión a SNC
2. Pacientes positivos para el VIH
3. Pacientes que hayan recibido radioterapia como primera o segunda línea de tratamiento
4. Pacientes con historia de otras neoplasias
5. Pacientes con LDCGB proveniente de LNH folicular
6. Pacientes tratados inicialmente fuera del INCan

D. LUGAR DE ESTUDIO: Instituto Nacional de Cancerología, Departamento de Hematología

E. DESARROLLO DEL ESTUDIO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Se analizaron las respuestas de los pacientes, de acuerdo a los Criterios Revisados de Respuesta para Linfoma incluyendo el PET ⁽⁹³⁾.

Las variables a analizarse serán las siguientes:

1. **Al diagnóstico:** sexo, edad, estadio clínico, DHL, número de sitios extranodales, masa voluminosa, ECOG, IPI
2. Subgrupo molecular del LDCGB, variedad morfológica y subtipos de LDCGB
3. PRIMERA Línea de quimioterapia
4. RT de consolidación
5. Tipo de respuesta a QT de 1° línea: RC, RP, EE. FR, ER
6. Fecha de respuesta inicial
7. Fecha de recaída /refractoriedad
8. **A la recaída:** estadio clínico, ECOG, DHL, número de localizaciones extranodales
9. Si se realizó biopsia confirmatoria a la recaída o refractoriedad
10. Esquema de 2ª línea
11. Porcentaje de ciclos de 2° línea recibidos (del total de ciclos planeados)
12. Tipo de respuesta a esquema de 2° línea de QT
13. Fecha de recaída/ refractoriedad, respuesta parcial a 2° línea de QT
14. TauCPH (fecha, Qt acondicionamiento, respuesta)
15. Fecha de última visita
16. Estado a la última visita: VCAT, VSAT, MCAT, MSAT, desconocido

F. CONSIDERACIONES: ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se describieron con medidas de tendencia central y dispersión correspondientes.

Se compararon variables independientes y se analizaron las mismas con la prueba de X^2 .

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS.

Se propuso la prueba ANOVA para analizar factores (variables independientes) predictores de respuesta a QT de 2° línea (variable dependiente), que pueden tener influencia pronóstica en la SLE y en la SG en el LDCGB (sexo, edad, estadio clínico, ECOG, DHL, enfermedad voluminosa, número de localizaciones nodales, IPI al diagnóstico, IPI aa a la recaída) con respecto a la respuesta a la 2° línea de quimioterapia.

Se exploraron también otras variables que pueden haber tenido influencia en la respuesta y en la supervivencia como clasificación molecular del LDCGB, variedad morfológica y subtipo de LDCGB.

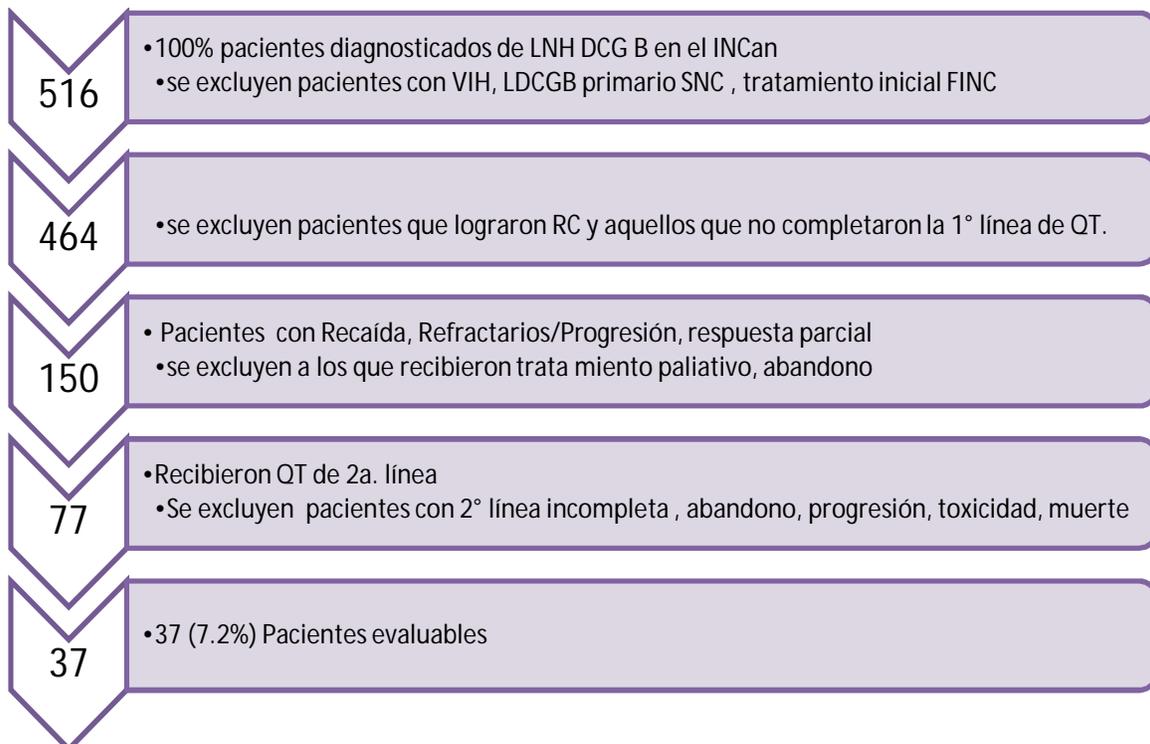
VII. RESULTADOS

Se identificó un total de 516 pacientes con Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2006 a 2010.

Se eliminaron a los siguientes: 17 pacientes porque el tratamiento de 1° y/o 2° línea los recibieron fuera del Instituto, a 165 pacientes alcanzaron la respuesta completa y no requirieron QT de rescate (151 pacientes continúan en vigilancia hasta junio 2012 y 14 pacientes fallecieron por otras causas fuera del LDCGB), 149 pacientes a quienes no se pudo evaluar la respuesta a 1° línea por diversas razones (abandono, tratamiento de 1° línea incompleto, fallecimiento, cambio de institución médica, toxicidad, etc.); 11 pacientes tuvieron LDCGB primario en SNC y 24 pacientes LDCGB asociado a VIH. Gráfico N°1.

Ciento cincuenta (150) pacientes presentaron recaída, refractariedad/ progresión o respuesta parcial a esquema de 1° línea de QT. Casi la mitad (77 pacientes) recibió quimioterapia de 2° línea. En 40 pacientes, se decidió dar tratamiento paliativo o 2° línea de QT incompleta, Cuatro pacientes de aquellos que recayeron, lo hicieron a otro tipo de Linfoma No Hodgkin (Burkitt, Linfoma de la zona Marginal y Linfoma Linfoblástico) y 11 pacientes recayeron o progresaron a SNC. Solo 37 pacientes (7.2%) fueron evaluables .

Gráfico N°1. CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO



Las características clínico demográficas de los pacientes del estudio, se detallan en el Cuadro N°1. La mediana de edad fue de 53 años (24-76 años) y solo 10 pacientes (27%) eran ≥ 60 años. Se identificó un discreto predominio del género masculino (1.2:1). Más del 80% tuvo estadios clínicos avanzados al momento del diagnóstico. En la mayoría de los pacientes, (52%) tenían un riesgo intermedio- alto y riesgo alto. Cincuenta y siete por ciento de los pacientes presentaban masa voluminosa al inicio.

Con respecto a los estudios de inmunohistoquímica, los marcadores Bcl6, Bcl2, MUM1, CD10, no fueron realizados en un porcentaje considerable de la población en estudio: 38%, 41%, 57% y 60% respectivamente, como se propone de acuerdo al algoritmo de Hans.

Cuadro N°1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Parámetro	Número (%)
Total pacientes	37 (100%)
Género	
Femenino	17 (46%)
Masculino	20 (54%)
Edad media (d.s.)	51 (\pm 12)
DATOS AL DIAGNÓSTICO INICIAL	
Estadio clínico	
I	2 (5%)
II	5 (14%)
III	14 (38%)
IV	16 (43%)
DHL al diagnóstico	
Normal	12 (32%)
Elevado	25 (68%)
Sitios extranodales.	
Ninguno	17 (46%)
1	14 (38%)
2	5 (14%)
3	1 (3%)
Masa voluminosa	
Si	21 (57%)
No	16 (43%)
ECOG	
0	7 (19%)
1	15 (41%)
2	11 (30%)
3	3 (8%)
4	1 (3%)
Índice Pronóstico Internacional	

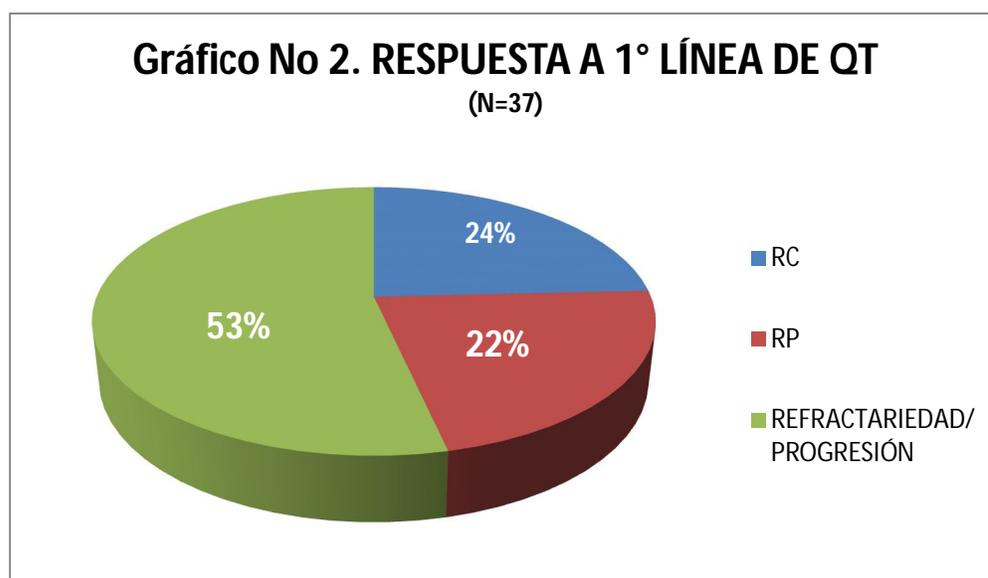
Bajo	5 (13%)
Bajo -intermedio	12 (35%)
Intermedio-alto	14 (38%)
Alto	5 (14%)
CD 20 positivo	37 (100%)
BCL 6 positivo	18 (49%)
BCL 2 positivo	9 (24%)
MUM 1 positivo	7 (19%)
CD 10 positivo	9 (24%)
TIPO de LDCG	
Del centro germinal	11 (30%)
No centro germinal (posgerminal)	7 (19%)
Subtipo de LDCGB	
LDCGB No clasificable	32 (87%)
Primario de mediastino	1 (3%)
No especificado	4 (10%)
Quimioterapia de 1° línea	
CHOP	29 (78%)
CHOP – R	7 (19%)
CHOP/DA MTX	1 (3%)
Rt. de consolidación	
Si	14 (38%)
No	23 (62%)
DATOS A LA RECAÍDA/PROGRESIÓN O RESPUESTA PARCIAL	
ECOG	
0	15 (40%)
1	15 (40%)
2	5 (13.5%)
3	2 5.(5%)
DHL	
Normal	16 (43%)
Elevada	21 (57%)
Biopsia confirmatoria de recaída/ progresión	
SI	5 (14%)
NO	32 (86%)

Sesenta y dos por ciento de los pacientes recibieron RT de consolidación a pesar de que sólo el 57% de los pacientes presentó masa voluminosa, debido a localizaciones especiales (extranodales).

No se obtuvieron datos clínicos completos a la recaída o progresión debido a que no fueron consignados en los expediente, por lo que no fue posible calcular IPI ajustado a la edad y/o estadio clínico al momento de dicho evento.

Esquemas de primera línea utilizados en los pacientes evaluables. El régimen más utilizado fue CHOP en 29 pacientes (78%), seguido de R-CHOP en 7 pacientes (19%) y en un solo paciente esquema combinado CHOP/DA MTX (3%). Más del 80% con EC avanzados al diagnóstico. El IPI fue intermedio bajo y alto en el 74% de los pacientes y 14% con IPI alto.

De los 37 pacientes que ingresaron al estudio 17 lograron alcanzar algún tipo de respuesta mientras que más de la mitad presentó refractariedad/progresión (20 pacientes), como se muestra en el Gráfico 2.



La mediana de duración de la RC tras 1° línea fue de 196 días (95-416), sin embargo, en el 89% de los pacientes fue mayor de 157 días. Seis pacientes que obtuvieron RC habían recibido CHOP y dos R-CHOP.

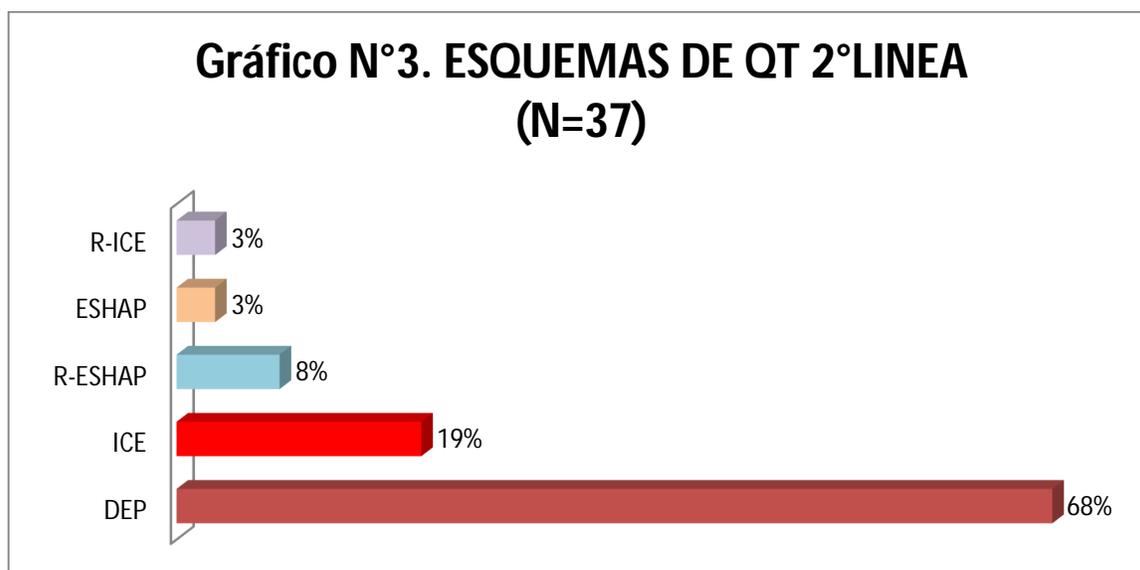
Esquemas de 2° línea utilizados en los pacientes evaluables. Se debe mencionar que 4/8 pacientes con respuesta parcial a QT inicial, iniciaron 2° línea de QT tras conocerse la respuesta, sin esperar progresión. Los restantes 4 pacientes recibieron 2° línea de QT hasta que se documentó progresión.

La sospecha de recaída/progresión se documentó con biopsia en 5/25 pacientes que recayeron o progresaron.

Como se muestra en el Gráfico 3, durante el periodo del estudio, se utilizaron 5 regímenes de 2° línea:

- DEP: 25 pacientes
- ICE: 7 pacientes
- R-ESHAP: 3 pacientes

- ESHAP: 1 paciente
- R ICE: 1 paciente



El porcentaje de ciclos del esquema de 2° línea, se detalla en el Cuadro N°2.

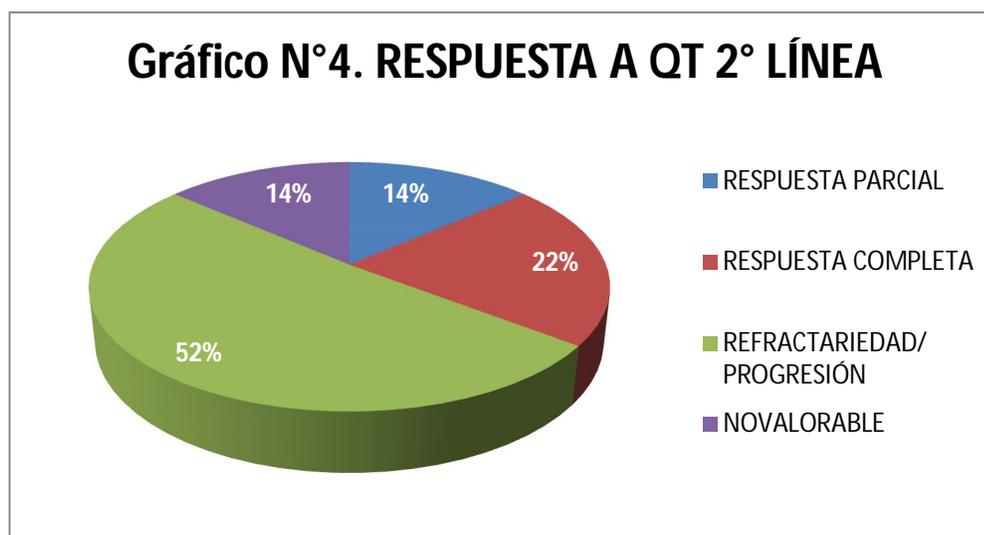
Cuadro N° 2. PORCENTAJE DE CICLOS DE QT 2° LÍNEA RECIBIDOS (DEL TOTAL DE LOS CICLOS PLANEADOS)

Paciente	QT 2 LINEA	Ciclos recibidos	Ciclos planeados	%
1	DEP	3	4	75
2	DEP	2	4	50
3	DEP	4	4	100
4	DEP	3	4	75
5	DEP	2	4	50
6	DEP	2	4	50
7	DEP	2	4	50
8	ICE	4	4	100
9	ICE	3	4	75
10	DEP	4	4	100
11	DEP	6	6	100
12	DEP	6	6	100
13	DEP	2	4	50
14	DEP	4	4	100

15	DEP	6	6	100
16	DEP	5	6	83
17	DEP	4	4	100
18	DEP	4	4	100
19	DEP	4	4	100
20	DEP	5	6	83
21	DEP	3	6	50
22	DEP	3	6	50
23	DEP	4	6	67
24	DEP	3	6	50
25	DEP	4	4	100
26	R-ICE	3	3	100
27	DEP	4	6	67
28	ICE	3	4	75
29	ICE	4	4	100
30	DEP	4	6	67
31	ICE	3	3	100
32.	R-ESHAP	3	6	50
33	R-ESHAP	4	6	67
34	ICE	3	4	75
35	ESHAP	2	6	33
36	ICE	3	4	75
37	R-ESHAP	3	4	75

Es de notar que sólo el 38% de los pacientes completó los ciclos planeados de QT y más del 60% (22 pacientes) recibió más del 50% de los ciclos planeados.

En forma general, e independientemente del esquema utilizado, 36% de los pacientes obtuvo algún tipo de respuesta, pero menos de la cuarta parte de los pacientes obtuvo RC. La gran mayoría (51%) no respondió al tratamiento. Gráfico N°4 y Cuadro N°3.

**Cuadro N° 3. RESPUESTA A ESQUEMAS DE 2ª LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA**

QT 2° LÍNEA	RESPUESTA COMPLETA Num (%)	RESPUESTA PARCIAL Num (%)	REFRACTARIEDAD/ PROGRESIÓN Num (%)	RESPUESTA NO VALORABLE Num (%)	TOTAL pacientes Num (%)
DEP	6 (24)	3 (12)	14 (56)	2 (8)	25 (100)
ICE	1 (14)	2 (28)	3 (43)	1 (14)	7 (100)
R-ICE	1 (100)				1 (100)
R-ESHAP			1 (33)	2 (67)	3 (100)
ESHAP			1 (100)		1 (100)
TOTAL	8(22)	5(14)	19 (51)	5 (14)	37 (100%)

Con base en estos resultados, podría sugerirse que el mejor esquema de 2ª línea podría ser R-ICE, sin embargo, solo un paciente lo recibió. Con DEP casi una cuarta parte de los pacientes logró obtener RC, sin embargo más de la mitad (56%) fue refractario o progresó. Llama la atención que ninguno de los pacientes que recibieron ESHAP o R-ESHAP respondieron, independientemente de la adición de Rituximab.

Evolución después de 2ª línea. Sólo 3/8 pacientes que lograron RC con esquema de 2° línea, fueron sometidos a trasplante autólogo. Los 3 pacientes continúan vivos sin enfermedad.

Los pacientes con RC que no fueron llevados a trasplante:

- 2 pacientes continúan vivos sin enfermedad (los 2 recibieron DEP)
- 2 pacientes recayeron (1 a los 373 días y otro a los 300 días)

- Un paciente no retornó a seguimiento y su estado es desconocido.

Al cierre del estudio, solo 7/37 pacientes se encuentra vivos y sin actividad a junio 2012, y 1 más continúa vivo pero con actividad tumoral. Desafortunadamente se desconoce la respuesta y evolución de la mitad de los pacientes. La mayoría de los pacientes actualmente vivos sin enfermedad, son los que alcanzaron RC, mientras que 2/5 pacientes que obtuvieron RP están vivos (Cuadro N° 3).

Cuadro N° 3. CONDICIÓN DE LOS PACIENTES AL CIERRE DEL ESTUDIO

Respuesta a 2da línea	Vivo con enfermedad	Vivo sin enfermedad	Muerto con enfermedad	Muerto sin enfermedad	Desconocido	Fallecido	TOTAL (%)
RC	0	5 (62.5%)	1 (12.5%)	0	2(25%)		8 (100)
RP	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	0	1 (20%)		5 (100)
Refractariedad/ progresión	0	1 (5%)	5 (26%)	0	13 (68%)		19 (100)
No valorable	0	0	0	0	2 (40)	3 (60)	5 (100)
TOTAL	1	7	8	0	18	3	37 (100%)

Dos pacientes que no lograron RC tras 2° línea (1 con RP y 1 con refractariedad), lograron esta última tras esquemas de QT paliativa y actualmente se encuentran vivos sin enfermedad.

Ninguno del resto de pacientes con refractariedad/ progresión a 2° línea, se encuentra vivo en seguimiento.

De los 8 pacientes que alcanzaron RC como ya se analizó líneas arriba, 5 se encuentran vivos sin enfermedad, 1 falleció con recaída y 2 pacientes abandonaron el seguimiento, uno de ellos ya había presentado recaída.

De los 5 pacientes que presentaron RP, como ya se mencionó, 1 logró RC tras esquema de QT paliativo. Un paciente, continúa vivo con enfermedad estable con esquema de QT paliativa. Dos fallecieron posteriormente con progresión (Un paciente a los 3 meses y el 2° paciente a los 5.5 meses) y 1 paciente no retornó a seguimiento.

Las únicas variables que resultaron significativas para la respuesta al 2° esquema de quimioterapia fueron:

Variable	Valor de p	Grados de libertad
Respuesta a 1ª. línea	0.032	12
Masa voluminosa al Dx	0.05	9.29
RT de consolidación	0.038	9.29

VIII. DISCUSIÓN

Es bien conocido la edad al diagnóstico tiene significancia pronóstica. En este estudio llama la atención que sólo el 27% de los pacientes fue mayor a 60 años al momento del diagnóstico, teniendo un paciente de 24 años, lo cual confiere una característica adversa para predecir respuesta a tratamiento inicial y por ende a tratamiento de rescate. Sin embargo, se debe aclarar que varios pacientes del total de la población diagnosticada de LDCGB en el periodo de tiempo del presente estudio, fueron excluidos. Otra de las características de nuestro grupo de pacientes, es que la mayoría tuvo puntuación IPI alta, EC avanzados, masa voluminosa y DHL elevada al diagnóstico de la enfermedad lo que confirma que estos factores predicen mala respuesta y alto riesgo de falla al tratamiento inicial.

En nuestro estudio no fue posible establecer una correlación con los marcadores inmunohistoquímicos ya que, marcadores fundamentales en este tipo de Linfoma, como CD10, BCL6, BCL2, MUM1, no fueron realizados en forma completa ni uniforme en más de un tercio de los pacientes. Este aspecto se podría explicar por la duración de este estudio, ya que a lo largo de esos 5 años (2006 a 2010), se fueron incrementando el número de marcadores y estandarizando su aplicación e interpretación, sin que hasta el momento, sea completo. Esto influye directamente tanto en el tratamiento como en el pronóstico de los pacientes.

Los pacientes con LDCGB en recaída o refractarios, representan un verdadero dilema terapéutico para el equipo tratante y para el propio paciente. Existen varios factores que se han asociado a la respuesta a los esquemas quimioterápicos de rescate, como por ejemplo: enfermedad voluminosa, enfermedad refractaria primaria, IPI ajustado a la edad, duración de la respuesta a esquema de primera línea, exposición a Rituximab previa (en 1° línea). Sin embargo, aún queda por definir a estos factores como pronóstico de respuesta a 2° línea de QT.

En los pacientes que pierden la respuesta alcanzada, la mayoría de las recaídas ocurre durante los primeros 2 años después de completado el tratamiento. Sin embargo, hasta un 18% ocurren después de 5 años de iniciado el mismo. La duración de la respuesta tras la primera línea de tratamiento, aún es un punto a resolverse para definirlo como factor pronóstico de respuesta a esquema de rescate. Sin embargo, es conocido que las duraciones cortas (recaída < a 1 año) están asociadas a falla a primera respuesta. En nuestro estudio, de aquellos que alcanzaron RC, sólo uno tuvo duración de la misma mayor a 1 año, el resto recayó antes de los 365 días, con el menor tiempo de duración de 95 días.

Varios estudios institucionales independientes Fase II, han mostrado respuestas mayores con un rango de 40 hasta 60% y respuestas completas 20 – 30%, con el uso de regímenes quimioterapéuticos de rescate

combinados (2° línea), como se ha descrito líneas arriba. En nuestro estudio, un total de 37 pacientes con LNHDCCGB con refractariedad/ progresión, recaída o respuesta parcial, entre los años 2006 y 2010, recibieron 2° línea de quimioterapia con respuesta evaluable evaluable. Observamos que 36% de los pacientes lograron algún tipo de respuesta con sólo 22% de respuestas completas, información similar a la obtenida en la literatura.

El esquema de QT de rescate más utilizado en este periodo de tiempo fue DEP (dexametasona, etopósido, cisplatino) en 68% de los casos. Se obtuvieron RG en un 36% con RC en un 24%, datos similares al estudio original con DEP. Probablemente el uso mayoritario de este esquema se debe a que el mismo es una adaptación elaborada en el INCan, del esquema DHAP, con el objetivo de disminuir la toxicidad que se observaba con DHAP, y hacerlo más accesible por el menor costo.

Los pacientes con RP o RC después de primera línea de QT, mostraron una alta tasa de respuesta a esquemas de 2° línea, en comparación con pacientes con refractariedad tras 1° línea, lo cual confirma que la sensibilidad a quimioterapia es un factor predictor muy relevante para la respuesta a esquemas de rescate. La refractariedad primaria ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para la respuesta y supervivencia a esquema de 2° línea.

La incorporación de rituximab a los esquema de QT de rescate, seguidos o no de trasplante de CP, ha probado ser superior a quimioterapia de rescate sola a altas dosis. En nuestro grupo, sólo 4 pacientes (11%) recibieron rituximab dentro del esquema de 2° línea, debido principalmente a la falta de recursos económicos para su adquisición por la gran mayoría de los pacientes que acude a nuestro Instituto. De estos pacientes, uno continúa vivo sin enfermedad, 1 paciente tuvo progresión, 1 paciente falleció por toxicidad del esquema (R-ESHAP) y el 4° paciente no retornó a seguimiento por lo que no se pudo valorar la respuesta.

El trasplante debe ser considerado para todos los pacientes con enfermedad quimiosensible que tengan respuesta a la quimioterapia, ya que esta acción ha demostrado ser la opción terapéutica más exitosa en este escenario. De los 8 pacientes que alcanzaron respuesta completa en nuestro estudio, sólo el 37.5% (3) fue sometido a trasplante autólogo; la totalidad de ellos continúa vivo sin enfermedad. Sólo 1 paciente recibió rituximab como parte del esquema de 1° línea.

Aunque el trasplante autólogo es considerado la opción de elección en estos pacientes, la información obtenida con esta modalidad de tratamiento es en la era pre rituximab, por lo que se esperan nuevos estudios que evalúen y comparen las respuestas obtenidas con esquemas de rescate que incluyen rituximab seguidos de trasplante versus aquellos que no lo recibieron.

En nuestro Instituto, con la implementación del Seguro Popular y la inclusión de Rituximab de manera estándar en los esquemas de rescate, se espera que las respuestas sean mejoradas y la posibilidad de realizar estudios más homogéneos con información completa y seguimientos a largo plazo, permitirá una mejor evaluación de los esquemas de 2° línea en los pacientes con recaída/ progresión de LDCGB en nuestro medio, logrando así identificar a aquel con mejores resultados.

Por último, un aspecto que llama la atención en nuestro estudio, es que sólo la respuesta a 1° línea de QT, la masa voluminosa y la radioterapia de consolidación tras 1° QT, tuvieron valor predictivo para responder a una segunda línea de tratamiento ya que, de acuerdo a lo reportado en la literatura tenemos otras variables asociadas a la respuesta a 2° línea de QT, como son: IPI, EC, uso de rituximab en 1ª. Línea, duración de la primera respuesta, enfermedad refractaria primaria.

La presencia de masa voluminosa se asoció a peores respuestas a esquema de 2° línea de QT, mientras que el haber recibido RT de consolidación inicial se asoció a mejores respuestas a 2° línea.

Sin embargo, es necesario aclarar, que la heterogeneidad de la mayoría de las variables en el grupo de pacientes en estudio, con grupos no comparables, no permitió realizar el análisis estadístico de correlación propuesto, y como se mencionó previamente, el no contar en gran parte de los casos, con la información completa en los expedientes (sea por falta de registro o por abandono del paciente y seguimientos incompletos) también fue un factor determinante.

Estos aspectos influyeron en el resultado tras el análisis estadístico. En un futuro, podrán subsanarse estos puntos ya que con la introducción del Seguro Popular para LDCGB, se contará con información más completa para su análisis.

IX. CONCLUSIONES

Más de la mitad de los pacientes del estudio no respondió al esquema de rescate, con sólo un 36% de respuestas globales y un 22% de RC. De los 19 pacientes que no tuvieron respuesta, 1 paciente eventualmente logró RC con esquema de 3° línea, el resto falleció o se perdió su seguimiento en el Instituto por lo que su destino es desconocido pero su pronóstico desfavorable.

Esta información confirma que los pacientes con LNH DCGB en recaída o refractario, que no responden a 2° línea de QT, tienen un pronóstico sombrío.

En este estudio identificamos 3 problemas principales:

- 1) La falta de información adecuada en los expedientes clínicos que llevó a la exclusión de un gran número de pacientes.
- 2) El diagnóstico histopatológico, hasta el momento no estandarizado desde el punto de vista de inmunohistoquímica.
- 3) La cantidad de pacientes que abandona la consulta o el tratamiento por problemas principalmente socioeconómicos y por toxicidad.
- 4) La falta de estandarización en cuanto al uso de esquemas de segunda línea en nuestro hospital

Por todo lo anterior se propone:

- 1) Estandarizar y seguir en forma estricta los algoritmos de diagnóstico histopatológico.
- 2) Estandarizar los protocolos de manejo en este tipo de pacientes, seguirlos, y registrar adecuada y completamente la información en el expediente clínico.
- 3) El último punto deberá ser seguido por brindar la adecuada y suficiente información al paciente y familiares con respecto al diagnóstico y tratamiento de la recaída o refractariedad, incluyendo toxicidad del mismo y pronóstico para lograr una mejor comprensión de la situación, mayor colaboración y apego al tratamiento.
- 4) En la medida de lo posible, incrementar el número de trasplantes entre aquellos pacientes que hayan respondido a una segunda línea de tratamiento

Es probable que muchos de estos aspectos puedan corregirse con la introducción de esta patología en el Seguro Popular, lo cual permitirá una mayor inclusión de pacientes y seguimientos a largo plazo.

Al momento, dados los prometedores resultados con rituximab en esquemas de 2° línea y su adición a los esquemas de rescate de nuestros pacientes con LDCGB en recaída, harán necesarios futuros estudios para

valorar el desenlace de los mismos y de igual forma revalorar la utilidad del trasplante en la era del rituximab, Para los pacientes no candidatos a trasplante, en general, la opción es terapia paliativa. La elección del tratamiento óptimo en este escenario, está basada en minimizar la toxicidad.

Con los avances y desarrollo de opciones terapéuticas con nuevos agentes, se debe estimular a los pacientes para participar en ensayos clínicos siempre que sea posible, con el objetivo de lograr mejores resultado en el contexto de recaída/ refractariedad en LDCGB.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Association. Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th edition. 2008.
2. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008;359:2313-23
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11
4. Bertrand Coiffier, Jacques Tabacof, Zhi-Xiang Shen, Ulrich Jäger. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma – long-term survival for all patients?. *Hematology Meeting Reports* 2007; 1(4):27–41
5. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329:987–994.
6. Sweetenham JW. Diffuse large B-cell lymphoma: risk stratification and management of relapsed disease. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 252–259
7. Bertrand Coiffier. State-of-the-Art Therapeutics: Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:6387-6393.
8. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403:503–511. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:1937–1947.
9. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002; 8:68–74.
10. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med* 2004; 350:1828–1837.
11. Winter JN, Weller EA, Horning SJ, et al. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 2006; 107:4207–4213.
12. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2—associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003;101:4279–4284.
13. Farinha P, Sehn L, Skinnider B, et al. Strong p53 expression is an independent predictor of outcome in de novo diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) treated with either CHOP or CHOP-R. *Blood* 2006; 108:Abstract 812.
14. 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; 109:1857–1861.
15. Colomo L, Lopez-Guillermo A, Perales M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;101(1):78–84. Epub 2002/10/24.
16. Taniguchi M, Oka K, Hiasa A, et al. De novo CD5⁺ diffuse large B-cell lymphomas express VH genes with somatic mutation. *Blood* 1998;91(4):1145–51. Epub 1998/03/07.

17. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002;99(3):815–21. Epub 2002/01/25
18. Salles G, de Jong D, Xie W, et al. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood* 2011;117(26):7070–8. Epub 2011/05/04
19. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403(6769):503–11. Epub 2000/02/17.
20. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *The New England Journal of Medicine* 2004;350(18):1828–37. Epub 2004/04/30.
21. 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):275–82. Epub 2003/09/25.
22. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010;107(29):13075–80. Epub 2010/07/10.
23. Cheng S, Coffey G, Zhang XH, et al. SYK inhibition and response prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2011;118(24):6342–52. Epub 2011/10/26.
24. Elias L, Portlock CS, Rosenberg SA. Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* 1978; 42:1705-10.
25. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with a three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993; 324:1002-6.
26. Coiffier B. Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29:18-22
27. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001; 19:406.
28. Hausdorff J, Davis E, Long G, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the paranasal sinuses: clinical and pathological features, and response to combined-modality therapy. *Cancer J Sci Am* 1997;3:303-11
29. Barrans SL, Carter I, Owen RG, et al. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2002;99:1136-43
30. Biasoli I, Morais JC, Scheliga A, et al. CD10 and Bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index can identify subgroups of patients with diffuse large-cell lymphoma with very good or very poor prognoses. *Histopathology* 2005;46:328-33
31. Hermine O, Haioun C, Lepage E, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1996;87:265-72.

32. Shivakumar L, Armitage JO. Bcl-2 gene expression as a predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:455-7
33. Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano L, et al. diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* 1999;17:2854-8
34. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1990;8:1163-72
35. Moskowitz CH, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Cell of origin, germinal center versus nongerminal center, determined by immunohistochemistry on tissue microarray, does not correlate with outcome in patients with relapsed and refractory DLBCL. *Blood* 2005;106:3383-5
36. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987;316:1493-8
37. Mark Prichard, Thomas Harris, Michael E Williams & John J Densmore. Treatment strategies for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma *Expert Opin. Pharmacother.* (2009) 10(6)
38. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5
39. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8
40. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood*. 2000;96:2399-2404
41. Catherine Thieblemont, Josette Briere, Nicolas Mounier, Hans-Ullrich Voelker, Wendy Cuccuini, Edouard Hirschaud, et al. The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification. Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study. *J Clin Oncol* 29:4079-408.
42. Singer CR, Goldstone AH. Clinical studies of ABMT in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Haematol* 1986; 15:105.
43. Cortelazzo S, Rambaldi A, Rossi A, et al. Intensification of salvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 114:333.
44. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28:2094.
45. Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP, Shipp MA. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol* 1991; 9:1196.
46. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 2006; 17:909.
47. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110:29.

48. Rohit Sud and Jonathan W. Friedberg. Salvage therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: impact of prior rituximab. *Haematologica* 2008; 93(12).
49. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184.
50. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:3776
51. Simpson L, Ansell SM, Colgan JP, et al. Effectiveness of second line salvage chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma not responding to cis-platinum, cytosine arabinoside, and dexamethasone. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1332.
52. Bishton MJ, Lush RJ, Byrne JL, et al. Ifosphamide, etoposide and epirubicin is an effective combined salvage and peripheral blood stem cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Br J Haematol* 2007; 136:752
53. Velásquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71:117
54. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006; 24:593.
55. Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, et al. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1074-80
56. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1169
57. Martín A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008; 93:1829
58. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-76
59. Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008;93:1829-36.
60. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabina, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer* 2004; 101:1835.
61. Sirohi B, Cunningham D, Norman A, et al. Gemcitabina, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) with or without Rituximab in relapsed and refractory patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *Hematology* 2007;12:149-53.

62. López A, Gutiérrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008; 80:127.
63. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabina plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64:907.
64. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabina and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18:1363.
65. P. Sobrevilla-Calvo, L. Vargas-Hernandez, D. Cortes-Padilla, J. R. Labardini-Mendez and L. F. Oñate-Ocaña. Dexamethasone, etoposide and cisplatin (DEP) as second line chemotherapy in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings; Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 6723.*
66. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7
67. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002;99:2685-93
68. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemester FB, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6:609-11
69. Emmanouilides C, Lill M, Telatar M, et al. Mitoxantrone/ifosfamide/etoposide salvage regimen with rituximab for in vivo purging in patients with relapsed lymphoma. *Clin Lymphoma* 2002;3:111-6
70. Wilson WH, Bryant G, Bates S, et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1573-82
71. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-42
72. Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-6
73. Wilson WH, Gutierrez M, O'Connor P, et al. The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. *Semin Oncol* 2002;29:41-7
74. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:3264.
75. Vose JM, Weisenburger DD, Loberiza FR, et al. Late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 151:354.
76. Blay J, Gomez F, Sebban C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998; 92:3562.
77. Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: yesterday, today, and tomorrow. *J Clin Oncol* 2008;26:2927-9.

78. Vellenga E, van Putten WL, van't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008;111:537-43
79. Sud R, Friedberg JW. Salvage therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: impact of prior rituximab. *Haematologica* 2008;93:1776-80
80. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:667-78
81. Maloney D. Allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning for aggressive lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(Suppl 1):S35-6
82. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:1916.
83. Jabbour E, Chalhoub B, Suzan F, et al. Outcome of elderly patients with aggressive Non-Hodgkin's lymphoma refractory to or relapsing after first-line CHOP or CHOP-like chemotherapy: a low probability of cure. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1391.
84. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990; 76:1293.
85. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000; 18:3633.
86. Jermann M, Jost LM, Taverna Ch, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15:511.
87. Merli F, Bertini M, Luminari S, et al. Long term results of a randomized study performed by Intergruppo Italiano Linfomi comparing Mini-CEOP vs P-VEBEC in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:367.
88. Bartlett NL, Petroni GR, Parker BA, et al. Dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, and etoposide (CHOPE) chemotherapy for patients with diffuse lymphoma: Cancer and Leukemia Group B studies 8852 and 8854. *Cancer* 2001; 92:207.
89. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:4952.
90. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011; 22:1622.
91. Robach E, Ustun C, Kallab A, et al. Rituximab provides durable remission in a patient with refractory aggressive diffuse B-cell lymphoma failing salvage chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:2235.
92. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999
93. Bruce D, Cheson, Beate Pfistner, Malik E. et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:579-586.