

ACTUALIZACIÓN EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA B GRANDE

Juan Manuel Sancho
Servicio de Hematología Clínica
Instituto Catalán de Oncología-Hospital Germans Trias i Pujol
Instituto Josep Carreras para la Lucha contra la Leucemia
jsancho@iconcologia.net

Epidemiología, clasificación y diagnóstico

El linfoma difuso de célula B grande (LDCBG) constituye el linfoma más frecuente en los países occidentales, donde supone aproximadamente un 30-35% de todos los linfomas no hodgkinianos (LNH) (1-2). Un estudio europeo del año 2010 cifraba su incidencia en 3,8 casos/100 000 habitantes/año (3). Se presenta con mayor frecuencia en la séptima década de la vida, con un ligero predominio en varones. Su etiología es desconocida, aunque se han implicado factores genéticos, además de inmunológicos e infecciosos, como demuestra la mayor incidencia en familiares de pacientes con LDCBG, la asociación de este tipo de linfoma con enfermedades autoinmunes o en aquellos con infecciones por virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de Epstein-Barr (VEB) (1-2).

La Organización Mundial de la Salud define el LDCBG como una neoplasia de células linfoides B grandes con núcleo de tamaño igual o superior al núcleo de un macrófago o más del doble del tamaño del núcleo de un linfocito normal, con un patrón de crecimiento difuso, pero con una gran variabilidad en sus características morfológicas, moleculares e inmunofenotípicas (1-2). Precisamente esta variabilidad constituye una de las características del LDCBG, que bajo un mismo término agrupa en realidad un amplio conjunto de entidades de pronóstico muy variable (Tabla 1).

El diagnóstico del LDCBG contempla, en la actualidad, no sólo el estudio morfológico, sino la realización de técnicas inmunohistoquímica, citogenéticas y moleculares (1-2). La diferenciación del origen celular de la célula neoplásica del LDCBG basada en características moleculares se ha revelado en los últimos años como un objetivo a conseguir en la caracterización y diagnóstico inicial de este tipo de linfoma. El estudio de Alizadeh et al (4) estableció 2 patrones de expresión génica claramente diferenciados, uno enriquecidos con genes expresados en células del centro germinal (perfil de centro germinal [o GC-B, del inglés *germinal centre B-like*]) y otro con predominio de genes expresados en células B activadas (perfil de célula B activada [o ABC, del inglés *activated B-like*]), con pronóstico claramente diferenciado en pacientes tratados con quimioterapia

estándar como rituximab-CHOP (peor pronóstico en pacientes con perfil GC-B frente al ABC). Aunque se están desarrollando herramientas simplificadas basadas en el estudio de la expresión de un número reducido de genes que permitan hacer esta diferenciación y caracterización del origen celular del LDCBG, la realidad es que estas técnicas no están disponibles en la práctica clínica, lo que ha llevado al desarrollo de algoritmos basados en marcadores de inmunohistoquímica, mucho más sencillos de realizar, que pueden aproximar esta diferenciación a la que se obtendría mediante el estudio de perfiles de expresión génica. Entre estos algoritmos, uno de los más aceptados y utilizados es el de Hans (5), basado en la determinación únicamente de CD10, BCL6 y MUM1, aunque con posterioridad se han diseñado nuevos algoritmos que incorporan otros marcadores y que mejoran la concordancia con los resultados de los perfiles de expresión génica (6). La utilidad de la diferenciación GC-B y ABC (mediante perfiles de expresión génica) o GC-B y no-GC-B (mediante algoritmos de inmunohistoquímica) radica en el mal pronóstico de los pacientes con LDCBG con fenotipo ABC/no-GC-B cuando son tratados con quimioterapia convencional tipo R-CHOP, lo que motiva la investigación y necesaria inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos con nuevas moléculas.

Además de la determinación del origen celular en el LDCGB mediante perfiles de expresión génica o de inmunohistoquímica, en los últimos años ha cobrado relevancia el estudio de la presencia de alteraciones del oncogén *MYC* mediante técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH). El reordenamiento o traslocación de *MYC*, especialmente si se asocia a reordenamiento de los genes *BCL2* y/o *BCL6*, está presente en aproximadamente un 5-10% de los pacientes, y constituye una nueva entidad separada del resto de LDCBG denominada linfoma doble o triple *hit* (en función de si son 2 o los 3 genes los que están reordenados) (2), con comportamiento clínico muy agresivo y mal pronóstico (supervivencia a 2 años del 28-41% en pacientes tratados con R-CHOP), por lo que estos pacientes suelen tratarse con esquemas más intensivos, como se discutirá posteriormente. Dada la implicación terapéutica de la presencia de alteraciones del gen *MYC*, se recomienda su estudio como parte de las pruebas diagnósticas iniciales (2). Por otra parte, la expresión simultánea de las proteínas *myc* y *bcl2* (determinadas por inmunohistoquímica) en un porcentaje elevado de las células tumorales también confiere mal pronóstico, y constituye un subgrupo de LDCBG denominado “doble expresador”, el cual representa alrededor del 21-34% de los LDCBG, y que parecen tener mayoritariamente un perfil de expresión génica del tipo ABC (o no-GC-B) (2). Aunque su pronóstico también es malo respecto al resto de LDCBG, con supervivencia a 5 años de sólo un 27% en pacientes tratados con esquemas estándar tipo R-CHOP, no lo es tanto como el de los linfomas doble o triple *hit* (7). Al contrario que en el linfoma doble y triple

hit, en el LDCBG “doble expresador *myc+* y *bcl2+*” no existen recomendaciones en el momento actual respecto a un tratamiento diferenciado respecto del resto de LDCBG, pero la reciente clasificación de la OMS (2) recomienda en la evaluación diagnóstica la determinación por inmunohistoquímica de *bcl2* y *myc*.

Pronóstico del LDCBG

Además de los factores propios de la biología del tumor, como los genéticos y moleculares citados anteriormente, cuyo papel se está relevando cada vez más importante, el pronóstico del LDCBG se ha establecido de manera clásica en torno a presencia de factores clínicos y biológicos clásicos, combinados en índices pronósticos. Así, el Índice Pronóstico Internacional (IPI), desarrollado a partir de una gran serie de 2031 pacientes procedentes de 16 instituciones en la era previa a la introducción de rituximab (8), incluye 5 factores con influencia pronóstica independiente en la supervivencia global (edad > 60 años, ECOG >1, estadios III-IV, >1 localización extraganglionar y LDH sérica elevada) y diferencia 4 grupos pronósticos: bajo (0-1 factores de riesgo), bajo-intermedio (2 factores), intermedio-alto (3 factores) y alto (4-5 factores), con supervivencia a 5 años del 73%, 51%, 43% y 26%, respectivamente. El IPI ajustado a edad (aaIPI) constituye una modificación del IPI original para pacientes de edad ≤60 años e incluye sólo 3 de los factores mencionados, ECOG >1, estadio III-IV y LDH sérica elevada. Con objeto de conseguir estratificar mejor el riesgo, especialmente para identificarlos pacientes de peor pronóstico, se han desarrollado con posterioridad otros índices pronósticos como el R-IPI (IPI revisado o *revised-IPI*) (9), NCCN-IPI (10) y GELTAMO-IPI (11), entre otros. La utilidad de dichos índices en la práctica clínica diaria es limitada y las decisiones terapéuticas en base a dichos índices se restringen por el momento al contexto de los ensayos clínicos. En la Tabla 2 se exponen los principales índices pronósticos utilizados en el momento actual. Además de los anteriormente citados, la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET), sola o en combinación con la tomografía computarizada (PET/TC) constituye en la actualidad una herramienta fundamental en la evaluación inicial y de la respuesta al tratamiento en el LDCGB, así como en otros linfomas, a la vez que proporciona información pronóstica de indudable valor que puede ayudar a la toma de decisiones terapéuticas (12).

Tratamiento del LDCBG

En pacientes con estadios localizados sin masa voluminosa, la adición de radioterapia a quimioterapia demostró una mejora en la supervivencia en algunos estudios de la era pre-rituximab, por lo que habitualmente en pacientes sin otros factores de riesgo el

tratamiento ha consistido en la combinación de quimioterapia con 3 o 4 ciclos de la pauta R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) y radioterapia complementaria (12). Recientemente, un estudio aleatorizado del grupo francés (13) no ha encontrado diferencias en supervivencia libre de evento (SLE) ni supervivencia global (SG) en una serie de 334 pacientes con LDCBG localizado sin masa voluminosa aleatorizados a R-CHOP (4 o 6 ciclos en función de la presencia de factores de riesgo desfavorables) o R-CHOP en combinación con radioterapia (a dosis de 40 Gy), por lo que en algunos pacientes podría plantearse la omisión de la radioterapia.

En pacientes con estadio avanzado, la adición del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab a la clásica pauta CHOP (R-CHOP) mejora la SLE y SG en pacientes de edad > 60 años, como demostraron 2 estudios aleatorizados (14,15), así como en pacientes <60 años con aalPI entre 0-1 (16), por lo que dicha pauta R-CHOP, administrada cada 21 días hasta un total de 6-8 ciclos constituye el tratamiento estándar en pacientes con LDCBG. Debido a que hasta un 30-40% de los pacientes fracasan a este tratamiento de primera línea (o incluso un porcentaje superior en pacientes con IPI de alto riesgo) se han desarrollado distintas estrategias de cara a intentar mejorar sus resultados. Una de estas estrategias consiste en la administración de quimioterapia a dosis densas, es decir, la administración de quimioterapia con R-CHOP cada 14 días en lugar de cada 21, que fue explorada en 2 estudios aleatorizados, sin que se observaran diferencias en SLE ni SG (17,18). La administración de regímenes más intensivos que R-CHOP como R-EPOCH-DA (19) o R-megaCHOEP (20) tampoco consiguen mejorar los resultados frente a las pautas convencionales, aunque otro estudio aleatorizado francés que comparaba R-CHOP frente a una pauta intensiva con R-ABVCP seguido de consolidación sí demostró mejor SLE y SG en la pauta intensiva, aunque a costa de una mayor toxicidad (21). Finalmente, ni la sustitución de rituximab por obinutuzumab (otro anticuerpo monoclonal anti-CD20) en la pauta R-CHOP (22), ni la adición de otras moléculas como bortezomib o ibrutinib han mejorado los resultados de la quimioterapia convencional, aunque 2 estudios fase 2 que combinaron R-CHOP con lenalidomida demostraron mejorar el pronóstico del subtipo no-GC-B, que en dichos estudios fue similar al del GC-B (23,24). Estos últimos estudios han dado pie a un gran estudio fase 3 aleatorizado (estudio ROBUST) que trata de demostrar si la adición de lenalidomida a la pauta R-CHOP será capaz de mejorar el pronóstico del subtipo ABC determinado mediante una técnica de perfil de expresión génica reducida (*nanosttring*).

El linfoma doble y triple *hit* constituye, como se ha dicho anteriormente, una entidad diferente del LDCBG en la última clasificación de la OMS (2). Una revisión sistemática y metanálisis de 394 pacientes procedentes de 11 estudios retrospectivos (25) que comparó los pacientes tratados con la pauta convencional R-CHOP (n=180), pautas semi-intensivas como R-EPOCH-DA (n=91) y esquemas intensivos como R-hyperCVAD o R-CODOX-M/IVAC (n=123) demostró mejor supervivencia libre de progresión (SLP) para la pauta R-EPOCH-DA respecto a R-CHOP, aunque sin diferencias en SG. En estos pacientes la consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en primera línea no ha conseguido mejorar la supervivencia, mientras que sí se recomienda la profilaxis frente a la recaída en sistema nervioso central (SNC) (12).

En pacientes jóvenes y con buen estado general (<65-70 años) con LDCBG en recaída se recomienda la administración de inmunoquimioterapia (rituximab-quimioterapia) de rescate seguida de consolidación con TAPH en caso de obtención de respuesta, como demostró el estudio CORAL (26,27). Las pautas de inmunoquimioterapia más frecuentemente utilizadas son las basados en platinos (como R-ESHAP, R-DHAP, R-ICE, R-GDP) (12,26,27), y aunque no se ha demostrado diferente eficacia entre unas y otras, un estudio aleatorizado reciente que comparó GDP (gemcitabina, cisplatino y dexametasona) con DHAP (cisplatino, citarabina y dexametasona) con o sin rituximab seguido de TAPH en 619 pacientes con LNH agresivo en recaída/refractariedad encontró menor toxicidad (emética, neutropenia febril y toxicidad en general) con la pauta GDP±R respecto a DHAP±R (28). En los pacientes con LDCBG en recaída/refractariedad no candidatos a TAPH por edad o comorbilidad se recomienda tratamiento con inmunoquimioterapia, utilizando rituximab combinada con quimioterapia con resistencia no cruzada respecto a la utilizada en primera línea, como en los pacientes jóvenes, aunque con esquemas menos intensivos, y por consiguiente, menos tóxicos; entre las más utilizadas están la pauta R-GEMOX (rituximab, gemcitabina y oxaliplatino) y R-bendamustina (12).

A pesar de la mejora del pronóstico del LDCBG desde la introducción del rituximab, más de la mitad de los pacientes fracasan tras el tratamiento de rescate estándar, lo que ha motivado la necesidad de nuevos tratamientos, la mayoría de los cuales están todavía en fase de investigación clínica (29,30). Entre las más prometedoras están las nuevas terapias inmunológicas con anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales distintos de CD20, como polatuzumab vedotin, un anticuerpo monoclonal anti-CD79b conjugado con monometil auristatina E (MMAE) que en combinación con R-bendamustina ha demostrado mejorar la SLP y SG respecto a R-bendamustina sola en pacientes con LDCBG en

recaída/refractariedad (31), o la administración de células CAR-T dirigidas contra el antígeno anti-CD19. Varios ensayos fase 2 con esta terapia han demostrado tasas de respuesta del 52-82% con respuestas completas en un 40-54% (32-34), lo que ha motivado la aprobación de esta terapia en pacientes con LDCBG en recaída/refractariedad que hayan recibido 2 o más líneas de tratamientos previas. Además de las terapias inmunológicas, están asimismo en marcha numerosos estudios con moléculas que interfieren en vías de señalización celular relacionadas con metabolismo, proliferación y supervivencia celular (29,30). No debe olvidarse que los ensayos clínicos con nuevas moléculas posiblemente constituyen la mejor alternativa para pacientes de nuevo diagnóstico de alto riesgo y también para la mayor parte de los pacientes tras la recaída, dada la eficacia limitada de las opciones terapéuticas disponibles en el momento actual en estos grupos.

Finalmente, además del tratamiento del LDCBG con las diferentes opciones de inmunoquimioterapia o radioterapia que se han ido detallando, no deben olvidarse las medidas de profilaxis y de soporte adecuadas en función de las características del paciente, tales como la profilaxis de la lisis tumoral en pacientes con variantes más agresivas y elevada carga tumoral, la profilaxis anti-infecciosa, el soporte transfusional o con factores de crecimiento hematopoyético como G-CSF, o la administración de profilaxis de recaída en sistema nervioso central (SNC), un evento este último que, aunque poco frecuente (aproximadamente un 5% de LDCBG recaen en SNC), confiere pronóstico pésimo. En relación a este último punto, las recientes guías del grupo español GELTAMO recomiendan realizar administrar profilaxis de dicha recaída en SNC (a ser posible con metotrexato sistémico a dosis $\geq 3 \text{ g/m}^2$) en pacientes con algún factor pronóstico de dicha recaída (fundamentalmente en presencia de al menos uno de los siguientes factores de riesgo: LDH sérica elevada junto a >1 localización extraganglionar, presencia de infiltración por linfoma en una localización de riesgo [testículo, mama, riñón, glándula suprarrenal o espacio epidural], linfoma doble o triple *hit* y CNS-IPI entre 4-6) (12).

Referencias

- 1- Swerdlow SH, Jaffe, E.S., Pileri SA, Stein H VJ: WHO Classification of tumours. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008
- 2- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The updated WHO classification of hematological malignancies; The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375–2391.
- 3- Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. *Blood*. 2010; 116:3724-3734.
- 4- 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.
- 5- 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;103:275–282.
- 6- Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* 2011; 29:200–7.
- 7- Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452–3459.
- 8- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987–994.
- 9- 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;109:1857–61.
- 10- Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837–42.
- 11- Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of B2-microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol* 2017;176:918-928.
- 12- González-Barca E, Coronado M, Martín A, et al; Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018;9:32383-32399. doi: 10.18632/oncotarget.25892.
- 13- Lamy T, Damaj G, Soubeyran P et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;131:174-81.
- 14- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*

2002;346:235–242.

- 15- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105–16.
- 16- Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379–391.
- 17- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: A phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381:1817–1826.
- 18- Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:525–533.
- 19- Wilson W, Jung SH, Pitcher BN, et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood* 2016;128:469.
- 20- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: An open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012;13:1250–1259.
- 21- Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1858–67.
- 22- Vitolo U, Trněný M, Belada D, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:3529-3537.
- 23- Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma : results of the REAL07 open-label , multicentre , phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:730–737.
- 24- Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: A phase II study. *J Clin Oncol* 2015;33:251–257.
- 25- Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2015;170:504–14.

- 26- 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;28:4184–4190.
- 27- Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed CD20⁺ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.
- 28- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490– 3496.
- 29- Mehta-Shah N, Younes A. Novel Targeted Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Semin Hematol* 2015;52:126–137.
- 30- Cohen JB. Novel therapies for relapsed/refractory aggressive lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:75-82.
- 31- Sehn LH, Herrera AF, Matasar M, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine with rituximab or obinutuzumab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Updated results of a phase Ib/II study. *Blood* 2018;132 (Suppl 1):1683.
- 32- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-2544.
- 33- Schuster SJ, Bishop MR; Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.
- 34- Abramson J, Palomba ML, Gordon L, et al. High CR rates in relapsed/refractory (R/R) aggressive B-NHL treated with the CD19-directed CAR T cell product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001). *Hematol Oncol* 201;35 (S2):138 [abstract 128]

Tabla 1. Principales subtipos de linfoma difuso de célula B grande*.

Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), NOS
Linfoma B rico en células T e histiocitos
Linfoma B difuso de célula grande primario del SNC
Linfoma B difuso de célula grande primario cutáneo de tipo pierna
Linfoma B difuso de célula grande asociado con VEB, NOS
Linfoma B difuso de célula grande asociado con inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma B de célula grande primario mediastínico (tímico)
Linfoma B de célula grande intravascular
Linfoma B de célula grande ALK positivo
Linfoma plasmablástico
Linfoma B de célula grande HHV8 positivo, NOS
Linfoma primario de cavidades
Linfoma B de alto grado con reordenamientos de <i>MYC</i> y <i>BCL2</i> y/o <i>BCL6</i> (DH/TH)
Linfoma B de alto grado NOS
Linfoma B inclasificable con rasgos intermedios entre Linfoma de Hodgkin y Linfoma B difuso de célula grande
<i>Linfoma B de célula grande con reordenamientos de IRF4 (entidad provisional)</i>

*Tomado de: Guía de GELTAMO para tratamiento del linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) (2016)

Tabla 2. Principales índices pronósticos en el linfoma difuso de célula B grande.

INDICE	Factores pronósticos	Categoría de riesgo (número de factores pronósticos)	Supervivencia global
IPI*	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 60 años • ECOG > 1 • Estadio III-IV • >1 localización extraganglionar • LDH ↑ 	Bajo (0-1) Bajo-Intermedio (2) Intermedio-Alto (3) Alto (4-5)	73% 51% 43% 26% (a 5 años)
aaIPI*	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG > 1 • Estadio III-IV • LDH ↑ 	Bajo (0) Bajo-Intermedio (1) Intermedio-Alto (2) Alto (3)	83% 69% 46% 32% (a 5 años)
R-IPI**	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 60 años • ECOG > 1 • Estadio III-IV • >1 localización extraganglionar • LDH ↑ 	Muy bueno (0) Bueno (1-2) Malo (3-5)	94% 79% 55% (a 4 años)
NCCN-IPI***	<ul style="list-style-type: none"> • Edad (41-60, 61-79, ≥ 80) • ECOG (2, 3-4) • Estadio III-IV • LDH ↑ (>1 a ≤3, >3) • Beta-2 microglobulina 	Bajo (0-1) Bajo-Intermedio (2-3) Intermedio-Alto (4-5) Alto (6-8)	96% 82% 64% 33% (a 5 años)
GELTAMO-IPI****	<ul style="list-style-type: none"> • Edad (<65, 65-79, >75) • ECOG > 1 • Estadio III-IV • Localización extraganglionar (MO, SNC, hígado/GI, pulmón) • LDH ↑ (>1 a ≤3, >3) 	Bajo (0) Bajo-Intermedio (1-3) Intermedio-Alto (4) Alto (5-7)	93% 79% 66% 39% (a 5 años)

*A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329:987-994.

**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;109:1857-61.

***Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014;123:837-42.

****Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of B2-microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. Br J Haematol 2017;176:918-928.