

Linfoma B difuso de células grandes: factores pronósticos en la era del rituximab

Natalia María Guevara Arismendy¹, Patricia Elena Jaramillo Arbeláez², Lina María Gaviria Jaramillo³

RESUMEN

Introducción: la inclusión del rituximab para el tratamiento del linfoma B difuso de células grandes generó la necesidad de reevaluar los factores pronósticos que se empleaban convencionalmente, y la de explorar otros que podrían resultar útiles para establecer el pronóstico.

Objetivo: describir los principales factores clínicos, hematológicos, bioquímicos e inmunohistoquímicos que han sido útiles para el pronóstico en estudios de seguimiento de pacientes con linfoma B difuso de células grandes tratados con esquemas de quimioterapia que contenían rituximab.

Resultados: entre los factores con significancia para el pronóstico se encontraron el Índice Pronóstico Internacional (IPI) revisado, la infiltración de la médula ósea, la presencia de masa voluminosa, la expresión de CD5 y el porcentaje de expresión de Ki-67; en contraste, es controversial la aplicación de otros factores como el IPI convencional, la expresión de Bcl-2, Bcl-6 y el perfil inmunohistoquímico.

PALABRAS CLAVE

Antígenos CD5; Beta 2-Microglobulina; Linfoma de Células B Grandes Difuso; Médula Ósea

SUMMARY

Diffuse large B cell lymphoma: prognostic factors in the rituximab era

Introduction: The inclusion of rituximab for treatment of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) generated the need to re-assess the conventionally employed prognostic factors and to explore others that could be useful for prognostic purposes.

Objective: To describe the most important clinical, hematological, biochemical and immunohistochemical factors that have been useful for prognostic purposes in follow-up studies of patients with DLBCL treated with chemotherapy plus rituximab.

¹ Magíster en Microbiología y Bioanálisis con énfasis en Hematología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Docente de Hematología, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Hematóloga, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Lina María Gaviria Jaramillo; lina.gaviria.jllo@hotmail.com

Recibido: junio 10 de 2012

Aceptado: septiembre 24 de 2012

Results: The following factors were found to have prognostic significance: the revised International Prognostic Index, bone marrow infiltration, the presence of a bulky mass, CD5 expression and the percentage of Ki-67 expression. Contrariwise, the application of other factors remains controversial: conventional IPI, Bcl-2 and Bcl-6 expression, and the immunohistochemical profile.

KEY WORDS

Antigens, CD5; Bone Marrow; Large B-cell Diffuse Lymphoma; Migroglobuline beta-2

INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de células grandes es una neoplasia de células B maduras (1) que se presenta principalmente durante la séptima década de la vida, aunque puede ocurrir a cualquier edad (1,2). Se caracteriza por un curso clínico agresivo; alrededor del 50% de los pacientes se diagnostican en estados avanzados y con diseminación tumoral (1,3). Es el linfoma no Hodgkin más frecuente en la población adulta, representa más del 30% de los casos nuevos (3). De acuerdo con GLOBOCAN, la incidencia mundial de los linfomas no Hodgkin en 2008 fue de 356.431 casos (4) y, según reportes del Instituto Nacional de Cancerología, la incidencia calculada en Colombia entre 2002 y 2006 fue de 1.584 casos en hombres y 1.218 en mujeres (5); sin embargo, no se conoce cuántos corresponden a linfoma B difuso.

Debido a que la evolución clínica es variable, resulta esencial la estadificación del paciente en un grupo de riesgo. Con base en este, se selecciona el esquema de tratamiento y se define la posibilidad de supervivencia y de remisión completa, es decir, el pronóstico. Identificar a los pacientes con mayor riesgo de desenlaces inferiores a los estándares y que se beneficiarían de terapias más intensas, incluso experimentales, es casi tan importante como identificar a aquellos de bajo riesgo a los que podría ahorrárseles la toxicidad con el uso de terapias menos intensas (6). Por ello, se instauró la determinación de factores clínicos y biológicos para predecir el pronóstico a largo plazo, entre los que se encuentran, entre otros, el sistema Ann Arbor, el tamaño del tumor y el nivel de lactato deshidrogenasa; posteriormente algunos de ellos se

agruparon en un sistema estándar denominado *Índice Pronóstico Internacional* (IPI), que permite clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, cada uno con diferente probabilidad de remisión completa, de supervivencia total y de supervivencia libre de enfermedad (7). Otros factores pronósticos empleados son el nivel sérico de β 2-microglobulina (2), el perfil inmunohistoquímico de las células tumorales (de centro germinal o no centro germinal) (8), el porcentaje de expresión de Ki-67 (9), la expresión de CD5 (10), Bcl-2 (11), Bcl-6 (8), CD10 (12), la infiltración de la médula ósea (13) y otros. Sin embargo, el efecto pronóstico de estos factores se estableció antes del desarrollo del rituximab, un anticuerpo monoclonal que induce la muerte de linfocitos tumorales al unirse a la molécula de membrana CD20 (14). Su inclusión en el tratamiento de los linfomas de células B CD20 positivos, entre ellos el linfoma difuso, en combinación con regímenes de quimioterapia convencionales basados en antraciclinas como el CHOP, ha aumentado la supervivencia sin un aumento significativo de los efectos secundarios (15,16).

La introducción de este fármaco con acción específica sobre las células tumorales generó la necesidad de reevaluar los factores pronósticos que se empleaban, ya que algunos pudieron perder validez, o los que anteriormente no tenían significancia pudieron ganarla, como también otros factores inexplorados podrían resultar útiles para el pronóstico. Por lo anterior, resulta imprescindible la identificación de factores pronósticos para los pacientes que se vayan a tratar con rituximab (6,17), por lo que esta revisión narrativa de la literatura tiene como objetivo describir los principales factores clínicos y biológicos con efecto pronóstico en estudios longitudinales de pacientes con linfoma B difuso de células grandes tratados bajo esquemas de quimioterapia que contienen rituximab.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos *PubMed*, *ScienceDirect*, *SpringerLink* y *Wiley Interscience*. Se incluyeron trabajos originales y revisiones de tema relacionados con la evaluación de factores pronósticos de pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con rituximab más CHOP (R-CHOP). Se excluyeron todos aquellos en los que no se diferenciaban los pacientes según el tratamiento para los análisis de supervivencia.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los principales factores pronósticos encontrados en esta revisión de la literatura para los pacientes con linfoma B difuso de células grandes tratados con esquemas de quimioterapia que contenían rituximab incluyeron, entre otros, el Índice Pronóstico Internacional (IPI), el IPI revisado, la presencia de masa voluminosa, el nivel de β -2 microglobulina, el perfil inmunohistoquímico, la expresión de CD5 y el porcentaje de Ki-67.

Factores pronósticos clínicos

Índice Pronóstico Internacional (IPI): convencionalmente, el pronóstico de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes se establece por medio del IPI, desarrollado a partir de un estudio multicéntrico de pacientes con linfomas agresivos que recibieron quimioterapia basada en antraciclinas en la era anterior

al rituximab. Este sistema tiene en cuenta cinco factores fuertemente ligados con la respuesta al tratamiento: edad, estado Ann Arbor, estado ECOG (del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*), el nivel de lactato deshidrogenasa y el número de áreas extranodales infiltradas. Según la cantidad de factores adversos, el paciente se estadia en un grupo de riesgo; mientras más factores adversos presente, es menor la probabilidad de supervivencia total (OS, del inglés *Overall Survival*) a cinco años (7).

Sehn y colaboradores (17) informaron que si bien el IPI conserva su carácter predictivo, no distingue los cuatro grupos de riesgo, sino que se deben redistribuir en tres grupos para una mejor predicción de la OS a cuatro años (tabla 1). Por ello propusieron el IPI revisado, el cual incluye las variables del IPI convencional. Entre las desventajas del sistema está su limitación para identificar a los pacientes con menos del 50% de probabilidad de supervivencia (17).

Tabla 1: Supervivencia total a cuatro años por grupos de riesgo. IPI frente a IPI revisado en pacientes tratados con rituximab (adaptado de la referencia 17)

IPI			IPI revisado		
Puntuación	Grupos de riesgo	OS a 4 años (%)	Puntuación	Grupos de riesgo	OS a 4 años (%)
0-1	Bajo	82	0	Muy bueno	94
2	Intermedio/Bajo	81	1-2	Bueno	79
3	Intermedio/Alto	49	3-5	Pobre	55
4-5	Alto	59			

Seki y colaboradores (18) también observaron que con el IPI no se discriminan correctamente los cuatro grupos de riesgo, mientras que sí hay diferencias significativas en la OS y en la supervivencia libre de progresión (PFS, del inglés *Progression Free Survival*) cuando los pacientes se separan según el IPI revisado. Por su parte, Hong y colaboradores, cuando aplicaron el IPI revisado, no observaron diferencias significativas en la OS entre los pacientes con riesgo intermedio alto y alto, mientras que sí las encontraron en la OS y la supervivencia libre de evento (EFS, del inglés *Event Free Survival*) entre los tres grupos. Sin

embargo, uno de los inconvenientes para definir si el IPI convencional conserva su valor predictivo con el rituximab es que la agrupación de los pacientes varía entre los estudios (6,19,20).

Masa voluminosa: denominada en inglés *Bulky disease*, hace referencia a la presencia de una adenopatía de gran tamaño o un conglomerado de adenopatías; para su definición se han propuesto varios puntos de corte, el más frecuente es de 10 cm (6,21,22). En pacientes tratados con R-CHOP, la presencia de masas voluminosas se relaciona con menores OS y DFS, mientras que su ausencia predice

la remisión completa (6). Song y colaboradores (22) encontraron que los pacientes con linfoma B difuso de células grandes primario extranodal con una masa tumoral de diámetro inferior a 7,5 cm presentaron OS y PFS superiores a los de pacientes con masas tumorales mayores de dicho diámetro.

Infiltración de la médula ósea: esta infiltración se presenta en 10% a 25% de los pacientes (3,21). Para definirla, se hace una evaluación morfológica; sin embargo, se sugiere complementarla con inmunohistoquímica, citometría de flujo o pruebas moleculares para mejorar la sensibilidad y la definición del subtipo de linfoma (21,23,24). Si bien la infiltración confiere mal pronóstico, es importante definir si es discordante o concordante, ya que esta última se asocia con peor pronóstico (13,21). La concordancia corresponde al compromiso medular por el linfoma B difuso de células grandes, mientras que en la discordancia hay un linfoma de bajo grado (1,21).

Sehn y colaboradores (21) evaluaron el efecto pronóstico de la infiltración medular y de la concordancia o discordancia, en 795 pacientes con diagnóstico *de novo* que se trataron con R-CHOP; se observó menor PFS a tres años en los pacientes con infiltración respecto a los que no la tenían; además, la OS y la PFS fueron menores en los pacientes con infiltración concordante que en aquellos con histología discordante o sin infiltración.

Factores pronósticos biológicos

β -2 microglobulina: la β -2 microglobulina se expresa especialmente en la membrana de los linfocitos, participa en la presentación antigénica y su aumento sérico se puede deber a esta función frente a neoplasias o al recambio celular que hay en los tumores (25). Su aumento tiene relevancia pronóstica en el mieloma de células plasmáticas (26) y en algunos linfomas B. Para el linfoma B difuso, Coiffier y colaboradores (15) observaron que las concentraciones superiores a 3 mg/L se relacionaron con una menor posibilidad de OS y DFS.

Expresión de Bcl-2: el Bcl-2 es una proteína antiapoptótica que confiere mal pronóstico a los pacientes que se tratan con CHOP (16,17). Cuando se evalúa el efecto pronóstico de su expresión inmunohistoquímica en la era del rituximab, los resultados

son controversiales (16,18,27,28). Mounier y colaboradores (16) observaron que la supervivencia de los pacientes Bcl-2 positivos mejoró al adicionar este fármaco, por lo que la expresión de esta molécula no tuvo significancia pronóstica, resultado similar al de otros estudios (18,20,28).

Por su parte, Nyman y colaboradores (27) reportaron que su presencia predice mal pronóstico para el grupo no-GCB, pero no tiene efecto alguno en el grupo con perfil centro germinal (GCB). De forma similar, Song y colaboradores (29) observaron que los pacientes negativos para Bcl-2 y con perfil GCB tuvieron mejor pronóstico que los demás pacientes tratados con R-CHOP.

Expresión de Bcl-6: similar al Bcl-2, el efecto pronóstico del Bcl-6 en pacientes que se tratan con rituximab es controversial (18,30). Winter y colaboradores (30) reportaron que no hay diferencias en la OS ni en la supervivencia libre de falla (FFS, del inglés *Failure Free Survival*) a dos años entre los pacientes Bcl-6 positivos y los Bcl-6 negativos. En contraste, Seki y colaboradores (18) observaron que tanto en los pacientes adultos tratados con CHOP como en aquellos que recibieron R-CHOP, la positividad para Bcl-6 se asoció con mayor OS que en aquellos Bcl-6 negativos. En estos estudios, hubo diferencias para definir la positividad de Bcl-6. Winter y colaboradores (30) tomaron como positiva toda tinción para alguna célula neoplásica, mientras que Seki y colaboradores (18) definieron como positivo un mínimo de 30% de células neoplásicas teñidas.

Expresión de CD5: uno de los subgrupos inmunohistoquímicos del linfoma B difuso de células grandes de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (1) es el CD5 positivo, que representa del 5% al 10% de los casos de este linfoma (31). En pacientes con diagnóstico *de novo* de este subgrupo, la adición de rituximab a la quimioterapia no mejora el pronóstico (32) y tanto la OS como la EFS de pacientes positivos para CD5 son menores en comparación con los pacientes negativos (19). Por su parte, Niitsu y colaboradores (33) encontraron que la adición de rituximab aumentó la PFS pero no la OS.

Expresión de CD10: antes del uso del rituximab, el efecto pronóstico de la expresión de CD10 era debatible: algunos estudios reportaban que era de buen pronóstico (8,12), mientras que en otros no se

encontraba efecto pronóstico (31,34); ello pudo deberse a las diferencias en los puntos de corte para definir la positividad. En un estudio multicéntrico en el que se evaluó la utilidad pronóstica de varios marcadores inmunohistoquímicos por la técnica de microarreglo en tejidos de pacientes tratados con R-CHOP, se observó que la expresión de CD10 no tuvo efecto en la supervivencia (35).

Porcentaje de expresión de Ki-67: Ki-67 es un indicador de proliferación celular con un efecto pronóstico en pacientes tratados con R-CHOP (20,35). Yoon y colaboradores (20), en 2010, observaron que los pacientes con linfoma B difuso no clasificable en otras categorías, con Ki-67 superior al 85% presentan menor OS y menor EPS a dos años comparados con quienes tienen Ki-67 inferior al 85%.

Perfiles inmunohistoquímicos: la inmunohistoquímica se ha posicionado como una herramienta vital para el diagnóstico y la estadificación de los pacientes con linfomas (23). A partir de estudios de expresión génica, se discriminaron subgrupos moleculares con diferente pronóstico del linfoma B difuso de células grandes, y dado que estos estudios no se emplean de rutina por su alto costo y la necesidad de tejido fresco, el enfoque por inmunohistoquímica ha sido útil y de mayor difusión. Se han diseñado varios algoritmos para hacerlo, uno es el protocolo de Hans y colaboradores (8), basado en la expresión de CD10, Bcl-6 y MUM1, para

diferenciar en los perfiles el origen en centro germinal (GCB) o diferente al centro germinal (no-GCB).

Aunque en la mayoría de los estudios previos a la introducción del rituximab se observó un efecto pronóstico importante para los pacientes según el perfil inmunohistoquímico, con el protocolo de Hans y colaboradores, con buen pronóstico para el perfil GCB (8,12), los resultados son contradictorios en los pacientes tratados con R-CHOP (18,36-38). Nyman y colaboradores (39) observaron que los pacientes con perfil no-GCB obtuvieron mayor beneficio al adicionar rituximab y no se encontró correlación entre el origen celular y el desenlace de los pacientes, similar a lo reportado en otros estudios (18,36-38). Por su parte, Fu y colaboradores (40) observaron que el uso de rituximab mejoró la supervivencia en pacientes con perfil GCB, como también la OS en el grupo no-GCB; sin embargo, hubo diferencias significativas en la OS a tres años entre los dos grupos: fue superior en aquellos con perfil GCB; por ello se concluyó que estos perfiles aún eran importantes para definir el pronóstico.

Otros marcadores con efecto pronóstico: hay otros marcadores a los que se les ha evaluado el efecto pronóstico, entre los cuales se destacan la expresión de CD40 (41), LMO2 (42), p53 (43) y la survivina (44,45). Su efecto en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia que contienen rituximab se resume en la tabla 2.

Tabla 2. Comportamiento de los factores pronósticos antes y después de la instauración del rituximab

Factor pronóstico	Antes del rituximab	Con rituximab
IPI	Diferencia cuatro grupos de riesgo según la supervivencia (7, 46)	Controversial: pierde poder para discriminar los cuatro grupos de riesgo (17,18,36); conserva la utilidad (6,19,22,30,38-40)*
IPI revisado	No se aplicaba	Diferencia tres grupos de riesgo (17,18,36)
Infiltración de la médula ósea	Mal pronóstico (13,46-48)	Mal pronóstico (21)
Médula ósea concordante	Mal pronóstico (13,47)	Mal pronóstico (21)
Masa voluminosa	Mal pronóstico (2,46,48)	Mal pronóstico (6,22,45)
β-2microglobulina sérica aumentada	Mal pronóstico (2,48)	Mal pronóstico (15)
Perfiles inmunohistoquímicos	GCB: buen pronóstico (8,12,38). No-GCB: mal pronóstico (8,12,18,38) Sin diferencias (37)	Controversial: no se observan diferencias (18-20,27,29,36-38); mejor pronóstico para GCB (40)

Tabla 2 (continuación)

Expresión de Bcl-2	Mal pronóstico (11,12,18,46)	Controversial: mal pronóstico (27); pierde efecto (16,18-20,28,40)
Expresión de Bcl-6	Buen pronóstico (8,12,18,30)	Controversial: buen pronóstico (18); pierde efecto (30,42)
Expresión de CD5	Mal pronóstico (10,31)	Mal pronóstico (19,32,33,35)
Expresión de CD10	Controversial: buen pronóstico (8,12,18); sin efecto (31,34)	Pierde efecto pronóstico (18,35)
Expresión alta de Ki-67	Mal pronóstico (9)	Mal pronóstico (20,35)
Expresión de CD40	Buen pronóstico (31)	Buen pronóstico (41)
Expresión de LMO2	Buen pronóstico (42)	Buen pronóstico (42)
Expresión de p53	Controversial: mal pronóstico (43,49); sin efecto (50)	Controversial: mal pronóstico (43); sin efecto (50)
Expresión de survivina	Controversial: mal pronóstico (38,51,52). Sin efecto (53)	Sin efecto pronóstico (44,45)

*El análisis de la supervivencia se hizo separando a los pacientes en dos grupos de riesgo

Durante los últimos años, el advenimiento de las imágenes funcionales, particularmente la tomografía por emisión de positrones (PET) asociada a la tomografía computada (CT) conocidas como PET/CT, ha producido cambios importantes en la manera como se estadifica a los pacientes con linfomas, así como en su seguimiento una vez iniciado el tratamiento, para determinar el pronóstico y por ende las terapias en una estrategia de terapia adaptada al riesgo. El uso de la ¹⁸FDG-PET/CT tiene ventajas innegables frente a las imágenes convencionales porque usa un isótopo radiactivo marcado que permite diferenciar entre tejido con actividad metabólica y tejido sin ella, separando las cicatrices, la fibrosis y la necrosis del verdadero compromiso tumoral (54).

En el linfoma difuso de células B grandes la ¹⁸FDG-PET/CT se ha usado para diferentes propósitos, incluyendo la estadificación, el seguimiento, la finalización de la quimioterapia y antes del trasplante de médula ósea (54-56). En el momento del diagnóstico, la PET/CT tiene sensibilidad entre 90% y 100% y especificidad cercana al 100%, pero subestadifica menos del 10% de los pacientes y sobreestadifica entre el 2% y el 15%, aunque ello no produce cambios significativos en la terapia y por lo tanto no tiene impacto en los desenlaces posteriores (54,55). La PET/CT en medio del tratamiento (o interina) es controversial y tiene problemas técnicos para la interpretación adecuada de lo que se

debe considerar una buena respuesta, la técnica por la cual se debe evaluar la respuesta y su respectiva estandarización (57,58).

Los resultados de los estudios en linfoma difuso han sido heterogéneos. En algunos tiene alto valor predictivo, tanto positivo como negativo para progresión (59-63); además, en algunos estudios ha predicho la tasa de respuesta completa, la supervivencia libre de evento y la supervivencia global independientemente del grupo de riesgo según el IPI y de si la terapia incluyó o no rituximab (54). Las diferencias se atribuyen a las técnicas disímiles utilizadas en la evaluación y a la falta de estandarización en los primeros estudios; no obstante, estudios recientes como el de Prego y colaboradores (62) fallaron en demostrar predicción de los desenlaces en un grupo de 88 pacientes con linfoma difuso *de novo* sometidos a PET/CT interina.

DISCUSIÓN

Desde su aparición, el IPI se ha consolidado como el sistema estándar para definir la posible respuesta a la terapia y la supervivencia de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes o con otros linfomas agresivos; sin embargo, la introducción del rituximab para el tratamiento de los linfomas de células B CD20 positivas ha provocado un cambio en la utilidad de

este y de otros factores pronósticos que se evaluaban. Es así como, bajo los esquemas de tratamiento con R-CHOP, el IPI pierde poder para discriminar los cuatro grupos de riesgo en términos de supervivencia, mientras que al redistribuir a los pacientes bajo el esquema de IPI revisado propuesto por Sehn y colaboradores (17), se observan diferencias significativas entre los tres grupos de riesgo respecto al desenlace: supervivencia total, libre de progresión o libre de evento (18,36).

Dado que hay un grupo de pacientes que presentan progresión o recaída incluso después del tratamiento con R-CHOP (64), es necesario identificar rápidamente a aquellos con peor pronóstico para instaurar tratamientos alternativos de primera línea (21). Por ello, resultan imprescindibles, para poder brindar el esquema terapéutico más acertado, la identificación y aplicación de los factores que conserven una significancia en cuanto al pronóstico. En este sentido, factores clínicos, bioquímicos y hematológicos como la infiltración de la médula ósea (21), la presencia de masas voluminosas (6) y la concentración de β -2 microglobulina (15) conservan una importancia en cuanto al pronóstico con este fármaco; además, son factores de fácil evaluación que se pueden usar de rutina para definir el posible desenlace de los pacientes; sin embargo, son pocos los estudios que evalúan estos factores en pacientes que reciben rituximab y por ello se requieren estudios adicionales que evalúen su aplicación para propósitos del pronóstico en diferentes grupos con este linfoma.

Si bien la mayoría de los estudios coinciden en que al adicionar rituximab no se observan diferencias en el pronóstico de los pacientes con perfiles inmunohistoquímicos GCB y no-GCB definidos según el protocolo de Hans y colaboradores (8), en el estudio de Fu y colaboradores (40) se observó que la definición de estos perfiles aún es de importancia para el pronóstico. Esta diferencia se puede deber al número y a las características de los pacientes (18,39,40), por lo que son necesarios estudios adicionales, idealmente multicéntricos, con poblaciones comparables. Dado que la sensibilidad para los perfiles GCB y no-GCB empleando el protocolo de Hans y colaboradores es de 71% y 88%, respectivamente (8), ello también pudo influir en las diferencias obtenidas entre los estudios (39).

Las diferencias en la significancia para el pronóstico de marcadores como Bcl-2, Bcl-6 y CD10 (8,12,16,27,28,31,34) se pueden deber no solo a diferencias entre los pacientes de los varios estudios, sino a aspectos técnicos de las tinciones y de los anticuerpos monoclonales, o a diferencias en los puntos de corte, por lo que estas condiciones se deben tener en cuenta si los resultados se van a aplicar a una población específica. Asimismo, estas discrepancias reflejan la necesidad de llegar a un consenso y definir a partir de qué porcentaje de células se tomará como positiva o negativa la tinción para dichos marcadores; aunque el protocolo establecido por Hans y colaboradores (8) dio un gran paso al respecto, se debe lograr una homogeneidad, de forma que los resultados sean comparables entre los laboratorios y posean la misma validez para definir el pronóstico.

Aunque se encontraron pocos estudios que evaluaran el papel de Ki-67 (20,35) y de CD5 (19,32,33) para el pronóstico en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia que contenían rituximab, estas dos moléculas conservan un efecto potencial en cuanto al pronóstico, por lo cual se debe promover su implementación masiva en el panel de inmunohistoquímica para los pacientes con linfoma B difuso de células grandes.

En el caso de la PET-CT, es de importancia que los estudios empleen metodologías estandarizadas, de forma que se pueda definir su utilidad real para el pronóstico de los pacientes tratados con quimioterapia que contenga rituximab; no obstante, se debe tener en cuenta su alto potencial para la estadificación de los pacientes en el momento del diagnóstico, o incluso, antes del trasplante de progenitores hematopoyéticos (54-56,62).

Esta revisión de la literatura evidenció que se debe reevaluar la aplicación de algunos factores para definir el pronóstico de los pacientes con este linfoma, en especial los perfiles inmunohistoquímicos, mientras que se deben impulsar la aplicación masiva y la investigación continua de otros marcadores, entre ellos la infiltración de la médula ósea, la presencia de masa voluminosa, la expresión de CD5 y el porcentaje de expresión de Ki-67. Por lo anterior, es imperativo continuar en la búsqueda y validación de factores que permitan definir el esquema de tratamiento y el pronóstico de los pacientes con linfoma B difuso de

células grandes bajo las condiciones terapéuticas actuales, teniendo en cuenta no solo factores clínicos y hematológicos, sino también factores ligados con la biología de la neoplasia y que, por lo tanto, pueden estar ligados con su agresividad.

Aunque la infiltración de la médula ósea no se incluyó en el IPI (7), los estudios que se han llevado a cabo en pacientes tratados tanto con CHOP como con R-CHOP demuestran que tiene gran efecto para el pronóstico, por lo que se debe evaluar si hay o no infiltración, a partir de la combinación de técnicas diagnósticas que permitan aumentar la sensibilidad, mejorar la definición del pronóstico y, por lo tanto, contribuir a una estadificación acertada de los pacientes (21,23,24). En este sentido, en nuestro medio se hace necesaria la aplicación simultánea, como protocolo de rutina, de técnicas como inmunohistoquímica y citometría de flujo de las muestras de médula ósea. Asimismo, se debe impulsar la evaluación rutinaria de la positividad de CD5 en pacientes con diagnóstico *de novo*, ya que se observa un curso clínico desfavorable en este subgrupo, incluso con la adición del rituximab al esquema del tratamiento.

Para finalizar, es importante el desarrollo de estudios multicéntricos en los cuales se identifiquen en el momento del diagnóstico los factores que sugieren un pronóstico desfavorable para los pacientes con esta neoplasia, de forma que se establezcan los protocolos de tratamiento más acertados, con un impacto positivo en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stein H, Warnke R, Chan W, Jaffe E, Chan J, Gatter K. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. In: Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: WHO; 2008.
2. López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, Bosch F, Villamor N, Arenillas L, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2797–804.
3. 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Aug;16(8):2780–95.
4. World Health Organization. Cervical cancer incidence and mortality worldwide in 2008: summary [Internet]. GLOBOCAN 2008. 2010. p. 2. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>
5. Instituto Nacional de Cancerología. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2010. p. 143.
6. Yang S, Yu Y, Jun-Min L, Jian-Qing M, Qiu-Sheng C, Yu C, et al. Reassessment of the prognostic factors of international prognostic index (IPI) in the patients with diffuse large B-cell lymphoma in an era of R-CHOP in Chinese population. *Ann Hematol*. 2009 Sep;88(9):863–9.
7. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):987–94.
8. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):275–82.
9. Slymen DJ, Miller TP, Lippman SM, Spier CM, Kerrigan DP, Rybski JA, et al. Immunobiologic factors predictive of clinical outcome in diffuse large-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990 Jun;8(6):986–93.
10. Yamaguchi M, Ohno T, Oka K, Taniguchi M, Ito M, Kita K, et al. De novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and therapeutic outcome. *Br J Haematol*. 1999 Jun;105(4):1133–9.
11. Jerkeman M, Anderson H, Dictor M, Kvaløy S, Akerman M, Cavallin-Ståhl E. Assessment of biological prognostic factors provides clinically relevant information in patients with diffuse large B-cell lymphoma—a Nordic Lymphoma Group study. *Ann Hematol*. 2004 Jul;83(7):414–9.

12. Berglund M, Thunberg U, Amini R-M, Book M, Roos G, Erlanson M, et al. Evaluation of immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Mod Pathol*. 2005 Aug;18(8):1113–20.
13. Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1278–82.
14. Coiffier B. Rituximab therapy in malignant lymphoma. *Oncogene*. 2007 May 28;26(25):3603–13.
15. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235–42.
16. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile J-F, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4279–84.
17. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1857–61.
18. Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, et al. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci*. 2009 Oct;100(10):1842–7.
19. Ennishi D, Takeuchi K, Yokoyama M, Asai H, Mishima Y, Terui Y, et al. CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1921–6.
20. Yoon DH, Choi DR, Ahn HJ, Kim S, Lee DH, Kim S-W, et al. Ki-67 expression as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Eur J Haematol*. 2010 Aug;85(2):149–57.
21. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1452–7.
22. Song M-K, Chung J-S, Sung-Yong O, Lee G-W, Kim S-G, Seol Y-M, et al. Clinical impact of bulky mass in the patient with primary extranodal diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP therapy. *Ann Hematol*. 2010 Oct;89(10):985–91.
23. Talaulikar D, Dahlstrom JE, Shadbolt B, Broomfield A, McDonald A. Role of immunohistochemistry in staging diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *J Histochem Cytochem*. 2008 Oct;56(10):893–900.
24. Talaulikar D, Dahlstrom JE, Shadbolt B, McNiven M, Broomfield A, Pidcock M. Occult bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of a pilot study. *Pathology*. 2007 Dec;39(6):580–5.
25. Cresswell P, Springer T, Strominger JL, Turner MJ, Grey HM, Kubo RT. Immunological identity of the small subunit of HL-A antigens and beta2-microglobulin and its turnover on the cell membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 May;71(5):2123–7.
26. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412–20.
27. Nyman H, Jerkeman M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Banham AH, Enblad G, Leppä S. Bcl-2 but not FOXP1, is an adverse risk factor in immunochemotherapy-treated non-germinal center diffuse large B-cell lymphomas. *Eur J Haematol*. 2009 May;82(5):364–72.
28. Wilson KS, Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald CA, Gill KK, et al. CHOP-R therapy overcomes the adverse prognostic influence of BCL-2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jun;48(6):1102–9.
29. Song M-K, Chung J-S, Shin D-H, Seol Y-M, Shin H-J, Choi Y-J, et al. Prognostic significance of the Bcl-2 negative germinal centre in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jan;50(1):54–61.
30. Winter JN, Weller EA, Horning SJ, Krajewska M, Variakojis D, Habermann TM, et al. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood*. 2006 Jun 1;107(11):4207–13.
31. Linderth J, Jerkeman M, Cavallin-Ståhl E, Kvaløy S, Torlakovic E. Immunohistochemical expression of CD23 and CD40 may identify prognostically favo-

- rable subgroups of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Study. *Clin Cancer Res*. 2003 Feb;9(2):722–8.
32. Hyo R, Tomita N, Takeuchi K, Aoshima T, Fujita A, Kuwabara H, et al. The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2010 Mar;28(1):27–32.
 33. Niitsu N, Okamoto M, Tamaru J, Yoshino T, Nakamura N, Nakamura S, et al. Clinicopathologic characteristics and treatment outcome of the addition of rituximab to chemotherapy for CD5-positive in comparison with CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21(10):2069–74.
 34. Fabiani B, Delmer A, Lepage E, Guettier C, Petrella T, Brière J, et al. CD10 expression in diffuse large B-cell lymphomas does not influence survival. *Virchows Arch*. 2004 Dec;445(6):545–51.
 35. Salles G, de Jong D, Xie W, Rosenwald A, Chhanabhai M, Gaulard P, et al. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood*. 2011 Jun 30;117(26):7070–8.
 36. Hong J, Park S, Park J, Kim HS, Kim K-H, Ahn JY, et al. Evaluation of prognostic values of clinical and histopathologic characteristics in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy. *Leuk Lymphoma*. 2011 Oct;52(10):1904–12.
 37. Ilić I, Mitrović Z, Aurer I, Basić-Kinda S, Radman I, Ajduković R, et al. Lack of prognostic significance of the germinal-center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP-like chemotherapy with and without rituximab. *Int J Hematol*. 2009 Jul;90(1):74–80.
 38. Xia Z-G, Xu Z-Z, Zhao W-L, Zhao S-Q, Ding F, Chen Y, et al. The prognostic value of immunohistochemical subtyping in Chinese patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma undergoing CHOP or R-CHOP treatment. *Ann Hematol*. 2010 Feb;89(2):171–7.
 39. Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Taskinen M, Berglund M, Amini R-M, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2007 Jun 1;109(11):4930–5.
 40. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, Perry KD, Smith LM, Shi X, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4587–94.
 41. Rydström K, Linderöth J, Nyman H, Ehinger M, Joost P, Bendahl P-O, et al. CD40 is a potential marker of favorable prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2010 Sep 1;51(9):1643–8.
 42. Natkunam Y, Farinha P, Hsi ED, Hans CP, Tibshirani R, Sehn LH, et al. LMO2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy with and without rituximab. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):447–54.
 43. Farinha P, Sehn L, Skinnider B, Connors J, Gascoyne R. Strong p53 expression is an independent predictor of outcome in de novo diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) treated with either CHOP or CHOP-R. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006. p. 108–812.
 44. Mitrović Z, Ilić I, Aurer I, Kinda SB, Radman I, Dotlić S, et al. Prognostic significance of survivin and caspase-3 immunohistochemical expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and CHOP. *Pathol Oncol Res*. 2011 Jun;17(2):243–7.
 45. Zhang H-Y, Guan Z-Z, Wang B, Huang H-Q, Xia Z-J, Lin T-Y. [Relationship between clinicopathological features and outcome of rituximab treatment for diffuse large B-cell lymphoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2008 May;30(5):381–4.
 46. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, Rives S, Martínez A, Bosch F, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003 Jan 1;101(1):78–84.
 47. Fisher DE, Jacobson JO, Ault KA, Harris NL. Diffuse large cell lymphoma with discordant bone marrow histology. Clinical features and biological implications. *Cancer*. 1989 Nov 1;64(9):1879–87.
 48. Vitolo U, Bertini M, Brusamolino E, Cavallero GB, Comotti B, Gallo E, et al. MACOP-B treatment in diffuse large-cell lymphoma: identification of prognostic groups in an Italian multicenter study. *J Clin Oncol*. 1992 Feb;10(2):219–27.

49. Maartense E, Kramer MHH, le Cessie S, Kluin-Nelms JC, Kluin PM, Snijder S, et al. Lack of prognostic significance of BCL2 and p53 protein overexpression in elderly patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results from a population-based non-Hodgkin's lymphoma registry. *Leuk Lymphoma*. 2004 Jan;45(1):101-7.
50. Winter JN, Li S, Aurora V, Variakojis D, Nelson B, Krajewska M, et al. Expression of p21 protein predicts clinical outcome in DLBCL patients older than 60 years treated with R-CHOP but not CHOP: a prospective ECOG and Southwest Oncology Group correlative study on E4494. *Clin Cancer Res*. 2010 Apr 15;16(8):2435-42.
51. Adida C, Haioun C, Gaulard P, Lepage E, Morel P, Briere J, et al. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2000 Sep 1;96(5):1921-5.
52. Mainou-Fowler T, Overman LM, Dignum H, Wood K, Crosier S, Angus B, et al. A new subtype-specific monoclonal antibody for IAP-survivin identifies high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma and improves the prognostic value of bcl-2. *Int J Oncol*. 2008 Jan;32(1):59-68.
53. Liu L, Zhang M, Zou P. Expression of PLK1 and survivin in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Nov;48(11):2179-83.
54. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3507-16.
55. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):1844-54.
56. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):571-8.
57. Casasnovas R-O, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Itti E, Huglo D, Haioun C, et al. Early interim PET scans in diffuse large B-cell lymphoma: can there be consensus about standardized reporting, and can PET scans guide therapy choices? *Curr Hematol Malig Rep*. 2012 Sep;7(3):193-9.
58. Horning SJ, Juweid ME, Schöder H, Wiseman G, McMillan A, Swinnen LJ, et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood*. 2010 Jan 28;115(4):775-7; quiz 918.
59. Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, Homb A, Siegel BA, Bartlett NL. 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med*. 2011 Mar;52(3):386-92.
60. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med*. 2009 Apr;50(4):527-35.
61. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2006 Dec 1;107(11):2678-87.
62. Pregno P, Chiappella A, Bellò M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):2066-73.
63. Zinzani PL, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Fantì S, Pellegrini C, et al. Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2011 Mar 1;117(5):1010-8.
64. 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 Sep 20;28(27):4184-90.

