

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin difuso B de células grandes

Dra. Yaimara Gómez Margolles<sup>1</sup>, Dra. Dumeivys García Sánchez<sup>2</sup>, Dra. Lesy Trujillo Azcuaga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba

## RESUMEN

**Introducción:** los linfomas no Hodgkin son, en la actualidad, un problema de salud. Los linfomas difusos B de células grandes representan el 80% del total de los casos; en Cuba constituyen el 30% del total de los pacientes diagnosticados con linfomas anualmente. **Objetivo:** evaluar la supervivencia global y libre de eventos según el tratamiento recibido en primera línea. **Método:** se realizó un estudio analítico, longitudinal y prospectivo en adultos con linfoma no Hodgkin difuso B de células grandes en Villa Clara entre los años 2006 y 2015. **Resultados:** la muestra quedó conformada por 102 pacientes; el 67,7% eran del sexo masculino. Del total de la muestra 70 pacientes recibieron tratamiento con esquema ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona sin rituximab mientras el resto empleó el anticuerpo monoclonal como parte de la terapia. La supervivencia global fue de 96,9% para los que fueron tratados con rituximab y de un 77,1% para los que no lo recibieron. La supervivencia libre de eventos fue superior en los pacientes que recibieron rituximab en todos los cortes de tiempo analizados. La supervivencia global fue menor en pacientes con mayor riesgo al debut. **Conclusiones:** los pacientes que recibieron inmunoterapia tuvieron una supervivencia global y libre de eventos significativamente superior a la de los que usaron solo quimioterapia. **Palabras clave:** linfoma no hodgkin; linfoma de células B grandes difuso; supervivencia

## ABSTRACT

**Introduction:** non-Hodgkin's lymphomas are, at present, a health problem. Diffuse large B cell lymphomas represent the 80% of all cases; in Cuba constitute 30% of all patients diagnosed with lymphomas annually. **Objective:** to evaluate the global and free survival of the events according to the treatment received in the first line. **Methods:** an analytical, longitudinal and prospective study was performed in adults with diffuse large B cell lymphoma in Villa Clara between 2006 and 2015. **Results:** the sample consisted of 102 patients; 67,7% were male. Of the total sample, 70 patients were treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone without rituximab, while the remainder used the monoclonal antibody as part of the therapy. Overall survival was 96,9% for those treated with rituximab and 77,1% for those who did not. Event free survival was higher in patients receiving rituximab at all time-cuts analyzed. Overall survival was lower in patients at greater risk at debut. **Conclusions:** patients receiving immunochemotherapy had significantly greater global and event free survival than those who used only chemotherapy.

**Key words:** lymphoma, non-hodgkin; lymphoma, large B-cell, diffuse; survival

## INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de células grandes (LNHDB) es el más frecuente de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) y consiste en una proliferación difusa de células grandes (tamaño celular superior al doble de un linfocito),<sup>1-5</sup> comprende entre el 30 y el 40% de todos los LNH del adulto y afecta más frecuentemente a pacientes de edad media, por encima de los 60 años. La mayoría de los casos se presentan como formas "de novo", pero pueden verse como la progresión o la transformación de una enfermedad linfoproliferativa previa (leucemia linfoide crónica, linfoma folicular, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa - MALT, por sus siglas en inglés- y linfoma de Hodgkin, etc.).<sup>2-8</sup>

En Cuba se informan, anualmente, más de 20 000 nuevos casos de cáncer, de los que los LNH representan aproximadamente el 2,1% y se señala que son cinco veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin. En los Estados Unidos de Norteamérica se estimaron alrededor de 50 000 casos nuevos anuales y 16 100 muertes por esta causa y en los países occidentales de tres a seis casos por 100 000 habitantes al año.<sup>2</sup>

Es una neoplasia de curso agresivo, pero potencialmente curable. Al diagnóstico la mayoría de los pacientes muestran aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos, lo que suele ser el dato que a menudo los lleva a consultar a su médico; en ocasiones la enfermedad afecta a otros órganos como la médula ósea, el tubo digestivo, el sistema nervioso, etc.

En la mayoría de los casos el tratamiento para este tipo de enfermedad es la quimioterapia, por lo general con un régimen de cuatro medicamentos: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona, CHOP (por sus siglas en inglés), más el anticuerpo monoclonal rituximab (Rx). Este régimen, conocido como R-CHOP, ha mostrado resultados mucho más prometedores que cuando no incluye el Rx.<sup>2,3,7,9</sup>

De las hemopatías malignas los linfomas se encuentran dentro de las que tienen un pronóstico más prometedor cuando se muestran quimiosensibles; en particular la supervivencia de los pacientes con LNHDB ha mejorado considerablemente con el advenimiento de la era de la inmunoterapia y está hoy por encima de un 50%.<sup>10</sup>

No existen en la Provincia de Villa Clara investigaciones previas que traten esta temática; con este trabajo se pretende conocer cuál será el comportamiento de la supervivencia en los pacientes que padecen LNHDB de células grandes a partir del esquema terapéutico empleado. Como objetivo se propone evaluar la supervivencia global y libre de eventos de los pacientes con LNHDB de células grandes según el tratamiento de primera línea recibido.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, longitudinal y prospectivo sobre el comportamiento de la supervivencia de los pacientes adultos con LBDCG en los Servicios de Hematología del Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" y del Hospital Asistencial "Celestino Hernández Robau" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, durante el período comprendido de enero de 2006 a diciembre de 2015.

Se entrevistaron los pacientes y se revisaron las historias clínicas periódicamente, de ellas se obtuvo la información de las pruebas de laboratorio realizadas, así como de la evolución hematológica y clínica durante la investigación. Se realizaron evaluaciones de variables clínicas, hematológicas, bioquímicas e imagenológicas durante el tiempo que duró la investigación.

Principales variables de medición de respuesta: la edad, el sexo, el estadio de la enfermedad al debut, los grupos de riesgo, los tratamientos utilizados, la supervivencia global, la supervivencia libre de eventos y la evolución.

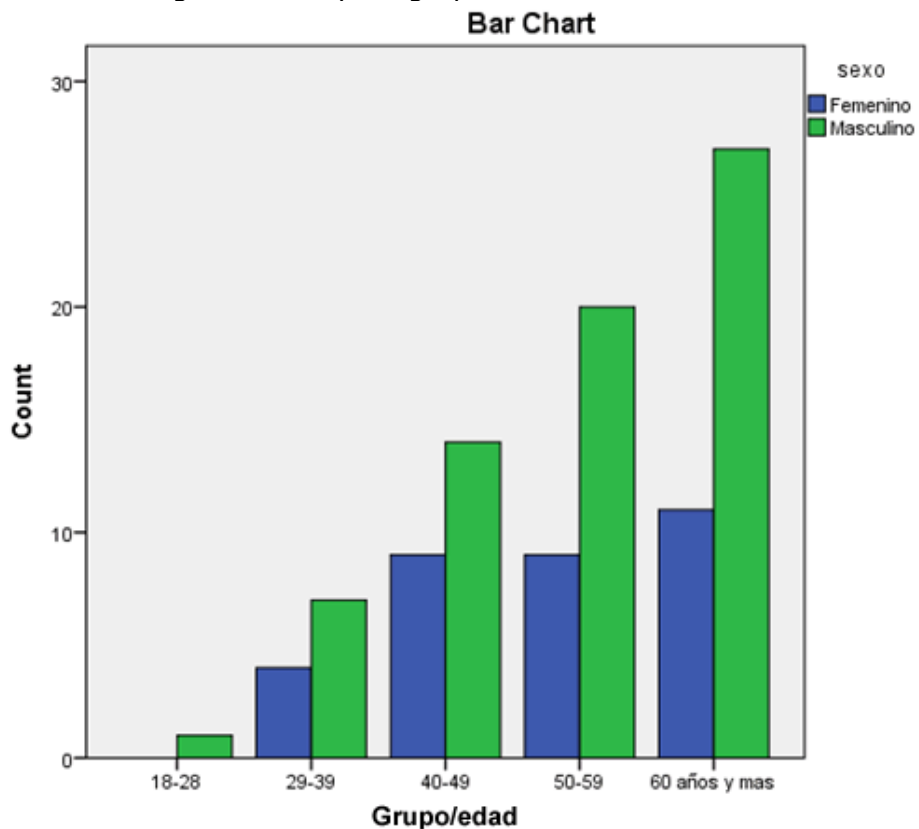
Toda la información se manejó de forma reservada y se recogió en una base de datos utilizando el programa EXCEL. El procesamiento estadístico se realizó con el empleo del programa SPSS versión 11.5. Se utilizaron medidas de resumen para las variables cualitativas como la frecuencia absoluta y relativa, así como la prueba estadística de Mann Whitney para la comparación de variables cuantitativas. Para las tablas de contingencia se utilizó la prueba estadística de Chi cuadrado de independencia para determinar la relación o no entre las variables y Chi cuadrado de homogeneidad para establecer diferencias entre las variables. Se consideró significativo un valor de  $p > 0,05$ . Para la estimación de la supervivencia global y libre de evento se utilizaron las curvas de Kaplan Meier. Todos los pacientes fueron informados del estudio que se realizó.

## RESULTADOS

Se valoraron un total de 102 pacientes. En el gráfico Bar Chart 1 se aprecia la distribución según el sexo y los grupos etarios (se recogieron cinco): predominó el sexo masculino, que incluyó 69 casos, contra 33 del sexo femenino, y hubo una prevalencia del grupo etario de 60 años o más con 38 enfermos; las mujeres no aportaron casos al grupo de 18 a 28 años; el sexo masculino predominó en todos los grupos etarios y fue más significativo en los mayores de 60 años pues de un total de 38 pacientes 27 eran masculinos y solo 11 mujeres y la cuarta y la quinta décadas de la vida se vieron afectadas con 23 y 29 casos respectivamente, con nueve femeninos y 14 masculinos en los comprendidos entre 40 y 49 años y nueve femeninos contra 20 masculinos en los comprendidos entre 50 y 59 años.

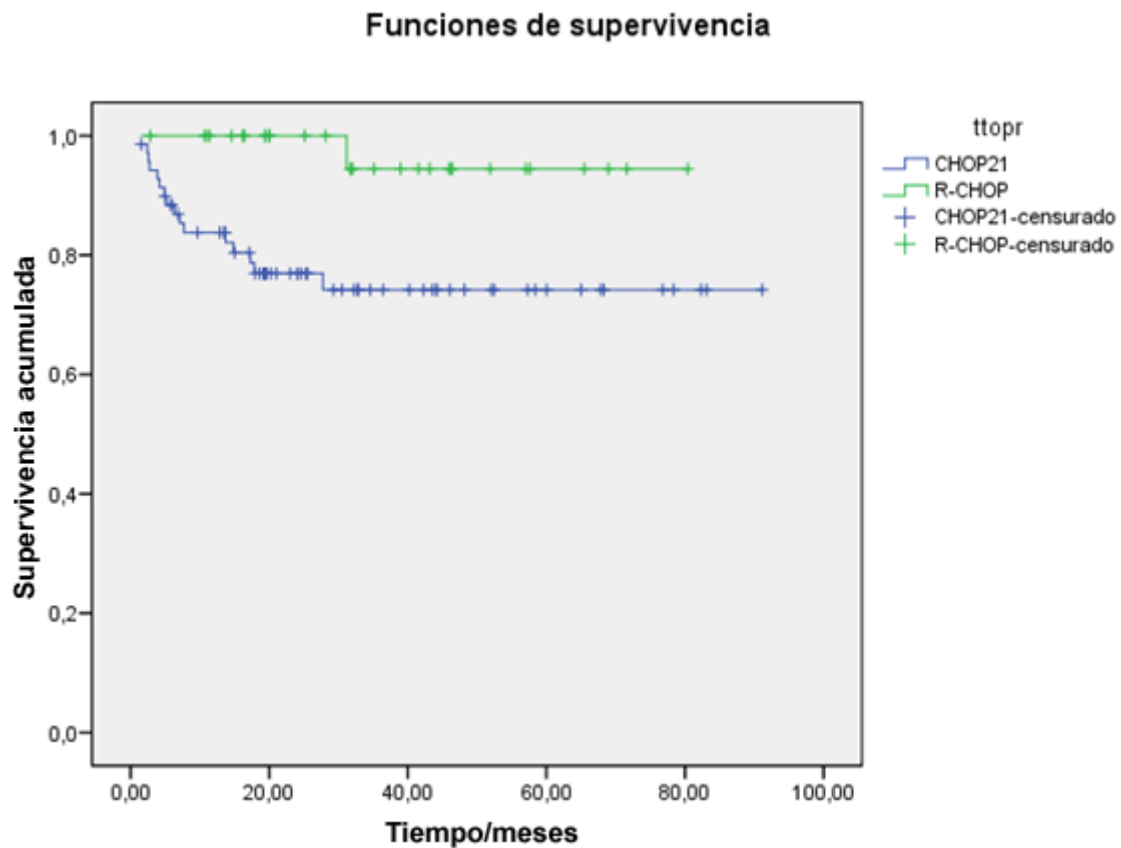
Del total de la muestra 70 pacientes recibieron tratamiento con esquema CHOP sin rituximab, mientras que en el resto se empleó el anticuerpo monoclonal. El gráfico 2 muestra la curva de supervivencia global (SG) según el esquema terapéutico recibido. Se mantiene por encima la SG para R-CHOP en su totalidad: 96,9% para los enfermos que emplearon rituximab asociado al CHOP y 77,1% para los que llevaron solamente CHOP.

Gráfico 1. Distribución según el sexo y los grupos etarios



Fuente: microhistorias hematológicas

Gráfico 2. Supervivencia global según el esquema terapéutico recibido

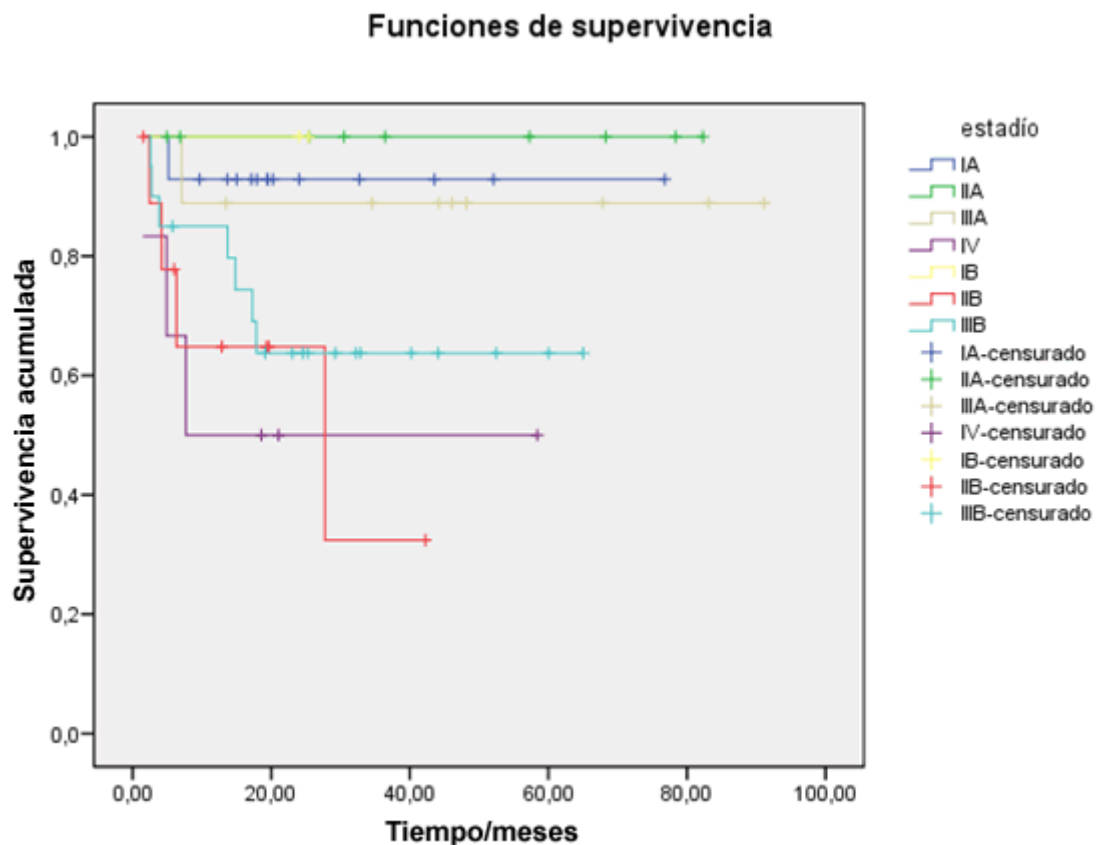


Log Rank (Mantel-Cox):  $\chi^2=6,276$ ;  $gl=1$ ;  $Sig.=0,012$

Fuente: microhistorias hematológicas

La supervivencia global según el estadio al debut de la enfermedad en los pacientes que usaron el esquema CHOP se muestra en el gráfico 3, en el que se aprecia que quienes tuvieron su debut en estadios I y II presentaron una mejor SG, con una distribución de 92,9% para la etapa IA y 100% para las etapas IB y IIA, con un descenso progresivo de la supervivencia según fue más avanzado el estadio inicial; la SG más baja en casos se presentó en el grupo IV, con solo el 50% de los casos vivos al concluir el estudio.

**Gráfico 3.** Supervivencia global según el estadio inicial en pacientes con CHOP de primera línea



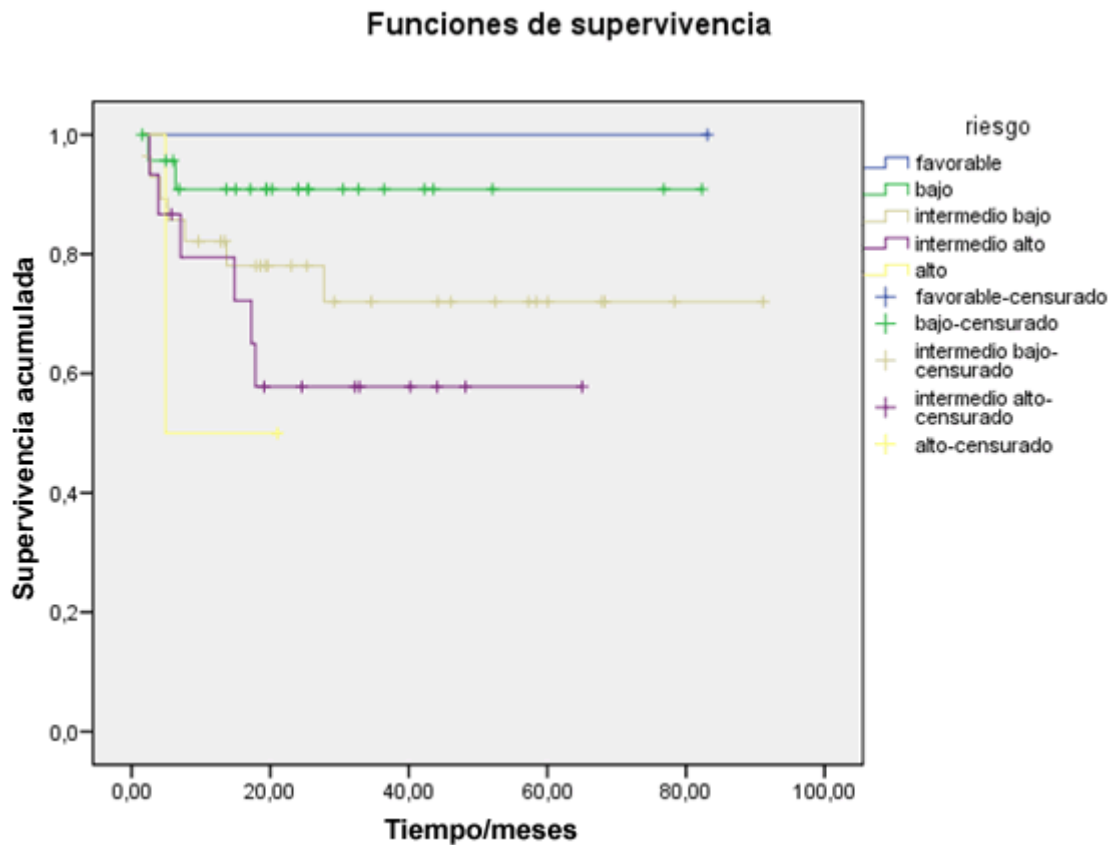
Log Rank (Mantel-Cox):  $\chi^2=12,998$ ; gl=6; Sig.= ,043

Fuente: microhistorias hematológicas

En la valoración de la supervivencia global en aquellos pacientes que recibieron R-CHOP, como en casi todos los estratos, no hubo fallecidos (no se muestran en la tabla de vida ni el gráfico). Del total de 32 pacientes de este grupo 11 se incluyeron al debut en estadio IIB, cinco en IIA, cuatro en los estadios IA, IB y IIIB, un paciente en IIIA y tres en estadio IV; el estadio IIB fue el único que presentó fallecido (uno, para un 75% de SG).

El gráfico 4 describe el comportamiento de la supervivencia global con esquema CHOP según el grupo de riesgo en el que se incluyeron los casos al inicio de la enfermedad y se identificó una relación inversamente proporcional en la que a menor riesgo mayor supervivencia global. Los casos incluidos en riesgo favorable y bajo riesgo manifestaron una SG de 100 y 91,7% respectivamente; fue el de alto riesgo el que más influyó de forma negativa con solo 50% de supervivencia.

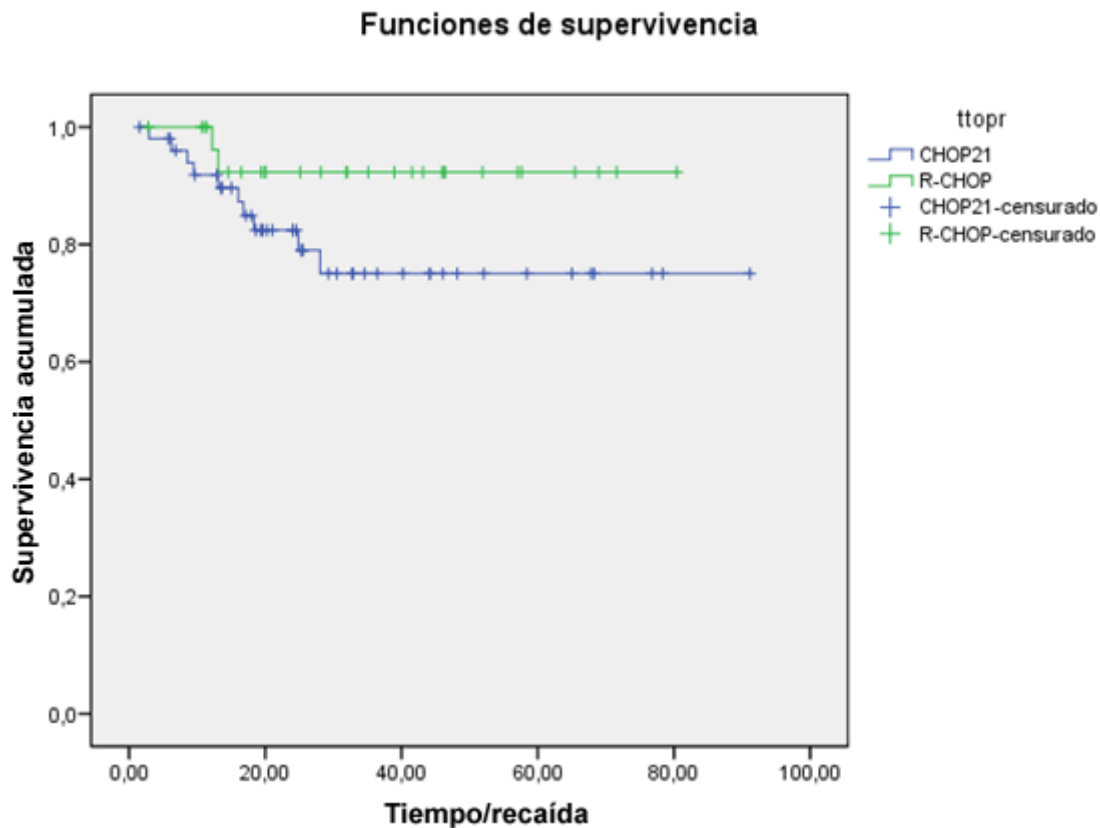
Gráfico 4. Supervivencia global del grupo CHOP según el riesgo



Log Rank (Mantel-Cox):  $\chi^2=5,491$ ; gl=4; Sig. = ,241

Fuente: microhistorias hematológicas

Gráfico 5. Supervivencia libre de eventos según el tratamiento recibido



Log Rank (Mantel-Cox):  $\chi^2=2,519$ ; gl=1; Sig. = ,113

Fuente: microhistorias hematológicas

En los pacientes con R-CHOP se identificaron solamente los grupos de riesgo muy favorable y favorable, con 100% y 96% de supervivencia respectivamente, al concluir el estudio.

En el quinto gráfico se hace referencia a la supervivencia libre de eventos de cada grupo de tratamiento: al concluir los nueve años de análisis los pacientes que habían recibido CHOP presentaron una supervivencia libre de eventos o enfermedad (SLE) del 80,8% contra 93,3% para los que emplearon R-CHOP.

Un análisis realizado por meses mostró que a los 12 meses de evolución el grupo R-CHOP tenía 100% una SLE, y a los 36 y 72 meses 93%, mientras que el CHOP mostró 90% a los 12 meses y 75% a los 36 y 72 meses. Es interesante destacar que ambos grupos de tratamiento presentaron a los 36 y 72 meses una curva de supervivencia en meseta, lo que se traduce como que alcanzaron un comportamiento lineal de la SG.

## DISCUSIÓN

Pasada más de una década de la aprobación del primer anticuerpo monoclonal, el rituximab, están claramente demostradas su eficacia y su seguridad en la terapia biológica de los síndromes linfoproliferativos crónicos de origen B, así como en otras enfermedades no hematológicas en las que el objetivo terapéutico es la depleción linfoide B.<sup>11-13</sup>

En el gráfico 1, del total de 102 pacientes, se aprecia la distribución según el sexo y los grupos etarios: hay un predominio del sexo masculino sobre el femenino (69/33), con una proporción aproximada de 2:1(m/f) con un mayor pico de incidencia para ambos sexos por encima de los 60 años (38 casos), aunque los grupos etarios de 40-49 y de 50-59 años presentaron una casuística de 23 y 29 enfermos respectivamente, en ambos grupos hubo una incidencia superior del sexo masculino.

Estos resultados coinciden con los de Guevara y colaboradores que informan que esta enfermedad aumenta su incidencia con la edad y que tiene su mayor pico por encima de 50 a 60 años, con una relación m/f de 1,8/1, muy similar a los datos que se recogen en este estudio.<sup>14</sup>

El tratamiento de los pacientes con LDCGB ha sido ampliamente estudiado. Del total de la muestra 70 casos recibieron esquema CHOP solamente, mientras que el resto empleó el anticuerpo monoclonal. La figura 1 muestra la curva de supervivencia global (SG) según el tratamiento utilizado y manifiesta una SG de 96,9% para los enfermos que emplearon rituximab asociado al CHOP y de 77,1% para los que llevaron CHOP.

En un estudio del grupo francés GELA, realizado por Coiffer y colaboradores, se incluyeron 399 pacientes diagnosticados de LDCGB no tratados previamente, con edades comprendidas entre 60 y 80 años: 197 recibieron ocho ciclos de CHOP y 202 se trataron con ocho ciclos de rituximab-CHOP (R-CHOP). Los resultados fueron: respuesta completa (RC) 63% vs. 76% y supervivencia global (SG) a los dos años 57% vs. 70%. Estos resultados permitieron que el rituximab se aprobara como tratamiento de primera línea en el LDCGB.<sup>15</sup>

En el presente trabajo se recogen supervivencias globales para ambos grupos mayores que en el grupo GELA, lo que se considera está en relación con que el estudio de Coiffer solo incluyó pacientes entre 60 y 80 años, mientras que en el presente están incluidos todos los grupos etarios; no obstante, ambos

análisis coinciden en una supervivencia significativamente mayor para el grupo de tratamiento R-CHOP.

Gutiérrez y colaboradores, en una tesis de análisis de impacto de la inmunoterapia frente a la quimioterapia CHOP sin rituximab, encontraron que a los cinco años el 100% de los casos de R-CHOP se encontraban vivos, contra el 70% de los que recibieron solamente CHOP, comportamiento similar a los resultados de este trabajo, que tiene una supervivencia ligeramente inferior porque el estudio evaluó nueve años.<sup>16</sup>

Un estudio del grupo Mabthera informó una supervivencia global para el grupo R-CHOP de 93%, contra un 84% de los que llevaron CHOP, lo que es comparable con los resultados obtenidos en este estudio.<sup>17</sup>

La figura 2 muestra que se evaluó la supervivencia global según el estadio al debut de la enfermedad en los pacientes que usaron esquema CHOP, con una distribución de 92,9% para la etapa IA y 100% para IB y IIA y un descenso progresivo de la supervivencia según fue más avanzado el estadio inicial; la más baja se presentó en el grupo IV, con solo el 50% de los casos vivos al concluir el estudio. Los pacientes que tuvieron su debut en estadios I y II presentaron una mejor supervivencia global. El estudio de la supervivencia global en los que recibieron R-CHOP señala que la más baja SG en este grupo la obtuvo el estadio IIIB, con el 75%, mientras el resto de los estadios tuvieron un 100% de SG.

Un estudio del grupo SWOG plantea que los pacientes con LDBCG con extensión limitada obtienen excelentes resultados con ciclos de quimioterapia combinada con rituximab y han conseguido una SLE y un SG del 88% y el 92% respectivamente, con R-CHOP y radioterapia loco regional.<sup>18,19</sup>

En el trabajo realizado no se evaluó el uso de la radioterapia pues la casuística que empleó este recurso fue muy escasa; sin embargo, la literatura consultada plantea que en los pacientes con LDBCG con extensión limitada (estadios I o II) se obtienen excelentes resultados con tres ciclos de quimioterapia combinada con rituximab seguidos de radioterapia sobre campo afecto. No existen estudios aleatorizados en la era del rituximab que establezcan, de forma definitiva, la indicación de radioterapia en esta situación, lo que es un tema controvertido. Los factores de riesgo asociados, en especial el volumen de la masa tumoral, la localización tumoral y la valoración de respuesta por tomografía con emisión de positrones, pueden servir para matizar esta estrategia.<sup>18</sup>

El índice pronóstico internacional ha sido la primera herramienta utilizada para predecir la supervivencia en los pacientes con LDBCG. La figura 3 describe el comportamiento de la supervivencia global con esquema CHOP según el grupo de riesgo en que se incluyeron los casos al inicio de la enfermedad; se identifica una relación inversamente proporcional en la que a menor riesgo mayor supervivencia global.

Los casos incluidos en riesgo favorable y bajo riesgo manifestaron una SG de 100 y 91,7% respectivamente, es el alto riesgo el que más negativamente influyó, con solo 50% de supervivencia al concluir el corte.

En los pacientes con R-CHOP se identificaron solamente los grupos de riesgo muy favorable y favorable, con 100% y 96% de supervivencia respectivamente.



Los ensayos clínicos US Intergroup y el RICOVER-60 evaluaron la inmunoterapia en pacientes mayores con LDBCG y demostraron la ventaja significativamente mayor del uso del rituximab junto a la quimioterapia intensiva en todos los grupos de riesgo. Al igual que en el presente trabajo la respuesta se relacionó con el grupo de riesgo, según el Índice Pronóstico Internacional (IPI), que se detectó al inicio de la enfermedad y se comprobó la mayor supervivencia de aquellos que se encontraron en grupos de menor riesgo, que representaron el 20% en pacientes con un riesgo alto inicialmente y que recibieron tratamiento sin rituximab, lo que es menor a los resultados descritos en esta exposición porque se evaluó, por el US Intergroup, solamente a mayores de 60 años.<sup>20</sup>

Una de las estrategias para mejorar los resultados en pacientes de mayor riesgo es intensificar la dosis de quimioterapia inicial. Varios estudios han abordado esta cuestión: el grupo alemán GLSG (German Lymphoma Study Group) demostró el beneficio que tiene la administración de quimioterapia en dosis densas (CHOP administrado cada 14 días: CHOP-14) en la era pre-rituximab y su eficacia en los pacientes mayores con LDBCG.<sup>19</sup> Este mismo grupo demostró, en pacientes mayores, que seis ciclos de R-CHOP-14 eran significativamente mejor en la SLE, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG que seis ciclos de CHOP-14 y no inferior a ocho ciclos de R-CHOP-14; sin embargo, más recientemente, en un estudio inglés y en otro del GELA, no se confirma la eficacia del R-CHOP-14 en estos pacientes.<sup>19</sup>

En el estudio de Cunningham y colaboradores el análisis inicial no muestra diferencia en cuanto a por ciento de RC y respuesta global.<sup>20</sup> En el estudio del GELA se aleatorizaron pacientes entre 60 y 80 años en dos grupos con características basales similares. La tasa de RC en el grupo tratado con R-CHOP-14 fue del 67% frente a 75% en la rama tratada con R-CHOP-21, aunque las diferencias no fueron significativas; la SLE, la SLP y la SG fueron peores en el grupo tratado con R-CHOP-14. La toxicidad hematológica fue significativamente mayor en el grupo de R-CHOP-14, lo que supuso mayor proporción de hospitalizaciones.<sup>19</sup>

La figura 4 recoge la supervivencia libre de eventos de cada grupo de tratamiento: al concluir los nueve años de análisis los pacientes que habían recibido CHOP presentaron una SLE del 80,8% contra 93,3% para los que emplearon R-CHOP, con un incremento del 12,5% a favor del R-CHOP.

Al realizar un análisis estratificado de este resultado se aprecia que a los 12, a los 36 y a los 72 meses de evolución el grupo R-CHOP tenía 100%, 93% y 93% de SLE respectivamente, mientras el CHOP mostró, en iguales períodos de tiempo, 90%, 75% y 75%.

Sehn y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de 365 pacientes con LDBCG tratados con R-CHOP y CHOP, distribuyeron los casos según el IPI revisado y mostraron que aquellos que no tenían factores de riesgo obtuvieron más de un 90% de probabilidades a los tres años de SLE, los que tenían uno o dos factores 80% y  $\geq$  tres un 50%. Estos resultados son muy semejantes a los señalados en esta muestra.<sup>13</sup>

El uso de rituximab en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin, en combinación con el esquema de quimioterapia CHOP, inició la denominada era de la inmunoterapia.<sup>15</sup>

En 2002 el grupo de estudio de linfoma del adulto publicó los primeros resultados del estudio LNH 98-5. Este estudio comparó CHOP frente R-CHOP en pacientes mayores con LDCGB y demostró un incremento significativo de la tasa de RC y una mejoría en la SLE y la SG.<sup>15</sup>

Subsecuentemente varios ensayos clínicos han confirmado el beneficio de la inmunoquimioterapia en grupos numerosos de pacientes y han convertido, hoy por hoy, a R-CHOP en el paradigma de tratamiento para esta enfermedad. La efectividad de rituximab ha sido cuestionada en casos particulares debido a fenotipos específicos; sin embargo, estos son resultados que deben ser validados con estudios multicéntricos que incluyan grandes casuísticas.<sup>15</sup>

Del total de la muestra 20 pacientes no lograron la remisión de los síntomas con la terapia de primera línea empleada y 12 sufrieron recaída de la enfermedad, de ellos dos habían recibido inmunoquimioterapia y 10 solamente quimioterapia.

Esto es comparable con la literatura analizada en la que se plantea que, con los tratamientos actuales, entre el 70 y el 80% de los casos alcanzan la remisión completa, aunque aproximadamente del 20 al 30% recaen posteriormente.<sup>4</sup> Los esquemas de rescate que con mayor frecuencia se usaron para los pacientes en recaída fueron el ESHAP y el ICE sin rituximab.

Los pacientes que recibieron tratamiento combinado de rituximab y quimioterapia con esquema CHOP mostraron una supervivencia global y libre de eventos significativamente superior que los que emplearon el mismo esquema sin el anticuerpo monoclonal, además, el Índice Pronóstico Internacional se empleó como herramienta clínica básica para definir el pronóstico inicial y se obtuvieron mejores tasas de supervivencia en los pacientes con menor riesgo al debut.

Como principales recomendaciones de este trabajo se propone estandarizar la realización de los estudios inmuno-histoquímicos para la determinación de las variantes centrogerminal y de célula B activa porque establecen un pronóstico sustancialmente diferente e incluir los estudios con tomografía por emisión de positrones como método muy valioso para la estadiación inicial y la evaluación final de la respuesta al tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaffe ES, Pittaluga S. Aggressive B-cell lymphomas: a review of new and old entities in the WHO classification. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2011 [Citado 15 ene 2013];2011: 506-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160082>
2. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2015 [Citado 15 ene 2013];26(Suppl 5):v116-v125. Disponible en: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Diffuse-Large-B-Cell-Lymphoma>
3. National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's lymphomas. Clinical practice guidelines in oncology. NCCN Guidelines version 2 [Internet]. 2012 [Citado 15 ene 2013]. Disponible en: <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>
4. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. Lancet [Internet]. 2012 Sep [Citado 15 ene 2013];380(9844): 848-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835603>

5. Larouche JF. Lymphoma Recurrence 5 Years or Later Following Diffuse Large B-cell Lymphoma: Clinical Characteristics and Outcome. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Abr [Citado 15 ene 2013];28:2094-2100. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2009.24.5860>
6. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Apr 15 [Citado 15 ene 2013];362(15):1417-29. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0807082>
7. Staudt LM, II Therapy of DLBCL based on genomics. *Hematol Oncol*. 2013;31:S26-S28. doi: 10.1002/hon.2062
8. Cultrera JL, Dalia SM. Diffuse large B-cell lymphoma: current strategies and future directions. *Cancer Control* [Internet]. 2012 Jul [Citado 15 ene 2013];19(3): 204-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710896>
9. Perry AM, Mitrovic Z, Chan WC. Biological prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Control* [Internet]. 2012 Jul [Citado 15 ene 2013];19(3):214-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710897>
10. Said JW. Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need? *Mod Pathol* [Internet]. 2013 Jan [Citado 21 Jul 2016];26 Suppl 1:S42-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4406768/>
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *Who classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
12. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* [Internet]. 2011 May 12 [Citado 15 ene 2013];117(19): 5019-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300984>
13. Sehn LH. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2012 [Citado 15 ene 2013];2012: 402-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233611>
14. Guevara NM, Jaramillo PE, Rendón J, Gaviria LM. Caracterización de factores pronósticos al diagnóstico de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes en un Hospital Universitario, 2009-2012. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2014 [Citado 15 ene 2013];39: 137-147. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v39n2/v39n2a09.pdf>
15. 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* [Internet]. 2002 Jun 24 [Citado 15 ene 2013];346(4) : 235-242. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807147>
16. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A. CHOP-like chemotherapy plus Rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomise controlled by the Mabthera International Trial(MinT) Group. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006 May [Citado 21 jul 2016];7(5): 379-391. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648042>
17. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1013-22 doi: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2. Epub 2011 Sep 21.
18. Gutiérrez-García G, Colomo L, Villamor N, Arenillas L, Martínez A, Cardesa T. Clinico-biological characterization and outcome of primary nodal and extranodal

diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Leuk Lymphoma*. 2010 Jul;51(7):1225-32. doi: 10.3109/10428194.2010.483301.

19. Persky DO, Unger JM, Spier CM. Phase 2 study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 may [Citado 21 Jul 2016];26(14): 2258-2263. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.13.6929>
20. Cunningham D, Smith P, Mouncey P. A phase 3 trial comparing R-CHOP 14 and RCHOP 21 for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma (abstract). *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 May [Citado 21 Jul 2016];27(15s): Abstract 8506. Disponible en: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.8506](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.8506)

Recibido: 5-4-2017

Aprobado: 6-6-2017

**Yaimara Gómez Margolles.** Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro".  
Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.  
Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270000 [yaimaragm@infomed.sld.cu](mailto:yaimaragm@infomed.sld.cu)