

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

## LINFOMAS NO HODGKINIANOS AGRESIVOS: ¿DESPUÉS DEL CHOP SÓLO EL CHOP?

Dr. Fernando Areces Delgado<sup>1</sup> y Dr. Delvys Rodríguez Abreu<sup>2</sup>

### RESUMEN

Los lactatos de deshidrogenasa agresivos incluyen a estos linfomas no hodgkianos difusos de células grandes B (incluida la variante del linfoma B primario del mediastino), los de células grandes anaplásicos T y nulos y los T periféricos. Un índice pronóstico internacional fue creado e incluye la edad, sus niveles séricos de lactato de deshidrogenasa *performance status* y la afectación extranodal. El esquema CHOP se considera la regla de oro de los pacientes de histología agresivos, tanto esta patología limitada como avanzada. Los pacientes con patología diseminada tienen índices de curabilidad menor de un 40 % por lo que se ensayan múltiples estrategias terapéuticas para mejorar estos resultados, dentro de éstas se ha demostrado que es posible escalar la dosis de los fármacos pilares en el esquema CHOP, hasta aproximadamente el doble del estándar con una toxicidad aceptada y mejores respuestas.

*DeCS:* LINFOMA NO HODGKIN/quimioterapia; QUIMIOTERAPIA; AGENTES ANTINEOPLASICOS COMBINADOS.

Los linfomas son las neoplasias del sistema linfóide. El término linfoma no hodgkiniano (LNH) abarca diversas neoplasias de origen linfóide que se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea (o sublínea) linfóide como resultado de mecanismos patogénicos diferentes. Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos y tienen rasgos diferenciales epidemiológicos, etiológicos, clínicos, biológicos y respuestas predecibles a los tratamientos actuales.

Pese a los recientes avances en su tipificación e individualización incluso a escala molecular, aún no se han visto equiparados con el desarrollo de tratamientos totalmente individualizados.

La historia natural de los diferentes tipos y subtipos de los LNH varía de una forma extraordinaria, desde comportamientos indolentes durante largos períodos

de tiempos hasta formas muy agresivas con desenlace fatal en pocas semanas.

La *Working Formulation* dividió a las diferentes entidades histológicas de los LNH en 3 grandes grupos: bajo, intermedio y alto grado de malignidad.<sup>1</sup> Consideró los LNH agresivos a las entidades clasificadas dentro de los grados intermedio y alto. Recientemente, el *International Lymphoma Study Group*<sup>2</sup> propuso una nueva clasificación de las neoplasias linfoides, conocida como REAL (*Revised European American Lymphoma*) que define de una forma más precisa diversas entidades clínico-patológica (ver anexo).

Esta clasificación fue rápidamente asimilada, aceptada y validada por clínicos y patólogos.<sup>3</sup> Dentro de esta se consideran LNH agresivos, principalmente los de células grandes B (incluida la variante del linfoma B primario del mediastino), los de células

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Oncología.

<sup>2</sup> Residente en Oncología.

grandes anaplásicos T y nulos y los T periféricos.<sup>4</sup> Quedarían fuera las neoplasias de células precursoras T o B, el linfoma de Burkitt y el linfoma/leucemia de células T del adulto, considerados como muy (o altamente) agresivos.

La incidencia de los LNH se ha incrementado en los últimos años sin existir una explicación claramente identificable, en Estados Unidos en el 2000, se estimaron 54 900 nuevos casos y 16 100 muertes por esta causa.<sup>5</sup> En Cuba también se ha reportado un incremento en la incidencia, y se diagnosticó en 1999 un total de 509 casos.

La búsqueda de factores pronósticos en los LNH siempre ha sido un interés primordial de los grupos de trabajo de esta patología, recientemente, el *International No Hodgkin Lymphoma Prognostic Factor Project*<sup>6</sup> ha establecido de manera sencilla y reproducible cuatro grupos pronósticos tras el análisis de una serie de 2000 pacientes y se basan en:

1. Edad.
2. Estadio según los criterios de Ann Arbor.
3. Las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa (LDH).
4. El estado general según *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).
5. El número de lugares extraganglionares afectados (> 1).

Se ha creado un *International Prognostic Index* (IPI) ajustado a la edad, para personas menores de 60 años, teniendo en cuenta que casi siempre es la edad límite para realizar tratamientos con regímenes intensivos. Tres de los factores de riesgo anteriores han demostrado tener valor pronóstico en esta edad, de manera independiente. Estos son: el estadio, el *Performance Status* (PS) y los niveles séricos de LDH y se muestran en la tabla.

Con lo que se ha elaborado, en principio, una herramienta útil para el diseño de las diferentes estrategias terapéuticas más ajustadas al riesgo, no obstante se debe ir a la búsqueda de nuevos factores biológicos como el  $\beta 2$  microglobulina, los marcadores de proliferación celular, las características inmunofenotípicas, la respuesta inmune del huésped, moléculas de adhesión o anomalías cariotípicas o

moleculares que hagan comprender las diferencias en el comportamiento de los LNH y buscar la terapia más adecuada en cada caso.<sup>7</sup>

Mientras que en los LNH indolentes existen una gran variedad de actitudes terapéuticas, en los agresivos siempre está indicado el tratamiento con régimen de poliquimioterapia.

Existe una serie de principios generales para el uso de la quimioterapia (QT) en los LNH agresivos,<sup>8</sup> estos son:

1. Para que un régimen de quimioterapia sea curativo, debe alcanzar un elevado número de remisiones completas.
2. El esquema debe ser siempre administrado a las dosis máximas tolerables, en los plazos previstos y evitando, en lo posible, retrasos y reducciones de dosis.
3. Los factores pronósticos del paciente deben tenerse en cuenta a la hora de elegir el esquema de QT.
4. La curación debe conseguirse con el tratamiento de primera línea.
5. El tratamiento prolongado, una vez alcanzada la remisión, no es necesario.
6. Debe asumirse que los esquemas de QT para los agresivos llevan asociada una toxicidad no desdeñable.

La poliquimioterapia ha mejorado de forma radical el pronóstico de los pacientes con LNH. Los primeros esquemas utilizados en los años 60 fueron C-MOPP y el CHOP llamados de “primera generación”. Estos surgieron basados en el éxito del esquema MOPP en la enfermedad de Hodgkin. Estos esquemas han conseguido tasas de remisiones completas en los pacientes con enfermedad avanzada del orden del 50 % con una supervivencia global entre el 30 y el 35 % tras largos períodos de tiempo.<sup>9,10</sup>

Algunas instituciones tratando de mejorar estos resultados iniciales del CHOP desarrollaron regímenes terapéuticos más complejos, de segunda y tercera generación, en los años 80, que incluían nuevos fármacos activos en los regímenes estándares e incrementaron su intensidad. Tal como sugiere la hipótesis de Goldie-Coldman (*more is better*).<sup>11</sup>

En los de segunda generación se introdujeron el ProMACE-MOPP, m-BACOD, COP-BLAM, F-

MACHOP o LNH-84 que consiguieron elevados índices de remisión (entre el 60 y el 75 %) <sup>12-15</sup> y de tercera generación ProMACE-CytaBOM, MACOP-B y COP-BLAMIII que consiguieron índices de remisiones entre el 75 y el 85 % <sup>16-18</sup>

Pero estos resultados obtenidos en las instituciones de referencia en series seleccionadas no fueron refrendados en posteriores estudios aleatorizados.

Regímenes con alto índice de remisiones completas en los estudios iniciales, como el MACOP-B, no han demostrado ser superiores al CHOP en estudios posteriores. <sup>19,20</sup>

Varios ensayos comparativos multicéntricos en los que se compara CHOP con otras combinaciones de segunda (F-MACHOP, ProMACE-MOPP) o tercera generación (MACOP-B) no obtienen diferencias significativas en cuanto a la tasa de remisiones completas, ni a la supervivencia. <sup>21-26</sup> La SWOG llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado fase III, que incluyó 1136 pacientes con patología avanzada, no tratados previamente, en el que comparó regímenes de primera, segunda y tercera generación: CHOP, MACOP-B, EL ProMACE-CytaBOM y el m-BACOD, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a los índices de remisiones completas y la supervivencia global. <sup>22</sup> Esto lleva a considerar al régimen CHOP por su fácil manejo y su baja toxicidad como la regla de oro de los LNH agresivos (la terapia estándar).

Se pudiera preguntar ¿por qué los nuevos regímenes han fracasado a la hora de mejorar los resultados del CHOP?

Algunos estudios retrospectivos han señalado el papel pronóstico de la intensidad de la dosis en los 2 fármacos más activos, la ciclofosfamida y la adriamicina, <sup>27,28</sup> por lo que el “sacrificio” en la intensidad de la dosis de estas drogas en regímenes de segunda y tercera generación intentando evitar la toxicidad intolerable con tantas drogas, pudiera ser la posible explicación a dicho defecto. <sup>29,30</sup>

Luego, con los regímenes actuales se logra una supervivencia global según el IPI de 73 %, 51 %, 43 % y 26 %, para cada grupo pronóstico (riesgo bajo, bajo-intermedio, intermedio-ato y alto) respectivamente, quedando desde luego un grupo grande de pacientes que no responden de entrada a estos tratamientos y si

lo hacen, recaen tempranamente. Para estos últimos existen muy pocas posibilidades de curación con los tratamientos estándares. <sup>6</sup>

Dado que las perspectivas de los LNH de riesgo alto o intermedio-alto según el IPI son malas, parece obligada la búsqueda de nuevas estrategias con la finalidad de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Una de ellas ha sido incorporar fármacos con actividad demostrada en los LNH (ifosfamida, VP-16 araC etc.), ejemplos de éstos es el estudio llevado a cabo por el grupo PETHEMA, donde se compara el CHOP con un segundo régimen más agresivo el CHOP/VIA (VP-16, ifosfamida y arabinósido de citosina). <sup>31</sup> Los resultados están en consonancia con lo dicho hasta ahora y no se ha podido demostrar ventaja alguna del régimen experimental sobre el control y sí una mayor toxicidad aunque no significativa de la terapia más agresiva.

Otra vía más reciente como la adición de etopósido al CHOP <sup>32</sup> y al adición de alta dosis de tamoxifén al CHOP <sup>33</sup> tampoco han demostrado ventaja alguna.

Una segunda manera de mejorar los resultados con respecto al CHOP consiste en la introducción de una QT de altas dosis seguidas de una reinfusión de células germinales hematopoyéticas (PBSC) como tratamiento inicial de los pacientes con LNH de pronóstico sombrío.

Hasta ahora, han sido publicados 3 ensayos aleatorizados que comparan la QT de primera línea a altas dosis frente al régimen MACOP-B <sup>34</sup>, la consolidación temprana frente a un régimen a altas dosis con la combinación multifarmacológica <sup>35</sup> o la consolidación tardía con terapia a altas dosis frente al tratamiento sin consolidación. <sup>36</sup>

Aunque los resultados obtenidos son algo conflictivos en términos de tasa de respuesta y tiempo de progresión no se ha podido demostrar una clara ventaja en la supervivencia global, excepto en los subgrupos de alto riesgo. <sup>37-39</sup> Esto no significa una falta de actividad de la QT a altas dosis en el LNH agresivo, pero está claro que en el diseño de nuevos ensayos que estudien el papel potencial de la QT a altas dosis más PBSC será preciso ocuparse más de la selección de las entidades histológicas y de las categorías IPI.

El grupo de *Gianni* y otros del Milán han desarrollado el concepto de QT secuencial a altas dosis, que se basa en la administración de drogas citotóxicas sin resistencia cruzada, a la máxima dosis tolerable con soporte de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas, con el objetivo de lograr la muerte del mayor número de células malignas sin desarrollar resistencia a éstos.<sup>40</sup> Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, fase III donde se comparó la terapia a altas dosis secuencial con un esquema de tercera generación el MACOP-B en pacientes recién diagnosticados con LNH difuso de células grandes de alto riesgo, con mejores resultados para el brazo con altas dosis.<sup>41</sup>

En cuanto a los pacientes con LNH agresivos con resistencia primaria o que recaen tras la QT convencional se han diseñado un buen número de regímenes terapéuticos.<sup>42-44</sup> Aunque los índices de respuesta pueden ser elevados, la supervivencia libre de progresión es corta. La mayoría se utilizan como reductores de la carga tumoral antes de someter al paciente a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>45,46</sup>

En estos casos, la terapia mieloablativa seguida de rescate con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ha demostrado superioridad sobre la QT de rescate convencional, sobre todo en los pacientes que permanecen sensibles a ésta.

De todas formas, hay que tener en cuenta que terapias muy agresivas, como las mieloablativas, incrementan notablemente el riesgo de mielodisplasia o leucemia aguda, principalmente en los paciente con edad superior a los 40 años, en los que han estado sometidos a largos períodos de QT, sobre todo a agentes alquilantes, o a irradiación previa. La incidencia se sitúa alrededor del 8 %, con un riesgo actual del 18 % ( $\pm$  9 %) a los 6 años y unos intervalos de aparición entre los 10 y 101 meses.<sup>50,51</sup>

Pero aquellos pacientes que nunca han entrado en remisión completa o que no responden bien a la QT de rescate tienen una evolución desfavorable, con un índice de remisiones completas de alrededor del 10 %, <sup>48</sup> por lo que quizás no estén plenamente justificadas las terapias mieloablativas seguidas de rescate con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en esta población. La resistencia primaria es, proba-

blemente, el factor pronóstico más desfavorable en los pacientes con LNH. A veces viene dada por la hiperexpresión del gen *mdr-1*, por lo que se han probado moduladores de este gen, como el dexverapamilo, con la finalidad de vencer dicha resistencia y los resultados han sido muy pobres, lo que indica que hay otros factores ajenos a este gen que desempeñan un papel en la resistencia a la QT.<sup>52</sup>

Por último, la otra manera de superar los resultados generalmente decepcionantes con la QT estándar ha consistido en aumentar la intensidad de la dosis de los medicamentos considerados esenciales en el tratamiento de estas patologías como son la doxorrubicina y ciclofosfamida en el régimen CHOP.

La combinación ACVBP (doxorrubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona) administrada cada 2 sem, del grupo GELA, utilizada en más de 3 000 pacientes, representa el primer ejemplo de régimen parecido al CHOP, pero intensificado, con una intensidad de la dosis media de 2,2 respecto al CHOP estándar.<sup>53</sup> Aunque los resultados a largo plazo son interesantes, no es posible compararlos con el CHOP, y por tanto, los datos deben ser considerados con prudencia.

Respecto a esto, varios estudios determinantes de dosis se han llevado a cabo en años recientes.

En primer lugar, *Shipp* y otros, en el *Dana Farber Cancer Institute*, evaluaron la posibilidad del CHOP a altas dosis en 30 pacientes con linfoma de pronóstico sombrío y surgieron como dosis máxima tolerables (DMT) 4000 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida y 70 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina cada 21 días.<sup>54</sup> Los resultados parecen prometedores: un 86 % de remisiones completas y una supervivencia libre de progresión del 69 % a los 20 meses. La toxicidad, sin embargo, fue elevada ya que un 65 % presentó fiebre neutropénica, un 84 % requirió soporte con transfusiones de plaquetas y un 3 % falleció como consecuencia directa de la toxicidad del tratamiento; un paciente desarrolló un síndrome mielodisplásico precozmente (a los 5 meses de finalizar el tratamiento) y otro desarrolló una enfermedad de injerto contra el huésped como consecuencia de una transfusión de plaquetas, lo que da idea de la enorme inmunosupresión que provoca.

En un estudio posterior determinante de dosis, *Santoro* y otros evaluaron la DMT de CMF con una

dosis fija de 75 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina cada 3 sem, en pacientes ambulatorios. Fue posible alcanzar la DMT de 2 750 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, con el uso de factor estimulante de colonias hematopoyéticas y sin el uso de éstos se pudo alcanzar una DMT de 1 750 mg/m<sup>2</sup>, donde se logró una intensidad media de la dosis en todo el estudio de 1,76 en comparación con el CHOP estándar.<sup>55</sup>

Con vistas a aplicar mejor los criterios de intensidad de dosis y de densidad de dosis, el mismo grupo ha publicado recientemente los resultados de un régimen CHOP intensificado de 2 sem, que mostró que na dosis de 1 750 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida con 75 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina es factible en pacientes ambulatorios y alcanzó una intensidad media de la dosis de 3,3 y 2,18 para la CFM y la doxorubicina respectivamente, en comparación con los del CHOP clásico.<sup>56</sup>

Otro estudio más reciente determinante de dosis se llevó a cabo en Japón donde se logró escalar la ciclofosfamida hasta 1 250 mg/m<sup>2</sup> y la doxorubicina hasta 70 mg/m<sup>2</sup> sin el uso profiláctico de factor estimulante de colonias hematopoyéticas y con el uso profiláctico de éste se logró una DMT de 2 250 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida y de 70 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina.<sup>57</sup>

Otro estudio reciente muestra de nuevo que la ciclofosfamida y la epidoxorubicina pueden ser incrementados de forma segura hasta los 1 500 mg/m<sup>2</sup> y los 150 mg/m<sup>2</sup> cada 3 sem, con una intensidad aumentada de la dosis media.<sup>58</sup>

Las antraciclina y los fármacos alquilantes presentan actividad en una amplia gama de tumores. El aumento de dosis de estos fármacos en el LNH resulta de una importancia particular, pues se ha sugerido una relación dosis-respuesta con la combinación de doxorubicina y ciclofosfamida.<sup>59</sup>

Sin embargo, la administración de esquemas de QT a altas dosis sin soporte de factores de crecimiento hematopoyético, se ha visto impedida por la intensa mielosupresión que resulta de la propia pauta. La neutropenia y las infecciones constituyen los efectos adversos que más frecuentemente limitan estas dosis. El riesgo de infección inicial y de complicaciones subsecuentes está directamente relacionado con la intensidad y duración de la neutropenia, a su vez la magnitud de la neutropenia es dependiente de la in-

tensidad del régimen de QT. Adicionalmente existen factores relacionados en el individuo y la enfermedad, sólo parcialmente caracterizados, que influyen en el riesgo de presentar neutropenia en aquellos que reciben QT. Debido a que la fiebre puede ser la primera y única manifestación de infección, se considera como práctica estándar el uso de antibióticos de amplio espectro en pacientes con fiebre y neutropenia. Usualmente el paciente debe permanecer ingresado y con terapia antimicobiana hasta que la fiebre y los signos de infección activa desaparezcan. Aunque la mortalidad por infecciones resultantes de la neutropenia febril es baja, el período de hospitalización es prolongado y durante éste los pacientes son sometidos a numerosos procedimientos diagnósticos y a terapia de soporte endovenosa, con las complicaciones potenciales subsecuentes. Además del impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente, los episodios de neutropenia febril conllevan al aplazamiento y reducción de las dosis de los esquemas de QT.

Hay suficientes datos que confirman que la introducción de los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas ha tenido gran impacto en pacientes que están recibiendo QT para el cáncer. Muchos estudios han demostrado que los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófago administrados tras ésta reducen significativamente la incidencia de neutropenia y fiebre neutropénica.<sup>60,61</sup>

En fin, que todos estos estudios muestran claramente que es posible aumentar la intensidad de la dosis hasta aproximadamente el doble del estándar del CHOP.

Sin embargo, aparte de algunos resultados positivos preliminares no confirmados, queda por demostrar si existe un efecto dosis-respuesta en términos de respuesta tumoral y de supervivencia global con pautas no mielobláticas en linfomas.

Además de esto quedarían otras interrogantes por aclarar como:

- Primero: ¿Cuál es el método de intensificación óptimo?

Quizás un régimen de 2 sem a la DMT, lo que significa 75 mg/m<sup>2</sup> de ADM y entre 1 500 y 1 750 mg/m<sup>2</sup> de CFM sea el enfoque más lógico

para maximizar los conceptos de intensidad de la dosis y de densidad de la dosis.

- Segundo: ¿Cuáles serían los pacientes que necesitan un régimen CHOP más agresivo? En general, los pacientes con un linfoma agresivo en estadio avanzado tienen una probabilidad de cura a los 5 años de aproximadamente el 50 % después del CHOP o de los regímenes que incluyen antraciclinas a dosis estándar. Una mejor definición de los pacientes con alto riesgo, basada en criterios histológicos,<sup>62</sup> inmunofenotípicos<sup>63</sup> y biológicos,<sup>64</sup> así como en la puntuación del IPI, puede identificar un subgrupo con una probabilidad de supervivencia a los 5 años entre el 20 y el 30 % y estos deben ser los mejores candidatos para ensayar el régimen CHOP intensificado, así como otros nuevos métodos terapéuticos. Una vez seleccionados los pacientes a los cuales se les administrará el CHOP in-

tensificado, tendría que definirse la pauta a seguir más óptima para su administración.

La primera pudiera ser, comparar el CHOP intensificado de inicio frente al CHOP estándar o la QT a altas dosis con la ayuda adicional de células germinales hematopoyéticas.

La segunda sería utilizar el CHOP intensificado como QT de inducción para aumentar la incidencia de respuesta y reducir el grosor del tumor antes de la QT a altas dosis con PBSC.

Este último quizás sea el mejor, sobre todo para los pacientes de muy alto riesgo, permitiendo la aplicación concomitante de 2 métodos intensivos.

¿Será el CHOP intensificado, sólo o seguido de quimioterapia a altas dosis, el caballo de Troya que derrotará la fortaleza del CHOP, sitiada desde hace ya 30 años?

Se espera que sí, pero hace falta demostrarlo a partir de estudios prospectivos mejor diseñados.

TABLA. *International prognostic index de shipp*

Factores pronósticos	Grupos de riesgo	No. de factores de riesgo	SLE a 5 años (%)	SG a 5 años (%)
Pacientes de todas las edades	International Index (pacientes de todas las edades)			
1. Edad > 60 años	Bajo		0-1	70
2. Lactato de deshidrogenasa elevada	Bajo-intermedio	3	2	50
3. <i>Performance status</i> ≥ 2	Alto-intermedio	4-5	40	26
4. Estadios III y IV (Ann Arbor)	Alto			
5. Más de una localización Extranglionar	Índice ajustado para Pacientes <sup>3</sup> 60 años		0	86
Pacientes ≤ 60 años	Bajo		1	66
Lactato elevada	Bajo-intermedio	2	53	46
<i>Performance status</i> ≥ 2	Alto-intermedio	3	58	32
Estadios III o IV (Ann Arbor)	Alto			
	Índice ajustado para Pacientes > 60 años		0	46
	Bajo		1	45
Bajo-intermedio	2	41	37	
Alto-intermedio	3	37		
Alto				

## ANEXO. Clasificación REAL de los linfomas

### Neoplasias de células B

- I Células B precursoras: leucemia/linfoma de células B precursoras.
  - II Células B periféricas.
    1. Leucemia linfática crónica B/leucemia prolinfocítica/linfoma linfocítico de células pequeñas.
    2. Linfoma linfoplasmocitoide/inmunocitoma.
    3. Linfoma del manto.
    4. Linfoma del centro folicular (linfoma folicular).
      - Grados citológicos I* (células pequeñas).
      - Grados citológicos II* (mixto) y *Grados citológicos III* (células grandes).
    5. Linfoma B de la zona marginal.
      - Extraganglionar (de tipo MALT ± células monocitarias B).
      - Ganglionar (± Células monocitoides B-entidad provisional).
    6. Linfoma esplénico de la zona marginal (con o sin linfocitos vellosos)
    7. Leucemia de células peludas.
    8. Plasmocitoma/mieloma.
    9. Linfoma difuso de células grandes B.
      - Subtipo: linfomas mediastínico primario (tímico) de células B.
    10. Linfoma de *Burkitt*.
      - Neoplasia de células T
      - I. Células T precursoras: leucemia/linfoma linfobástico de células T precursoras.
      - II. Neoplasias de células T periféricas y células NK.
        1. Leucemia linfática crónica T/leucemia prolinfocítica
        2. Leucemia linfática de células grandes granulares (LGL).
          - Células tipo T
          - Células tipo NK
        3. Micosis fungoide/síndrome de *Sézary*.
      - 4. Linfoma de células T periféricas.
        - a) No especificados: categorías citológicas provisionales; de células medianas, mixto de células medianas y grandes, de células grandes. De células linfoepitelioides.
        - b) Tipos específicos.
          - Linfoma angioinmunoblástico T (AILD)
          - Nasal/nasal T/linfoma de células NK (angiocéntrico).
          - Linfoma T intestinal (con o sin enteropatía asociada).
          - Linfoma gdT hepatoesplénico.
          - Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis.
      - 5. Linfoma/leucemia T del adulto HTLV-1 + (ATL/L).
      - 6. Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), de células T y de células null.
        - Enfermedad de Hodgkin
          - I. Predominio linfocítico nodular (con o sin áreas difusas).
          - II. Enfermedad de Hodgkin clásica.
            - Esclerosis nodular tipo I y II.
            - Celularidad mixta.
            - Depleción linfocítica.
            - Enfermedad de Hodgkin clásica, rica en linfocitos.
- (Entidad provisional; linfoma anaplásico de células grandes relacionados con el Hodgkin).

## SUMMARY

The aggressive NHLs (non-Hodgkin lymphomas) comprise the diffuse large B-cell NHLs (including the variant of primary mediastinal B-cell lymphoma), the anaplastic and null large T-cell lymphomas and the peripheral T-cell lymphomas. An international prognostic index was created taking into account age, serum levels of LDH, Performance Status and extranodal affection. The CHOP scheme is considered as the gold standard of those patients with non-Hodgkin's lymphoma of aggressive histology, both in limited and advanced disease. Patients with disseminated disease have curability indexes under 40 %, so multiple therapeutic strategies are being tested to improve these results. It has been found that it is possible to increase the dose of the main drugs in the CHOP schemes up to approximately the double of the standard with an accepted toxicity and better responses.

*Subject headings:* LYMPHOMA, NON-HODGKIN/drug therapy; CLINICAL TRIALS; DRUG THERAPY, COMBINATION; ANTINEOPLASTIC AGENTS, COMBINED

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cancer Institute-Sponsored study of classification of non-Hodgkin's Lymphomas: summary and description of a working formulation of clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-2235.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al Revised European-American-Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from The International Lymphomas Study Group. *Blood* 1994;84:1.361-1.392.
3. Chan W, Armitage JO, Gascoyne R, Connors J, Close P, Jacobs P, et al. by the non-hodgkin's lymphoma Classification project. A Clinical evaluation of the International Lymphom study Group Classification of non-Hodgkin's lympho. *Blood* 1987;89:3.909-3.918.
4. Harris NL. Principles of the revised European-American Lymphom classification (from the International Lymphoma Study Group). *Ann Oncol* 1997;8:11-16.
5. Greenlee RT, Murray T, Bolden S. *Cancer Statistics, 2000*. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
6. The International Non-Hodgkin Lymphom Pronostic Factors L.T Project. A prediction model for aggressive non-Hodgkin lymphom. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
7. Shipp MA. Can we improve upon the International Index? *Ann Oncol* 1997;8(Supl 1):43-7.
8. Martelli M, De Sanctos V, Arrisati G, Mandelli F. Current guidelines for the management of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs* 1997;53:957-72.
9. De Vita VT Jr, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease result with combination chemotherapy *Lancet* 1975;1:248-50.
10. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Hant A, Tooloey RW, Stephens R, et al Hydroxy Idanomycin (Adromycin) combination chemotherapy on malignant lymphoma. *Cancer* 1976;38:1484-93.
11. Goldie JH, Coldman JA. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Reop* 1979;63:1723-33.
12. Fisher RI, DeVita VT Jr, Hubbard SM, Longo DL, Wesley R, Chabner BA et al. Diffuse aggressive lymphoma: Increased survival after alternating flexible sequences of ProMACE and MOPP chemotherapy. *Ann Med* 1983;98:304-09.
13. Shipp MA, Neonw YY, Harrington DP, Klatt MM, Pinkus GS, Jochelson MS, et al. The m-Bacod combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: analysis of the completed trial and comparison with the m-BACOD regimen. *J Clin Oncol* 1990;98:84-93.
14. Coleman M, Armitage JO, Gaynor M, McDremott D, Weisemborger DD, Adler K, et al. The COP-BLAM programs: evolving chemotherapy concepts in large-cell lymphoma. *Semin Hematol* 1988;25(2Supl2):22-33.
15. Amadori S, Guglielmi C, Anselmo P, Cimino G, Ruco LP, Papa G, et al. Treatment of diffuse aggressive non-Hodgki's lymphoma with an intensive multi-drug regimen including high-dose cytosine arabinoside (F-MACHOP). *Semin Oncol* 1985;12:218-25.
16. Miller TP, Dahlberg S, Weik JK, Files JC, Eyes HJ, Pendergrass KB, et al. Unfavorable histologies of non-Hodgkin's Lymphoma treated with ProMACE-CytaBOM: a groupwide Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1990;8:1951-8.
17. Klimo P, Connors JM. MACOP-B Chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Int Med* 1985;102:596-602.
18. Boyd BD, Coleman M, Popish S, Topilow A, Kopel SK, Bernhardt B, et al. COPBLAM-III: infusional combination chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1988;6:424-33.
19. Weich JK, Dahlberg S, Fisher RI, Dana B, Miller TP, Balcerzak SP, et al. Combination chemotherapy of intermediate grade and high grade non-Hodgin's Lymphoma with MACOP-B: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991;9:748-53.
20. Jerkeman M, Anderson H, Cavallin-Stahl E, Dictor M, Hagber H, CHOP versus. MACOP-B in aggressive Lymphoma-a Nordic Lymphoma Group randomised trial. *Ann Oncol* 1999;10:1079-86.
21. Gordon LI, Harrington D, Andersen J, Colgan J, Glick J, Nieman R et al. Comparison of a second generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOP) with standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1992;327:1342-9.



22. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen CHOP with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-06.
23. Cooper IA, Wolf MM, Robertson TE, Fox RM, Matthews JP, Stone JM, et al. Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:769-78.
24. Setoli MR, Santini G, Chiesi T, Congiu AM, Rebagotti A, Coutu A, et al. MACOP-B versus ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse non-Hodgkin's Lymphoma: result of a prospective randomized trial by the Non-Hodgkin's Lymphoma cooperative study group. *J Clin Oncol* 1994;12:1366-74.
25. Silingardi V, Federico M, Cavanna L, Avanzini P, Gobbi PG, Lombardo M, et al. ProMACE-CytaBOM vs MACOP-B in advanced aggressive non-hodgkin's lymphoma: Long-term result of a multicenter study of the Italiane Lymphoma Study Group (GISL), *Leuk Lymph* 1995;17:313-20.
26. Montserrat E, García-Conde J, Viñolas N, López-Guillermo A, Hernández-Nieto L, Zubizarreta A et al. CHOP vs ProMACE-CytaBOM in the treatment of aggressive non-Hodgkin's Lymphomas: Long-term results of a multicenter randomized trial. *Eur J Haematol* 1996;57:377-83.
27. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose-intensity in diffuse large-cells lymphoma: Result of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990;8:963-77.
28. Lepage E, Gisselbrecht C, Haioun C. Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's Lymphoma patients: Application to LNH-87 protocol. *Ann Oncol* 1993;4:651-6.
29. Hryniuk W. The importance of dose intensity in outcome of chemotherapy. In: Hellman S, De Vita VT, Rosenber S (eds): *Important Advances in Oncology*. Philadelphia PA: Lippincott; 1998:121-41.
30. Meyer RM, Hrynink WM, Goodyear MD. The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 1991;9:339-47.
31. López-Guillermo A, García-Conde J, Álvarez-Carmona AM, León P, Maldonado J, Alcalá A et al. Por el grupo PETHEMA. Comparación de la quimioterapia CHOP frente a CHOP/VIA para el tratamiento de los linfomas no hidgkinianos agresivos: estudio multicéntrico aleatorizado en 132 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1998;110:601-04.
32. Celsing F, Widell S, Merk K, Bernell P, Grimfors G, Hedlund A, et al. Addition of etoposide to CHOP chemotherapy in untreated patients with high-grade non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 1998;9:1213-17.
33. Ezzat AA, Ibrahim EM, Stuart RK, Ajarim D, Bazarbashi S, El-Foudeh MO, et al. Adding high-dose tamoxifen to CHOP does not influence response or survival in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: an interim analysis of a randomized phase III trial. *Med Oncol* 2000;17:39-46.
34. Gianni AM, Bregni M, Siena S. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell Lymphoma. *N Engl J Med* 1997;336:1290-7.
35. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's Lymphoma in first complete remission: A study of 464 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:2543-51.
36. Santini G, Salvagno L, Leoni P. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's Lymphoma: Results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2796-2802.
37. Lepage E, Gisselbrecht C, Haioun C. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: Updated results of the prospective study LNH87-2. *Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adultes. J Clin Oncol* 1997;15:1131-7.
38. Minsk SA, Armitage JO. High-dose Therapy in Lymphomas: A review of the current status of allogeneic and autologous stem cell transplantation in Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Oncologist* 2001;6:247-56.
39. Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Randomized Phase III EORTC Study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:22-30.
40. Giani AM, Bonadona G. High dose chemo-radiotherapy for sensitive tumors: Is sequential better than concurrent drug delivery? *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1027-30.
41. Giani AM, Bregni M, Siena S. Prospective randomised comparison of MACOP-B vs rhGM-CSF-supported high-dose sequential myeloablative chemoradiotherapy in diffuse large cell Lymphomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:274-7.
42. Velásquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S et al. Effective therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexametasone (DHAP). *Blood* 1998;71:117-22.
43. Velásquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodríguez MA, et al. ESHAP. An effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-76.
44. Engert A, Schnell R, Kuper F, Reiser M, Engelhard M, Wilhelm M, et al. A phase II study with idarubicin, ifosfamide and VP-16 in patient with refractory or relapsed aggressive and high-grade non-Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Lymph* 1997;24:513-22.
45. Prince HM, Imrie K, Crump M, Stewart AK, Girouard C, Coldwill R, et al. The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's Lymphoma: identification of major prognostic groups. *Br J Haematol* 1996;92:880-9.

46. Prince HM, Imrie K, Crump M, Stewart Ak, Girouard C, Brondwein JM, et al. Intensive therapy and autotransplant for patient with an incomplete response to front-line therapy for lymphoma. *Ann Oncol* 1996;7:1043-9.
47. Mechan KR, Pritchard RS, Leichter JW, Litterberg B, Welch HG. Autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in relapsed/refractory non-Hodgkin's Lymphoma: estimates of long-term survival from the recent literature. *Am J Hematol* 1995;50:116-23.
48. Gribben JG, Goldstone AH, Linch DC, Taghipour AK, McMillan AK, Sauhami RL, et al. Effectiveness of high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkin's Lymphomas who are still responsive to conventional-dose therapy. *J Clin Oncol* 1989;11:1621-9.
49. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeck A, Somers R, VanDer Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.
50. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC, et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous Leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1994;12:2527-34.
51. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, Takvorian T, Whelan M, Rabinowe SN, et al. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:2535-42.
52. Wilson WH, Bates SE, Fojo A, Bryant J, Zhan Z, Regis JA, et al. Controlled trial of dexverapamil, a modulator of multidrug resistance in Lymphomas refractory to EPOCH chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:1995-2004.
53. Coiffier B. Fourteen years of high-dose CHOP(ACVB regimen). Preliminary conclusions about the treatment of aggressive lymphoma patients. *Ann Oncol* 1995;6:24-7.
54. Shipp MA; Neuberg D, Janicek M. High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: A dose-finding pilot study. *J Clin Oncol* 1995;13:2916-23.
55. Santoro A, Balzarotti M, Tondini C. Dose-escalation of CHOP in non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 1999;10:519-25.
56. Santoro A, Latteri F, Balzarotti M. Towards the most intensive CHOP regimen for high-grade non-Hodgkin's Lymphoma. 10<sup>th</sup> European Clinical Conference in Oncology (ECCO-10) 1999.
57. Itoh K, Ohtsu T, Wakita H, Igarashi T. Dose-escalation study of CHOP with or without prophylactic G-CSF in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 2000;6:1241-7.
58. Talbot SM, Westerman DA, Grigg AP, Phase I and subsequent phase II study of filgrastim (r-met-HuG-CSF) and intensified cyclophosphamide plus epirubicin in patients with non-Hodgkin's Lymphoma and advanced solid tumors. *Ann Oncol* 1999;10:907-14.
59. Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R. LNH-84 regimen: A multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant Lymphoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1018-26.
60. Steward WP. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Lancet* 1993;342:153.
61. Crawford J, Ozer H, Stoller R. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patient with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-70.
62. Grogan TM, Miller TP, Fisher RI. A Southwest Oncology Group perspective on the revised European-American Lymphoma classification. *Hematol/Oncol Clin N Am* 1997;11:819-42.
63. Gosselbrecht C, Gaulard P, Lepage P. Prognostic significance of T-cell Phenotype in aggressive non-Hodgkin's Lymphomas. *Blood* 1998;92:76-82.
64. Salles G, Shipp MA. Workshop on biological prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's Lymphomas. VII International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, June 2-5. 1999, Abstr 36.

Recibido: 5 de septiembre de 2002. Aprobado: 23 de octubre de 2002.

Dr. *Fernando Areces Delgado*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 esquina a E, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.