



Supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células *B* grandes

Arnoldo Salas-Delgado,^a Marco Antonio Hernández-Pliego^a

Survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma

Background: The overall survival and relapse-free survival have increased with current chemotherapy in patients with non-lymphoma Hodgkin. A useful tool to evaluate projections is the International Prognostic Index. Our aim was to evaluate the relation between the prognosis established with the International Prognostic Index and the survival obtained in two years by patients with diffuse large B-cell lymphoma.

Methods: An observational, longitudinal, prospective study was carried out. Patients included were those with diagnosis and treated along a year, who, at some point in their evolution, required hospitalization. All the patients received ciclofosfamida, doxorubicina, vincristine and prednisone; additionally, some of them received rituximab. The follow-up average was 26 months. Survival was estimated with Kaplan-Meier curves.

Results: Forty-nine patients were included and classified according to the International Prognostic Index risk. The survival was 90 % for patients with International Prognostic Index low risk, 66.7 % for the patients with intermediate-low risk, 80 % for patients with intermediate-high risk, and 81 % for patients with high risk. The survival for all risk groups was 77.6 %. When we compared the survival of patients with the expected prognosis through the International Prognostic Index, we obtained $p = 0.0000$.

Conclusions: Two years after diagnosis, the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the study was better than the prognosis estimated through the International Prognostic Index, and similar to that reported in American studies.

Keywords

Diffuse lymphoma large B-cell
International prognostic index

Palabras clave

Linfoma difuso de células *B* grandes
Índice pronóstico internacional

El linfoma difuso de células *B* grandes representa 25 % de los linfomas no Hodgkin, por lo que constituye el subtipo más común.¹ En Inglaterra, la incidencia anual es de siete casos por 100 000 personas.² Es el subtipo más frecuente en Centroamérica y Suramérica, donde representa aproximadamente 40 % de los linfomas no Hodgkin.³ Predomina en el sexo masculino, con aproximadamente 55 %.¹ La edad media de presentación es de 64 años, pero aparece en forma más temprana en los sujetos de raza negra que en los caucásicos.⁴ Alrededor de 30 % de los pacientes manifiesta síntomas *B* y la mitad de los casos presenta elevación de la deshidrogenasa láctica.⁵ Al diagnóstico, aproximadamente 60 % de los pacientes se encuentra en estadios avanzados (estadio III o IV),⁶ lo que se traduce en un pronóstico desfavorable.

Los linfomas no Hodgkin que expresan CD5 son más agresivos que los CD5 negativos y su pronóstico es peor.⁷ Los linfomas difusos de células *B* grandes con rearrreglos en 3q27 se presentan hasta en 25 % de los casos con pobre pronóstico.⁸ Existen otras alteraciones reportadas, en mayor o menor porcentaje, pero no se han relacionado directamente con el pronóstico.

Existen subtipos clínico-patológicos distintivos del linfoma difuso de células *B* grandes, como el linfoma histiocítico de células *T* rico en células *B* grandes, el linfoma de células *B* grandes primario en mediastino, el linfoma de células *B* grandes intravascular, la granulomatosis linfomatoide y el linfoma difuso de células *B* grandes positivo para Epstein-Barr. El primero de ellos se relaciona con esplenomegalia, compromiso de la médula ósea y hepatomegalia en 60, 43 y 40 %, respectivamente. A pesar de su presentación a edades relativamente tempranas y el uso de quimioterapia combinada, solo 40 % alcanza remisión completa, aunque hasta 63 % alcanza una supervivencia total a los cinco años, comparable con el pronóstico del linfoma difuso de células *B* grandes clásico.⁹

El pronóstico del linfoma difuso de células *B* grandes está relacionado con la puntuación del Índice Pronóstico Internacional (IPI), el cual fue propuesto en 1993 por diversas instituciones de Estados Unidos de América, Canadá y Europa para predecir la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo que recibían doxorubicina.¹⁰ Los siguientes factores se encontraron correlacionados significativa-

^aServicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Marco Antonio Hernández-Pliego
Teléfono: (769) 351 0193
Correo electrónico: markaxo@hotmail.com

Resumen

Introducción: la quimioterapia actual ha incrementado la supervivencia total y la libre de recaída en los pacientes con linfoma no Hodgkin. Un recurso que permite hacer proyecciones al respecto es el Índice Pronóstico Internacional (IPI). El objetivo del presente análisis fue determinar la correspondencia entre el pronóstico determinado mediante ese índice y la supervivencia obtenida a dos años.

Métodos: estudio longitudinal, observacional y prospectivo. Se incluyeron pacientes diagnosticados y tratados durante un año que hubieran requerido hospitalización. Todos recibieron ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona, y en algunos casos también rituximab; el seguimiento en promedio fue de 26 meses. La supervivencia se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: se incluyeron 49 pacientes, clasificados de acuerdo con el grupo de riesgo determinado mediante el IPI. La supervivencia total fue de 90 % en los pacientes de riesgo bajo, de 66.7 % en los de riesgo intermedio bajo, de 80 % para los de riesgo intermedio alto y de 81 % para los de riesgo alto. La supervivencia global fue de 77.6 %. Se obtuvo $p = 0.0000$ al realizar la comparación con el pronóstico esperado según el IPI a dos años.

Conclusiones: a dos años del diagnóstico, en el hospital analizado la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes fue mejor a la pronosticada para ese mismo periodo mediante el IPI y semejante a la referida en investigaciones norteamericanas.

mente con menor supervivencia total o supervivencia libre de recaída:

- Edad mayor de 60 años.
- Concentración sérica de deshidrogenasa láctica superior al valor de referencia (> 243 UI/L).
- Puntuación en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 o Karnofsky ≤ 70 .
- Estadio grado III o IV de la clasificación de Ann Arbor.
- Enfermedad extraganglionar en más de un sitio.

En este índice, cada una de las características suma un punto, de tal forma que la puntuación total va de 0 a 5 y conforme se incrementa, aumenta el grado de riesgo:

- Riesgo bajo: puntuación de cero o 1.
- Riesgo intermedio bajo: puntuación de 2.
- Riesgo intermedio alto: puntuación de 3.
- Riesgo alto: puntuación de 4 o 5.

En pacientes con puntuación de cero o 1 tratados con antraciclina sin rituximab se ha observado una supervivencia total a cinco años de 73 %, de 51 % para quienes obtuvieron dos puntos, de 43 % para los que tuvieron tres puntos y de 26 % para puntuación de 4 o 5.

Al agregar rituximab a la quimioterapia estándar se incrementaron significativamente los rangos de supervivencia total de los pacientes con tumores CD-20 positivos, especialmente al combinarlo con CHOP (ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona) o regímenes semejantes al CHOP, más comúnmente empleados para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes.

En 1063 pacientes con linfoma difuso de células B grandes que recibieron CHOP-rituximab o un esquema semejante se analizó el valor pronóstico del IPI original,¹¹ con una media de observación de 30

meses para estimar la supervivencia libre de evento, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia total a tres años. Se obtuvieron los siguientes rangos, respectivamente, para los tres parámetros:

- IPI 0-1: 81, 87 y 91 %.
- IPI 2: 69, 75 y 81 %.
- IPI 3: 53, 59 y 65 %.
- IPI 4-5: 50, 56 y 59 %.

El IPI ajustado de acuerdo con la edad fue evaluado en 1274 pacientes menores de 60 años de edad en el grupo de estudio original. Se otorgó un punto a todos los factores pronóstico con excepción de la edad y el número de sitios extraganglionares, lo que representó un incremento en el grado de riesgo. Al reajustar la escala quedó de la siguiente forma:

- Riesgo bajo: 0
- Riesgo intermedio bajo: 1
- Riesgo intermedio alto: 2
- Riesgo alto: 3

De tal forma, en los pacientes menores de 60 años el rango de supervivencia a cinco años con IPI de 0, 1, 2 y 3 fue de 83, 69, 46 y 32 %, respectivamente.

Además, se han realizado modificaciones al IPI para pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo en estadio I o II, con lo que se apreciaron diferencias en el pronóstico.¹² Al considerar la edad, la deshidrogenasa láctica, el estadio Ann Arbor y la puntuación en la escala ECOG, la supervivencia total a 10 años fue de 90 % con una puntuación 0, de 56 % con una puntuación de 1 o 2 y de 48 % con una puntuación de 3 o 4. Se observó que el índice fue útil en 312 pacientes de reciente diagnóstico con linfoma difuso de células B grandes de localización gástrica, con seguimiento promedio de 66 meses, cuya supervivencia total fue de 75 % y la supervivencia libre de evento fue de 67 %,

Cuadro I Características clínicas, factores de riesgo y estadificación de pacientes con linfoma difuso de células B grandes

Variable	n	%
Sexo		
Masculino	24	48.97
Femenino	25	51.03
Diabetes mellitus tipo 2		
Presente	34	69.38
Ausente	15	30.62
Hipertensión arterial		
Presente	13	26.53
Ausente	36	73.47
Tabaquismo		
Presente	22	44.90
Ausente	27	55.10
Alcoholismo		
Presente	15	30.60
Ausente	33	55.93
Índice Pronóstico Internacional		
Riesgo bajo	10	20.41
Riesgo intermedio bajo	18	36.73
Riesgo intermedio alto	10	20.41
Riesgo alto	11	22.45

que varió de acuerdo con la puntuación en el IPI: de 90 y 82 % en los pacientes con IPI 0-1 y de 40 y 35 % para aquellos con IPI ≥ 3 .¹³

En otro estudio más reciente, en 122 pacientes con linfoma intestinal difuso de células B grandes y lin-

foma de células B de la zona marginal extraganglionar, con seguimiento de 42 meses, se identificó que en el primero existió marcada diferencia respecto al pronóstico con el IPI, con una supervivencia total en general de 65 % y una supervivencia libre de evento de 50 %. La supervivencia total fue de 86 % en los pacientes con IPI 0-1 y de 32 % en los pacientes con IPI > 1 ($p = 0.01$ y $p = 0.02$).¹⁴

El Hospital de Especialidades 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, Nuevo León, es una unidad de concentración regional que recibe a pacientes con patologías hematológicas. El presente análisis constituye el primer estudio en ese hospital que se elabora con fines de evaluación pronóstica para este grupo de pacientes.

Métodos

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo de seguimiento. Se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios clínicos, histopatológicos y de inmunohistoquímica para ser diagnosticados con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, hospitalizados en algún momento de su evolución y que recibieron en forma indistinta esquema CHOP o CHOP-R como tratamiento inicial. El seguimiento promedio fue de 26 meses para valorar la supervivencia libre de evento y la supervivencia total. Se excluyeron los pacientes que no contaban con los elementos requeridos para el cálculo del IPI, los pacientes diagnosticados en otra unidad o que no habían completado el esquema terapéutico. Se eliminaron del estudio los pacientes en quienes no fue posible continuar el seguimiento por cambio de residencia.

La supervivencia libre de evento fue el tiempo de vida transcurrido entre el inicio del tratamiento hasta cualquiera de los siguientes eventos: inicio de terapia de rescate, tratamiento adicional, recaída o muerte. La supervivencia total fue el tiempo de vida transcurrido

Cuadro II Media para la supervivencia libre de evento en pacientes con linfoma difuso de células B grandes

Índice Pronóstico Internacional	Media			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Bajo	22.333	1.571	19.253	25.413
Intermedio bajo	17.250	2.701	11.957	22.543
Intermedio alto	17.714	3.762	10.341	25.088
Alto	19.333	4.714	10.094	28.573
Total	20.012	1.690	16.699	23.325

desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.

De los expedientes clínicos se obtuvo la información relativa a sexo, edad, toxicomanías (tabaquismo y alcoholismo) y comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica), estadio Ann Arbor, concentración de deshidrogenasa láctica al diagnóstico, puntuación de desempeño mediante ECOG y número de sitios de enfermedad extraganglionar.

La muestra no se dividió en grupos de acuerdo con el esquema de quimioterapia, ya que el tamaño hubiera disminuido.

Se emplearon los programas estadísticos SPSS versión 15 y Epidat versión 3.1. Se comparó el análisis del porcentaje de la supervivencia con el pronosticado con las curvas de Kaplan-Meier, así como el porcentaje de supervivencia libre de evento y supervivencia total por grupo de riesgo con base en el IPI.

Cada grupo de riesgo se comparó en forma independiente con los resultados a 24 meses del artículo original que propuso al IPI como factor pronóstico, publicado en 1993 en el *New England Journal of Medicine*, y en forma independiente con los resultados totales del estudio publicado en el *Journal of Clinical Oncology* en 2010.

Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus últimas enmiendas, así como con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo, capítulo primero, artículo 16 y artículo 17, fracciones I, II y III. El presente estudio se ajustó a las normas institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto, se inició hasta que fue aprobado por la Comisión Institucional de Ética e Investigación. Por

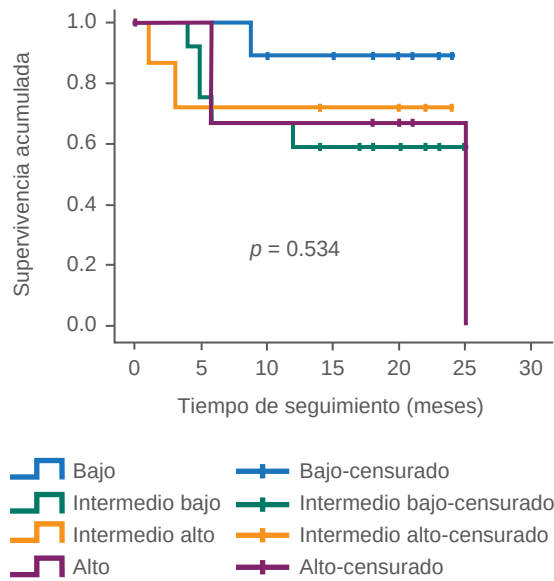


Figura 1 Supervivencia libre de evento de acuerdo al IPI en pacientes con linfoma difuso de células B grandes

su diseño no afectó la integridad física ni mental de los participantes, por lo que no se solicitó consentimiento informado de los pacientes.

Resultados

Se reunieron 49 pacientes. Conforme el IPI, 10 eran de riesgo bajo, 18 de riesgo intermedio bajo, 10 de riesgo intermedio alto y 11 de riesgo alto (cuadro I). El tiempo promedio global del seguimiento para la supervivencia libre de evento fue de 20 meses (cuadro II). La relación del porcentaje de supervivencia de cada grupo contra la supervivencia libre de evento en meses se muestra en la figura 1, de acuerdo a su long-

Cuadro III Media para la supervivencia total en pacientes con linfoma difuso de células B grandes

Índice Pronóstico Internacional	Media			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Bajo	28.600	2.277	24.137	33.063
Intermedio bajo	24.389	2.730	19.038	29.739
Intermedio alto	24.300	2.341	19.711	28.889
Alto	26.844	3.280	20.416	33.272
Total	26.576	1.487	23.663	29.490

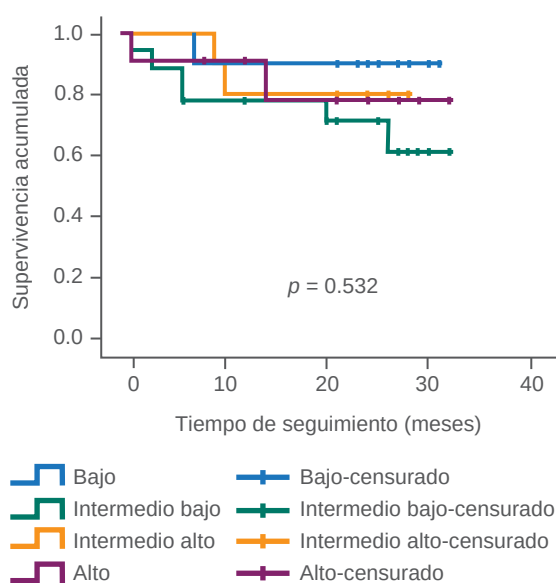


Figura 2 Supervivencia total de acuerdo al IPI en pacientes con linfoma difuso de células B

rank correspondiente a $p = 0.534$. La supervivencia total de cada grupo tuvo un seguimiento promedio de 26 meses (cuadro III). La relación del porcentaje de supervivencia de cada grupo contra la supervivencia total en meses se aprecia en la figura 2, con un long rank correspondiente a $p = 0.532$.

La supervivencia libre de evento fue de 88.88 % para el grupo de riesgo bajo (de nueve pacientes, uno presentó un evento), de 50 % para el intermedio bajo (de 12 pacientes, seis presentaron eventos), de 71.42 % para el intermedio alto (de siete pacientes, dos presentaron eventos) y de 71.42 % para el alto (de siete pacientes, dos presentaron eventos).

La supervivencia a 26 meses de seguimiento fue de 90 % en el grupo de riesgo bajo (de 10 pacientes, sobrevivieron nueve), de 66.7 % en el de riesgo intermedio bajo (de 18 pacientes, sobrevivieron 12), de 80 % en el de riesgo intermedio alto (de 10 pacientes, sobrevivieron

ocho) y de 81 % en el de riesgo alto (de 11 pacientes, sobrevivieron nueve). La supervivencia global fue de 77.6 %. Se obtuvo $p = 0.0000$, comparada con el pronóstico esperado a dos años conforme el IPI (cuadro IV).

Discusión

Desde su publicación en 1993, el IPI ha sido una herramienta útil en la valoración inicial de los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, en especial en aquellos con linfoma de naturaleza agresiva o resistente a tratamiento.

Respecto a las variables relacionadas con el pronóstico del paciente, solo 44.9 % tuvo antecedente de tabaquismo y 30.6 % de alcoholismo, lo cual no mostró significación. Tampoco se encontró asociación de comorbilidad con la hipertensión arterial sistémica, ya que solo 26.53 % padecía esta enfermedad; sin embargo, hasta 69.38 % tuvo diabetes mellitus tipo 2 al diagnóstico del linfoma.

La distribución de los pacientes de acuerdo con el riesgo pronosticado con el IPI fue semejante, excepto en el grupo de riesgo intermedio bajo, al cual pertenecían 18 pacientes (36 %). No fue posible recolectar una muestra más representativa debido a los criterios de inclusión.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 20 meses en la valoración de la supervivencia libre de evento y de 26 meses en la valoración de la supervivencia total. La relación de cada uno de los grupos entre sí de acuerdo con la puntuación del IPI fue similar hasta el punto de cohorte establecido (26 meses en promedio), con $p = 0.534$ para la supervivencia libre de enfermedad y $p = 0.532$ para la supervivencia total.

En el trabajo inicial en el que se propuso al IPI como una herramienta pronóstica se informó una supervivencia libre de evento y supervivencia total a dos y cinco años.¹⁰ En el presente estudio se realizó un análisis de prevalencias, con el que se apreció una similitud entre

Cuadro IV Comparación de la supervivencia total con el pronóstico esperado a dos años en pacientes con linfoma difuso de células B grandes

Índice Pronóstico Internacional	NEJM a 24 meses %	HE 25 a 26 meses %	Razón de proporciones	IC (95 %)	
				Límite inferior	Límite superior
Bajo	84	90.00	0.933333	0.838091	1.039399
Intermedio bajo	66	66.70	1	0.819596	1.220113
Intermedio alto	54	80.00	0.675	0.549483	0.829189
Alto	34	81.80	0.419753	0.314368	0.560466

Prueba de homogeneidad global con $p = 0.000$

NEJM = New England Journal of Medicine

HE 25 = Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

los resultados de los grupos de riesgo bajo e intermedio bajo, pero discrepancia entre lo esperado para los grupos de riesgo intermedio alto y alto ($p = 0.0000$). Con lo anterior se apreció que no hubo correlación de la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes y la puntuación del IPI. Al respecto, la consideración principal es la diferencia entre los esquemas terapéuticos empleados en ambos estudios, ya que se ha informado un mejor pronóstico con el uso de anticuerpos antiCD20.

Lo anterior no debe tomarse como sentencia de que el IPI no es válido: precisamente la relación de cada uno de los grupos fue sometida también a evaluación en este estudio, lo que mostró que se mantenían equidistantes las evoluciones predichas en cada grupo de acuerdo con las gráficas de Kaplan-Meier, lo que representó la tendencia diferente en la evolución de acuerdo con el grupo de riesgo y que, según estudios de seguimiento más prolongados, tienden a separarse más con el paso de los meses.

Conclusiones

Con el presente estudio no fue posible determinar la validez del IPI, solo se apreció la ausencia de la correlación con el pronóstico establecido mediante el IPI. La heterogeneidad de la quimioterapia recibida por los pacientes pudo ocasionar la divergencia de los resultados, por lo tanto, convendría realizar un análisis separado para cada uno de los esquemas. Más aún, podría considerarse la inclusión de otros subtipos de linfoma no Hodgkin, como se ha hecho en otras investigaciones. Sobre todo, sería necesario un seguimiento mayor para verificar la evolución en los meses posteriores.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895348/>
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by subtype: A report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92. Disponible en <http://www.nature.com/bjc/journal/v105/n11/full/bjc2011450a.html>
- Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Macclennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: A review of 1028 cases. *Blood*. 2012;20(24):4795-801.
- Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. 2011;117(11):2530-40.
- A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-18.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780-95.
- Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, Ichinohasama R, Nakamura N, Yoshino T, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 109 patients. *Blood*. 2002;99(3):815-21.
- Barrans SL, O'Connor SJ, Evans PA, Davies FE, Owen RG, Haynes AP, et al. Rearrangement of the BCL6 locus at 3q27 is an independent poor prognostic factor in nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2002;117(2):322-32.
- Bouabdallah R, Mounier N, Guettier C, Molina T, Ribrag V, Thieblemont C, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphomas and classical diffuse large B-cell lymphomas have similar outcome after chemotherapy: a matched-control analysis. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1271-7.
- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-80.
- Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Factors predicting long-term survival in low-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2003;74(2):94-8.
- Cortelazzo S, Rossi A, Roggero F, Oldani E, Zucca E, Tondini C, et al. Stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. *International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)*. *Ann Oncol*. 1999; 10(12):1433-40.
- Cortelazzo S, Rossi A, Oldani E, Oldani E, Zucca E, Tondini C, et al. The modified International Prognostic Index can predict the outcome of localized primary intestinal lymphoma of both extranodal marginal zone B-cell and diffuse large B-cell histologies. *Br J Haematol*. 2002;118(1):218-28.