

Tractament amb EPOCH a dosi ajustada i
Rituximab en pacients no tractats amb LNH-B
de cèl.lula gran de mal pronòstic

Realitzat per Noèlia Purroy i Zuriguel

Director: Dr. Andrés López Hernández

Doctor en Medicina i Cirugia

Professor de la Facultat de Medicina de la UAB

ÍNDEX

Resum	2
Introducció	3
Pacients i mètodes	
<i>Disseny de l'estudi i selecció de pacients</i>	<i>5</i>
<i>Quimioteràpia i ajustaments de dosi</i>	<i>5</i>
<i>Mesures de suport i tractament complementari</i>	<i>7</i>
<i>Estadiatge i avaluació de resposta</i>	<i>8</i>
<i>Objectius i anàlisi estadística</i>	<i>9</i>
Resultats	11
<i>Característiques dels pacients</i>	<i>11</i>
<i>Resposta al tractament</i>	<i>11</i>
<i>Factors pronòstics</i>	<i>12</i>
<i>Viabilitat del tractament</i>	<i>12</i>
<i>Toxicitat</i>	<i>13</i>
Discussió	14
Bibliografia	18
Annexe A	21
Annexe B	22

RESUM

Aquest estudi multicèntric, fase IV analitza l'eficàcia i la seguretat del tractament amb dosi ajustada d'EPOCH amb Rituximab en infusió continua, en pacients no tractats prèviament amb mal pronòstic diagnosticats de limfomes B de cèl.lula gran.

Material i mètodes. S'inclogueren 81 pacients, 68 d'aquests diagnosticats de Limfoma B difús de cèl.lula gran, 7 de Limfoma fol·licular grau III i 6 de Limfoma B primari de mediastí. Eren pacients de mal pronòstic segons $IPI \geq 2$ o $IPI_{ae} \geq 1$, ECOG/PS 0-4, estadi II-IV (estadi I si malaltia voluminosa al diagnòstic).

Resultats. La edat mitjana era de 52 anys (rang, 21-77 anys), 92,5% d'alt risc segons l' IPI_{ae} . Es va obtenir resposta completa (RC i RCi) en el 79% dels pacients, la supervivència global i la supervivència lliure d'esdeveniment, a la mediana del temps de seguiment (34,3 mesos) va ser de 68% i 63,2%, respectivament. La supervivència lliure de malaltia als 5 anys va ser de 72,2% pels pacients que van assolir RC/RCi. Cap dels factors de risc de l' IPI o IPI_{ae} , ni els índexs per ells mateixos van resultar amb associació estadísticament significativa a la OS o PFS. Només es va obtenir associació entre els nivells de β_2 microglobulina ($>3,5\text{mg/l}$) i la PFS i OS ($p=0,075$ i $p=0,015$, respectivament). Es van reportar 54 episodis de neutropènia febril (11,5% dels cicles); i es van morir 27 pacients, 15 (55,5%) degut a progressió de la malaltia i 9 (33,3%) degut a sepsi o infecció grau 4.

Conclusions. Els resultats aconseguits amb la combinació de Rituximab i DA-EPOCH mostren uns resultats prometedors i amb nivells de toxicitat molt acceptables en els pacients d'alt risc diagnosticats de Limfomes B de cèl.lula gran no tractats prèviament.

Paraules clau:

Limfoma, quimioteràpia, Rituximab

Introducció

El limfoma és el cinquè càncer sistèmic més freqüent, essent el tipus més comú el Limfoma B difús de cèl·lules grans (LBDCG) seguit pel Limfoma Fol·licular (LF) i el Limfoma de Hodgkin (LH). El LBDCG representa aproximadament el 37% de tots els limfomes i és el subtipus més freqüent arreu del món¹.

L'estratificació segons el perfil d'expressió gènica amb els subtipus de cèl·lula B del centre germinal (GCB) versus cèl·lula B activada (ABC) ha demostrat valor pronòstic². No obstant, els subtipus GCB i ABC no van ser incorporats a la classificació degut a (1) la manca del perfil d'expressió gènica com a test rutinari i (2) la correlació no exacta entre els marcadors immunohistoquímics substituïts i els estudis genòmics³. A més a més, aquestes definicions encara no tenen teràpies dirigides, malgrat que estudis recents suggereixen que els LBDCG ABC vs GCB exhibirien sensibilitats diferents a certes drogues⁴. La recerca de noves teràpies dirigides i nous marcadors de comportament clínic resultaran, probablement en un futur, en modificacions addicionals en aquest aspecte^{5,6}.

Des de l'aparició fa 30 anys de l'esquema de quimioteràpia CHOP (Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina i Prednisona) s'han fet molts esforços per tal de millorar el tractament de primera línia dels limfomes agressius. Tanmateix, aquestes aproximacions implicaven toxicitats massa elevades i sense avantatges significatius comparades amb el CHOP⁷. D'acord amb la estratificació segons l'IPI, els pacients d'alt risc tractats amb CHOP presentaven una supervivència lliure de malaltia no superior al 30% als 5 anys^{7,8}. Altres esquemes, com és ara altes dosis de quimioteràpia i transplantament de moll d'òs autòleg no van obtenir resultats prou concloents i presentaven perfils de toxicitats considerables⁹.

La combinació del Rituximab amb la quimioteràpia és ara considerada la teràpia estàndard per al LBDCG basat en múltiples assaigs clínics que han demostrat consistentment la millora en la taxa de respostes completes, la supervivència lliure de progressió i la supervivència global en pacients grans^{10,11} i joves¹² que rebien rituximab amb quimioteràpia comparat amb quimioteràpia sola. No obstant, diversos estudis suggereixen que el benefici del Rituximab varia segons les característiques biològiques del tumor¹³⁻¹⁵.

Fa 15 anys, es va iniciar el desenvolupament d'un nou règim terapèutic avaluant la selecció dels components, l'esquema d'administració i la dosi del règim CHOP. L'etopòsid va ser seleccionat per a ser inclòs a l'esquema CHOP per la seva pròpia activitat i sinèrgia amb la resta de drogues¹⁶. Estudis "in vitro" van demostrar que les cèl·lules tumorals tenien menor resistència relativa amb la exposició a baixes concentracions perllongades dels agents derivats de productes naturals, Vincristina i Adriamicina, comparat amb la exposició a altes concentracions en menor temps. Altres estudis clínics també suggerien que la efectivitat de la Vincristina i l'Etopòsid era dependent de l'esquema d'administració¹⁷.

Per això, es va dissenyar un règim terapèutic que incloïa Etopòsid, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida i Adriamicina (EPOCH) incorporant aquestes troballes respecte la dependència a l'esquema d'administració, administrant els agents derivats de productes naturals en infusió continua endovenosa durant 96 hores i mostrant resultats prometedors en pacients amb LBDCG no localitzat, no tractats prèviament¹⁸. Donat que la eficàcia dels esquemes en infusió continua estan sotmesos al risc d'administrar concentracions per sota del llindar òptim (steady-state concentrations: C_{ss}) per a que la droga sigui efectiva, es va incorporar un ajustament farmacodinàmic de la dosi basat en la xifra nadir del recompte de neutròfils¹⁸.

Basant-nos en aquestes consideracions, el Grup Espanyol PETHEMA inicià aquest estudi fase IV per tal d'avaluar la seguretat i l'eficàcia de la infusió continua d'EPOCH amb Rituximab en pacients amb LNH-B de cèl·lula gran, no tractats prèviament amb criteris de mal pronòstic.

Pacients i mètodes

Disseny de l'estudi i selecció de pacients

Entre l'agost del 2002 i el novembre del 2008, 81 pacients diagnosticats de LNH-B de cèl.lula gran, van ser inclosos en aquest estudi prospectiu, obert, multicèntric, fase IV de tractament quimioteràpic amb dosi ajustada d'EPOCH i Rituximab.

Els objectius principals eren avaluar les taxes de respostes, la supervivència lliure de progressió i la toxicitat. Els objectius secundaris, avaluar la supervivència global als 2 i 5 anys, i l'escalada de dosi assolida i la seva correlació amb les característiques clíniques dels pacients.

Els criteris d'inclusió eren: obtenir el consentiment informat signat; el diagnòstic histològic de LBDCG, LBPM i LF grau 3 (d'acord amb la classificació de la OMS/REAL); criteris de mal pronòstic definits per l'International Prognostic Index (IPI) major de 2 o l'International Prognostic Index ajustat a l'edat (IPIae) major d'1; edat entre els 18 i 75 anys; qualsevol ECOG Performance Status (amb una expectativa de vida major de 12 setmanes); i, estadis II a IV, o estadi I si malaltia voluminosa (Bulky) definida per massa medistínica major d'un terç del diàmetre intratoràcic màxim o per massa nodal major de 10cm.

Els criteris d'exclusió incloïen la positivitat per al test de detecció del VIH, test d'embaràs positiu per a les dones, i la evidència de qualsevol malaltia infecciosa subjacent o desordre clínicament significatiu que pogués comprometre el desenvolupament del règim terapèutic.

Quimioteràpia i ajustament de dosi

El tractament amb DA-EPOCH-R es va administrar seguint l'esquema descrit a les Taules 1 i 2.

El Rituximab s'administrà abans de la infusió continua dels altres agents a una dosi fixa de 375 mg/m²/dia de la superfície corporal, i aquesta dosi no va ser mai escalada. Els pacients rebien Paracetamol ® 1g/po i diphenhydramine hydrochloride (Polaramine® 5mg/ml/iv) entre 30 i 60 minuts abans de la infusió del Rituximab per tal d'evitar efectes adversos.

La dosi diària de l'etopòsid, adriamicina i vincristina va ser administrada en una solució salina al 0,9% a les respectives concentracions de 250µg/ml, 50µg/ml i 2µg/ml respectivament, tal i com està descrit per Wolfe et al¹⁹. La solució era estable durant 48 hores a temperatura ambient i protegida de la llum. La infusió era administrada a través d'una via venosa central. La majoria dels pacients eren portadors de catèter endovenós percutani temporal col·locat en cada cicle, tot i que també es van utilitzar catèters permanents tipus Port-a-Cath. Els pacients van rebre la infusió contínua de 96 hores ingressats en els centres hospitalaris.

La Vincristina va ser administrada a una dosi fixa de 1.6 mg/m² de la superfície corporal (0.4 mg/m² per dia), i aquesta dosi tampoc va ser mai escalada. La dosi màxima acceptada era de 2,4 mg (Total per cicle).

Després d'una hidratació estàndard, la Ciclofosfamida (diluïda en 100ml de SF) era administrada durant 30 minuts en el cinquè dia, després d'haver completat la infusió contínua de 96 hores. Quan la Ciclofosfamida excedia els 1.000 mg/m², era administrada amb MESNA al 150% de la dosi de la Ciclofosfamida: el 25% abans de la infusió de la Ciclofosfamida, el 100% durant la seva infusió i el 25% restant a les 4 hores després. Durant aquestes 4 hores es mantenia hiperhidratació i es forçava la diüresi.

L'ajustament de dosi és un component fonamental del règim EPOCH. Els ajustaments per sobre de la dosi del nivell inicial, sempre s'aplicaven a l'Etopòsid, Adriamicina i Ciclofosfamida; i els ajustaments per sota de la dosi del nivell inicial només s'aplicaven a la Ciclofosfamida. Totes les dosis de les drogues es basaven en el pes real.

L'ajustament es feia en base al nadir del recompte de neutròfils (CAN) del cicle previ i era dissenyat per tal d'assolir un període de neutropènia curt (Taula 2).

Si s'objectivava un nadir del recompte de plaquetes per sota de 25x10⁹/L, les dosis es reduïen un 20% independentment del nadir del CAN.

Aquest ajustament depenia específicament de dos hemogrames entre els dies 10 i 15 de cada cicle, i no es feia per tal d'identificar cada neutropènia. Per exemple, si el CAN més baix era de 0.5x10⁹/L, les dosis s'escalaven independentment a que el metge pensés que el pacient havia tingut un nadir més baix un dia en el que no s'hagués realitzat el CAN.

En cas de febre neutropènica, les dosis eren reduïdes un 20%.

Les dosis de la Vincristina eren reduïdes un 25% si es produïa una toxicitat neurològica motora grau 2 i un 50% en cas de toxicitat neurològica sensitiva o motora grau 3 . Davant altres efectes adversos com estrenyiment moderat o neuropatia sensitiva grau 1 o 2, eren tractades convenientment sense reduccions en la dosi de la Vincristina. L'estrenyiment greu era més freqüent durant el primer cicle i disminuïa durant els cicles següents.

En els pacients amb disfunció hepàtica, la dosi de l'Adriamicina era modificada segons els nivells de Bilirrubina total. En cas de nivells per sobre de 5 mg/dL, l'Adriamicina no s'administrava; en cas de nivells de Bilirrubina entre 3.0 i 4.9 mg/dL , l'Adriamicina es reduïa un 50% i l'Etopòsid i la Vincristina un 75%; en cas de nivells entre 1.2 i 2.9 mg/L, l'Adriamicina era reduïda un 25% i la Vincristina un 50%.

En els pacients amb disfunció renal calia reduir la dosi de l'Etopòsid i la Ciclofosfamida segons els nivells plasmàtics de Creatinina (assumint que els nivells normals eren <1,5 mg/ml). Davant nivells >2 mg/dL, l'Etopòsid i la Ciclofosfamida eren reduïdes un 75%; amb nivells entre 1.5 i 2 mg/dL, la reducció era d'un 50% sobre les mateixes drogues.

Els pacients sortien de l'estudi en cas de malaltia en progressió, malaltia estable després de 3 cicles de quimioteràpia, toxicitat inacceptable segons criteri del metge responsable, de refús per part del pacient de seguir en el estudi, o a criteri clínic de l'investigador.

Mesures de suport i tractament complementari

Tots els pacients rebien granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF; Neupogen® 5 µg/Kg/day ;Amgen, Thousand Oaks, CA), començant el dia 6 i continuant fins que el CAN fos $>5 \times 10^9/L$, o bé, pegylated granulocyte colony-stimulating factor (Pegfilgrastim® Amgen, Thousand Oaks, CA) a una dosi estàndard de 6mg/sc/cicle aproximadament a les 24 hores de la fi del règim quimioteràpic.

Es realitzava un hemograma complet abans de l'inici de cada cicle, i als dies 10 i 15 de cada cicle.

L'Eritropoietina s'administrava segons política de cada centre, de la mateixa manera que la profilaxi de la infecció per *Pneumocystis carinii* amb

Trimetoprim/Sulfametoxazol (Septrin forte®), normalment s'administrava 3 dies a la setmana (dilluns, dimecres i divendres) des de l'inici fins a 9 mesos després de la fi del tractament.

Els cicles començaven cada 21 dies, sempre i quan el CAN fos com a mínim de $1 \times 10^9/L$ i el recompte de plaquetes per sobre de $100 \times 10^9/L$. Si els nivells estaven per sota d'aquests valors, es feien recomptes diaris fins a la recuperació i s'administrava G-CSF si estava indicat.

Els pacients amb risc d'afectació del sistema nerviós central rebien quimioteràpia intratecal estàndard, d'acord amb els criteris descrits per van Besien K et al²⁰.

Al final del tractament amb DA-EPOCH-R, els pacients amb malaltia voluminosa al diagnostic (≥ 10 cm) o lesions residuals (>2 cm) d'incerta significació clínica, rebien radioteràpia adjuvant (30Gy) sobre aquestes zones.

Un ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-d-glucose positron emission tomography (^{18}FDG -PET) o SPECT es realitzaven en cas de presència de malaltia residual mesurable al final del tractament quimioteràpic.

Estadiatge i avaluació de resposta

L'avaluació inicial incloïa l'anamnesi i l'exploració física, anàlisi de sang convencional amb nivells de lactat deshidrogenasa (LDH) i anticossos del VIH, tomografia computeritzada (TC) cervico-toraco-abdomino-pèlvic (i de qualsevol altra localització si era necessari), biòpsia de moll d'os, i SPECT o ^{18}FDG -PET en cas de malaltia residual mesurable al final del tractament amb DA-EPOCH-R.

Les diverses localitzacions eren re-estadiades després del cicle 3 i del cicle 6 amb anamnesi, exploració física, anàlisi de sang, biòpsia de moll d'os (als 6 cicles si inicialment hi havia afectació), TC i SPECT o ^{18}FDG -PET (d'acord amb els criteris de referència).

Aquells pacients que obtenien RC o RCi eren monitoritzats cada 3 mesos durant els primers 2 anys i després a criteri del metge responsable (durant com a mínim 5 anys), amb anamnesi, exploració física, anàlisi de sang i TC.

L'estadiatge es feia d'acord amb les recomanacions de International Workshop to Standardize Response Criteria²¹. La toxicitat era avaluada segons National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versió 3.0).

L'estudi compleix amb la Declaració de Helsinki i amb les normes per a les Bones Pràctiques Clíniques. Va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital de la Vall d'Hebron de Barcelona i de la resta d'hospitals col·laboradors.

Objectius de l'estudi i anàlisi estadística

Els objectius principals de l'estudi eren obtenir la taxa de respostes, la supervivència lliure de progressió i avaluar la toxicitat del règim DA-EPOCH-R en els LNH-B de cèl·lula gran.

Els objectius secundaris eren avaluar la supervivència global als 2 i 5 anys, i l'escalada de dosi assolida i la seva correlació amb les característiques clíniques dels pacients.

Els pacients no elegibles eren aquells que no complien els criteris d'inclusió. D'aquests pacients, 4 de 85, van ser exclosos de l'estudi assegurant una anàlisi "per intenció de tractar".

81 pacients es van incloure a l'anàlisi.

Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les característiques dels pacients i per tal d'obtenir la taxa de respostes, anàlisi de la mortalitat, toxicitat i viabilitat del tractament. En referència a les variables categòriques o dicotòmiques, es van calcular les freqüències absolutes i relatives. Pel que fa a les variables contínues es van descriure amb la mitja, mediana i rang.

Es va utilitzar el mètode de Kaplan-Meier²² per tal d'estimar la supervivència global (OS), la supervivència lliure de progressió (PFS), la supervivència lliure de malaltia (DFS) i la supervivència lliure d'esdeveniment (EFS).

La supervivència global (OS) es va calcular a partir del temps entre la data d'inclusió a l'estudi i la data de la mort o de l'últim control.

La supervivència lliure de progressió (PFS) es va calcular a partir del temps entre la data d'inclusió a l'estudi i la data de recaiguda, progressió o mort per la malaltia.

La supervivència lliure d'esdeveniment (EFS) es va calcular a partir del temps entre la data d'inclusió a l'estudi i la data de recaiguda, progressió o mort per

qualsevol causa. La recaiguda, la progressió o la mort per qualsevol causa eren considerats esdeveniments, i els censats eren la resta de pacients (i era calculat a partir del temps entre la data d'inclusió a l'estudi i la data de l'últim control).

La supervivència lliure de malaltia (DFS) es va calcular a partir del temps entre la data d'evidència d'assolir resposta completa i la data de recaiguda o data de l'últim control sense recaiguda.

El test "Cox proportional hazards model"²³ es va utilitzar per a avaluar les diferències en la supervivència global i supervivència lliure de progressió en relació amb les característiques clíniques dels pacients (edat, sexe, estadi, ECOG, nombre de localitzacions extranodals, LDH, IPI, IPIae i presència de malaltia voluminosa).

Resultats

Característiques dels pacients

Els pacients van ser inclosos entre l'agost del 2002 i el novembre del 2008. Dels 85 pacients inicials, 4 van resultar inelegibles: 1 per incompliment del diagnòstic histològic, 1 per incompliment de l'esquema terapèutic, 1 per presentar una crisi psicòtica durant el tractament i l'últim per pèrdua de control.

81 pacients diagnosticats de LNH-B de cèl.lula gran van ser inclosos per a l'anàlisi de la supervivència i toxicitat.

Les característiques dels 81 pacients analitzables es mostren a la Taula 3. L'edat mitja dels pacients era de 62 anys (rang, 21-77 anys), el 51,9% majors de 60 anys. A part de l'edat avançada, altres factors de mal pronòstic eren l'ECOG ≥ 2 en el 51,9% dels pacients, estadi avançat (estadis III o IV) en el 90,1%, LDH elevada en el 92,6%, i més d'una localització extranodal en el 37%.

Utilitzant l'índex pronòstic IPI es va trobar que el 83,9% dels pacients eren d'intermig-alt o d'alt risc, i després d'ajustar-lo a l'edat, el 92,5% dels pacients eren d'intermig-alt o d'alt risc.

El Limfoma B difús de cèl.lules grans (LBDCG) va ser el diagnòstic histològic predominant (en el 84% dels pacients), seguit pel Limfoma fol·licular grau 3 en el 8,4% dels pacients i el Limfoma B primari de mediastí en el 7,2%.

Resposta al tractament

En base a l'anàlisi per "intenció de tractar", 64 (79,1%) pacients van obtenir resposta completa (RC i RCi) i 8 (9,9%) resposta parcial (RP) amb el tractament amb DA-EPOCH-R; així doncs, la taxa de respostes global va ser del 88,9% (Taula 4).

Entre els pacients que van assolir RC o RCi, 16 (19,8%) van recaure, essent la mediana de la durada de resposta de 28,9 mesos. 7 dels 9 pacients amb RP/ME (Malaltia estable) van progressar en una mediana de temps a la progressió de 8,7 mesos (rang, 6-12 mesos) després de l'inici del tractament amb DA-EPOCH-R.

A la mediana del temps de seguiment (34,3 mesos; rang, 0-88 mesos), la supervivència global (OS) era del 68% (CI 95% 56,8-79,2), la supervivència lliure de malaltia (DFS) de 72,7% (CI95% 61,1 - 84,3), la supervivència lliure de progressió (PFS) de 63,2% (CI95% 51,8 - 74,6), i la supervivència lliure d'esdeveniment (EFS) de 60% (CI95% 48,6 - 71,4)(Figura 1).

Factors pronòstics

No es van observar diferències estadísticament significatives en la OS, PFS ni DFS als 34,3 mesos entre els 3 subgrups de pacients, aquests són: LBDCG, LF i LBPM (Taula 5). Tampoc es varen observar diferències significatives entre la resta de factors pronòstics inclosos a l'IPI ni a l'IPIae i la supervivència, ni amb els 2 índexs per ells mateixos (Figura 2).

Només es van observar diferències significatives en la OS amb els nivells de $\beta 2$ microglobulina (OS $\beta 2 \leq 3,5$ mg/L als 34,3mesos, 75% CI95% 62,2-87,8; OS $\beta 2 > 3,5$ mg/L als 34,3mesos, 49,3% CI95% 27,1-71,5, amb $p=0,015$)(Figura 3).

Viabilitat del tractament

Entre els 81 pacients analitzables, es van administrar 470 cicles. El nombre mig de cicles per pacients va ser de 5,8 (rang, 1-8). El tractament va haver de ser aturat abans d'hora en 7 pacients. Els motius per la discontinuació van incloure progressió de la malaltia ($n=2$) i defunció ($n=5$).

Radioteràpia d'un màxim de 30 Gy es va administrar en 37 pacients (45,7% dels pacients).

En el 60,4% dels pacients es va poder assolir el tercer nivell d'escalada de dosi, que representava el 144% de la dosi inicial. La major part dels pacients (88,9%) van rebre 6 cicles de DA-EPOCH-R, només 2 van rebre 8 cicles (Figura 4).

També es va observar com els pacients majors de 60 anys assolien nivells de dosi menors que els pacients amb menys de 60 anys (Figura 5). No es van observar diferències significatives entre el nivell de dosi assolida i altres característiques clíniques dels pacients.

Toxicitat

A la taula 6 estan resumits els efectes adversos grau 3-4 més freqüents observats. Es va reportar anèmia grau 3-4 en 240 cicles (51,1% dels cicles), 68 pacients (84% dels pacients), la trombopènia grau 3-4 va ser menys frequent: en 176 cicles (37,4%), 58 pacients (71,6% dels pacients). Es van produir 3 episodis d'hemorràgia grau 3-4.

Hi va haver 54 episodis de febre neutropènica (11,5% dels cicles) en 37 pacients (45,7%).

La toxicitat gastro-intestinal va ser en general, lleu. Les nàusies i els vòmits van ser rars durant la infusió de la quimioteràpia, però tots els pacients rebien antiemètics profilàctics. L'estomatitis va ser poc freqüent, presentant-se principalment en els últims cicles amb nivells de dosi més elevats; 9 pacients (11,1%) van presentar mucositis grau 3-4.

En general, la toxicitat per la vincristina es va poder ressoldre amb tractament mèdic, sense caldre reduir dosis, només hi hagué 2 (2,4%) pacients que presentessin toxicitat neurològica grau 3-4.

Discussió

Els LBDCG d'alt risc sumen aproximadament el 50% de tots els LBDCG, amb taxes de resposta global entre el 50% i el 60% amb règims immuno-quimioterapèutics com R-CHOP. És per això que és primordial la recerca de nous esquemes terapèutics per a aquest tipus de pacients.

El règim de quimioteràpia DA-EPOCH va sorgir de la hipòtesi que tractant de millorar l'esquema CHOP mitjançant la optimització de la selecció de les drogues, l'esquema d'administració i la farmacodinàmica, podríem millorar el pronòstic dels pacients amb limfomes agressius. Es van obtenir resultats prometedors en estudis previs fase II amb DA-EPOCH en LNH-B de cèl.lula gran, on s'estimà unes taxes d'EFS als 5 anys i OS de 79% i 58%, respectivament¹⁸. L'addició del Rituximab millorà clarament el pronòstic en aquest tipus de malalts, el 94% assolien RC/RCi i, als 5 anys la PFS i la OS eren de 79% i 80% respectivament, que reflexava la baixa incidència de fracassos del tractament²⁴. En aquest mateix estudi es van analitzar biomarcadors per tal d'entendre la base biològica del pronòstic amb aquest tractament. La proliferació tumoral no va resultar associada amb el pronòstic, confirmant la hipòtesi que amb aquests esquemes en infusió contínua es poden evitar els efectes adversos de la elevada proliferació. Tampoc no va resultar factor pronòstic la expressió del BCL-2 d'acord amb la hipòtesi del benefici específic del Rituximab per als LBDCG amb expressió del BCL-2²⁵⁻²⁶.

Per això, vam iniciar aquest estudi fase IV per tal de confirmar la eficàcia i la seguretat de l'esquema quimioteràpic DA-EPOCH-R en 81 pacients diagnosticats de LNH-B de cèl.lula gran, d'alt risc i prèviament no tractats.

Encara que la comparació amb altres estudis amb el mateix esquema de tractament és difícil, el nostre estudi confirma d'alta eficàcia del règim DA-EPOCH-R en una cohort homogènia de pacients amb LBDCG, LF grau 3 i LPBM de mal pronòstic^{24,27} (Cal tindre en compte que el 83,9% dels pacients inclosos tenien un IPI $\geq$ 3, IPI_{ae} $\geq$ 2 92,5%).

Gairebé el 80% dels pacients (79,1%) van assolir una taxa de resposta completa (RC i RCi), essent la taxa de resposta global del 88,9%; amb una OS i PFS als 5 anys del 62% i 63% respectivament. Aquestes taxes de supervivències són el resultat de la baixa incidència de progressió de la malaltia durant el tractament i la baixa taxa

de recaigudes després d'assolir la resposta completa (19,8%, amb una mediana de durada de resposta de 28,9 mesos).

Aquests resultats suggereixen que el règim DA-EPOCH-R representa un avenç terapèutic important respecte altres alternatives terapèutiques (Taula 7). L'estudi fase II, prospectiu, randomitzat comparant CHOP vs R-CHOP per a LBDCG, del Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)¹⁰, incloïa només pacients majors de 60 anys, amb un percentatge de pacients d'alt risc (segons IPI) del 60% mostrant una taxa de RC amb R-CHOP del 76% amb una OS als 2 anys del 70%; L'estudi fase II, multicèntric, amb un gran nombre de pacients (n=1222) anomenat RICOVER-60, comparava CHOP-14 vs CHOP-21 amb o sense Rituximab en LNH agressius²⁹. En aquest estudi, també només es van incloure pacients majors de 60 anys, i el percentatge de pacients d'alt risc era molt baix (42%), però els resultats van ser molt concloents a favor de l'addició del Rituximab, sense mostrar diferències significatives entre l'esquema cada 14 o 21 dies, amb una taxa de RC del 78% i OS i PFS als 3 anys de 78% i 66%. Estudis específics per a pacients amb criteris d'alt risc, s'ha publicat l'estudi sobre l'esquema Mega-CHOEP vs R-MegaCHOEP pel grup alemany DSHNHL^{30,31}, amb un 93% de pacients amb criteris d'alt risc, obtenint molt bons resultats: una taxa de RC de 79%, amb unes OS i PFS als 5 anys de 79% i 73%, encara que cal fer menció de la toxicitat observada amb aquest règim, un 18,5% d'episodis de febre neutropènica amb el règim R-MegaCHOEP, superior als observats amb el règim DA-EPOCH-R (11,5%). Un altre esquema conduït pel grup japonès ALTSG amb Cyclo-BEAP-R³², és un estudi fase II, multicèntric, i el règim conté les mateixes drogues que el DA-EPOCH-R, afegint la Bleomicina, i sense administrar-se en infusió contínua. Es van obtenir molt bones taxes de RC (95%) amb taxes de OS i PFS als 5 anys també molt elevades (85% i 71%, respectivament), val a dir que eren pacients joves (menors de 60 anys), i amb un 64% de pacients d'alt risc.

En efecte, és interessant observar que l'esquema DA-EPOCH-R és altrament efectiu per al Limfoma de Burkitt^{33, 34}.

El tractament amb DA-EPOCH també s'ha identificat com un tractament d'elecció per als limfomes relacionats amb la infecció pel VIH (AIDS-related lymphoma, ARL)³⁵⁻³⁷. DA-EPOCH s'ha demostrat efectiu, amb PFS i OS als 53 mesos del 73% i 60%, respectivament, en els ARL, la majoria LBDCG. El recompte de cèl·lules CD4

($\leq 100/L$) al diagnòstic va ser l'únic biomarcador de mal pronòstic en una anàlisi multivariant, i els pacients amb remissió tenien una recuperació significativa de la funció immune i control de la càrrega viral. Recentment s'han publicat els resultats d'un estudi amb dosis-denses de Rituximab i EPOCH³⁸. Aquest disseny es basava en la hipòtesi que el Rituximab augmentaria la eficàcia de la quimioteràpia permeten una reducció major en el nombre de cicles de tractament.

En conclusió, queda demostrat que el tractament amb el règim DA-EPOCH-R en els LNH de cèl.lula B gran és altament efectiu, i especialment significativa és la seva eficàcia i alta tolerància en els pacients amb criteris d'alt risc, on hem vist que aquesta teràpia supera els resultats pel que fa a la ORR, OS i DFS respecte el tractament amb R-CHOP en pacients d'alt risc.

Els nostres resultats són similars als resultats obtinguts en estudis previs amb el mateix esquema de tractament, i amb respostes inclús superiors a altres règims, amb perfil de toxicitat més acceptable.

Per una altra banda, hem comprovat que aquest règim té una elevada viabilitat, gairebé un 90% dels pacients completen els 6 cicles de tractament, amb un bon nivell d'escalada de dosi per arribar al nadir de la neutropènia, preferentment en els pacients més joves.

De totes maneres, la evidència definitiva de la superioritat del règim DA-EPOCH-R per sobre de l'R-CHOP requereix un estudi randomitzat que s'està portant a terme actualment pel grup cooperatiu Cancer and Leukemia Group B. És un estudi fase III (CALGB 50303) on també s'analitza per microarrays els diferents subtipus dels LBDCG (Activated B-cell, ABC; Germinal Center. GC).

Només hem observat diferències significatives amb el pronòstic amb els nivells de β_2 microglobulina, sense comprovar cap associació significativa amb cap de les característiques clíniques estudiades, caldrà veure si està en relació amb alguna característica biològica no estudiada.

En aquest sentit, els propers estudis a realitzar és la diferenciació mitjançant la caracterització molecular i immunohistoquímica dels diferents subtipus de LBDCG, i així poder comprovar si hi ha diferències significatives amb el pronòstic entre els diferents subtipus, tal i com s'ha vist amb el règim R-CHOP^{39,40}.

BIBLIOGRAFIA:

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, 2008.
2. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J ed.* 2002;346:1937-1947.
3. Hans P., et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103:275-282.
4. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Blood.* 2009;113:6069-6076
5. Jaffe E.S.. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. [Hematology Am Soc Hematol Educ Program](#). 2009:523-31.
6. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008;359:2313-2323.
7. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 328:1002-1006.
8. Klimo P, Connors JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med.* 1985;102:596-602.
9. Longo DL, DeVita VT, Duffey PL, et al. Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 1991;9:25-38.
10. 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.* 2002; 346:235-242.
11. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3121-3127.

12. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera Internacional Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-391.
13. Wilson HP, O'Connor P, Hegde U, et al: Rituximab may overcome BCL-2-associated chemotherapy resistance in untreated diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 98:343a, 2001 (abstr 1447).
14. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht 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* 101:4279-4284, 2003.
15. Winter JN, Weller EA, Horning SJ, et al: Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: A prospective correlative study. *Blood* 107:4207-4213, 2006.
16. Yalowich JC. Effects of microtubule inhibitors on etoposide accumulation and DNA damage in human K562 cells in vitro. *Cancer Res.* 1987;47:1010-1015.
17. Lai G-M, Chen Y-N, Mickley LA, et al. P-glycoprotein expression and schedule dependence of adriamycin cytotoxicity in human colon carcinoma cell lines. *Int J Cancer.* 1991;49:696-703.
18. Wilson WH, Grossbard ML, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*, 15 april 2002;vol99,8:2685-2693.
19. Wolfe JL, Thoma LA, Du C, Goldspiel BR, Galleli F, Grimes GJ & Potti GK. Compatibility and stability of vincristine sulphate, doxorubicin hydrochloride, and etoposide in 0,9% sodium chloride injection. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 985-989.
20. van Besien K, Ha CS, Murphy S et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998; 91: 1178-1184.
21. Cheson BD., Horning SJ., Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999.
22. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-481.

23. Cox D. Regression models and life tables. *J R Stat Soc.* 1972;34:187-202.
24. Wilson HW, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grant N, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and Rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol.* 16:2717-2724, 2008.
25. Wilson HP, O'Connor P, Hegde U, et al. Rituximab may overcome BCL-2 associated chemotherapy resistance in untreated diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235-242, 2002.
26. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al: Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes BCL2- associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 101; 4279-4284, 2003.
27. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al: Estimating the impact of rituximab on BCL2-associated resistance to CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 91:715-716, 2007.
28. García-Suárez J, Banas H, Arribas I, et al: Dose-adjusted EPOCH plus rituximab is an effective regimen in patients with poor-prognostic untreated diffuse large B-cell lymphoma: Results from a prospective observational study. *Br J Haematol* 136: 276-285, 2007.
29. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. for the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105–16
30. Glass B, Kloess M, Bentz M, Schlimok G, Berdel WE, et al. for the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 15 april 2006; 107(8):3058-3064.
31. Glass B, Ziepert M, Reiser M, Freund M, et al. for the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). High-dose therapy followed by autologous stem-cell transplantation with and without for primary treatment of high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010; may 5 [Epub ahead of print].

32. Niitsu N, Kohri M, Hagiwara Y, Tanae K, Takahashi N, Bessho M, Okamoto M. Multicentre phase II study of CycloBEAP plus Rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2010 Mar 17.
33. Dave SS, Fu K, Wright G, et al: Gene expresión distinguishes Burkitt lymphoma from other aggressive lymphomas and identifies patients who are highly curable with intensive chemotherapeutic regimens. *American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts* 106:415, 2005 (abstr 415).
34. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al: Novel treatment of Burkitt lymphoma with dose-adjusted EPOCH plus Rituximab: preliminary results showing excellent outcome. *American Society of Hematology Annual Meeting Abstract* 108:2736, 2006 (abstr 2736).
35. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003;101(12): 4653-4659.
36. Levine AM. Management of AIDS-related lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(5):522-8.
37. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). AIDS-Related B-cell lymphomas. In: *Practice Guidelines in Oncology* 2010. [http:// www.nccn.org](http://www.nccn.org). Accessed January 2010.
38. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Wayne AS, Carrasquillo JA, Steinberg SM, Yarchoan R, Jaffe ES, Wilson WH. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010 Apr 15;115(15):3017-24.
39. Rosenwald, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346:1937-1947.
40. Hans P., et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103:275-282.

ANNEXE A

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Andrés López Hernández, Doctor en Medicina i Cirurgia i professor associat de la Facultat de Medicina de l'Hospital de la Vall d'Hebron

FA CONSTAR,

Que el treball titulat “**Tractament amb amb EPOCH a dosi ajustada i Rituximab en pacients no tractats amb LNH-B de cèl.lula gran de mal pronòstic**” ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada Noèlia Purroy Zuriguel, trobant-se en condicions per a poder ser presentat com a Treball de recerca de 12 crèdits, dins del programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 1 de setembre del dos mil deu

ANNEXE B

Taula 1. Nivell de dosis inicials de l'esquema DA-EPOCH-R

Drogues	Dosis	Via	Dies de tractament
Agents en infusió continua*			
Etopòsid	50 mg/m ² /dia	EV	1, 2, 3, 4 (96 hores)
Adriamicina	10 mg/m ² /dia	EV	1, 2, 3, 4 (96 hores)
Vincristine†	0.4 mg/m ² /dia	EV	1, 2, 3, 4 (96 hores)
Agents en bolus			
Rituximab‡	375 mg/m ² /dia	EV	1
Ciclofosfamida	750 mg/m ² /dia	EV	5
Prednisona/Metilprednisolona	60 mg/m ² /dia	VO/EV	1, 2, 3, 4, 5
Mesures de suport			
Filgrastim o Pegfilgrastim	5 µg/kg/dia	SC	6 a CAN > 5x10 ⁹ /L després del nadir
	6 mg/dia	SC	6
Proper cicle §			Dia 21

* Etopòsid, adriamicina i vincristina es poden administrar en una mateixa solució.

† La vincristina no s'escalava mai.

‡ S'administrarà sempre una hora abans dels agents en infusió continua.

§ Comença en el dia 21 si el CAN era com a mínim de 1x10⁹/L i el recompte de plaquetes per sobre de 100x10⁹/L.

Taula 2. Ajustament de dosis

Xifres al nadir*	Ajustament de dosis†
Si el CAN nadir $\geq 0.5 \times 10^9/L$	↑ 20% l'etopòsid, adriamicina i ciclofosfamida sobre la dosi de l'últim cicle
Si el CAN nadir $< 0.5 \times 10^9/L$ en 1 a 3 dies	La mateixa dosi que l'últim cicle
Si el CAN nadir $< 0.5 \times 10^9/L$ com a mínim 4 dies	↓ 20% l'etopòsid, adriamicina i ciclofosfamida sobre la dosi de l'últim cicle
O, si el recompte de plaquetes $< 25 \times 10^9/L$	↓ 20% l'etopòsid, adriamicina i ciclofosfamida sobre la dosi de l'últim cicle
O, febre neutropènica	↓ 20% l'etopòsid, adriamicina i ciclofosfamida sobre la dosi de l'últim cicle

* Les mesures del nadir del CAN i del recompte de plaquetes es basen en hemogrames en els dies 10 i 15 del cicle.

† L'ajustament de dosi per sobre de la dosi inicial s'aplica sobre l'etopòsid, l'adriamicina i la ciclofosfamida. L'ajustament de dosi per sota de la dosi inicial s'aplica només a la ciclofosfamida.

Taula 3. Característiques dels pacients

Característiques	Nº de pacients (%)
Total pacients inclosos	81
Edat (anys)	
Mitjana	52
Rang	21-77
≥ 60 anys	42 (51,9%)
Sexe	
Homes	39 (48,1%)
Dones	42 (51,9%)
Estadi Ann Arbor	
I	2 (2,5%)
II	6 (7,4%)
III	16 (19,8%)
IV	57 (70,4%)
ECOG	
0 a 1	39 (48,1%)
≥ 2	42 (51,9%)
Nivell d'LDH	
Normal	6 (7,4%)
Elevada	75 (92,6%)
β2 microglobulina	
< 3,5 mg/dl	56 (69,1%)
≥ 3,5 mg/dl	25 (30,9%)
Localitzacions extranodals	
0 to 1	52 (63%)
≥ 2	30 (37%)
IPI	
Baix (0-1)	3 (3,7%)
Intermedi baix (2)	10 (12,3%)
Intermedi alt (3)	38 (47%)
Alt (4-5)	30 (37%)
IPI ae	
Baix (0)	0 (0%)
Intermedi baix (1)	6 (7,4%)
Intermedi alt (2)	41 (50,6%)
Alt (3)	34 (42%)
Malaltia voluminosa	
≥ 10cm	42 (51,9%)
Histologia	
Limfoma B difús de cèl. grans	68 (84%)
Limfoma fol·licular (grau 3)	7 (8,4%)
Limfoma B primari de mediastí	6 (7,2%)

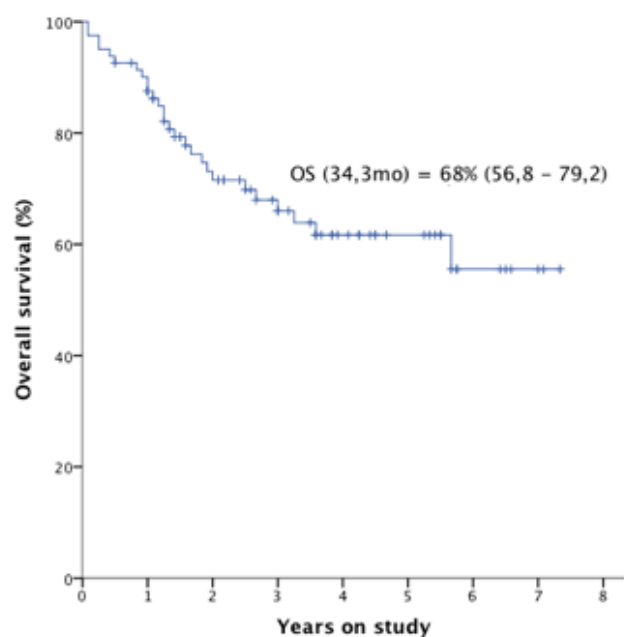
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate dehydrogenase; IPI, International Prognostic Index.

Taula 4. Resposta al tractament amb DA-EPOCH-R.

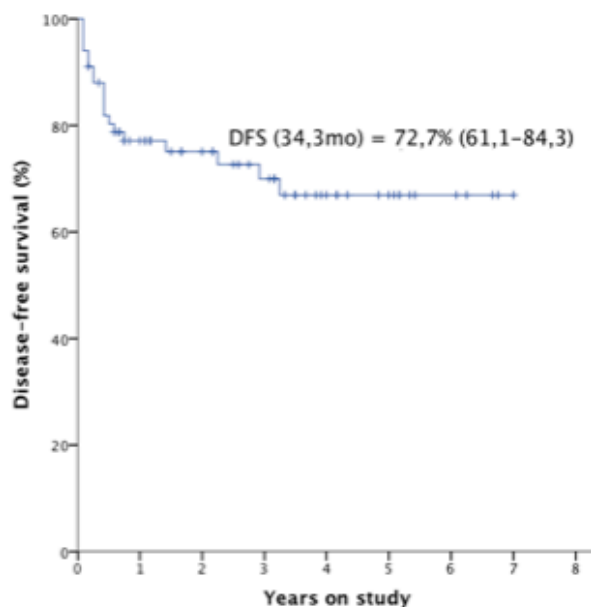
Resposta	Nº de pacients (%)
Resposta completa	48 (59,3%)
Resposta completa incerta	16 (19,8%)
Resposta parcial	8 (9,9%)
Malaltia estable	1 (1,2%)
Malaltia en progressió	4 (4,9%)
Recaigudes	
Taxa de recaigudes (des de RC o RCi)	16 (19,8%)
Progressió	11 (13,6%)
Morts	27 (32%)*
Morts abans de l'evaluació	4 (4,9%)*
Relacionades amb la progressió	15 (55,5%)
Sepsi / Infecció	9 (33,3%)
SMD secundari	1 (3,7%)
No relacionades	2 (7,4%)

* Percentatge entre tots els pacients

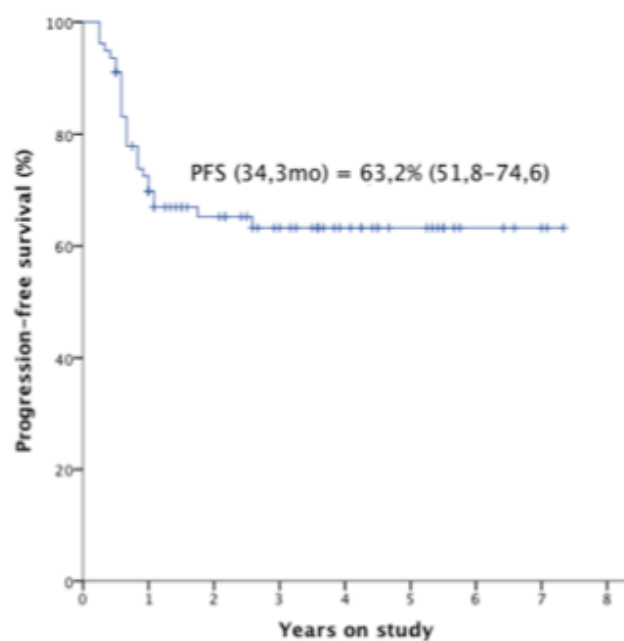
Figura 1. Corves de supervivència segons la OS, DFS, PFS i EFS.



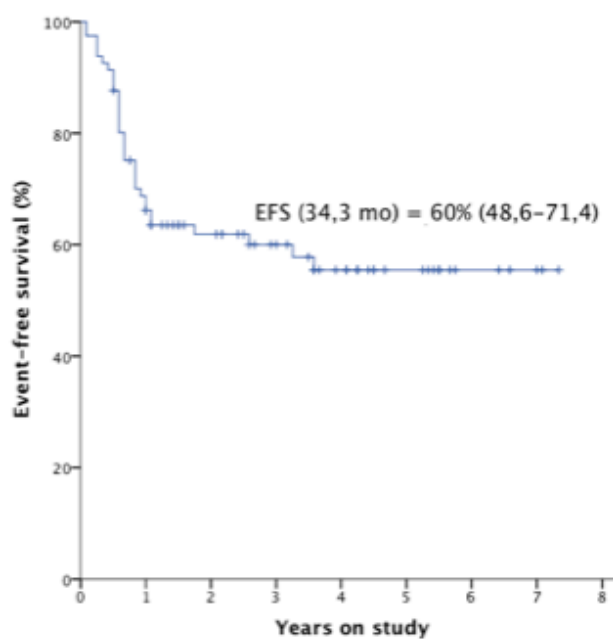
OS (2y)= 71,5% (60,9 – 82,1)
OS (5y)= 61,7% (49,3 – 74,1)



DFS (2y)= 75,1% (74,9 – 85,9)
DFS (5y)= 66,9% (53,7 – 80,1)



PFS (2y)= 65,2% (54-76,4)
PFS (5y)= 63,2% (51,8-74,6)



EFS (2y)= 61,9% (50,9-72,9)
EFS (5y)= 55,5% (43,3-67,7)

Taula 5. Característiques dels pacients i supervivència

	Nº de pacients (%)	% PFS als 34,3 mo*	$P_2^\dagger$	% OS als 34,3 mo	$P_2^\dagger$
Total pacients inclosos	81				
Edat (anys)			0,48		0,79
Mitjana	52				
Rang	21-77				
≥ 60 anys	42 (51,9%)	66,1		66,2	
Sexe			0,37		0,31
Homes	39 (48,1%)	66,7		54,4	
Dones	42 (51,9%)	60,3		58,8	
Estadi Ann Arbor			0,56		0,79
I	2 (2,5%)				
II	6 (7,4%)	54,7		60	
III	16 (19,8%)				
IV	57 (70,4%)	63,9		72,3	
ECOG			0,49		0,16
0 a 1	39 (48,1%)	67,3		67,8	
≥ 2	42 (51,9%)	59,5		55,7	
Nivell d'LDH			0,64		0,75
Normal	6 (7,4%)	60		62,5	
Elevada	75 (92,6%)	63,7		72,2	
β2 microglobulina			0,075		0,015
< 3,5 mg/dl	56 (69,1%)	61,4		75,0	
≥ 3,5 mg/dl	25 (30,9%)	47,4		49,3	
Localitzacions extranodals			0,67		0,81
0 to 1	52 (63%)	60,3		62,3	
≥ 2	30 (37%)	69		61,3	
IPI			0,12		0,17
Baix (0-1)	3 (3,7%)				
Intermedi baix (2)	10 (12,3%)	83,9		80	
Intermedi alt (3)	38 (47%)				
Alt (4-5)	30 (37%)	59,1		65,7	
IPI ae			0,39		0,43
Baix (0)	0 (0%)				
Intermedi baix (1)	6 (7,4%)	83,3		80	
Intermedi alt (2)	41 (50,6%)				
Alt (3)	34 (42%)	61,7		67,2	
Malaltia voluminosa			0,60		0,55
≥ 10cm	42 (51,9%)	62,9		53,9	
Histologia			0,51		0,99
Limfoma B difús de cèl. grans	68 (84%)	65,3		70,9	
Limfoma fol·licular (grau 3)	7 (8,4%)	42,9		71,4	
Limfoma B primari de mediastí	6 (7,2%)	66,7		60	

* Kaplan-Meier estimates at median follow-up time of 34,3 months.

† P_2 derived from log-rank test of Kaplan-Meier curves.

Figura 2. Corves de supervivència de la OS i PFS als 34,3 mesos, segons PS, IPI i IPIae.

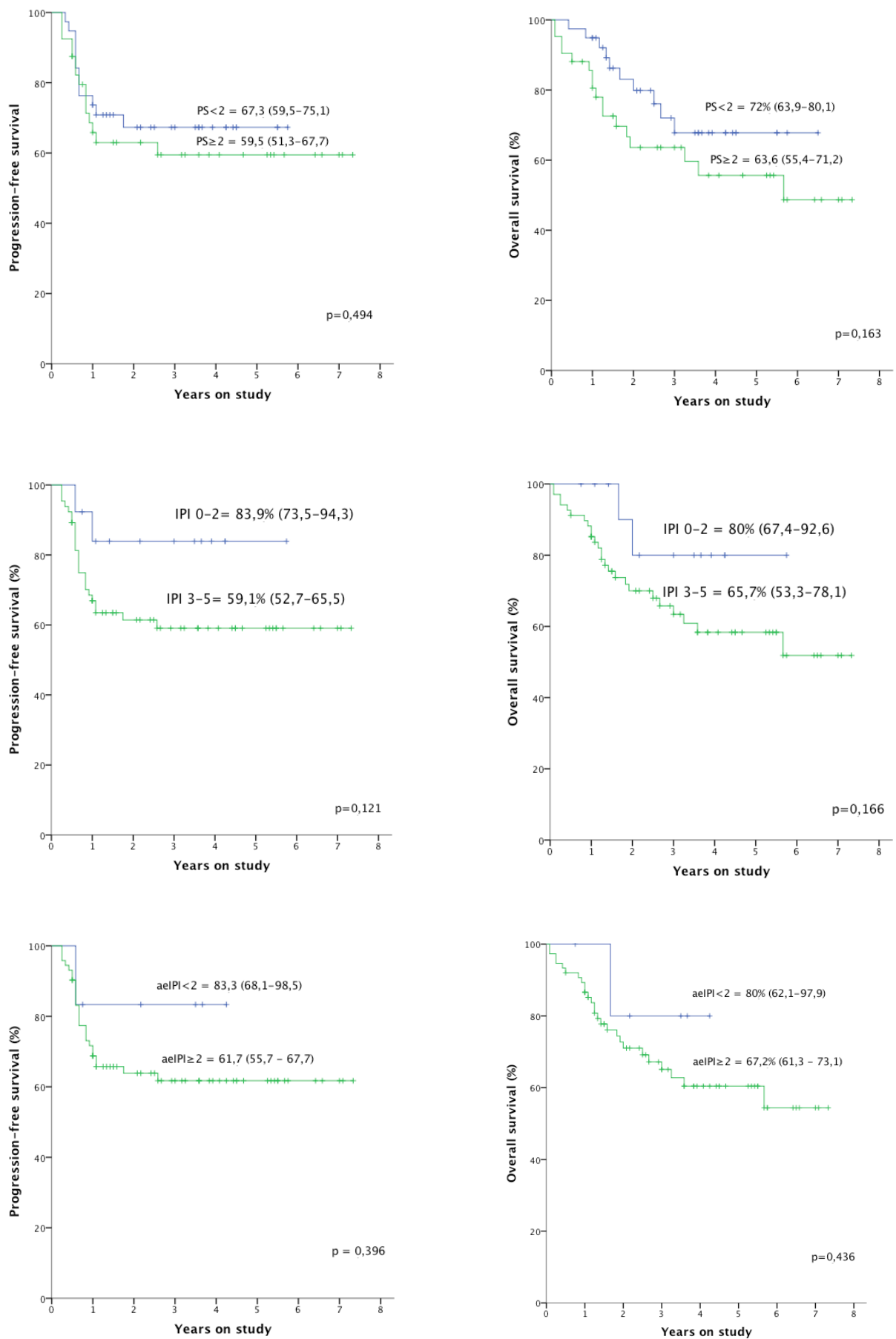


Figura 3. Corbes de supervivència de OS i PFS, segons els nivells de $\beta 2$ microglobulina

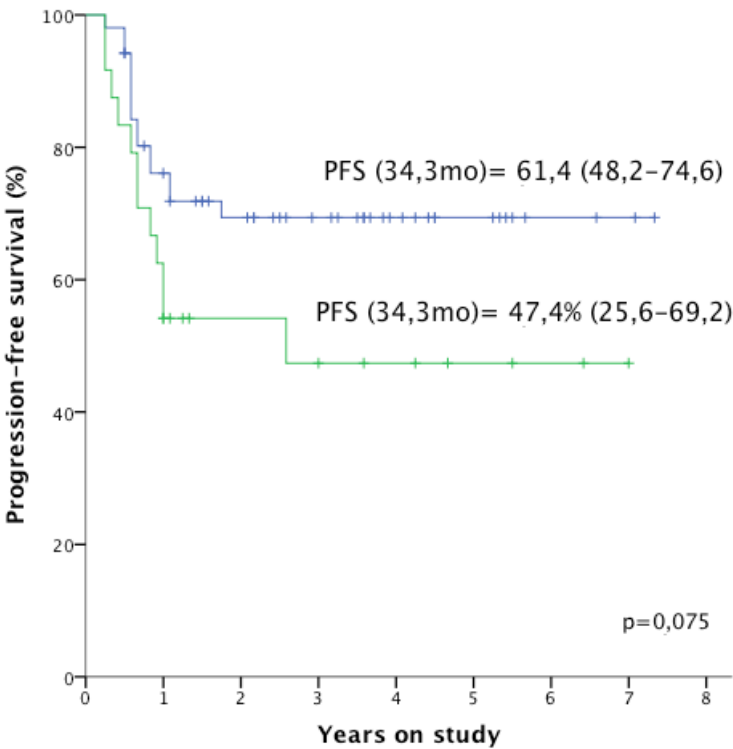
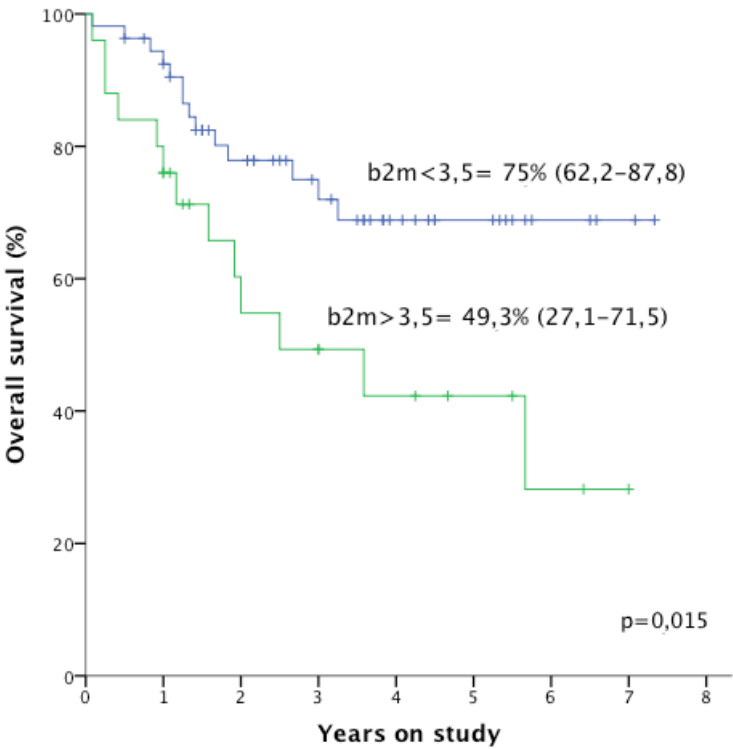
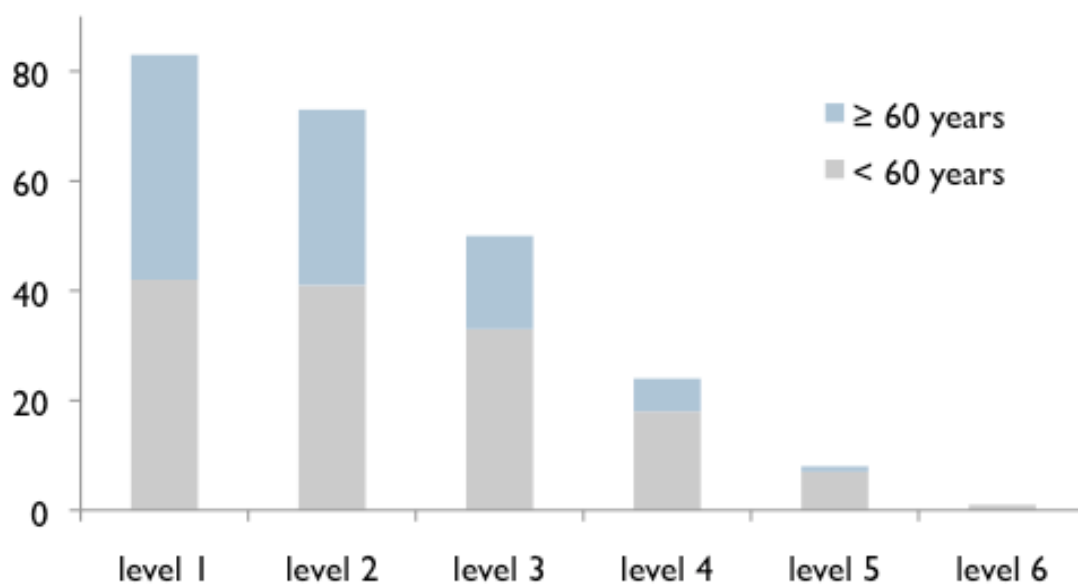


Figura 4. Dosi relativa assolida i nº de cicles administrats.

Pacients a cada nivell pel nº de cicles total									
NIVELL	Dosi relativa	1	2	3	4	5	6	8	TOTAL
1	100%	2					6	1	9
2	120%			1	2		19	1	23
3	144%					2	24		26
4	173%						15		15
5	207%						7		7
6	248%						1		1
TOTAL		2		1	2	2	72	2	81

Figura 5. Nº de pacients a cada nivell de dosi segons la edat.



Taula 6. Efectes adversos grau 3 o 4 amb DA-EPOCH-R

	nº cicles	% cicles	nº pacients	% pacients
Hematològic				
Anèmia grau 3-4	240	51,1	68	84,0
Trombopènia grau 3-4	176	37,4	58	71,6
Hemorràgia grau 3-4	3	0,6	3	3,7
Infecció				
Febre neutropènica	54	11,5	37	45,7
Infecció sense neutropènia	13	2,8	13	16
Gastrointestinal				
Mucositis grau 3-4	13	2,7	9	11,1
Neurològic				
Neurotoxicitat grau 3-4	2	0,4	2	2,5
TOTAL	470	100%	81	100%

n = 81 pacients.

Basat en NCI Common Toxicity Criteria.

Taula 7. Estudis més destacables avaluant el millor tractament per als LNH-B de cèl.lula gran.

Règim / referència	Tipus d'estudi	N	Població a estudi	AR (%)	CR (%)	PFS (%)	OS (%)
¹⁰ R-CHOP vs CHOP (Coiffier et al, 2002) GELA	Fase II, multicèntric, randomitzat	399	DLBCL Edat 60-80 (69)	60	76 vs 63		70 vs 57 (2y)
CHOP vs HDT+ASCT (Milpied N. et al, 2004) GOELAMS	Fase II, multicèntric, randomitzat	197	NHL agressius Edat 15-60 (47)	53	57 vs 76	37 vs 55 (5y)	44 vs 74 (5y)*
R-HDT +/- ASCT (Dilhuydy et al, 2010) GOELAMS	Fase II, multicèntric	42	LNH B cèl. gran Edat 18-60	50	67		74 (5y)
MegaCHOEP (Glass et al, 2006) DSHNHL	Fase II, multicèntric	110	Aggressive NHL Aged 18-60 (44)	69	70	62 (5y)	67 (5y)
MegaCHOEP vs R-MegaCHOEP + ASCT (Glass B et al, 2010) DSHNHL	Fase II, multicèntric, randomitzat	93	DLBCL Aged 18-60	77	65 vs 78	47 vs 73 (3y)	55 vs 79 (3y)
6 cycles vs 8 of CHOP14 +/- Rituximab (Pfreundschuh et al, 2008) RICOVER-60	Fase II, multicentre, randomitzat	1222	NHL agressius Edat 61-80	42	68 vs 66 vs 78 vs 72	47 vs 53 vs 66 vs 63 (3y)	68 vs 66 vs 78 vs 72 (3y)
DA-EPOCH-R (García-Suárez et al, 2006)	Fase II, una institució	33	Edat 21-76 (55)	100	84	68 (2y)	75 (2y)
DA-EPOCH-R (Wilson et al, 2008) NCI	Fase II, multicentre	72	DLBCL Edat 19-85 (46)	40	94	79 (5y)	73 (5y)
CyclOBEAP-R (Niitsu et al, 2010) ALTSG	Fase II, multicentre	101	DLBCL Edat 20-60	64	95	71* (5y)	85 (5y)

