

Linfoma Difuso a Grandes Células B (LDCGB)



DARDO RIVEROS
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
CEMIC

Indice Pronóstico Internacional (IPI)

- Edad > 60 años
- LDH aumentada
- Estado funcional 2-4
- Estadio clínico III/IV
- Sitios extranodales (≥ 2)

Grupo de riesgo	Factores de riesgo	Respuesta completa (RC) %	Supervivencia a 5 años (SG) %
Bajo	0 - 1	87	73
Intermedio-Bajo	2	67	51
Intermedio-Alto	3	55	43
Alto	4 - 5	44	26

Shipp MA, et al. N Engl J Med 1993

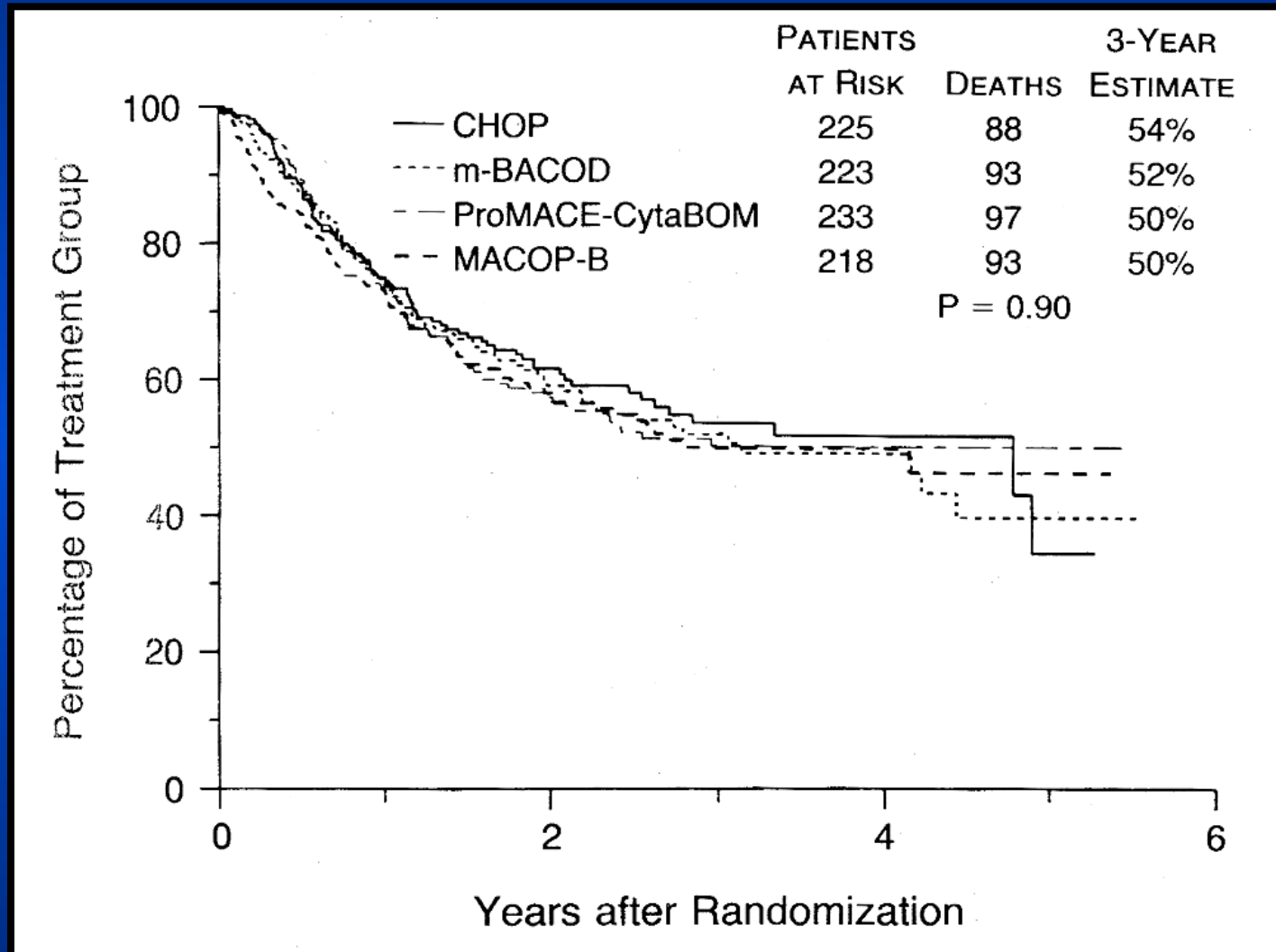
IPI Ajustado a la Edad (IPI-ae)

- LDH aumentada
- Estado funcional 2-4
- Estadio clínico III/IV

Grupo de riesgo	Factores de riesgo	RC %	SG %
Bajo	0	92	83
Intermedio-Bajo	1	78	69
Intermedio-Alto	2	57	46
Alto	3	46	32

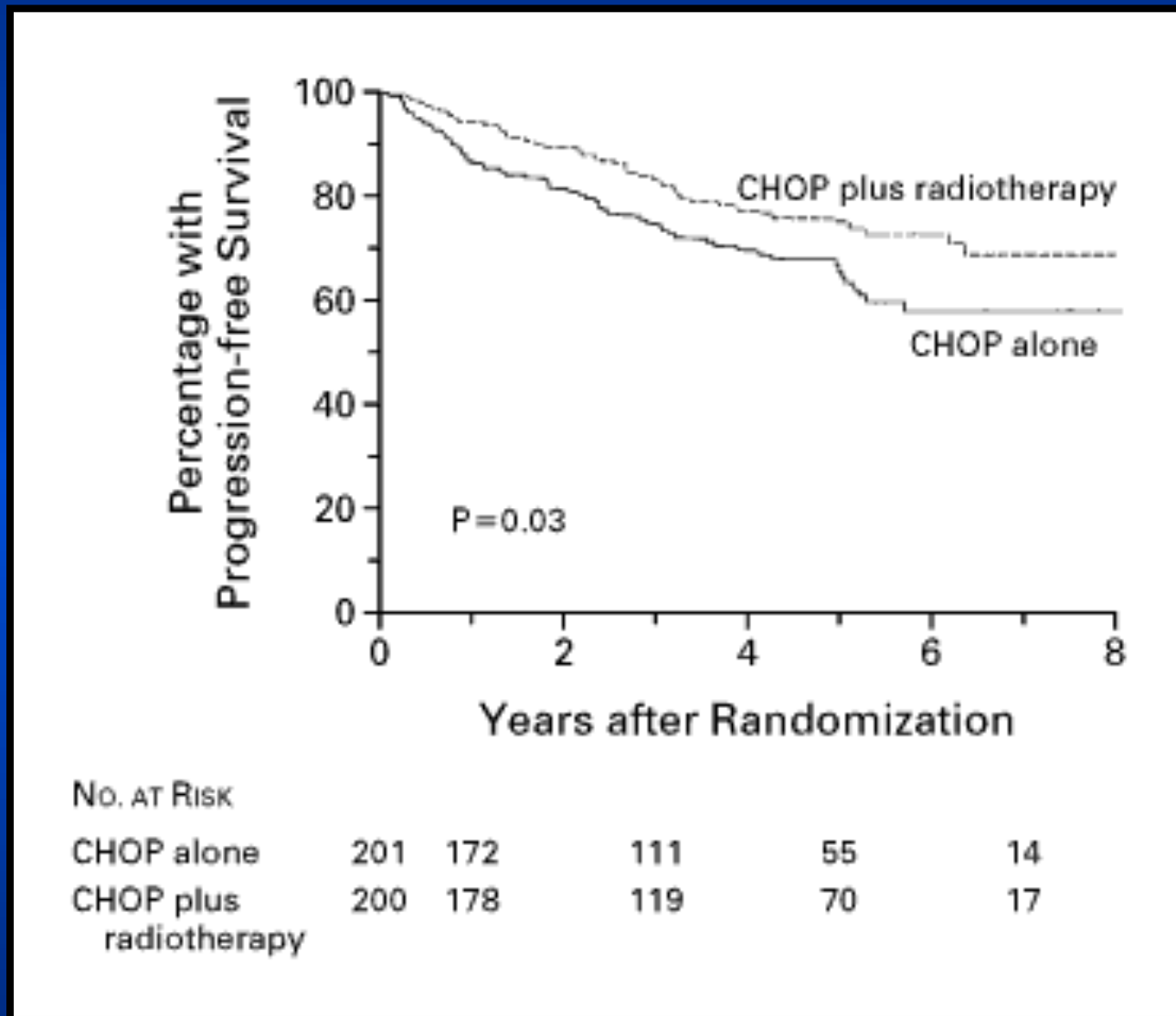
LDGCB . Situación en la Década del 90

CHOP vs otros regímenes en LDCGB avanzado



LDGCB . Situación en la Década del 90

Tratamiento en LDCGB localizados



Miller T et al. N Engl J Med 1998

Inmunoquimioterapia en LDCGB

GELA-LNH 98.5: CHOP vs rituximab + CHOP en LDCGB sin tratamiento previo > 60 años

Estudio GELA fase III

**Ciclofosfamida 750 mg/m²
Doxorubicina 50 mg/m²
Vincristina 1.4 mg/m²
Prednisolona 40 mg/m²/día x 5 días**

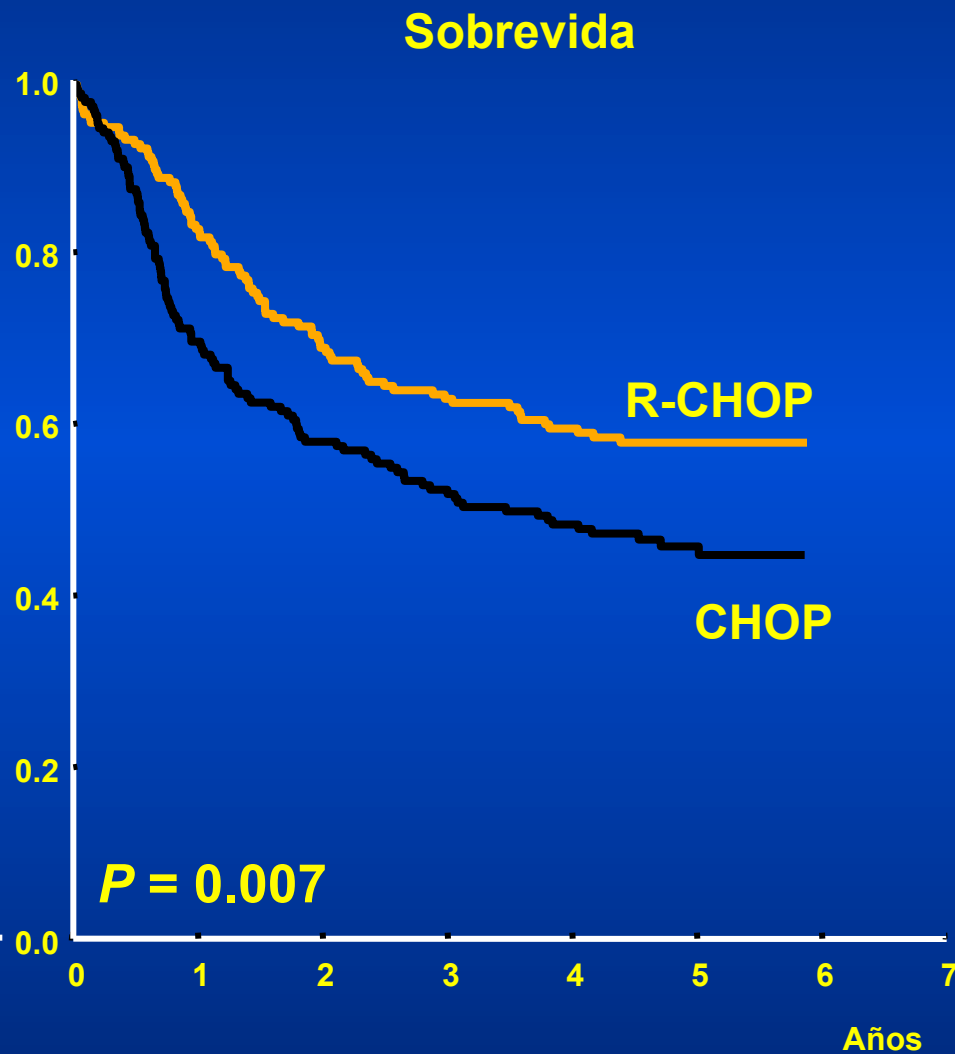
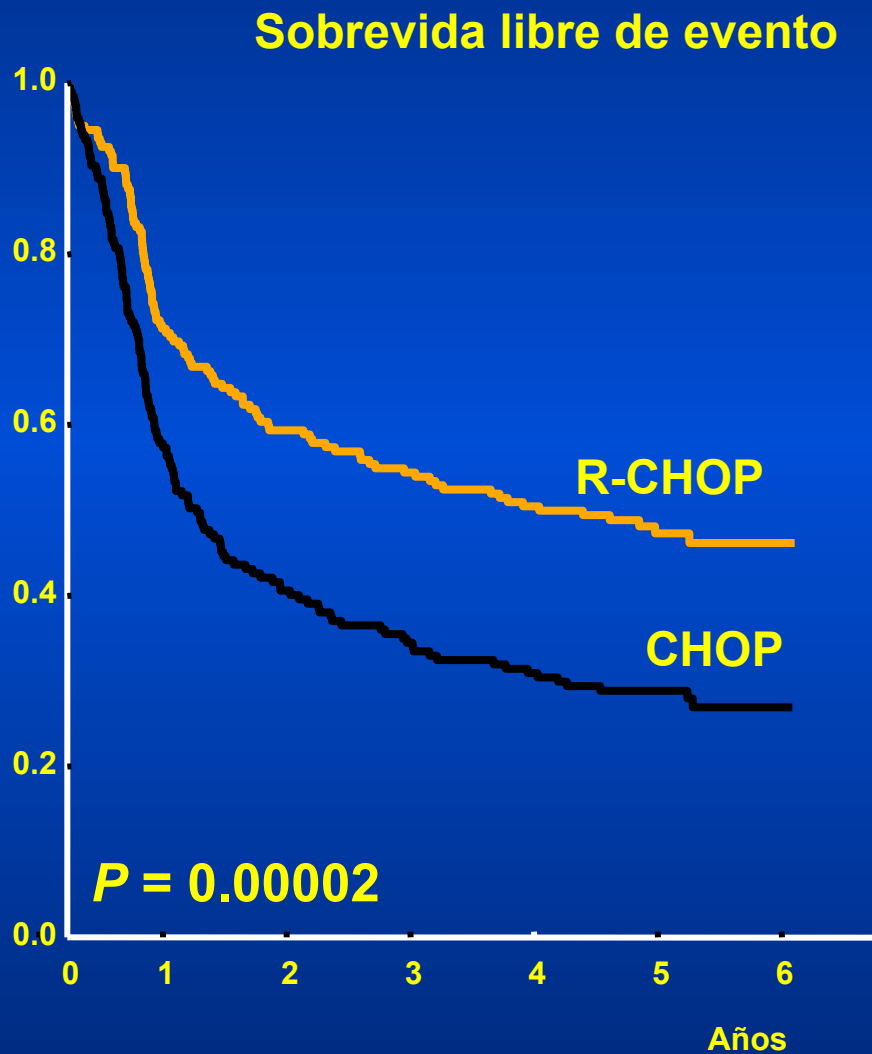
c/3 semanas

x 8 ciclos

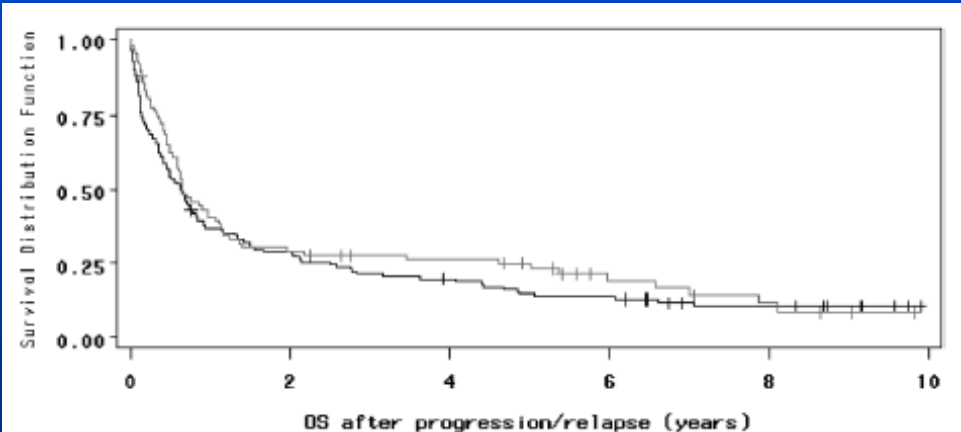
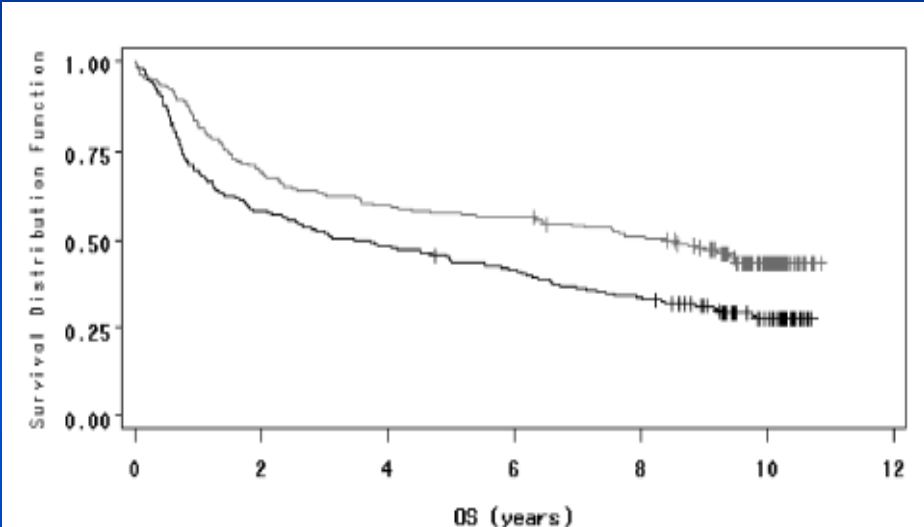
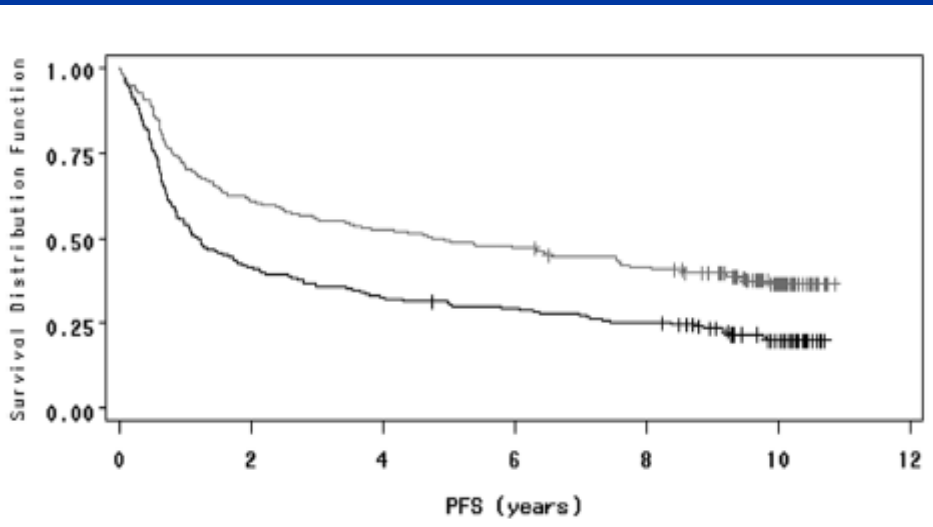
Rituximab 375 mg/m² + CHOP

Coiffier B, et al. N Engl J Med 2002

Estudio GELA a los 5 años



Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte



De Novo Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Gemcitabine, and Prednisolone in Patients With Cardiac Comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute Trial

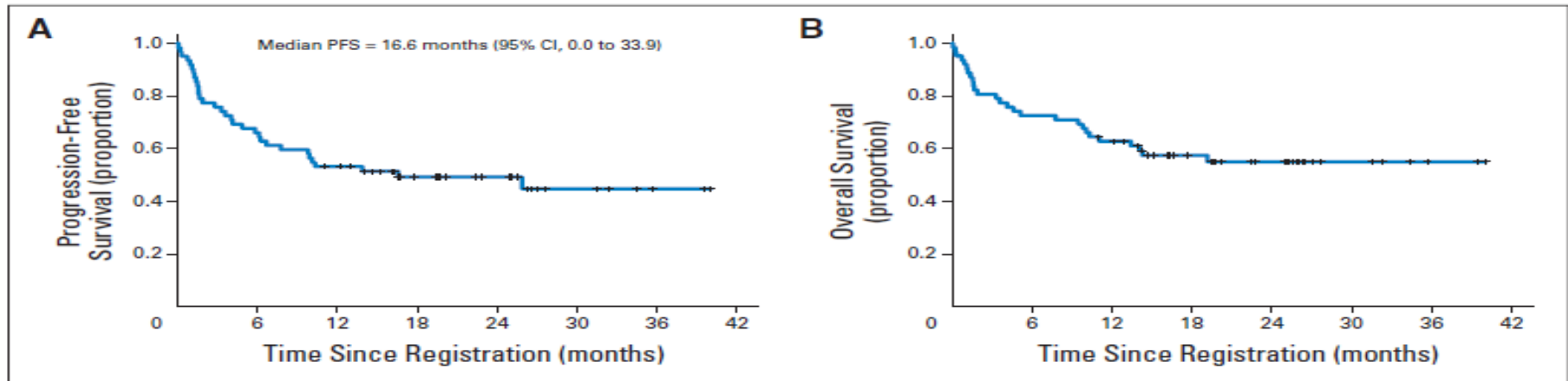


Fig 2. (A) Progression-free survival (PFS) and (B) overall survival curves for intention-to-treat population.

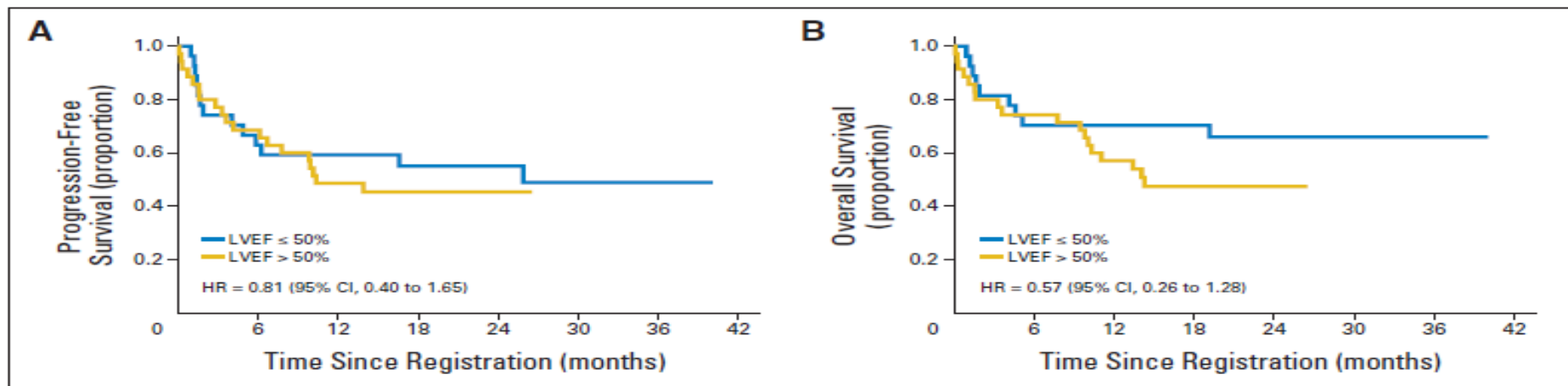


Fig 3. (A) Progression-free and (B) overall survival curves by left ventricular ejection fraction (LVEF) group for intention-to-treat population. HR, hazard ratio.

Conclusiones

- **El beneficio del R-CHOP sobre el CHOP se mantiene luego de los 10 años en pacientes adultos mayores en todos los grupos de riesgo**
- **No hay diferencias entre ambas ramas luego del rescate en recaídas tempranas**
- **En recaídas tardías (10-15% después de 5 años), las remisiones luego del rescate fueron más comunes en la rama que originariamente recibió R-CHOP, pero sin significado estadístico**

Estudio MInT

LDCBG CD20⁺
18–60 años
IPI 0, 1
Estadios II–IV,
con masa
detectable

Randomización

**6 x tipo CHOP21*
+ 30–40 Gy (Masa, E)**

**6 x tipo CHOP21*
+ rituximab
+ 30–40 Gy (Masa, E)**

* **CHOP-21** (n = 396)
CHOEP-21 (n = 362)
MACOP-B (n = 33)
PMitCEBO (n = 32)

Pfreundschuh M, et al. Blood 2004 (Abstract 157)

Respuestas

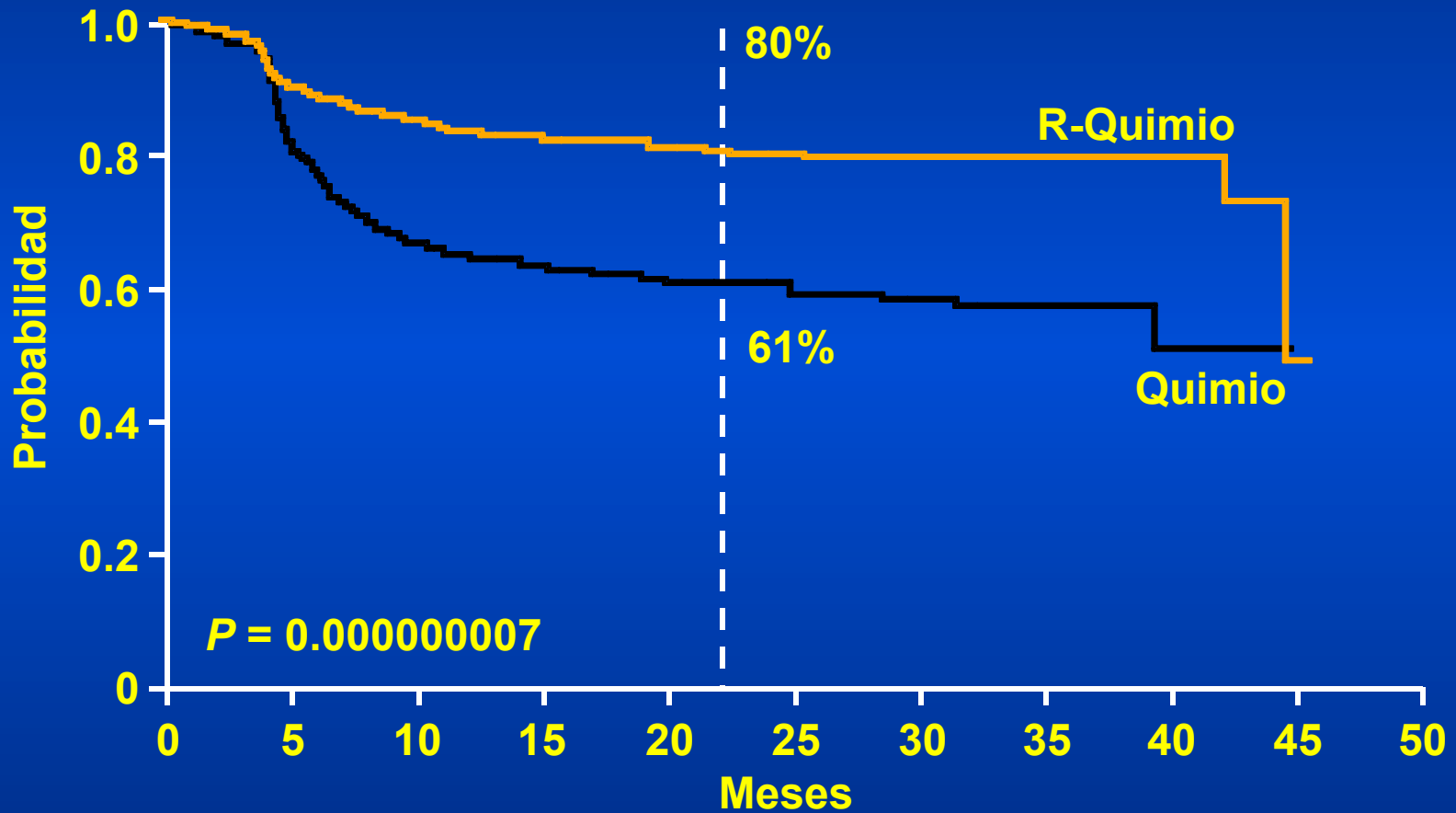
	Quimio (n = 346)* (%)	R-Quimio (n = 350)* (%)
Remisión completa (RC/RCnc)	68	86**
Remisión parcial (RP)	15	5
Sin cambios (SC)	5	3
Progresión durante terapia (EP)	11	4***
Muerte durante terapia	< 1	1

*Casos evaluables

** $P < 0.00000005$ (Prueba exacta de Fisher)

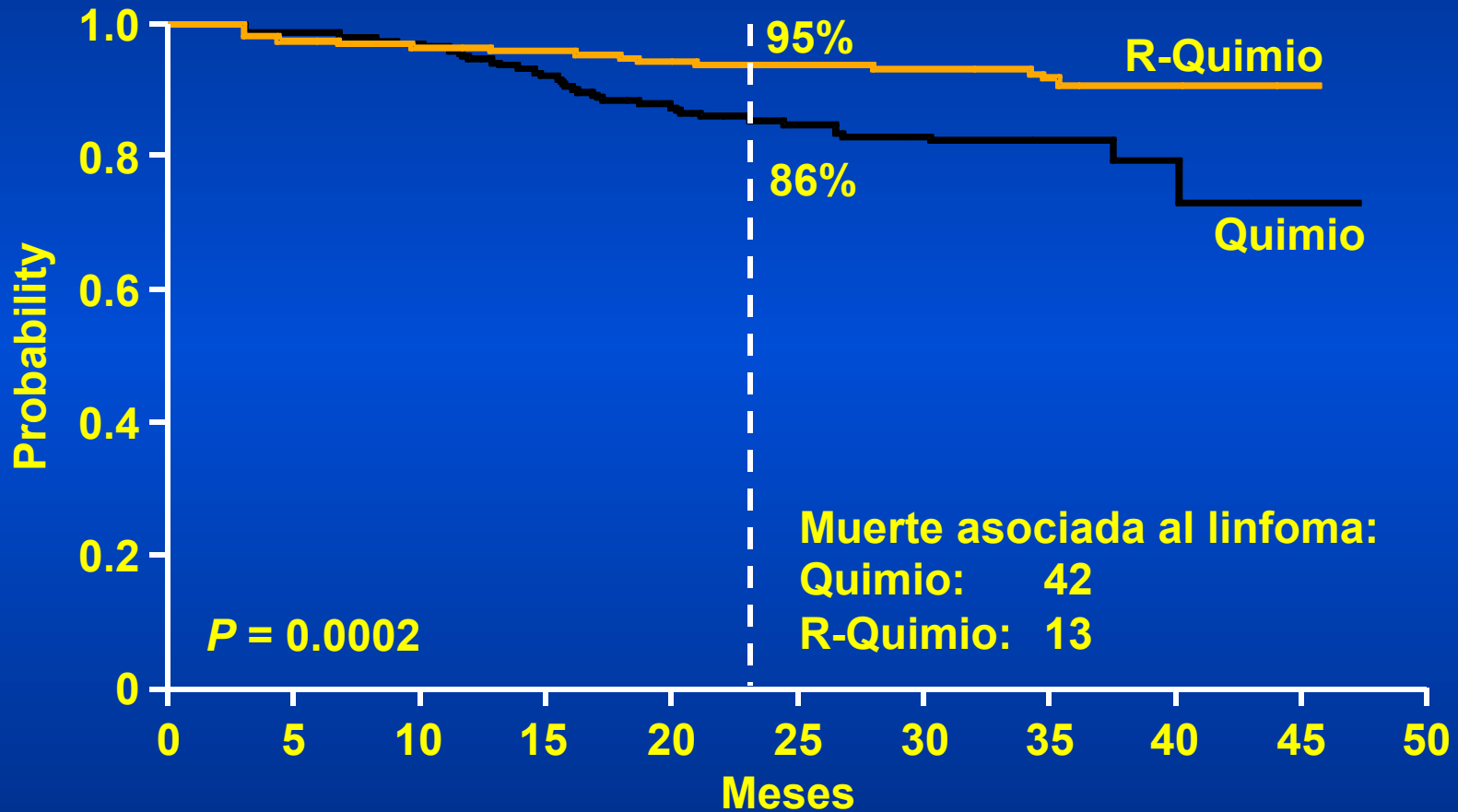
*** $P = 0.001$ (Prueba exacta de Fisher)

Tiempo Hasta el Fracaso del Tratamiento



Mediana de observación: 22 meses

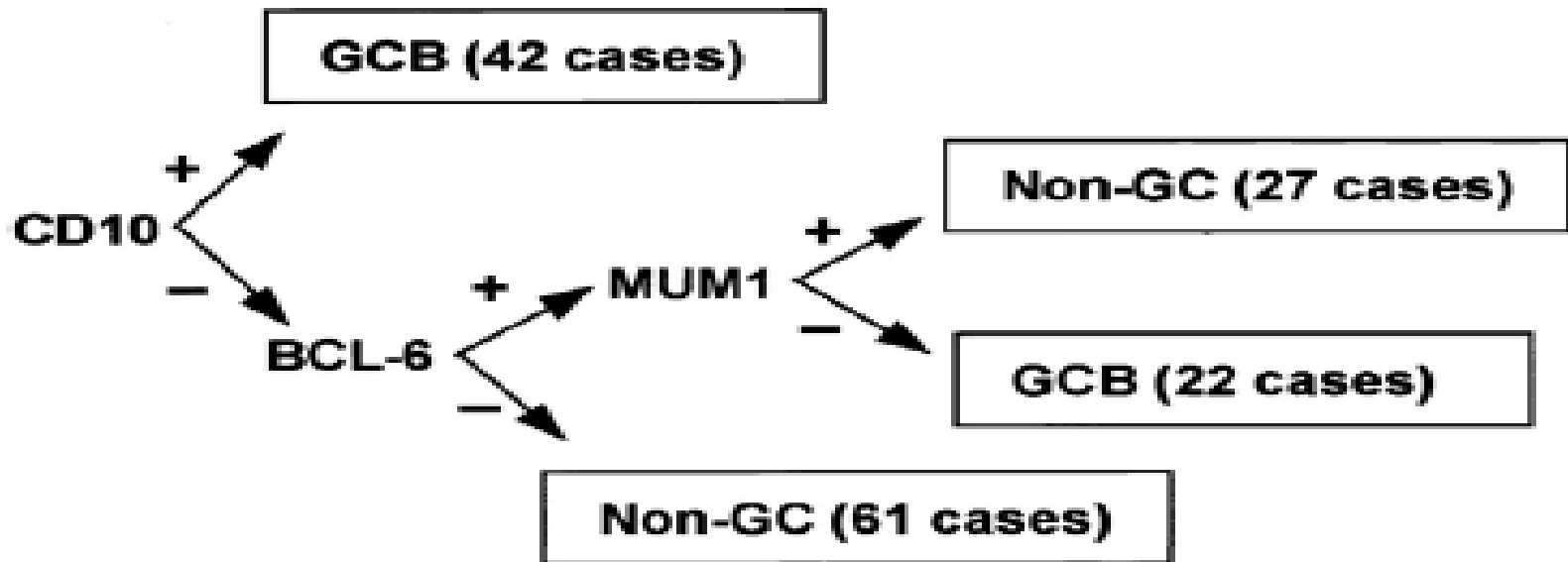
Supervivencia Global



Observación mediana: 23 meses

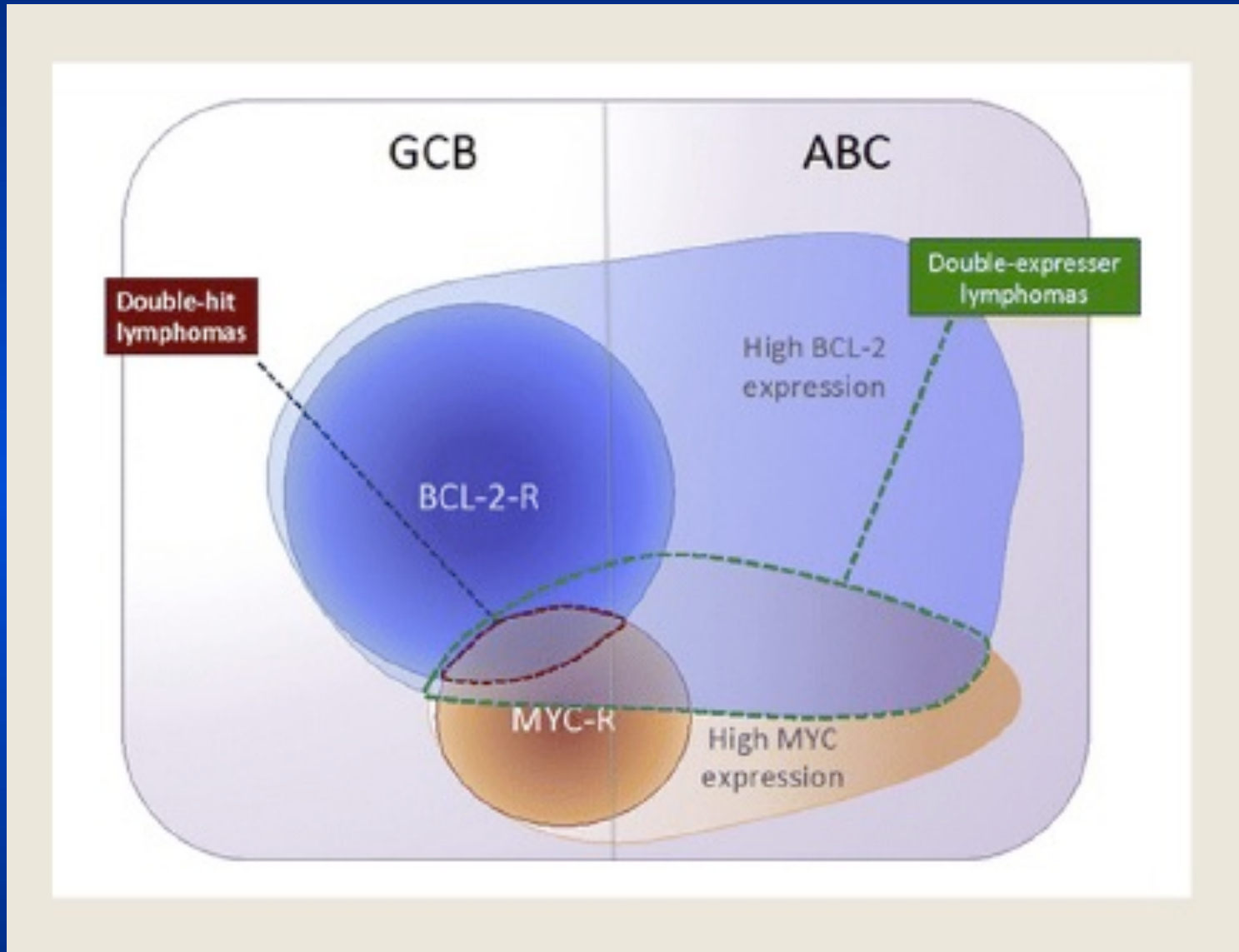
Muerte asociada al linfoma:
Quimio: 42
R-Quimio: 13

Heterogeneidad del LDCGB Célula de Origen (Inmunohistoquímica)



*Cabanillas F and Shah B.
Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2017*

Origen Celular, Citogenética e Imunohistoquímica



***Cabanillas F. and Shah B.
Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2017***

SOHO State of the Art Updates and Next Questions



Advances in Diagnosis and Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma

Fernando Cabanillas,^{1,2,3,4} Bijal Shah⁴

Figure 4 Overall Survival According to Presence of Double Hit, Double Expresser, and All Others²⁹

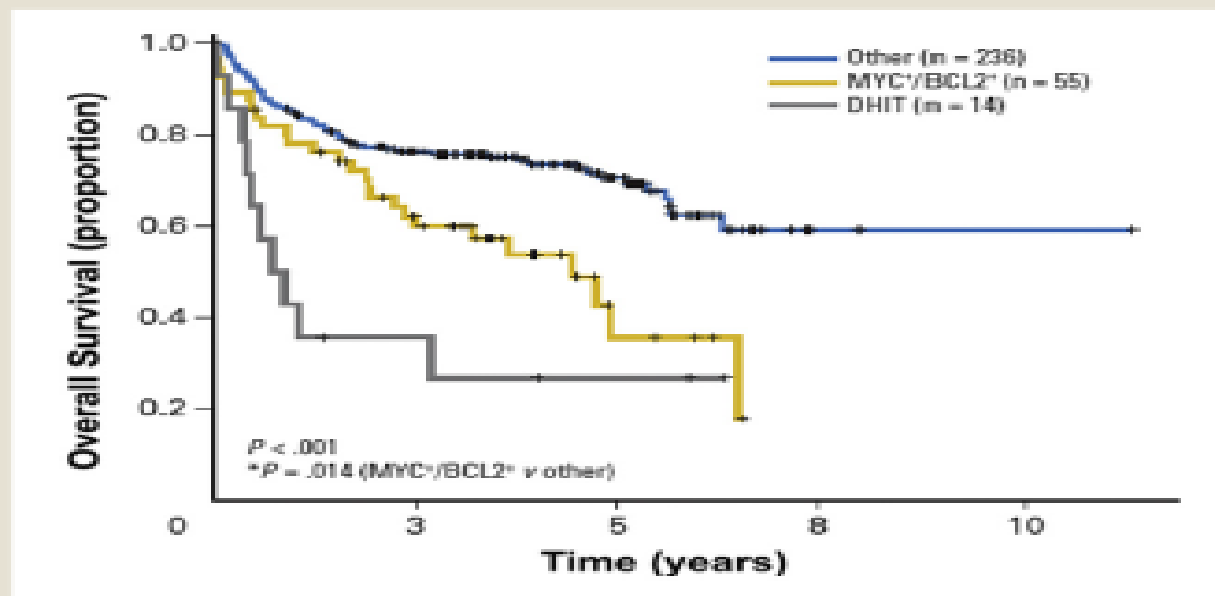
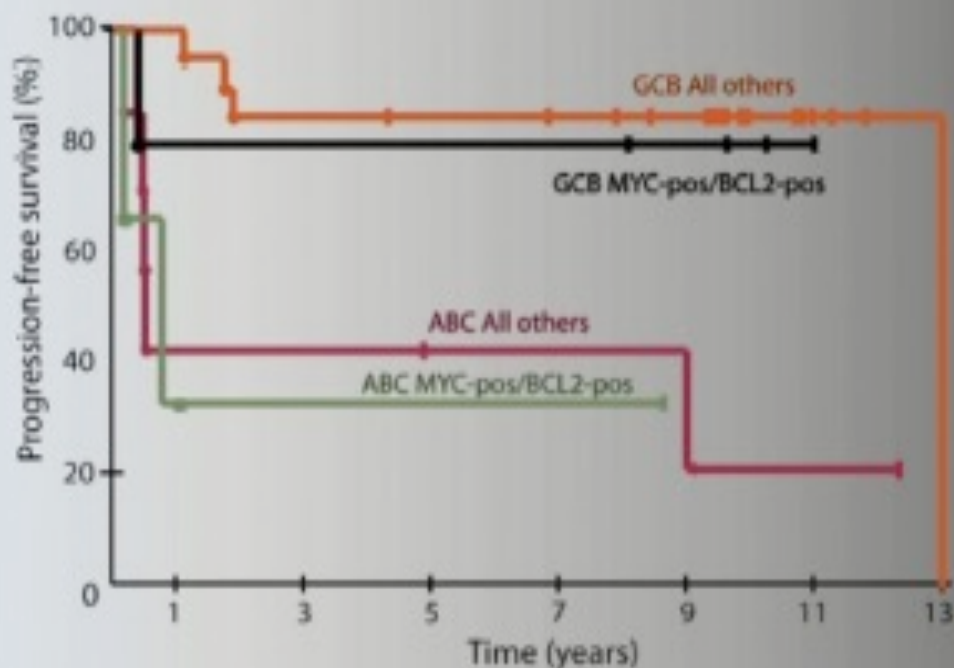


Figure 5 High MYC/BCL2 is Not Prognostic in Germinal Center B-like (GCB) or Activated B-cell (ABC) After Dose-adjusted (DA)-EPOCH-R (Etoposide, Prednisolone, Oncovin [Vincristine], Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin] Plus Rituximab)

High MYC/BCL2 not prognostic in GCB or ABC following DA-EPOCH-R



Dunleavy et al. ASH 2013

Tratamiento Inicial del LDCGB

Localizado



- R-CHOP x 3 + RT
- R-CHOP x 4
(con masa voluminosa
R-CHOP x 6)

**Avanzado
Centro Germinal**



1- No DHL/DEL
R-CHOP x 6 y PET final
(en cardiópatas R-CVP
+ gemcitabine)
2- DHL/DEL
DA-R-EPOCH
+ profilaxis SNC

**Avanzado
Células Activadas**



DA-R-EPOCH **
+ profilaxis SNC

Lammy T, et al Blood 2018 / Friedberg JW. Blood 2017

DHL/DEL: Double Hit Lymphoma/ Double Expresser Lymphoma

**** Nuevos agentes promisorios: lenalidomida e ibrutinib.**

Dudas sobre el rol del trasplante autólogo como consolidación

Tratamiento en Recaída/Refractariedad

Table 1 Comparison of Results of Various Salvage Regimens

Characteristic	GROC (n = 37)	DHAP (n = 63)	ESHAP (n = 85)	R-ICE (n = 34)	GROC-Rev (n = 33)
Median age (y)	59	55	53	45	61
ORR (%)	81	56	58	78	61
CR rate (%)	41	31	38	53	39
Neutropenic fever (%)	5	52	30	24	0
Renal (creatinine twice baseline) (%)	0	22	22	NA	0
Survival at 3 y (%)	33	25	32	55 ^a	45

Abbreviations: CR = complete response; DHAP = dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin; ESHAP = etoposide, Solu-Medrol (methylprednisolone), high-dose Ara-C (cytarabine), Platinol (cisplatin); GROC = gemcitabine, rituximab, oxaliplatin; GROC-Rev = GROC plus revlimid; NA = not available; ORR = overall response rate; R-ICE = rituximab plus ifosfamide, carboplatin, etoposide.

^aAll patients were eligible for autologous stem cell transplantation: 56% underwent transplantation after RICE versus < 25% after the other regimens.



Trasplante Autólogo de Médula Ósea

Inmunoquimioterapia y Evolución en LDGCB

