

Linfoma mediastinal primario de células grandes B

Primary mediastinal large B cell lymphoma.

Jorge Soriano-Lorenzo, Karla Zaldívar-Blanco

Resumen

El linfoma mediastinal primario de células grandes B es una variedad de linfoma no Hodgkin, de localización mediastínica, con rápido crecimiento y agresividad local. Constituye 3% de los linfomas no Hodgkin y 4.7% de los linfomas del mediastino. Este linfoma afecta mayormente a mujeres jóvenes, sobre todo entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Se manifiesta como una masa de crecimiento rápido en el mediastino anterior, durante su evolución infiltra estructuras adyacentes. Su diagnóstico es anatopatológico, se requiere tomar biopsia de la masa tumoral y realizar estudios histopatológicos, inmunohistoquímicos y genéticos. El manejo terapéutico inicial es de gran importancia, porque los resultados de segundas líneas de tratamiento contra la enfermedad progresiva/recidivante son menos eficaces. En la actualidad diferentes esquemas de inmunoquimioterapia muestran diversos resultados de efectividad, la administración de uno u otro estará determinada por las características propias del paciente y la valoración que realice el médico de asistencia. La recaída luego de una terapia exitosa es baja. En estos casos, las opciones terapéuticas incluyen la reintroducción de quimioterapia con agentes de resistencia no cruzada, seguida de trasplante de células madre, radioterapia y recientemente se aprobó el pembrolizumab para estos casos.

PALABRAS CLAVE: Linfoma; linfoma no Hodgkin; rituximab; neoplasias hematológicas; mediastino.

Abstract

Primary mediastinal large B cell lymphoma is a variety of non-Hodgkin's lymphoma, mediastinal in location, with rapid growth and local aggressiveness. It constitutes 3% of non-Hodgkin lymphomas and 4.7% of mediastinal lymphomas. This lymphoma affects mostly young women, presenting mostly between the third and fourth decade of life. It presents as a rapidly growing mass in the anterior mediastinum, during its evolution it infiltrates adjacent structures. Its diagnosis is anatomopathological, it is required to take a biopsy of the tumor mass and perform histopathological, immunohistochemical and genetic tests. Initial therapeutic management is of great importance, since the results of second lines of treatment for progressive/recurrent disease are less effective. At present, various immunochemotherapy schemes show various effectiveness results. The use of one or the other will be determined by the characteristics of the patient and the assessment made by the attending physician. Relapse after successful therapy is low. In these cases, therapeutic options include re-induction of chemotherapy with non-cross-resistance agents, followed by stem cell transplantation, radiation therapy, and more recently pembrolizumab has been approved for these cases.

KEYWORDS: Lymphoma; Non-Hodgkin lymphoma; Rituximab; Hematological neoplasm; Mediastinum.

Facultad de Medicina Manuel Fajardo,
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, La Habana, Cuba.

Recibido: julio 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Jorge Soriano Lorenzo
sorianolorenzo@infomed.sld.cu

Este artículo debe citarse como

Soriano-Lorenzo J, Zaldívar-Blanco K. Linfoma mediastinal primario de células grandes B. Hematol Méx. 2020; 21 (4): 225-235.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4635

ANTECEDENTES

El linfoma mediastinal primario de células grandes B se describió a principios del decenio de 1980 como un grupo de linfomas del adulto de localización mediastínica, de rápido crecimiento y de agresividad local que muestra características comunes a los linfomas difusos escasamente diferenciados, con marcadores B y esclerosis. Constituye 3% de los linfomas no Hodgkin y de 4 a 7% de los linfomas del mediastino. Afecta fundamentalmente a adultos entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con ligero predominio en mujeres.^{1,2}

A pesar de tener una manifestación clínica y patológica propia, existe cierta imprecisión en su diagnóstico. Esta incertidumbre al momento de ser diagnosticado puede influir en los reportes acerca de las características biológicas y análisis de supervivencia, complicando de esta manera la comparación entre los estudios, por lo que existen varios reportes que expresan resultados de supervivencia referentes a linfoma mediastinal primario de células grandes B que pueden haber sido resultado de la dificultad de separar este grupo de los linfomas difusos de células grandes B de implicación mediastínica. Es también de gran importancia la similitud que existe entre los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y los linfomas de Hodgkin con esclerosis nodular.^{3,4}

En esta revisión bibliográfica nos proponemos abordar la manifestación clínica, características patológicas, moleculares y genéticas de este tipo de linfomas que permiten diferenciarlos de otros, así como las opciones terapéuticas disponibles actualmente para su tratamiento.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los linfomas mediastinales primarios de células grandes B afectan mayormente a mujeres jóvenes

que a hombres, con proporción de 2:1, se manifiestan mayormente entre la tercera y la cuarta décadas de la vida.⁴

Se manifiesta como una masa de crecimiento rápido que ocupa el mediastino anterior, durante su evolución puede llegar a infiltrar estructuras adyacentes, como la pared torácica, el corazón, los pulmones, el pericardio y la pleura, causando derrames pleurales, pericárdicos o ambos en alrededor de 30 a 50% de los pacientes.^{4,5} Esta característica de crecimiento e infiltración de estructuras vecinas condiciona que 50% de los casos manifiestan disnea, disfagia y síndrome de la vena cava superior, con edema facial y distensión venosa del cuello. Ocionalmente puede haber hinchazón en las extremidades superiores y trombosis venosa grave. La parálisis del nervio frénico también ocurre y cuando es bilateral conduce a insuficiencia respiratoria, las afectaciones en el nervio laríngeo son causantes de ronquera en estos pacientes.^{1,4}

Al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes tienen una masa tumoral ≥ 10 cm (masa tumoral Bulky), solamente alrededor de 20% de los pacientes manifiestan una enfermedad estadio I-II al diagnóstico. El aumento de tamaño de los ganglios fuera del mediastino y la infiltración a la médula ósea son poco frecuentes. En los casos de recurrencia de la enfermedad, ésta tiende a diseminarse por sitios extranodales, como el riñón, las glándulas suprarrenales, el hígado y el sistema nervioso central.^{4,6}

El diagnóstico de linfoma mediastinal primario de células grandes B es anatómopatológico, se requiere tomar biopsia de la masa tumoral y realizar las pruebas histopatológicas, inmunohistoquímicas y genéticas correspondientes.^{7,8}

En los linfomas mediastinales primarios de células grandes B microscópicamente se observa una proliferación difusa de mediano a gran tamaño

de células B con una morfología heterogénea que incluye células difusas mezcladas, células de gran tamaño y células blásticas. En muchos casos existe predominio de células con abundante citoplasma, llamadas células claras, que muestran un núcleo multilobulado. Puede haber restos del timo en el tumor. Alrededor de la mitad de los casos muestra un grado variable de esclerosis y un fondo con una muy escasa infiltración inflamatoria de eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos. Las células claras y la esclerosis son típicas de los linfomas mediastinales primarios de células grandes B, pero no siempre están presentes y ocasionalmente puede encontrarse esta misma manifestación histológica en otros tipos de linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin. Por ello, no existe una manifestación morfológica confiable para distinguir al linfoma mediastinal primario de células grandes B de otros linfomas difusos de células grandes.⁴

Con respecto al análisis inmunohistoquímico, los linfomas mediastinales primarios de células grandes B expresan antígenos relacionados con las células B, como: CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5 y CD45. El antígeno CD30 se observa en la mayoría de los casos (~ 80%), aunque se expresa de una forma más débil y menos homogénea que en los linfomas de Hodgkin. La mayor parte de las células tumorales de los linfomas mediastinales primarios de células grandes B también muestran positividad para CD23 (70%) y BCL-2 (55-80%), la expresión de BLC-6 es variable (45-100%) y la proteína MAL es positiva en alrededor de 70% de los casos, que es muy característica de este tipo de linfomas.^{4,9}

ALTERACIONES MOLECULARES

El linfoma mediastinal primario de células grandes B tiene un perfil de expresión genética único que se diferencia de los linfomas difusos de células B nodales y más parecido al linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular, caracteriza-

do por la activación de JAK2 y la amplificación frecuente de PDL-1 y PDL-2.¹⁰ Esta activación de JAK2 se produce por la amplificación en el cromosoma 9p24, que está presente en 50-70% de los casos. La activación de JAK2 es distinta de los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y provoca una regulación positiva de la expresión de PDL-1 y PDL-2.^{10,11} Otra de las alteraciones observadas en los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y que contribuye a la supervivencia de las células tumorales en el microambiente tímico y al escape del reconocimiento por el sistema inmunitario es la alteración del transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) CIITA. La alteración de CIITA provoca una regulación negativa sobre el MHC-II, lo que, unido a la sobreexpresión de PDL-1 y PDL-2, limita la capacidad de interacción con las células T y, por tanto, favorece el escape inmune del tumor.¹² La ganancia en la región 2p16 provoca una duplicación del proto-oncogén REL, que codifica para la familia del factor de transcripción nuclear kappa B (NFKB). La hipermetilación de NFKB en los linfomas mediastinales primarios de células grandes B provoca la activación de genes anti-apoptóticos (por ejemplo, miembros de la familia BCL-2), activación de caspasas (por ejemplo, caspasa-3) y transcripción de reguladores del ciclo celular (por ejemplo, ciclinas D1 y D2), lo que resulta en aumento de la proliferación maligna. Estas alteraciones moleculares son la base para el desarrollo de fármacos dirigidos contra dianas moleculares en el tratamiento del linfoma mediastinal primario de células grandes B.^{10,13}

DIFICULTADES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales de este tipo de linfoma son: el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular, los linfomas difusos de células grandes B de localización mediastínica y los linfomas de zona gris mediastinal.

El linfoma mediastinal primario de células grandes B tiene gran semejanza con los linfomas de Hodgkin con esclerosis nodular, de hecho, comparte un perfil de expresión genética con mayor semejanza a éste que al linfoma difuso de células grandes B. Entre las características que pueden servir para diferenciar el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular del linfoma mediastinal primario de células grandes B está la existencia de abundante infiltración con granulocitos y neutrófilos, así como de histiocitos, con un infiltrado inflamatorio polimorfo, bandas anchas de esclerosis y células de Reed-Sternberg. En cuanto a los marcadores inmunohistoquímicos, se caracteriza por una fuerte expresión de CD15 y CD30, siendo negativo para CD20 y otros marcadores de células B.^{1,7}

Otra situación que puede tener lugar en los linfomas que surgen en el mediastino es la existencia de un linfoma con características intermedias entre el linfoma mediastinal primario de células grandes B y el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. Estos linfomas que comparten características morfológicas e inmunofenotípicas intermedias entre el linfoma mediastinal primario de células grandes B y el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular se han denominado linfomas mediastinales de zona gris. Los estudios moleculares sugieren que los linfomas mediastinales de zona gris son una afección propia, a pesar de mostrar características superpuestas de estos dos linfomas. En términos histológicos, los linfomas mediastinales de zona gris están compuestos por una capa de células grandes y pleomórficas con bandas de fibrosis focales. Las células de estos linfomas a menudo son más grandes y pleomórficas que en los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y linfomas difusos de células grandes B y pueden semejarse a las células de Reed-Sternberg. Pueden observarse áreas que semejen a un linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular y otras que semejen un linfoma mediastinal primario de células grandes

B, así como zonas donde se observan características de ambos. La expresión inmunofenotípica muestra igualmente características de ambos. Generalmente son positivos para CD45 y antígenos de células B (CD20, OCT-2, BOB-1), así como para CD30 y CD15. Normalmente no hay expresión de inmunoglobulinas de superficie y son negativos para el virus Epstein-Barr. En términos clínicos, se manifiestan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes del sexo masculino y tienen un curso más agresivo que los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.^{1,3,7} El **Cuadro 1** resume las principales características anatopatológicas y clínicas de los linfomas mediastinales primarios de células grandes B, linfomas difusos de células grandes B, linfomas de Hodgkin con esclerosis nodular y linfomas mediastinales de zona gris que pueden facilitar el diagnóstico diferencial.

FACTORES DE PRONÓSTICO

La utilidad del Índice Pronóstico Internacional (IPI) en el caso del linfoma mediastinal primario de células grandes B se ve limitada debido a la distribución etaria que muestra la mayoría de los pacientes y la localización habitual de la enfermedad que es limitada al espacio mediastinal con frecuente infiltración de estructuras torácicas adyacentes. El IPI limitado a paciente de 60 años o menos también ha reportado ser de utilidad limitada para estos casos. Esto se refleja en la diferencia que existe entre los estudios cuando se evalúa como etapa IV o etapa IIE (por criterios Ann Arbor) cuando hay extensión de la enfermedad a estructuras extranodales continuas, como los pulmones.^{14,15}

En un estudio realizado en una amplia serie de pacientes por el Grupo de Estudio Internacional de Linfoma Extranodal (IELSG), la elevación de las concentraciones séricas de LDH dos veces por encima de su valor normal, la edad > 40

Cuadro 1. Comparación de las características histológicas, inmunofenotípicas y clínicas de los linfomas mediastinales de células grandes B, linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular, linfomas difusos de células grandes B y linfomas mediastinales de zona gris

Característica	Linfomas mediastinales de células grandes B	Linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular	Linfomas difusos de células grandes B	Linfomas mediastinales de zona gris
Morfología	Células grandes Células claras Escasa inflamación	Células Reed-Sternberg con infiltrado inflamatorio	Células grandes con aspecto variable	Capa de células pleomórficas grandes, células de Reed-Sternberg con escaso infiltrado inflamatorio
Esclerosis	Bandas finas	Bandas grandes	Ausente	Bandas fibrosas focales
CD45	+	-	+	+
CD30	Débilmente positivo (70-80%)	+	-	+
CD20	+	-	+	+
CD23	+	-	-	-
CD79a	+	Habitualmente negativo	+	+
PAX-5	+	Débilmente positivo	+	+
Inmunoglobulinas	-	-	+	-
BOB-1	+	-	+	+
OCT-2	+	-	+	+
MAL	60-70%	< 20%	< 10%	30-40%
Mujer:hombre	2:1	1:1	1:1	1:2
Edad promedio	35	28	55	35
Manifestación mediastinal	100%	80%	20%	80%
Implicación de sitios extranodales	Rara	Rara	Común	Rara
Afectación de la médula ósea	2%	3%	10-15%	3%
Elevación de LDH	70-80%	rara	50%	70-80%
Síntomas B	< 20%	40%	50%	40%
Enfermedad Bulky	70-80%	50%	10-15%	70-80%

años, el sexo masculino, un estado deteriorado (ECOG ≥ 2) y un estadio avanzado de la enfermedad fueron predictores negativos significativos.¹⁵

También se ha evidenciado que la afectación de sitios extranodales no continuos al mediastino en el momento del diagnóstico y la respuesta inadecuada a la terapia inicial (respuesta menor que la parcial) son factores de pronóstico que se asocian de manera significativa con peores resultados.^{14,16}

TRATAMIENTO

Tratamiento de primera línea y evaluación de la respuesta

El manejo terapéutico inicial del linfoma mediastinal primario de células grandes B es de gran importancia, puesto que los resultados de segundas líneas de tratamiento contra la enfermedad progresiva o recidivante son menos eficaces.

El esquema de poliquimioterapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y prednisona) era habitualmente el tratamiento de primera línea contra el linfoma mediastinal primario de células grandes B. La adición del rituximab a este esquema (R-CHOP) mostró aumento en la supervivencia libre de eventos (SLE) a tres años en comparación con CHOP (78 vs 52%; $p = 0.012$),¹⁷ por lo que se considera una de las primeras líneas de tratamiento a prescribir en estos pacientes.

Otros regímenes alternativos que también se prescriben como tratamiento inicial son MACOP-B (metotrexato, doxorrubicina, ciclofosfamida, prednisona y bleomicina) o VACOP-B (etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, prednisona y bleomicina). El régimen MACOP-B ha mostrado similares índices de respuestas completas que el esquema CHOP (51 vs 49%), pero mejor resultado en la supervivencia global (SG) a 10 años (71 vs 44%, $p < 0.001$).¹⁸ Sin embargo, desde la adición del rituximab al esquema CHOP, esta ventaja en el beneficio no está clara. En el estudio de Savage y su grupo,¹⁹ estudio comparativo de carácter retrospectivo que incluyó a 153 pacientes que recibieron quimioterapia inicial con los esquemas MACOP-B, VACOP-B, CHOP y R-CHOP, la única diferencia significativa en términos de supervivencia se encontró entre los grupos que recibieron MACOP-B, VACOP-B y CHOP ($p = 0.016$). Por tanto, la terapia inicial con MACOP-B, VACOP-B o R-CHOP se considera equivalente en cuanto a resultados de supervivencia. La adición del rituximab a los esquemas MACOP-B y VACOP-B no ha mostrado beneficios superiores.²⁰

Estudios más recientes sugieren que los regímenes intensivos como DA-EPOCH-R (dosis ajustada de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina y rituximab) tienen eficacia similar o superior que el esquema R-CHOP. Dunleavy y colaboradores,²¹ en un ensayo fase II que incluyó a 51 pacientes que

recibieron DA-EPOCH-R logró una supervivencia libre de eventos de 93% (IC95%: 81-98%) y supervivencia general de 97% (IC95%: 81-99%) con mediana de seguimiento de 63 meses. Solamente dos de los pacientes incluidos en este estudio necesitaron tratamiento de consolidación con radioterapia, lo que demostró la gran posibilidad de obtener remisión sin necesidad de ésta. Giulino-Roth y su grupo,²² en un estudio retrospectivo que incluyó 156 pacientes (adultos y niños) que fueron tratados con DA-EPOCH-R, obtuvieron supervivencia libre de eventos a tres años en 85.9% (IC95%: 80.3-91.5%) y supervivencia global de 95.4% (IC95%: 91.8-99%), solamente 14.9% de los pacientes requirieron radioterapia posterior al tratamiento. En este estudio no se observó diferencia significativa en los resultados entre adultos y niños. Sin embargo, el esquema DA-EPOCH-R en la población pediátrica no ha mostrado superioridad al tratamiento convencional. En el estudio Inter-B-NHL Ritux 2010,²³ que incluyó 47 pacientes en edad pediátrica tratados con DA-EPOCH-R se obtuvo una supervivencia libre de eventos a dos años en 69% (IC95%: 52-82%) y supervivencia global de 82% (IC95%: 67-91%). El estudio multicéntrico de Shah y colaboradores²⁴ incluyó 132 pacientes y comparó los resultados de R-CHOP ($n = 56$) vs DA-EPOCH-R ($n = 76$) como tratamiento de primera línea. El índice de respuesta completa fue mayor en los pacientes tratados con DA-EPOCH-R (84 vs 70%; $p = 0.046$), también menor cantidad de pacientes tratados con DA-EPOCH-R requirieron radioterapia de consolidación (13 vs 59%; $p < 0.001$).

Hay que considerar que el tratamiento con DA-EPOCH-R aumenta de forma significativa la aparición de toxicidades asociadas con el tratamiento, que pueden, incluso, provocar la detención del mismo. En un estudio fase III que comparó los esquemas R-CHOP y DA-EPOCH-R en pacientes con linfomas difusos de células grandes B, los índices de suspensión del trata-

miento fueron mayores en los pacientes tratados con DA-EPOCH-R (5.6 vs 1.7%).²⁵ No obstante, los perfiles de seguridad reportados por Dunleavy y colaboradores,²¹ en pacientes con linfoma mediastinal primario de células grandes B tratados con DA-EPOCH-R parecen ser mejores, aunque es necesario obtener mayor evidencia al respecto y, sobre todo, de los efectos a largo plazo por la acumulación de antraciclinas. En el estudio publicado por Shah y su grupo,²⁴ el tratamiento con DA-EPOCH-R tuvo mayor incidencia de eventos adversos y de hospitalización por toxicidades que R-CHOP.

La radioterapia juega un importante pero controvertido papel en el tratamiento contra el linfoma mediastinal primario de células grandes B. La adición de radioterapia en pacientes que obtienen respuestas parciales (RP) a los esquemas CHOP, MACOP-B y VACOP-B aumenta el índice de pacientes que obtienen respuesta completa y mejora la supervivencia global.^{18,26}

Aunque existe evidencia para la administración de radioterapia en los pacientes con respuestas parciales a los esquemas R-CHOP, MACOP-B y VACOP-B, la necesidad de radioterapia en los pacientes que obtienen una respuesta completa es incierta. Savage y su grupo²⁷ y Zinzani y colaboradores²⁸ mostraron que los pacientes con resultado negativo en la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) luego de tratamiento con los esquemas R-CHOP o MACOP-B pueden omitir la radioterapia de forma segura. Ambos estudios retrospectivos no mostraron diferencias en los resultados para pacientes negativos a la PET-CT que recibieron radioterapia con los PET-CT positivos que también la recibieron. En la actualidad se está desarrollando el estudio IELSG-37 que pretende esclarecer la necesidad que existe de radioterapia luego de obtener una respuesta metabólica completa en la evaluación por PET-CT posterior al tratamiento inicial con inmuunoquimioterapia.

La PET-CT es la modalidad de imagen recomendada para la evaluación de la respuesta una vez terminado el tratamiento contra los linfomas agresivos. Varios métodos se han propuesto para la interpretación de la captación de 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG); en la práctica clínica se usa el sistema de puntuación de Deauville que compara la captación de 18-FDG con el hígado.²⁹

Las recomendaciones actuales derivadas del estudio IELSG-26 sugieren que un estudio post-tratamiento es negativo cuando la captación de 18-FDG es menor o igual a la del hígado (Deauville 1-3), lo que es indicativo de una respuesta completa. En este estudio los pacientes con PET-CT negativo tuvieron supervivencia libre de progresión y supervivencia global a cinco años significativamente mejor que aquéllos con resultados positivos (supervivencia libre de progresión a cinco años: 99 vs 68%; $p < 0.001$; supervivencia global a cinco años: 100 vs 83%; $p < 0.001$).³⁰⁻³² Sin embargo, los resultados positivos (Deauville 4-5) muestran una gran diferencia, siendo en su mayor parte resultados falsos positivos, lo que puede estar causado por la inflamación residual del mediastino posterior al tratamiento. Por tanto, el uso del PET-CT para la evaluación de respuesta al tratamiento tiene un valor predictivo negativo elevado, pero escaso valor predictivo positivo.^{33,34}

La evaluación por PET-CT posterior a radioterapia de consolidación ha mostrado aumento en la tasa de respuesta metabólica completa. En un reporte presentado por el grupo de trabajo del estudio IELSG-26, en 88 pacientes que fueron evaluados por PET-CT posterior a radioterapia de consolidación, la tasa de respuesta completa se incrementó de 74 a 89% luego de la radioterapia. Luego de una mediana de seguimiento de 60 meses ninguno de los pacientes que habían obtenido una respuesta completa habían tenido recaídas.³⁵

Nuevas técnicas más cuantitativas, como la medición de glicólisis en la lesión (TLG) y valor de captación estandarizado (SUV) están aumentando la capacidad pronóstica de la PET-CT.³³

Tratamiento de la enfermedad progresiva y recidivante

De 10 a 30% de los pacientes con linfoma mediastinal primario de células grandes B tienen una enfermedad resistente o recurrente. La probabilidad de recurrencia luego de la terapia inicial es más baja que en los linfomas difusos de células grandes B. Los pacientes que consigan respuestas terapéuticas favorables por más de 18 meses pueden considerarse curados. Las recaídas ocurren principalmente en los primeros 6-12 meses posterior a la terapia inicial. El sitio de recurrencia puede ser el mediastino o puede ocurrir en localizaciones extraganglionares. La diseminación a la médula ósea y al sistema nervioso central es poco frecuente. Los resultados obtenidos en el tratamiento de las recaídas no son muy favorables.¹⁻³

La alternativa de rescate en estos pacientes habitualmente es la inmuquimioterapia de rescate a dosis altas que puede estar seguida de radioterapia y trasplante autólogo de células madre. Los regímenes de quimioterapia prescritos en estos casos pueden ser: R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino), R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido)³⁶ y R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatino).³⁷ La **Figura 1** resume las recomendaciones generales para el manejo terapéutico de los pacientes con linfoma mediastinal primario de células grandes B.

Las características biológicas y genéticas del linfoma mediastinal primario de células grandes B indican que existe la posibilidad de poder administrar en su tratamiento anticuerpos monoclonales anti-PDL-1, como pembrolizumab y

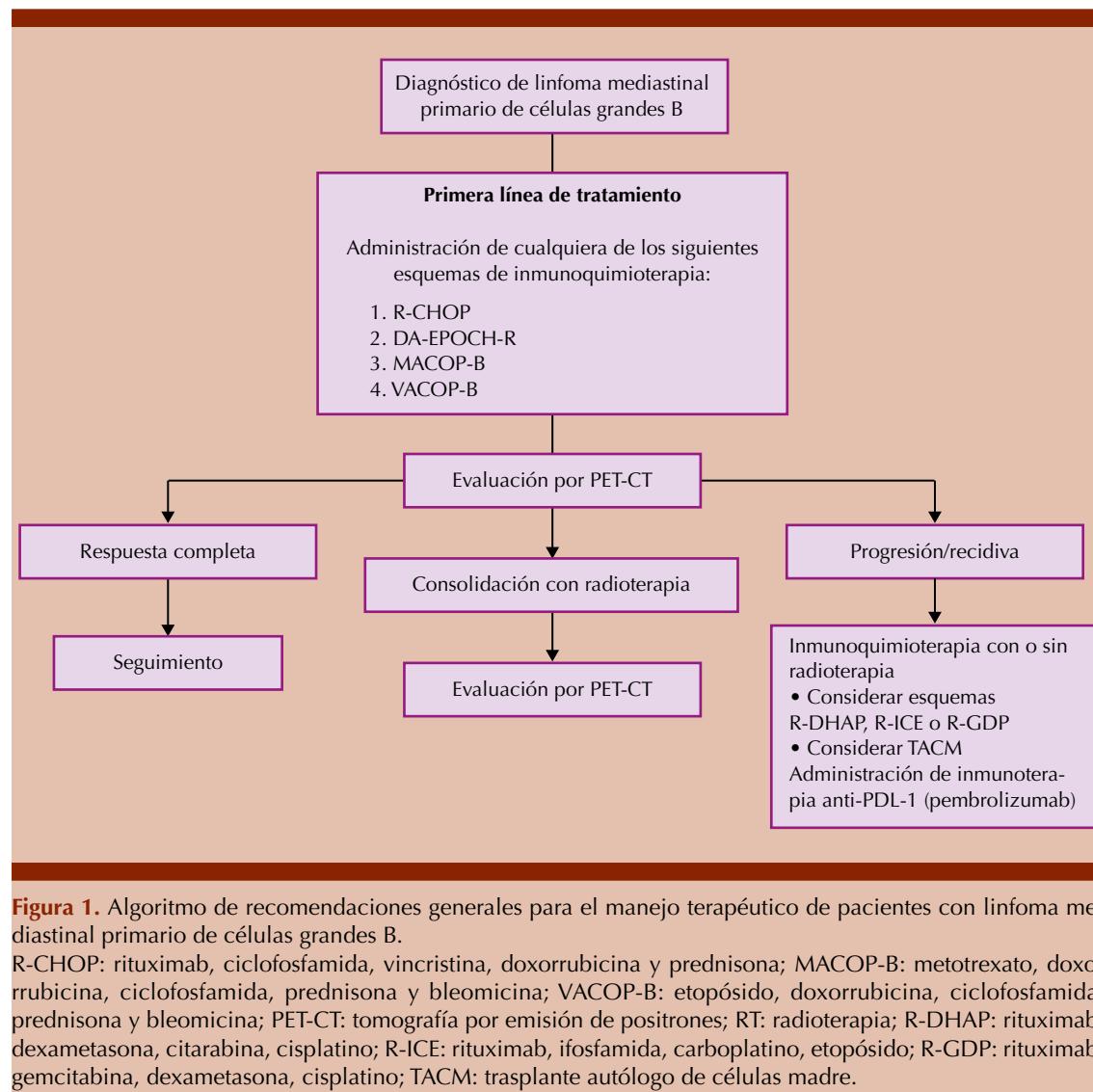
nivolumab. Con respecto a la administración de pembrolizumab, el estudio KEYNOTE-013, que incluyó 21 pacientes con enfermedad resistente/recidivante, mostró un índice de respuesta global de 48% (10/21; IC95%: 26-70%) con respuesta completa de 33% (7/21).³⁸ La combinación de la quimioterapia con el bloqueo de PDL-1 puede incrementar los resultados en el tratamiento de la enfermedad resistente/recidivante,^{39,40} por lo que el pembrolizumab está indicado como una de las opciones terapéuticas a prescribir en estos casos.

CONCLUSIONES

El linfoma mediastinal primario de células grandes B constituye un subtipo de los linfomas no Hodgkin con características clínicas, moleculares, inmunofenotípicas y genéticas propias. A su vez, comparte algunas de estas características con los linfomas no Hodgkin. Estas características deben ser bien analizadas, ya que pueden confundir al momento de emitir un diagnóstico.

En la actualidad los diversos esquemas de inmuquimioterapia muestran diversos resultados en cuanto a la efectividad, la administración de uno u otro estará determinada por las características propias de cada paciente y la valoración que se realice por el médico de asistencia. Aunque los resultados reflejados en esta revisión muestran mayor eficacia de respuesta completa en los esquemas que incluye el anticuerpo monoclonal rituximab a los esquemas de quimioterapia de tercera generación, como el R-CHOP, MACOP-B, VACOP-B y el DA-EPOCH-R.

La recaída luego de una terapia exitosa es baja y en caso de ocurrencia la estrategia de tratamiento de rescate utilizada es similar a la de los linfomas difusos de células grandes B, que consiste en la reinducción con agentes de resistencia no cruzada, seguida de una inducción con trasplante de células madre y radioterapia de no haberse incluido como parte del tratamiento inicial. El



pembrolizumab ha mostrado ser efectivo en los pacientes con enfermedad resistente-recidivante.

REFERENCIAS

- Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology* 2017; 2017 (1): 298-303. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.298
- Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: currents status and future directions. *Br J Haematol* 2019; 185 (1): 25-41. DOI: 10.1111/bjh.15778
- Harris NL. Shades of gray between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications. *Modern Pathol* 2013; 26 (Suppl 1): S57-S70. DOI: 10.1038/modpathol.2012.182
- Raj V, Mourya R, Shrestha R, Armitage JO. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2015; 41 (6): 476-485. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.04.006
- Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, Nakaseko C, Arima H, Shimada K, et al. Prognostic significance of pleural or pericardial effusion and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica* 2014; 99 (12): 1817-1825. DOI: 10.3324/haematol.2014.111203

6. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9 (3): 273-283. DOI: 10.1007/s11899-014-0219-0
7. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansinielli M, Johnson PW. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 113: 318-327. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.009
8. Johnson PW, Davies AJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 349-358. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.349
9. Bledsoe JR, Redd RA, Hasserjian RP, Soumerai JD, Nishino HT, Boyer DF, et al. The immunophenotypic spectrum of primary mediastinal large B-cell lymphoma reveals prognostic biomarkers associated with outcome. *Am J Hematol* 2016; 91 (10): E436-E441. DOI: 10.1002/ajh.24485
10. Mottok A, Hung SS, Chávez EA, Woolcock B, Telenius A, Chong LC, et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B cell lymphoma. *Blood* 2019; 134 (10): 802-813. DOI: 10.1182/blood.2019001126
11. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116 (17): 3268-3277. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780
12. Mottok A, Woolcock B, Chan FC, Tong KM, Farinha P, Telenius A, et al. Genomic alterations in CIITA are frequent in primary mediastinal large B cell lymphoma and are associated with diminished MHC class II expression. *Cell Rep* 2015; 13 (7): 1418-1431. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.10.008
13. Mansouri L, Noerenberg D, Young E, Mylonas E, Abdulla M, Frick M, et al. Frequent NFKBIE deletions are associated with poor outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2016; 128 (23): 2666-2670. DOI: 10.1182/blood-2016-03-704528
14. Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, Nakaseko C, Arima H, et al. Novel prognostic model of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL): a multicenter cooperative retrospective study in Japan. *ASH Annual Meet Abstr* 2013; 122 (21): 638.
15. Hamlin PA, Portlock CS, Strauss DJ, Noy A, Singer A, Horwitz SM, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol* 2005; 130 (5): 691-699. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05661.x
16. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Strater J, Klerys C, Gianelli U, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15 (4): 1646-1653. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.4.1646
17. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011; 22 (3): 664-670. DOI: 10.1093/annonc/mdq418
18. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, Gianni AM, Devizzi L, Federico M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002; 87 (12): 1258-1264.
19. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, Paltiel C, Klasa R, Gascoyne RD, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 2006; 17 (1): 123-130. DOI: 10.1093/annonc/mdj030
20. Zinzani P, Stefoni V, Finolezzi E, Brusamolino E, Cabras M, Chiappella A, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymph Myel Leuk* 2009; 9 (5): 381-385. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.074
21. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368 (15): 1408-1416. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561
22. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol* 2017; 179 (5): 739-747. DOI: 10.1111/bjh.14951
23. Burke A, Gross T, Pillon M, Minard-colin V, Delgado R, Zsíros J, et al. Results of inter-B-NHL ritux 2010 - phase II study of DA-EPOCH-R for children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBL) on behalf of European Intergroup for Childhood Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL) and Children's Oncology Group (COG). *Blood* 2017; 130 (Suppl. 1): 4124.
24. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, Epperla N, Reddy N, Ganguly S, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOC in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Hematol* 2017; 180 (4): 534-544. DOI: 10.1111/bjh.15051
25. Wilson W, Sin-Ho J, Pitcher B, Hsi E, Friedberg J, Cheson B, et al. Phase III randomized study of RCHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB/alliance 50303. *Blood* 2016; 128 (22): 469. DOI: 10.1182/blood.V128.22.469.469
26. Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M, De Renzo A, Zaccaria A, Pavone E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica* 2001; 86 (2): 187-191.
27. Savage K, Yenson P, Shenkier T, Klasa R, Villa D, Goktepe O, et al. The outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) in the R-CHOP treatment era. *Blood* 2012; 120 (21): 303. DOI: 10.1182/blood.V120.21.303.303
28. Zinzani PL, Broccoli A, Casadei B, Stefoni V, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. The role of rituximab and positron emis-

- sion tomography in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: experience on 74 patients. *Hematol Oncol* 2015; 33 (4): 145-150. DOI: 10.1002/hon.2172
29. Ziai P, Hayeri MR, Salei A, Salavati A, Houshmand S, Alavi A, Teytelboym OM. Role of optimal quantification of FDG PET imaging in the clinical practice of radiology. *Radiographics* 2016; 36 (2): 481-496. DOI:10.1148/rj.2016150102
30. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, et al. [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (17): 1769-1775. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7524
31. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, Ferreri AJ, Botto B, Stellitano C, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood* 2015; 126 (8): 950-956. DOI 10.1182/blood-2014-12-616474
32. Ceriani L, Martelli M, Gospodarowicz MK, Ricardi U, Ferreri AJ, Chiapella A, et al. Positron emission tomography/computed tomography assessment after immunochemotherapy and irradiation using the Lugano Classification Criteria in the IELSG-26 study of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2017; 97 (1): 42-49. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.031
33. Cavalli F, Ceriani L, Zucca E. Functional imaging using 18-fluorodeoxyglucose PET in the management of primary mediastinal large b-cell lymphoma: the contributions of the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: e368-e375. DOI:10.1200/EDBK_159037
34. Moskowitz C, Hamlin PA, Maragulia J, Meikle J, Zelenetz A. Sequential dosedense R-CHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. *Blood* 2010; 116 (21): 420. DOI: 10.1182/blood. V116.21.420.420
35. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL. Use of the Lugano classification criteria for PET/CT assessment of primary mediastinal B-cell lymphoma after immunochemotherapy and irradiation in the IELSG-26 study. *Hematol Oncol* 2015; 33: 143 (abstr 081).
36. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N., Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28 (27): 4184-4190. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.16.18
37. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, 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 (31): 3490-3496. DOI:10.1200/JCO.2013.53.9593
38. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (3): 267-270. DOI: 10.1182/blood-2016-12-758383
39. Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, Bouabdallah K, Walewski J, Majlis A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (rrPMBCL): updated analysis of the keynote-170 phase 2 trial. *Blood* 2017; 130 (suppl 1): 2833. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.2833.2833
40. Tomassetti S, Chen R, Dandapani S. The role of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2019; 10 (1): 1-12. DOI: 10.1177/2040620719841591