



Linfomas difusos de células grandes

Dr. Miguel A. Canales

25 de noviembre de 2017

Los linfomas en cifras

- ❖ Neoplasia hematológica más frecuente
- ❖ 6ª causa de muerte por cáncer
- ❖ 70 000 nuevos casos anuales (EEUU)
 - ❖ Aumento en estados agrícolas
 - ❖ ¿Papel de herbicidas, insecticidas?
- ❖ Aumento de la incidencia
 - ❖ Incremento del 73% desde 1973
 - ❖ 2ª neoplasia con mayor incremento

Factores de riesgo

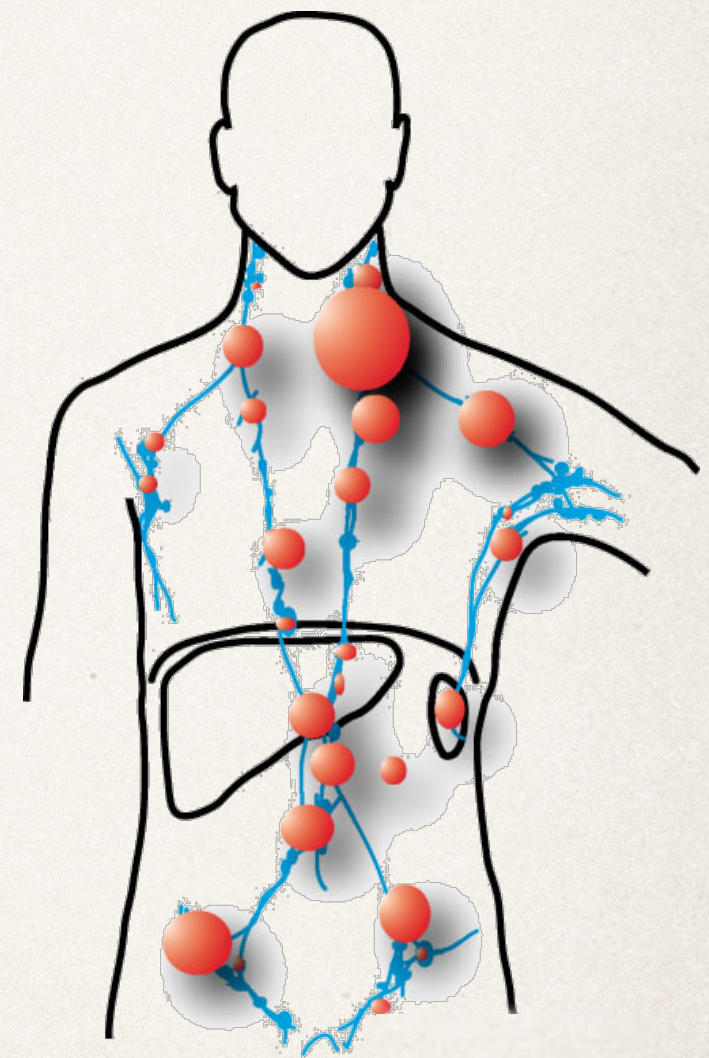
- ❖ Inmunodeficiencias (congénitas y adquiridas)
- ❖ Enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus, Sd. Sjögren, ...)
- ❖ Trasplante de órganos
- ❖ Exposición radiaciones (ionizantes)
- ❖ Bacterias (Helicobacter) o virus (VIH, VHC, VEB, ...)
- ❖ Exposición ambiental (?)

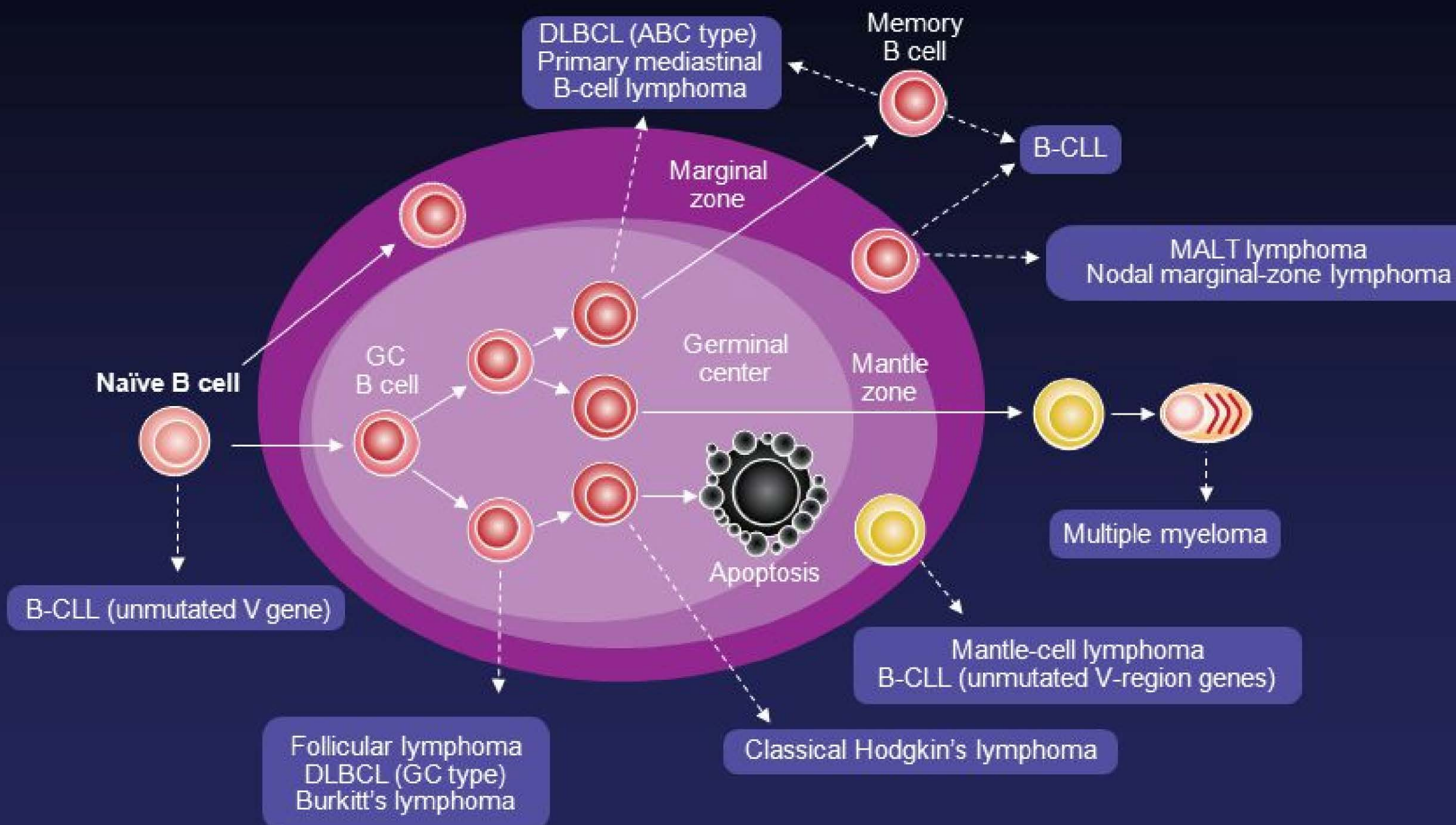
¿Qué son los linfomas?

- ❖ Buenas, somos médicos, estábamos investigando y hemos descubierto dos tipos de linfoma
- ❖ Oh, muy bien, díganme sus nombres para registrarlos
- ❖ Dr. Hodgkin
- ❖ Muy bien ... *Linfoma de Hodgkin* ... ¿Y usted?
- ❖ Dr. Schwinssgäammerheimer
- ❖ ... y *Linfoma no Hodgkin*. ¡Listo! ... registrados

¿Qué son los linfomas?

- ❖ Son neoplasias hematológicas que surgen de transformación maligna de células derivadas de médula ósea y del sistema linfático (i.e., **cáncer linfático**)
- ❖ Se trata de un grupo (heterogéneo) de procesos, que actualmente incluye mas de **60 tipos diferentes** de enfermedades





B-CLL=B-cell chronic lymphocytic leukemia; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; MALT=mucosa-associated lymphoid tissue.

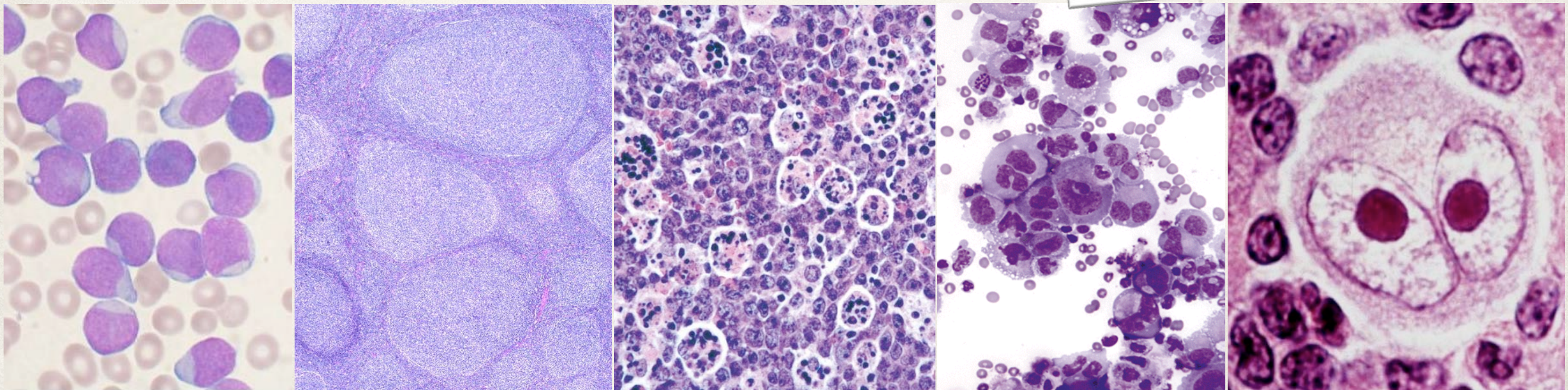
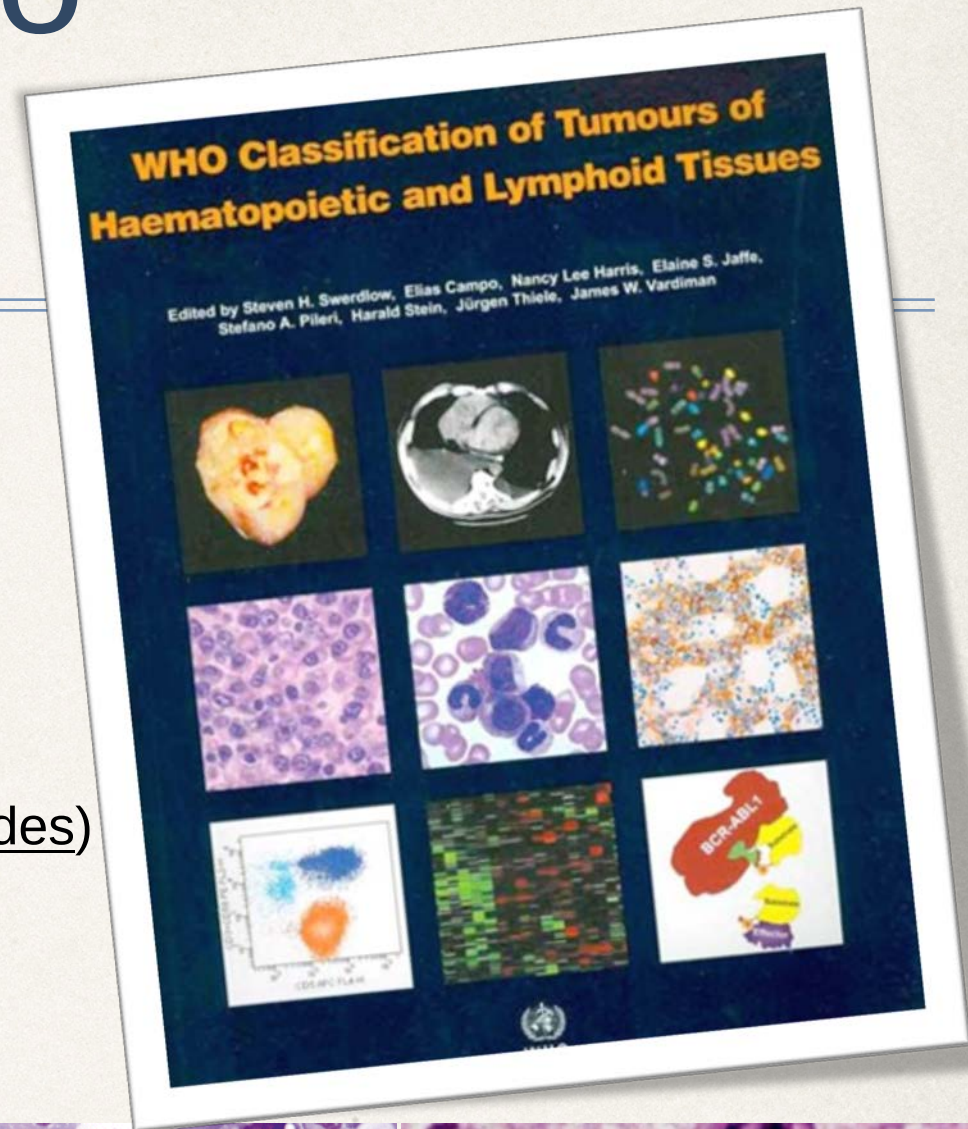
————→ B-cell differentiation step.

-----→ Proposed malignancy from normal counterpart.

El diagnóstico histológico del linfoma es básico

Clasificación de la OMS (*Swerdlow et al, Blood 2016*)

- ❖ Linfomas de céls. precursoras B y T
- ❖ Linfomas de céls. B maduras (42 entidades)
- ❖ Linfomas de céls. T maduras y NK (27 entidades)
- ❖ Linfomas de Hodgkin (clásico vs LHPLN)



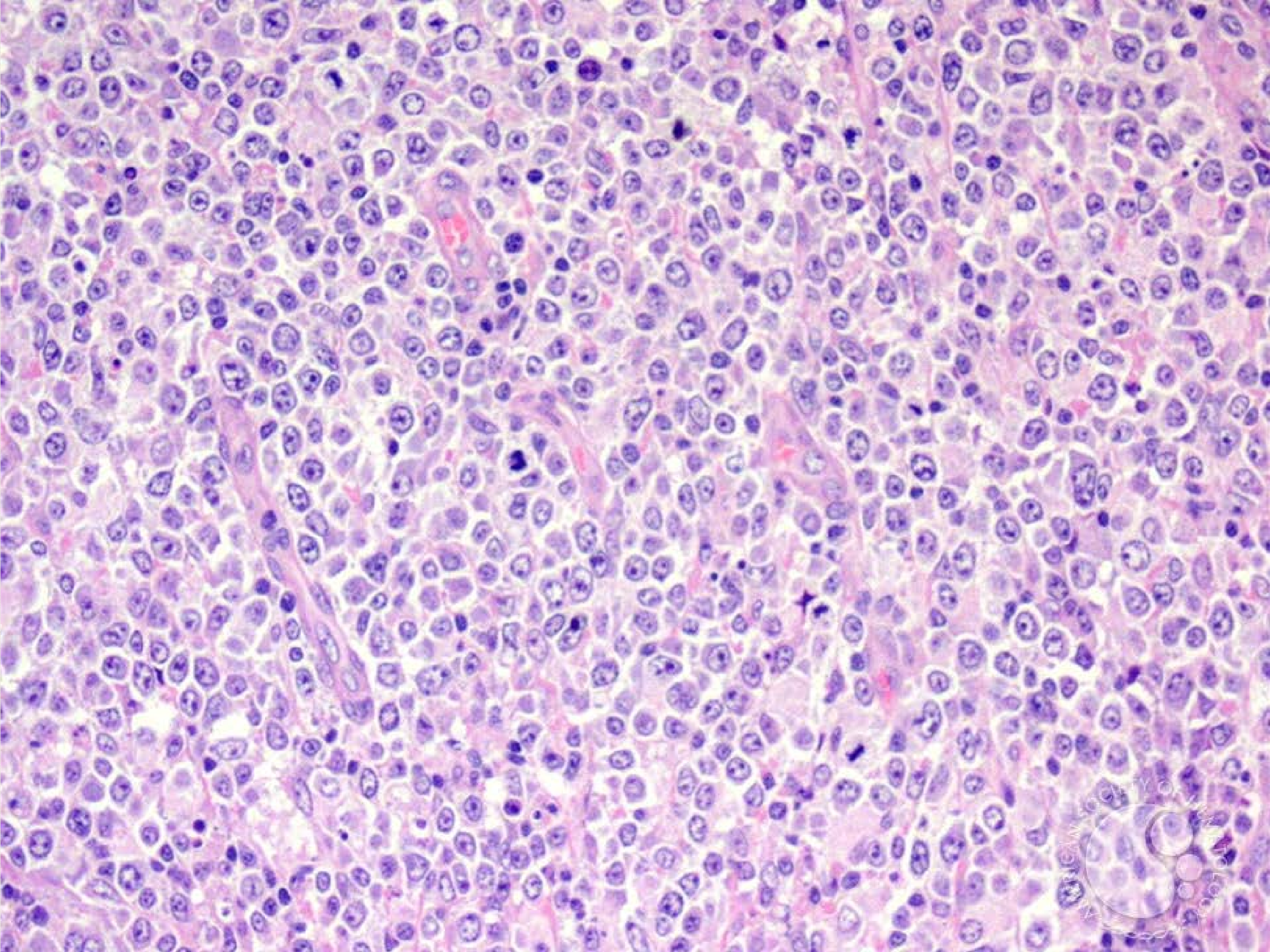
Incidencia de los linfomas

Subtypes	Developing World	Developed World
B-cell Neoplasms		
Follicular lymphoma	15.3*	25.5
Mantle cell lymphoma	3.8*	7.8
Lymphoplasmacytic lymphoma	0.3*	1.4
Marginal zone lymphoma, MALT type	5.2*	8.8
Small lymphocytic lymphoma	6.1	7.0
Diffuse large B-cell lymphoma	42.5*	28.9
Burkitt lymphoma	2.2*	0.8
Burkitt-like lymphoma	1.9	2.5

En su opinión,
¿Cuál es el punto clave
para tratar correctamente
los linfomas?

1. Tener un buen tratamiento
2. Disponer siempre de PET-TC
3. Tener un buen diagnóstico
4. Que funcione internet







Variantes morfológicas

- Centroblástico
- Immunoblástico
- Anaplásico

Subgrupos moleculares

- Centro germinal (GCB)
- Tipo activado (ABC)
- Mediastínico

Subgrupos inmunohistoquímicos

- GCB
- No GCB
- CD5-positivo

LBDCG: conceptos generales

- ❖ Es el subtipo histológico **más frecuente**
- ❖ **Heterogeneidad** biológica y clínica
- ❖ Mediana edad **64 años**, ligero predominio masculino
- ❖ Síntomas al diagnóstico (síntomas B), afectación ganglionar y extraganglionar
 - ❖ 50% de pacientes en **estadios localizados**
 - ❖ 20-30% afectación extraganglionar primaria
- ❖ **Siempre** deben tratarse al diagnóstico



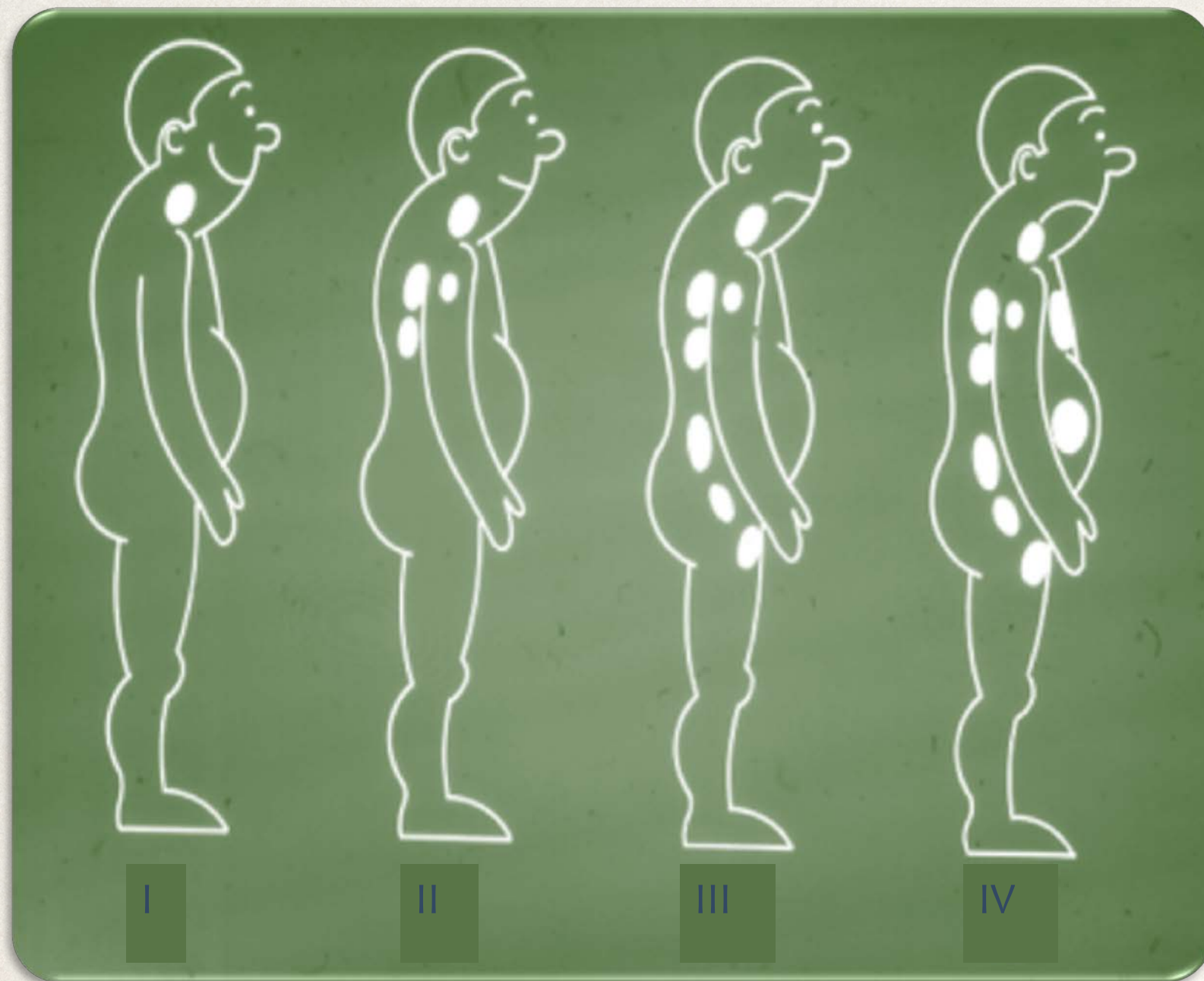
Proceso diagnóstico de linfomas

- ❖ El diagnóstico de linfoma siempre debe hacerse mediante **biopsia ganglionar** (adecuada, **excisional**)
- ❖ Historia clínica (síntomas B, prurito) y exploración física
- ❖ Hemograma, VSG y perfil bioquímico (LDH y β 2M)
- ❖ Proteinograma, inmunoglobulinas
- ❖ Serologías (hepatitis, VEB y VIH)
- ❖ TC (cuello, tórax, abdomen y pelvis)
- ❖ PET / PET-TC
- ❖ Biopsia de médula ósea (?)



¿Qué factores debemos tener en cuenta para decidir el tratamiento?

- ❖ Estadio de la enfermedad (Ann-Arbor)
- ❖ Factores pronóstico (IPI)
- ❖ Edad
- ❖ Comorbilidades (enfermedades asociadas)

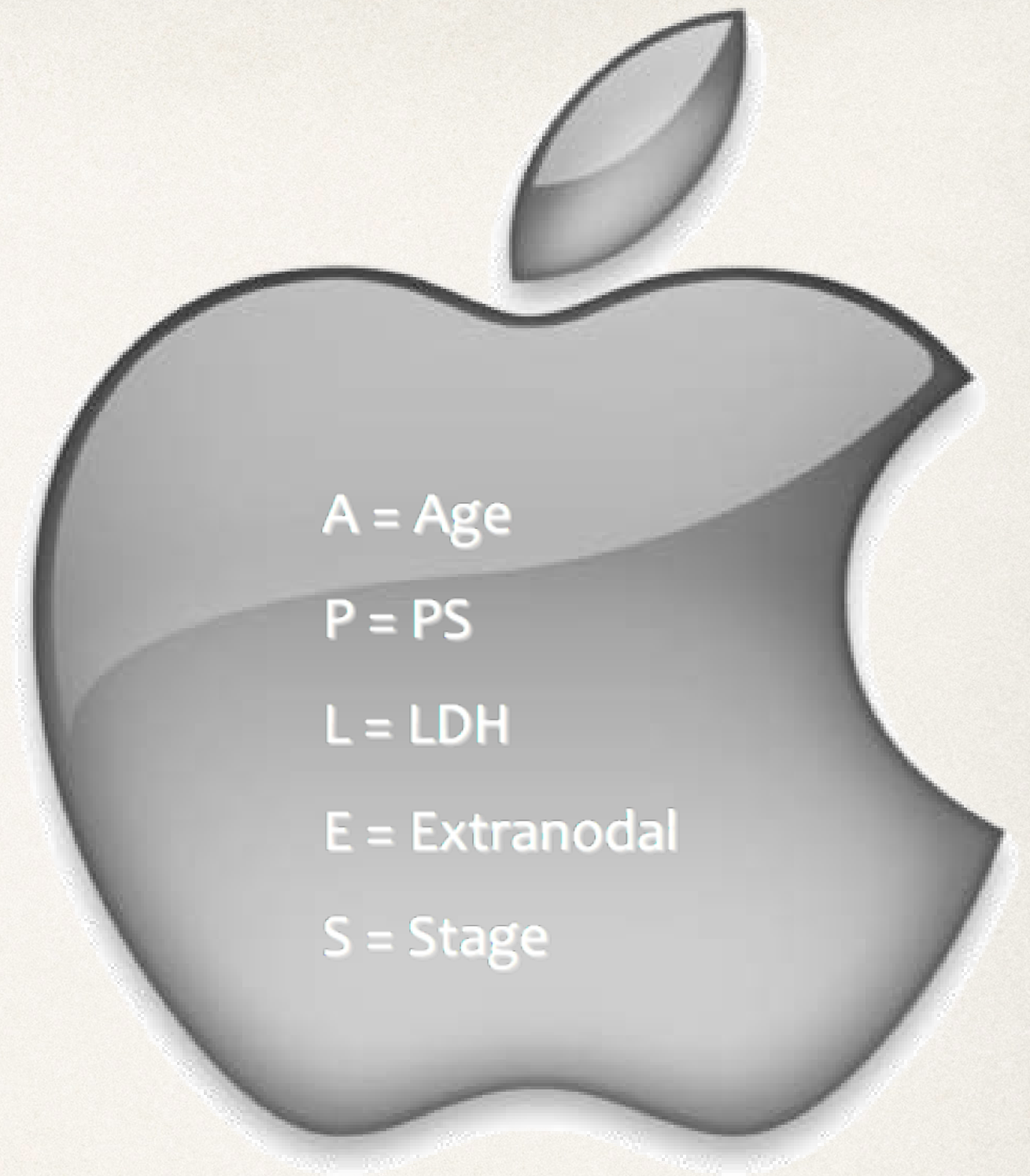


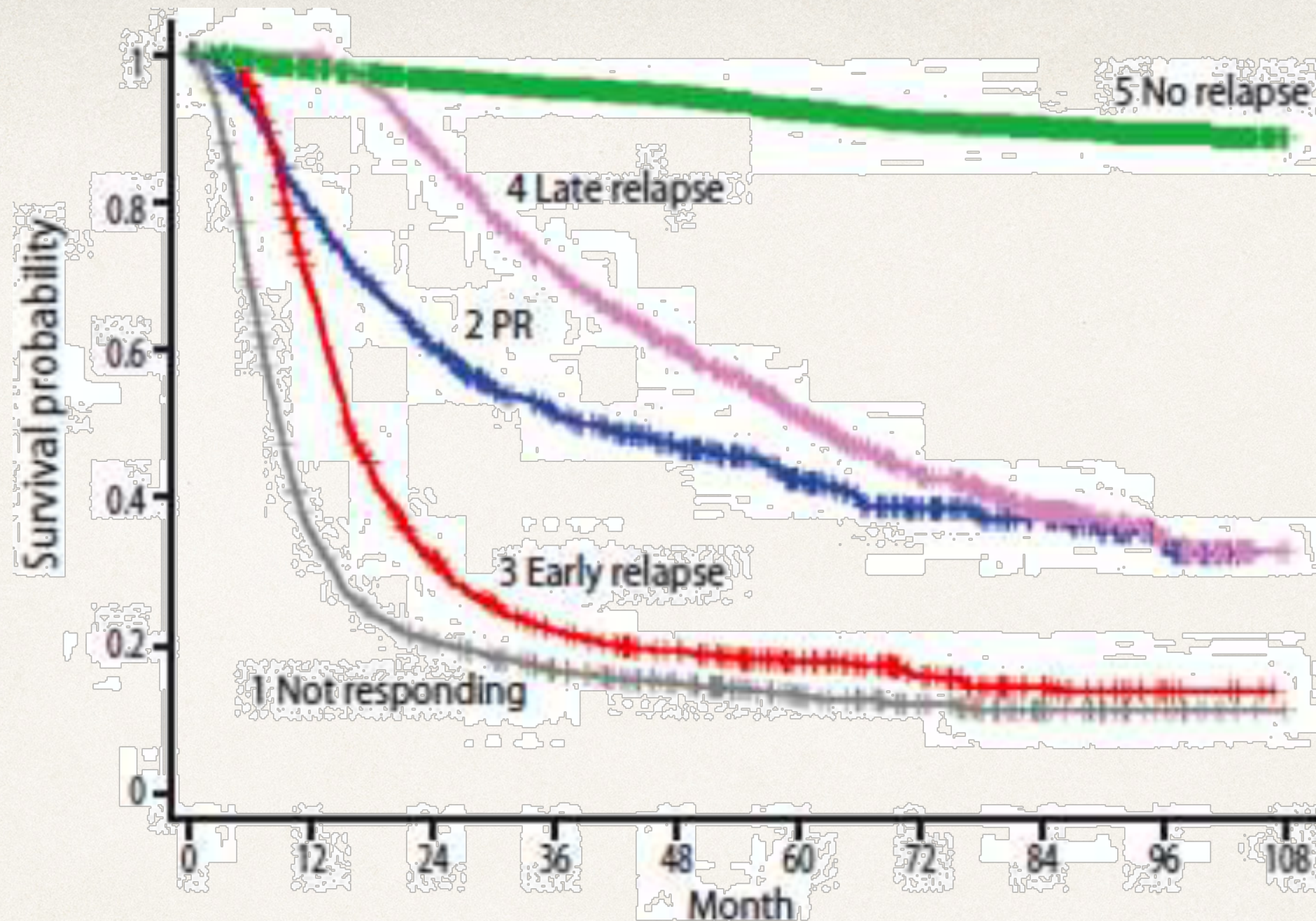
¿Cómo tomamos las decisiones terapéuticas?

Estadios de Ann-Arbor

¿Cómo tomamos las decisiones terapéuticas?

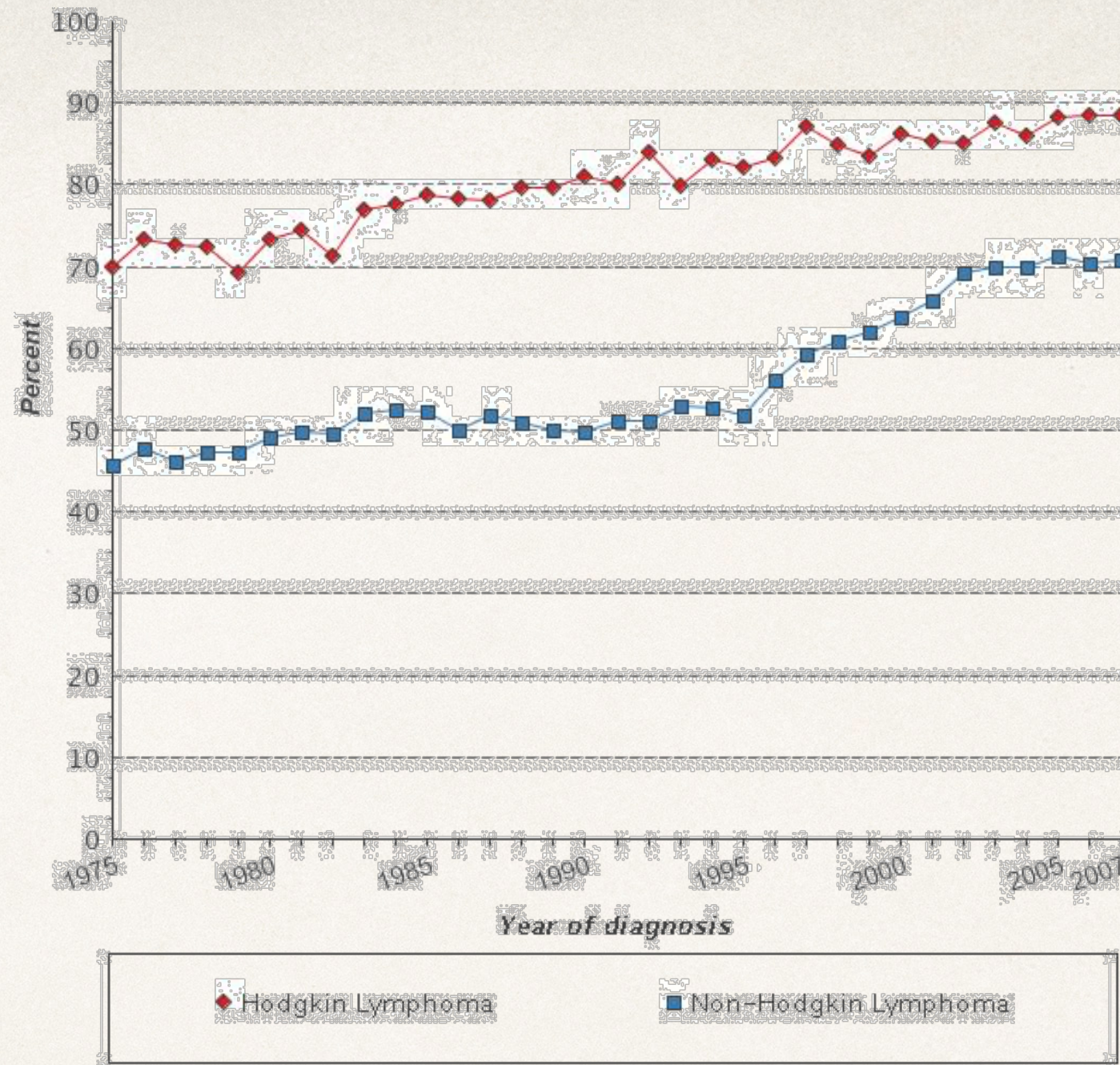
Factores pronóstico





¿Cuál debe ser
nuestro objetivo terapéutico en LBDCG?

Rate of 5-year relative survival, 1975-2007



Aumento de la supervivencia de los linfomas no Hodgkin en los últimos 20 años

Linfomas difusos de células grandes

R-CHOP-21 como estándar

- ❖ En **pacientes mayores** de 60 años, según los datos de varios estudios aleatorizados:
 - ❖ GELA LNH 98-5^{1,2}
 - ❖ ECOG/CALGB 4494³
 - ❖ R-CHOP21 vs R-CHOP14⁴
- ❖ En **pacientes jóvenes**, de acuerdo a los resultados del ensayo MInT⁵ (pacientes de **bajo riesgo**)
- ❖ ¿Hay evidencias para proponer R-CHOP-21 como estándar en pacientes jóvenes de alto riesgo?

1. Coiffier B, et al. N Engl J Med 2002;346:235–42
2. Coiffier B, et al. Blood 2010;116:2040–5
3. Habermann TM, et al. J Clin Oncol 2006;24:3121–7
4. Delaure R, et al. Lancet Oncol 2013;14:525–33
5. Pfreundschuh M, et al. Lancet Oncology 2006;7:379–91



***R (X) -
CHOP***

Independiente
de célula de
origen

Terapias
dirigidas
(GCB / ABC)

¿Cómo mejorar resultados de R-CHOP?

¿Por qué R-CHOP sigue siendo el tratamiento estándar en 2017?

- ❖ Introducción de **nuevos fármacos** (bortezomib)
 - ❖ Estudios PYRAMID y REMoLD ... negativos
- ❖ Sustitución del anti-CD20 (**obinutuzumab**)
 - ❖ Estudio GOYA ... negativo (SLP 3a ~70% en ambos grupos)
- ❖ Intensificación de tratamiento (**DA-EPOCH-R** vs R-CHOP)
 - ❖ CALGB50303 ... TRG 89%, SLE 3a 70% (no diferencias)
- ❖ Consolidación con **trasplante** (autólogo y alogénico)
- ❖ Tratamiento de **mantenimiento**
 - ❖ Everolimus (PILLAR-2) ... no beneficio (SLE 2a 77%)
 - ❖ Lenalidomida (REMARC) ... no diferencias en SG

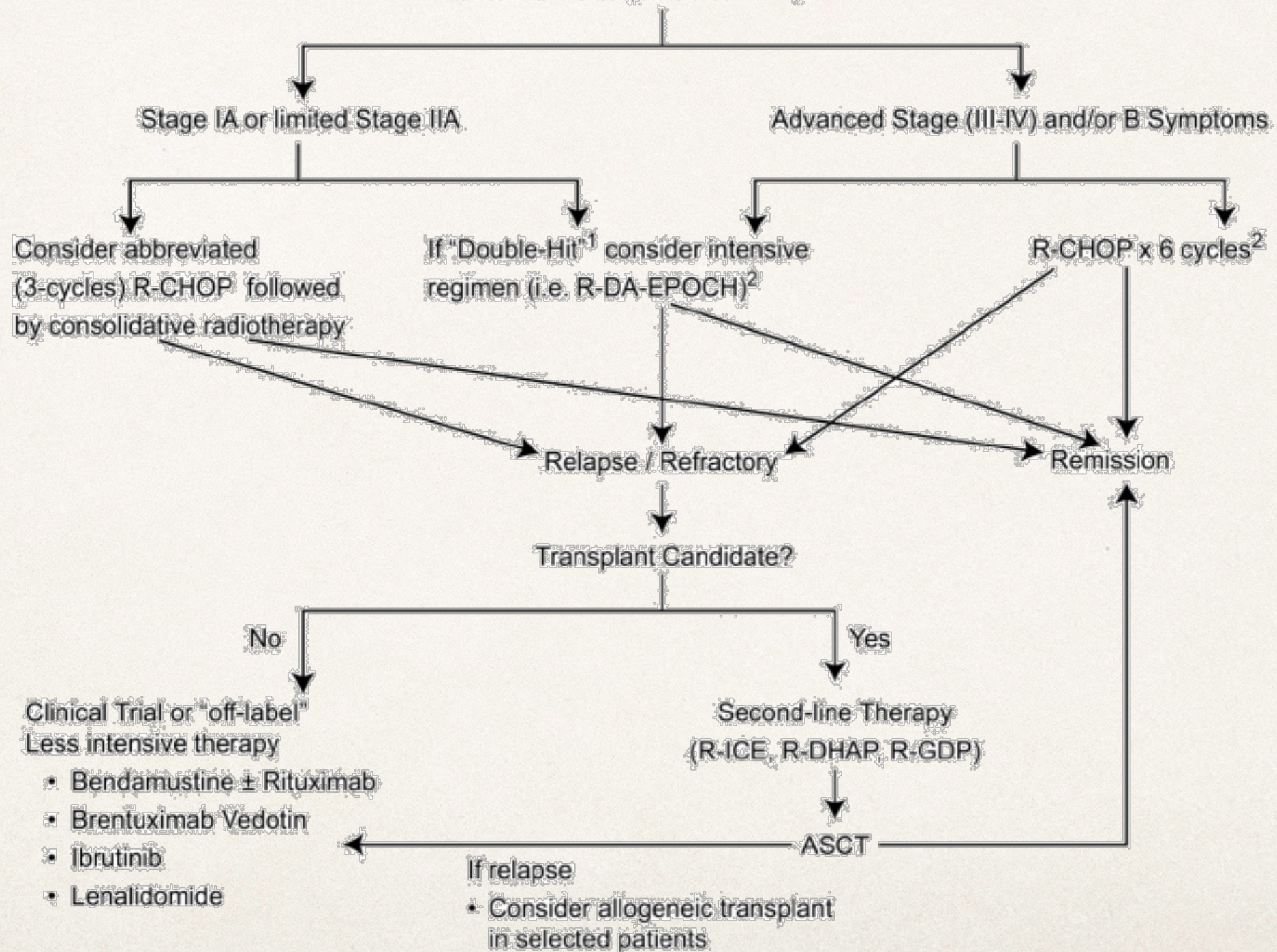
Papel del trasplante autólogo en LBDCG

- ❖ De elección, en recaída (datos del estudio PARMA y experiencia del SWOG)
- ❖ En primera remisión parcial, prolonga el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global (GELA y GELTAMO)
- ❖ Controversia en primera remisión completa

Biopsy-Proven Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)

Staging and Baseline Assessment

- PET/CT
- Cardiac assessment (Echo - preferred or MUGA - acceptable)
- Bone marrow biopsy
- HIV, Remote hepatitis panel, LDH
- EBV viral load (if tumor EBV+)





La comunicación con tu médico es fundamental en tu cuidado

Preguntas y dudas
Preocupaciones
Decisiones terapéuticas



PUES, COMO YA SABRÁ, SU LINFOMA FOLICULAR DE MANTO DEBERÁ SER TRATADO, EN PRINCIPIO, CON QUIMIOTERAPIA Y UN ANTICUERPO MONOCLONAL. DESPUÉS, SE LE HARÁ UNA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE PROTONES PARA EVALUAR RESULTADOS, PERO ANTES SE LE COLOCARÁ, EN QUIRÓFANO, POR SUPUESTO, UN CATÉTER QUINTON EN SUBCLAVIA PARA PROCEDER A UNA AFÉRESIS DE CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA, SÓLO POR SI FUESE NECESARIO
... ¿ALGUNA PREGUNTA?