

# Linfoma B de Alto Grado

## Impacto en la Práctica

Paolo F. Caimi







# Esquema

- ¿Cuáles son los linfomas de alto grado?
- Identificación en la práctica clínica
- Manejo en primera y segunda línea

# Esquema

- ¿Cuáles son los linfomas de alto grado?
- Identificación en la práctica clínica
- Manejo en primera y segunda línea

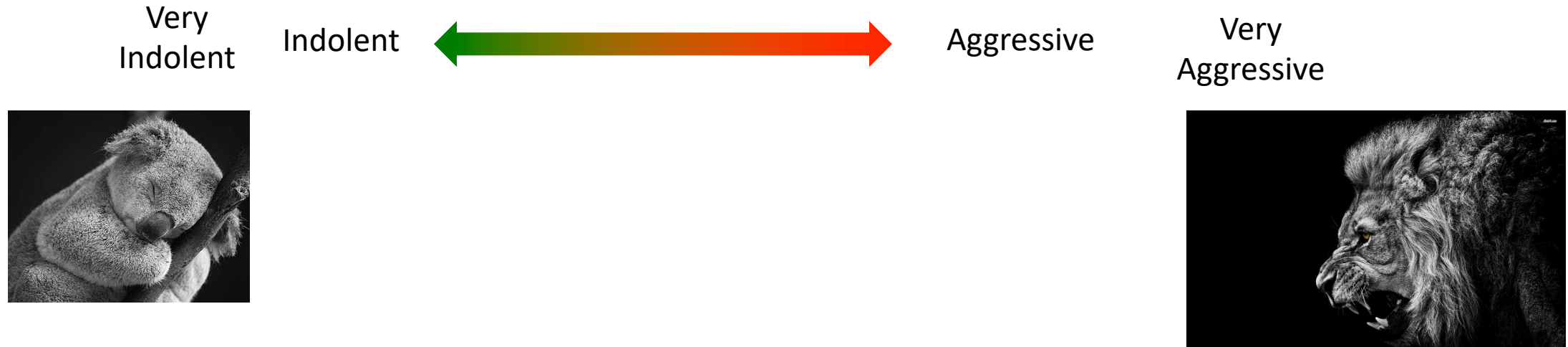
Perspectiva histórica

Son todos iguales?

≠ DLBCL?

# El espectro clínico de linfoma

# El espectro clínico de linfoma



# El espectro clínico de linfoma **agresivo**



Aggressive

Very  
Aggressive



# El espectro clínico de linfoma **agresivo**

DLBCL, NOS

Burkitt Lymphoma

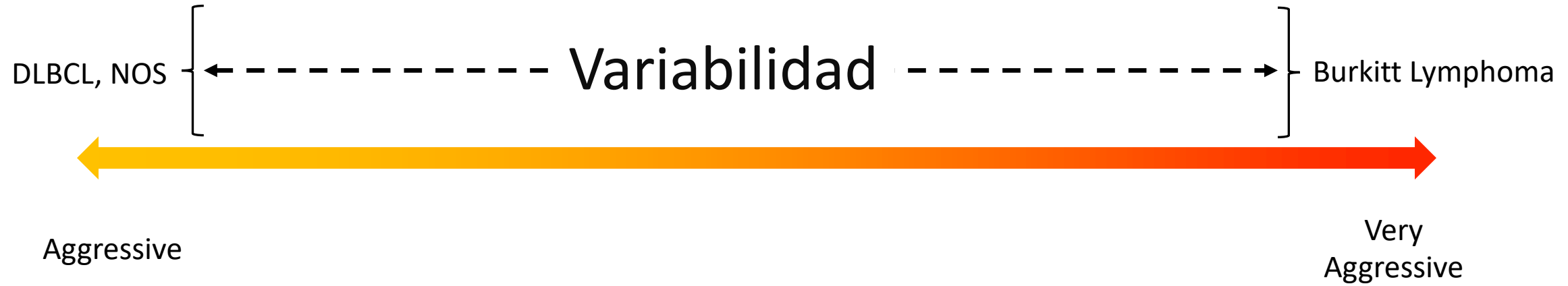


Aggressive

Very  
Aggressive



# El espectro clínico de linfoma **agresivo**



# El espectro clínico de linfoma **agresivo**



Aggressive



 Clasificación histológica

 Variabilidad biológica

 Riesgo clínico variable

Very Aggressive



# Clasificación histológica

## Linfomas agresivos

- Evolución histórica
- Categorías intermedias entre DLBCL y Burkitt
- Reclasificación de subgrupos del DLBCL

# Clasificación histológica

## El dilema histórico

- Clasificaciones “históricas”
  - Rappaport, Kiel, Lukes – Collins, Working Formulation
  - Basadas en la morfología
  - Alta variabilidad (inter- e intra- observador)
- Ausencia de consenso entre “grupos” de Europa y EEUU



“The Atlantic Divide”

# Clasificación histológica

**1991**

- Nuevo subtipo de linfoma (descrito inicialmente 1982)
  - Peor pronóstico que otros linfomas de células pequeñas
  - Translocación (11;14)
  - Sobre-expresión Cyclin D1,
  - Fenotipo específico (CD5+, FMC7+, CD10-)

# Clasificación histológica

**1991**

- Nuevo subtipo de linfoma (descrito inicialmente 1982)
  - Peor pronóstico que otros linfomas de células pequeñas
  - Translocación (11;14)
  - Sobre-expresión Cyclin D1,
  - Fenotipo específico (CD5+, FMC7+, CD10-)
- **Linfoma de células del manto (MCL)**

# Clasificación histológica

- 1991** Consenso: “Mantle cell lymphoma”
- 1992** Creación del *International Lymphoma Study Group (ILSG)*
- 1994** ILSG: Revised *European-American* classification (REAL)

# Clasificación histológica

**1991**

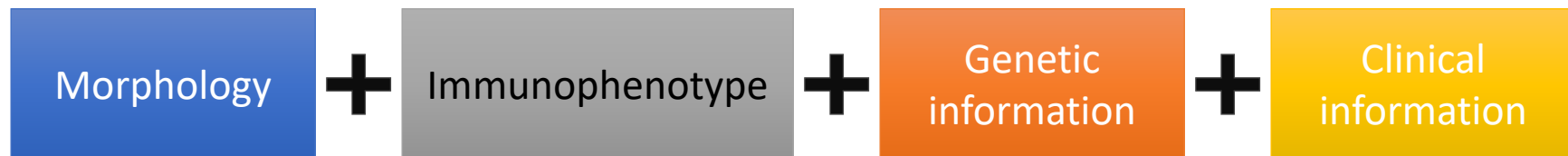
**Consenso: “Mantle cell lymphoma”**

**1992**

**Creación del *International Lymphoma Study Group (ILSG)***

**1994**

**ILSG: Revised *European-American* classification (REAL)**



Harris NL, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group  
Blood, 1994.

# Clasificación histológica

**1991**

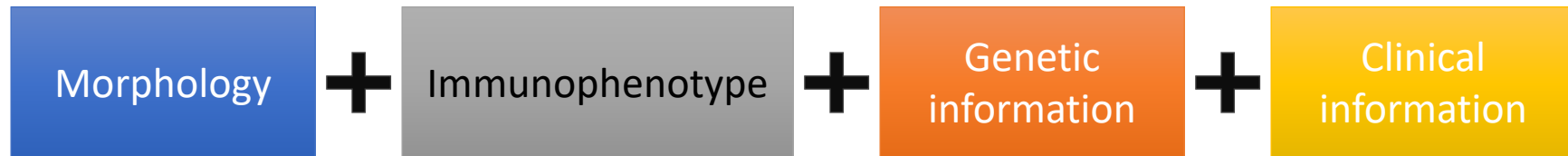
**Consenso: “Mantle cell lymphoma”**

**1992**

**Creación del *International Lymphoma Study Group (ILSG)***

**1994**

**ILSG: Revised *European-American* classification (REAL)**



- Altamente reproducible (>85%)
- Describe entidades separadas.
- Elimina el agrupamiento por grado histológico (low, intermediate, high)

Harris NL, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group  
Blood, 1994.

# Clasificación histológica

**1991**

**Consenso: “Mantle cell lymphoma”**

**1992**

**Creación del *International Lymphoma Study Group (ILSG)***

**1994**

**ILSG: Revised *European-American* classification (REAL)**

9. Diffuse Large B-cell lymphoma\*

Subtype: Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma

10. Burkitt's lymphoma

11. Provisional entity: High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like\*

Harris NL, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group  
Blood, 1994.

# Clasificación histológica

**2001**

**WHO classification**

***“Consolidación”***

Diffuse large B-cell lymphoma  
Burkitt lymphoma  
High grade B-cell lymphoma, Burkitt-like  
*(Provisional entity)*



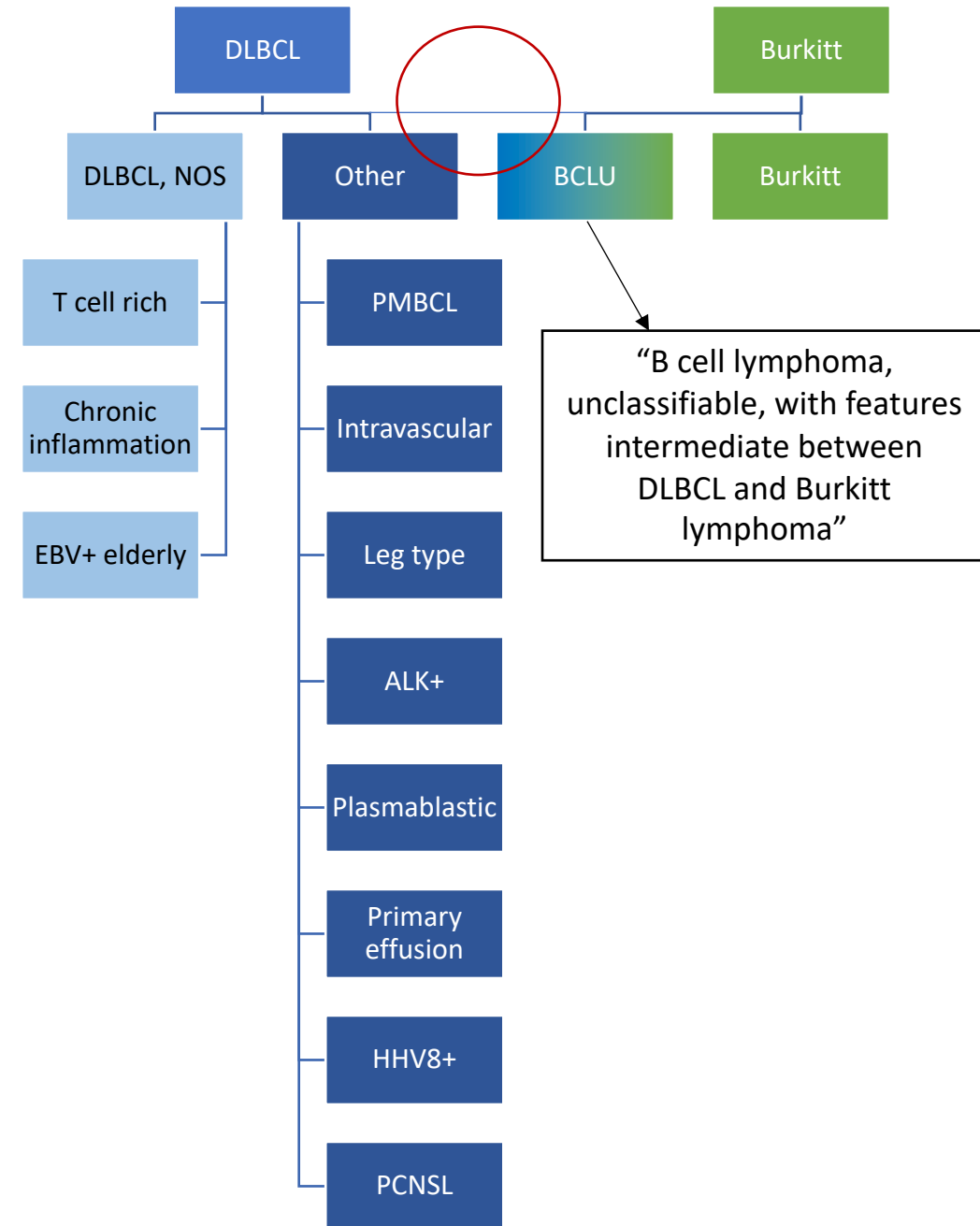
Diffuse large B-cell lymphoma  
Burkitt lymphoma (including  
Burkitt-like lymphoma)

# Clasificación histologica

2008

WHO classification

Atomización inicial



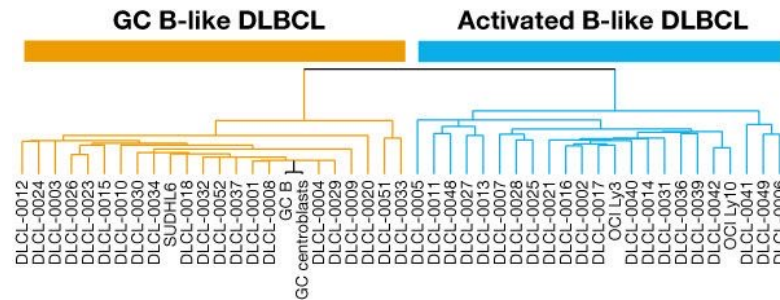
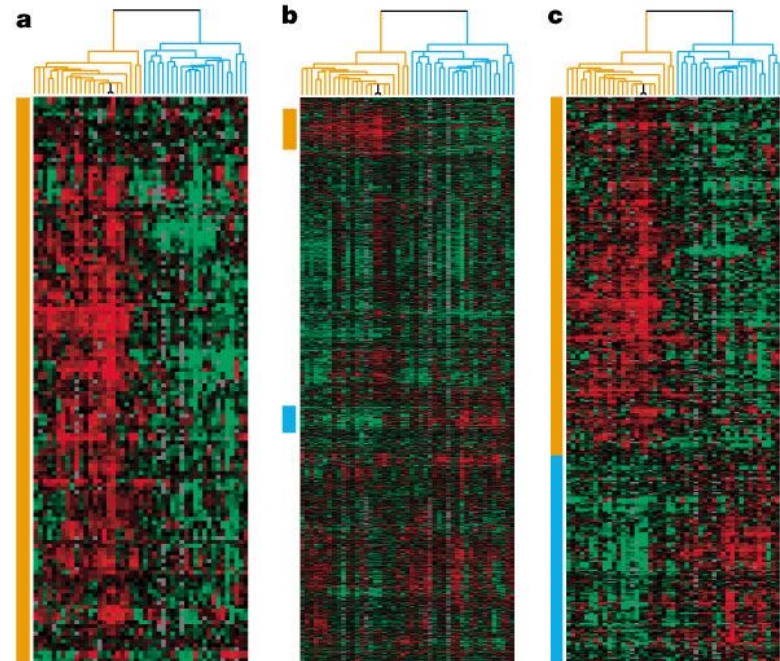
# Clasificación histológica

**2016**

**WHO classification**

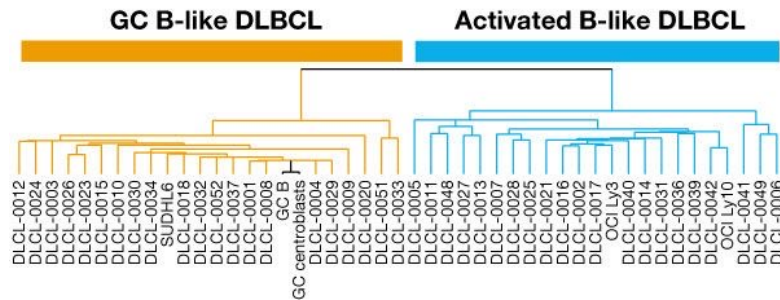
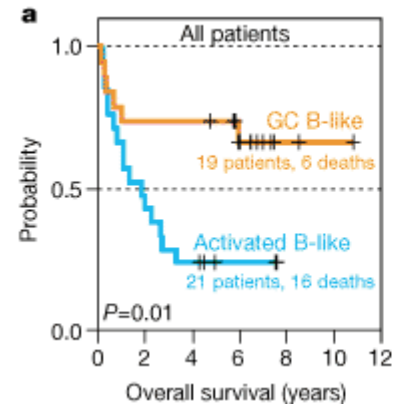
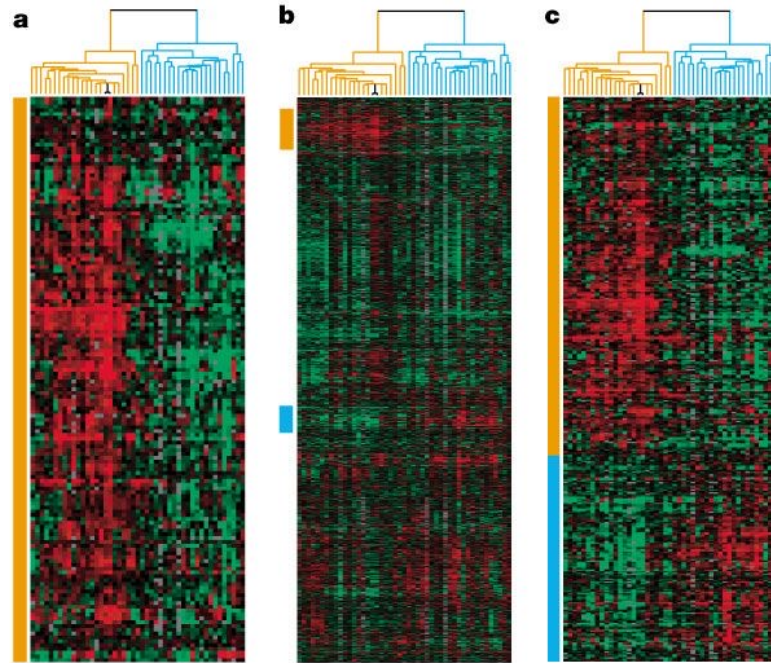
# Nueva información de la década del 2000

COO by B cell Differentiation



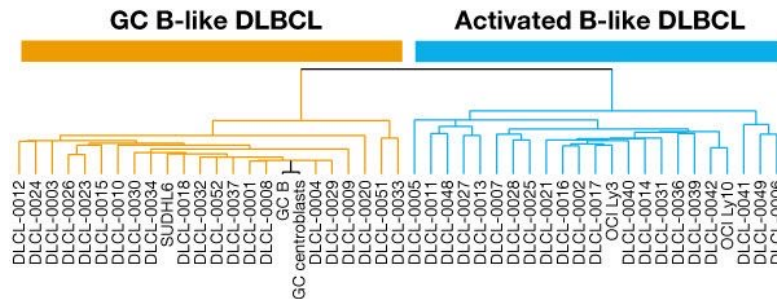
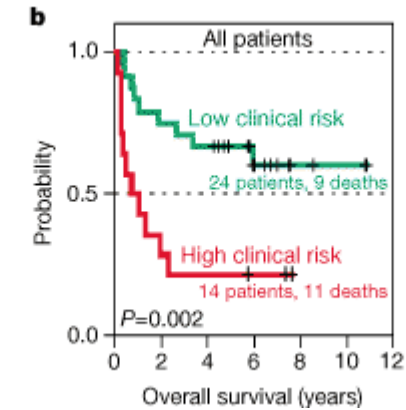
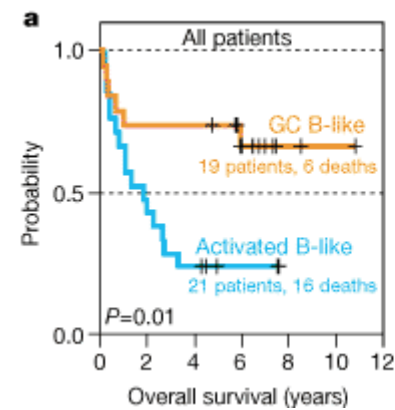
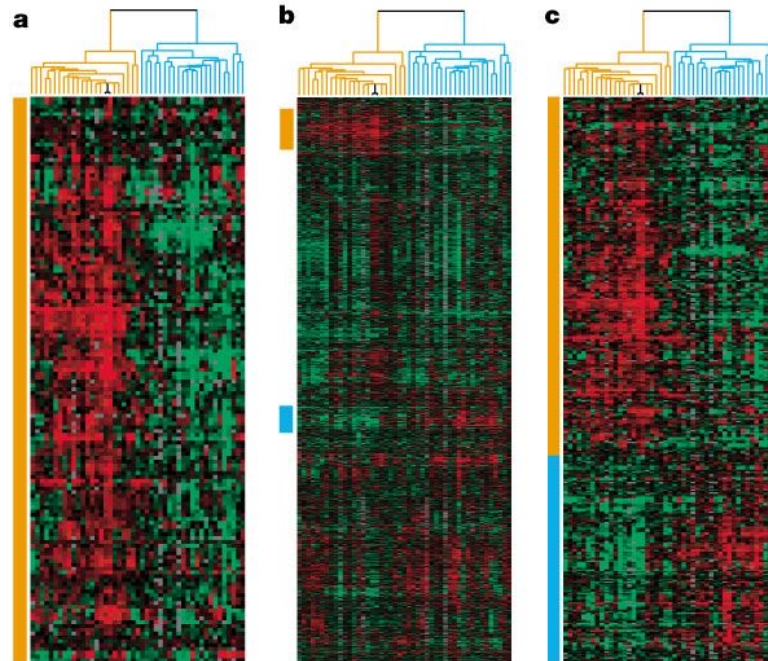
# Nueva informacion de la decada del 2000

COO by B cell Differentiation



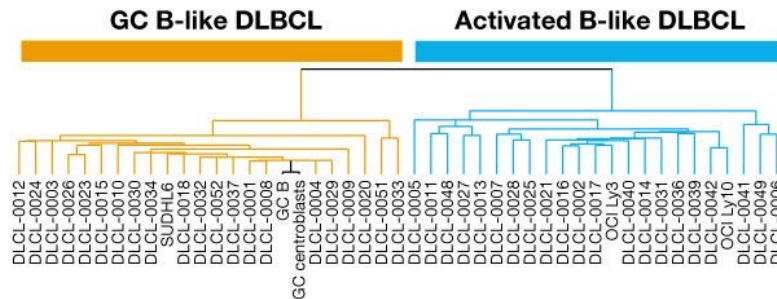
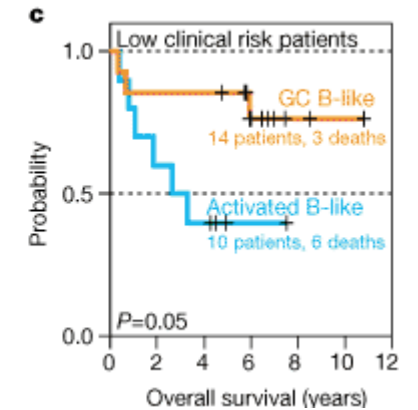
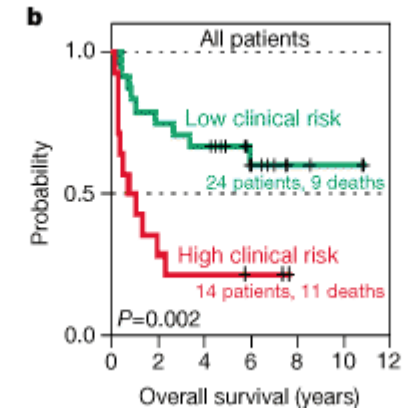
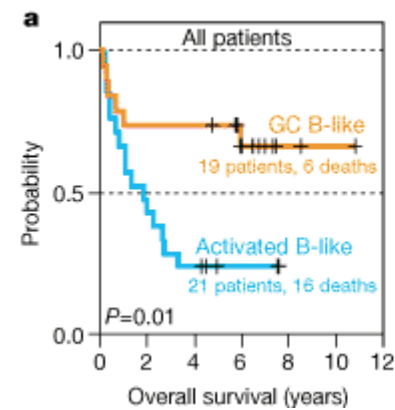
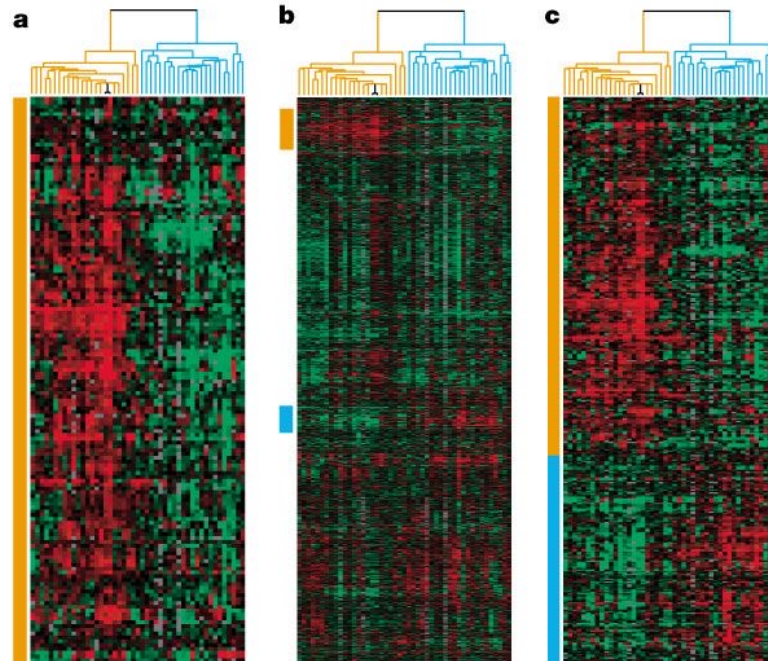
# Nueva informacion de la decada del 2000

## COO by B cell Differentiation



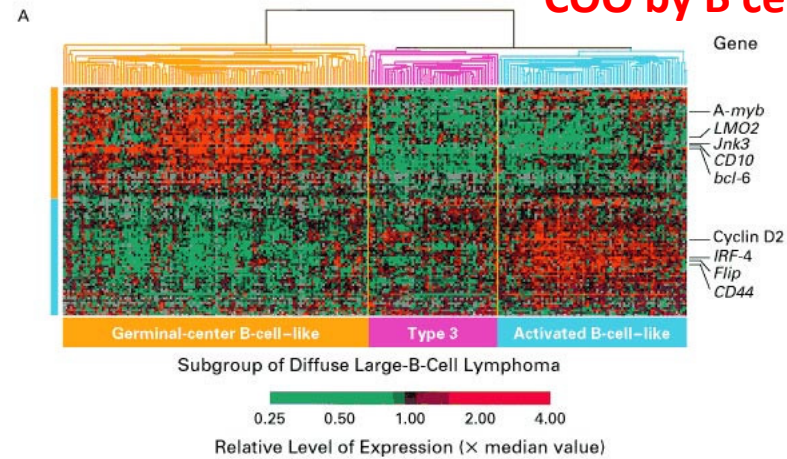
# Nueva informacion de la decada del 2000

## COO by B cell Differentiation



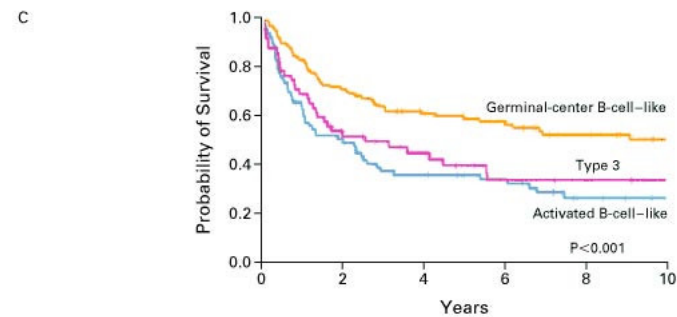
# Not all DLBCLs are created equal

## COO by B cell Differentiation



B

Oncogenic Abnormality	Germinal-center B-cell-like	Type 3	Activated B-cell-like
	no. of samples		
<i>c-rel</i> amplification	17	0	0
<i>bcl-2</i> t(14;18)	26	0	0



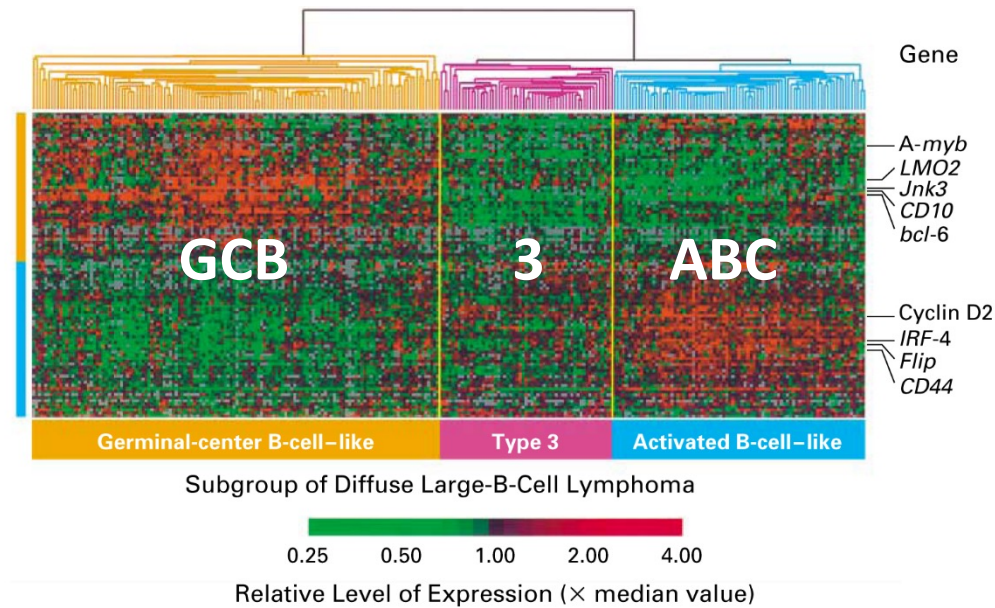
NO. AT RISK

	0	2	4	6	8	10
Germinal-center B-cell-like	115	81	60	46	32	19
Type 3	52	24	18	10	8	5
Activated B-cell-like	73	35	23	19	8	5

# Not all DLBCLs are created equal

## Gene Expression Profiling

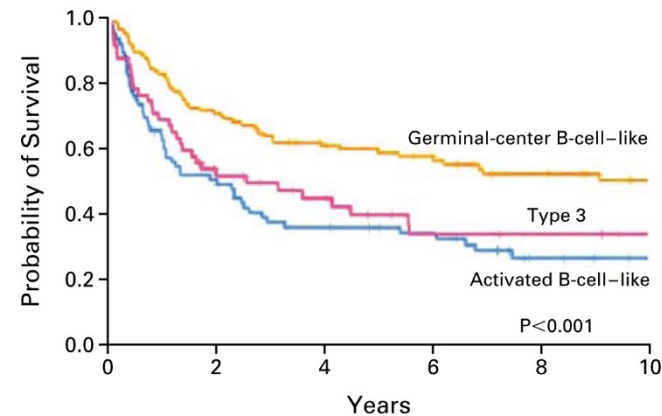
- Two major (+1) molecular subtypes



# Not all DLBCLs are created equal

## Gene Expression Profiling

- Two major (+1) molecular subtypes



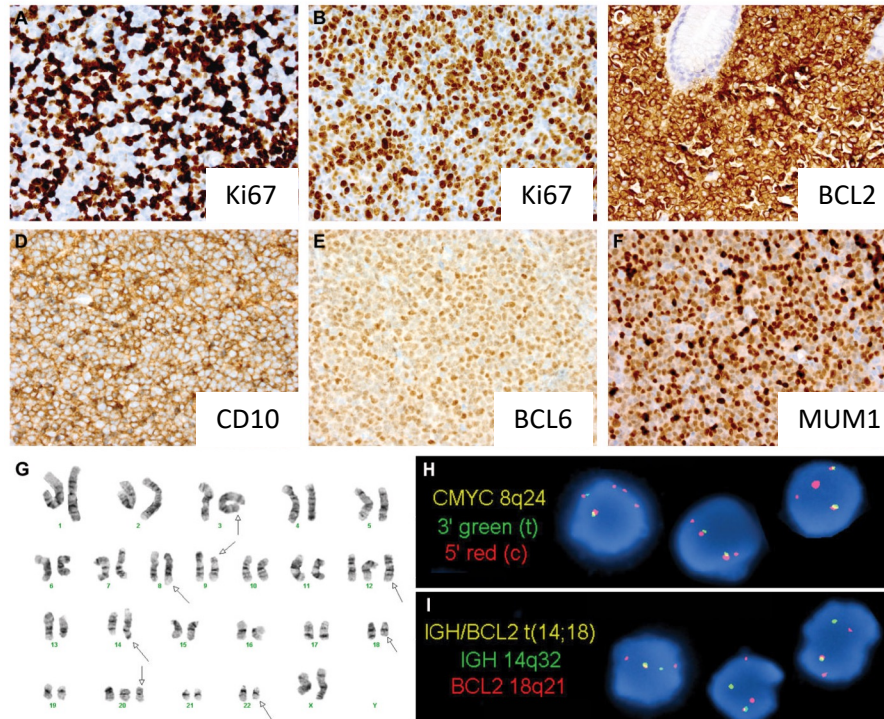
[ Anthracycline based chemotherapy ]

# No todos los linfomas de células grandes son iguales

Lesiones genéticas estructurales. **MYC/BCL2/BCL6**

- 2000-2010:
  - Translocaciones de *MYC* + *BCL2* se asocian a peor pronostico en DLBCL

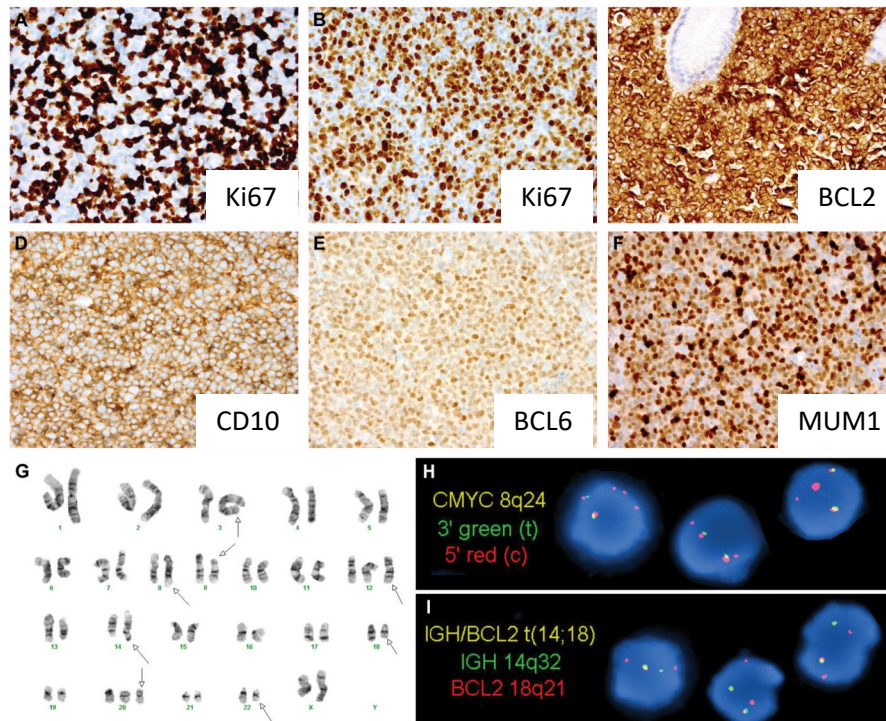
Snuderl M, et al. Am J Surg Pathol, 2010.  
Aukema SM, et al. Blood, 2011.  
Pillai RK, et al. Am J Surg Pathol, 2013.



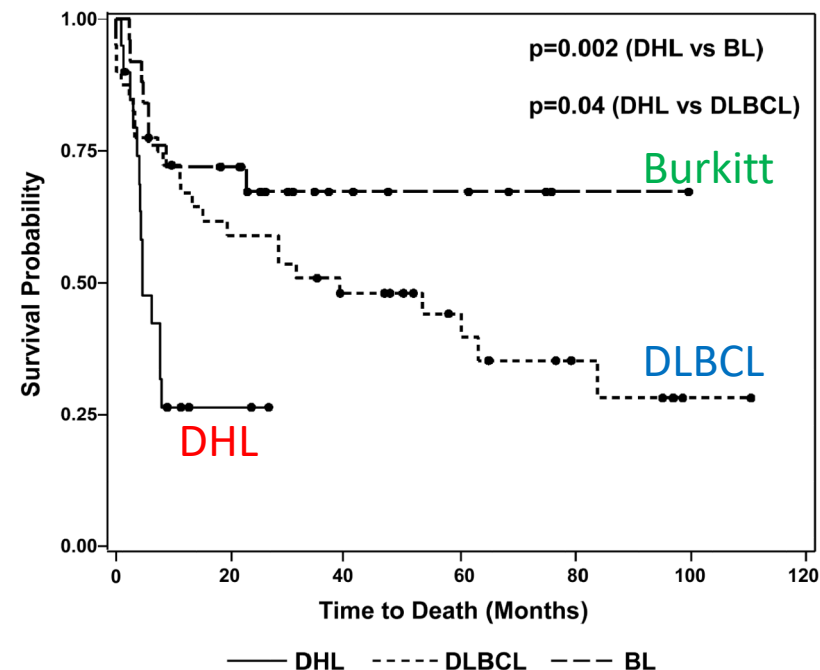
# No todos los linfomas de celulas grandes son iguales

Lesiones genéticas estructurales. **MYC/BCL2/BCL6**

- 2000-2010:
  - Translocaciones de *MYC* + *BCL2* se asocian a peor pronóstico en DLBCL



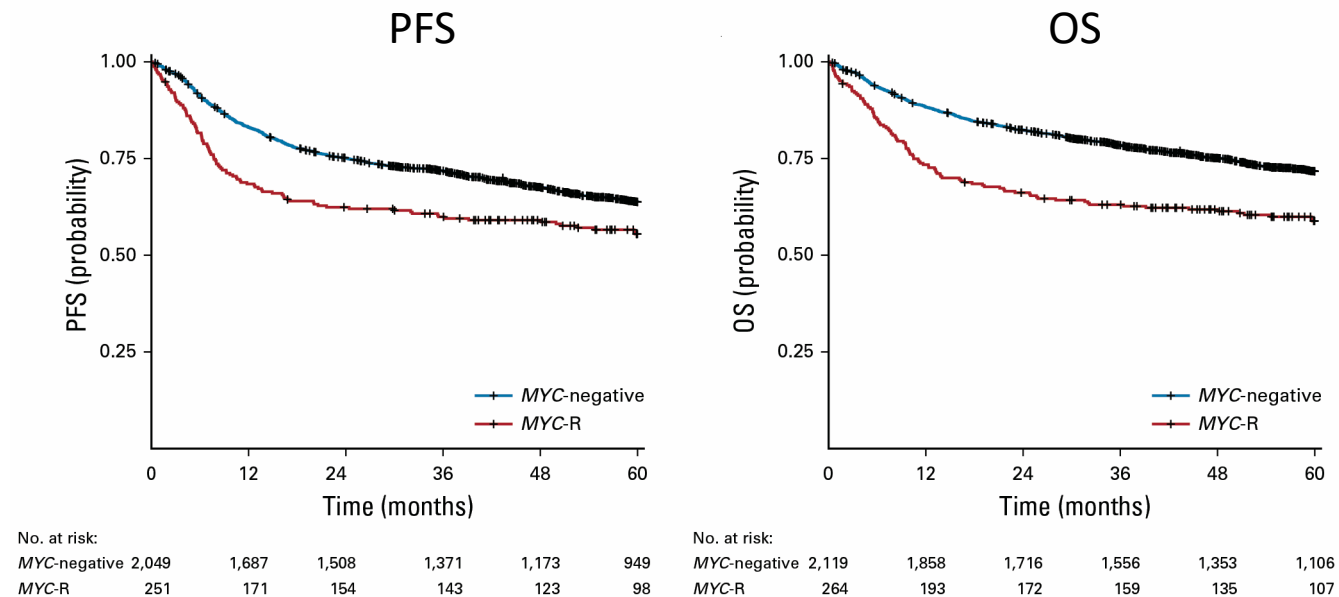
Snuderl M, et al. Am J Surg Pathol, 2010.  
Aukema SM, et al. Blood, 2011.  
Pillai RK, et al. Am J Surg Pathol, 2013.



# Alteraciones genéticas estructurales en DLBCL

- Consorcio de Lunenburg

- 5117 pacientes tratados con R-CHOP, 2383 con biopsia disponible
- MYC-R presente en 11% (264)
- Afecta sobrevida libre de progresión (PFS) y sobrevida total (OS) (24 meses)



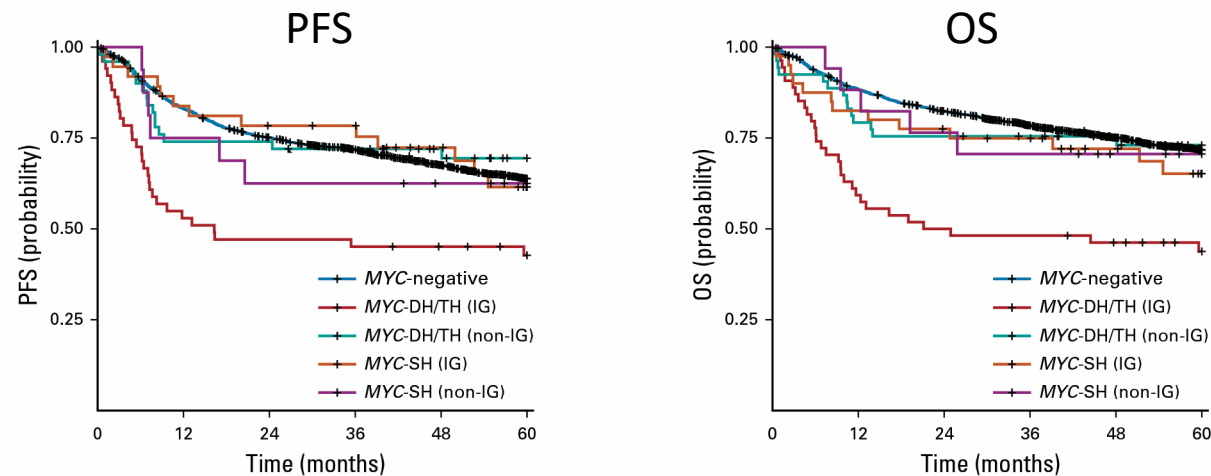
# Alteraciones genéticas estructurales en DLBCL

- Consorcio de Lunenburg

- Efecto en sobrevida libre de progresión y total ocurre solo cuando

- A) Translocaciones concurrentes que involucran a *BCL2* y/o *BCL6*

- B) La translocación de *MYC* involucra un gen de la inmunoglobulina (chr 2,14,22) - **Debatido**



No. at risk:							No. at risk:						
	0	12	24	36	48	60		0	12	24	36	48	60
MYC-negative	2,049	1,687	1,508	1,371	1,173	949	MYC-negative	2,119	1,858	1,716	1,556	1,353	1,106
MYC-DH/TH (IG)	51	27	24	23	21	18	MYC-DH/TH (IG)	54	32	27	26	23	18
MYC-DH/TH (non-IG)	50	37	37	34	28	21	MYC-DH/TH (non-IG)	53	42	40	38	31	23
MYC-SH (IG)	37	31	28	27	21	14	MYC-SH (IG)	40	33	30	28	22	16
MYC-SH (non-IG)	16	12	10	10	8	6	MYC-SH (non-IG)	17	15	13	12	9	7

Rosenwald A, et al. J Clin Oncol, 2017.

# Clasificación histológica

**2016**

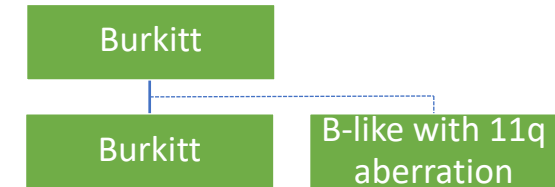
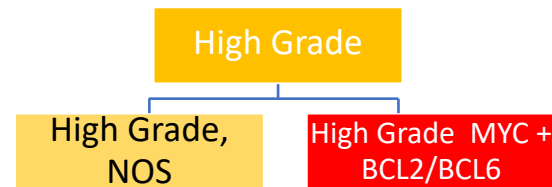
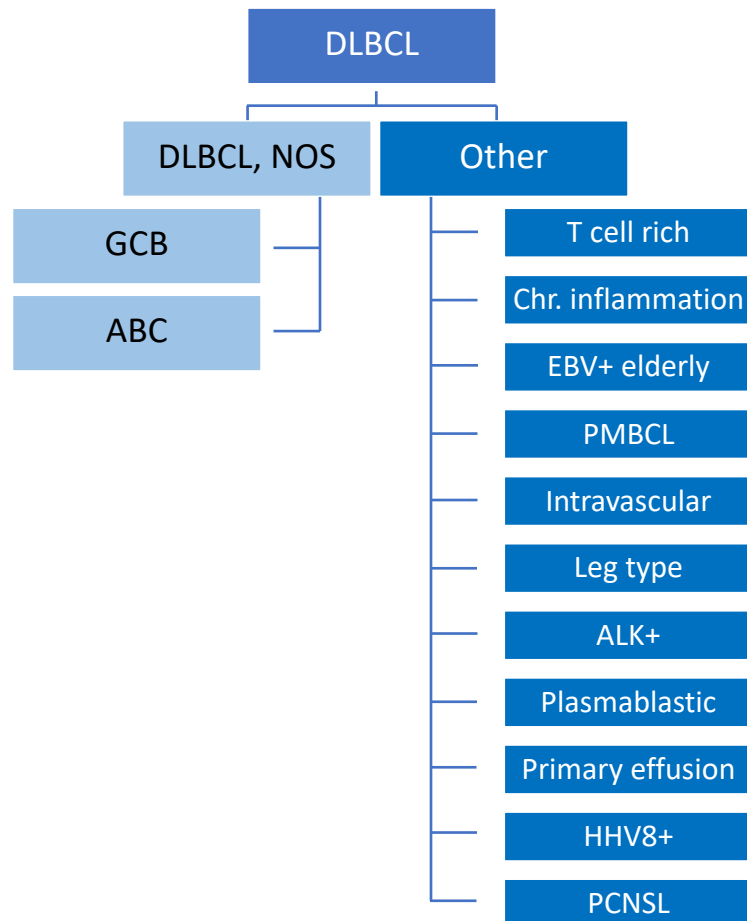
**WHO classification**

- Mayor atomización de diagnósticos
- Mayores cambios en los linfomas agresivos
- Incorpora
  - Célula de origen
  - Concepto de doble hit

# Clasificación histologica

2016

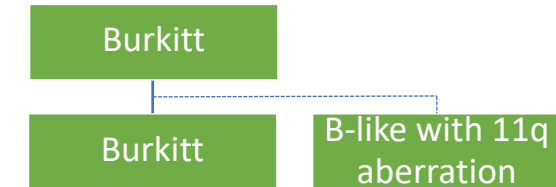
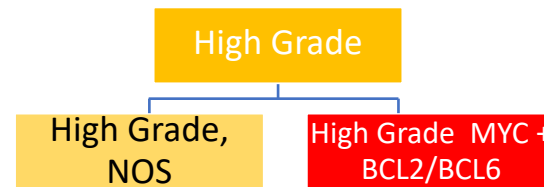
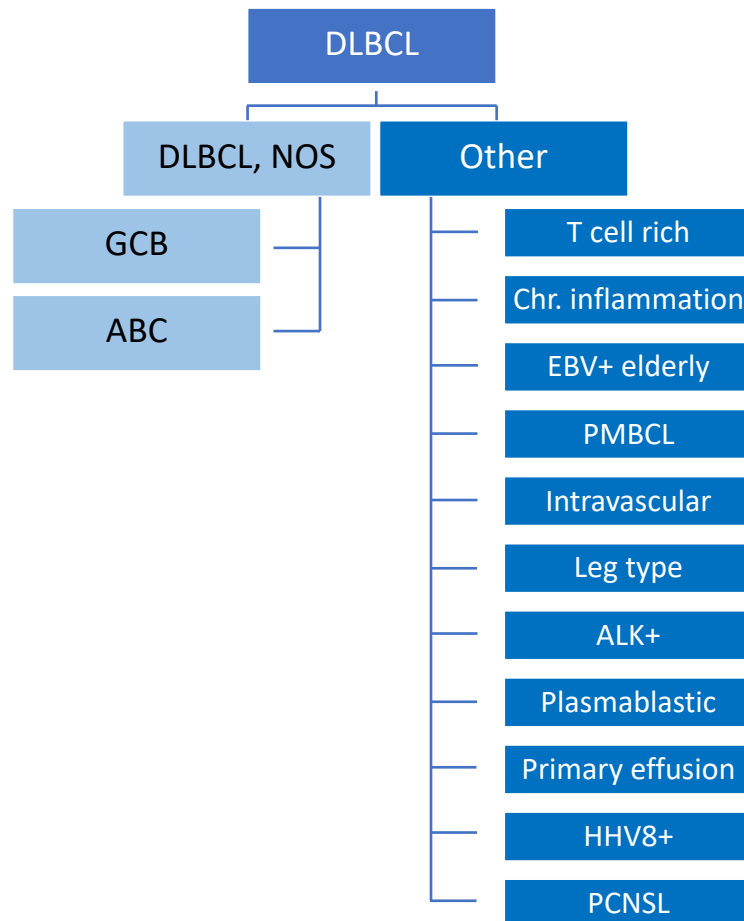
## WHO classification



# Clasificación histologica

2016

## WHO classification



Reaparece el concepto de “linfoma de alto grado”

Se introduce subclasificación molecular

- GCB/ABC
- Double/Triple hit

# Clasificación histológica actual

**2022**

**ICC & WHO (!)**

**Clasificaciones x grupos separados**

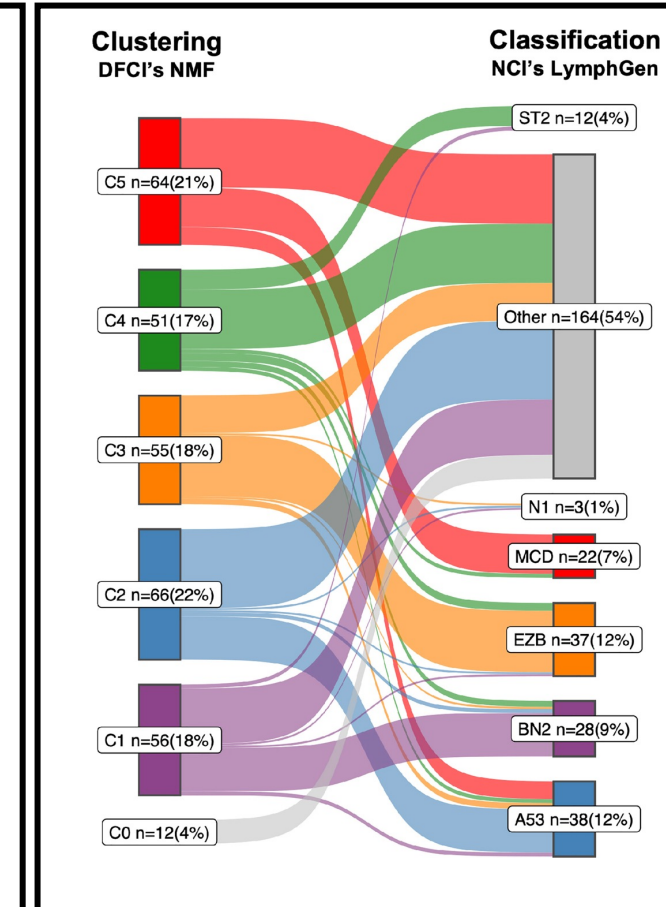
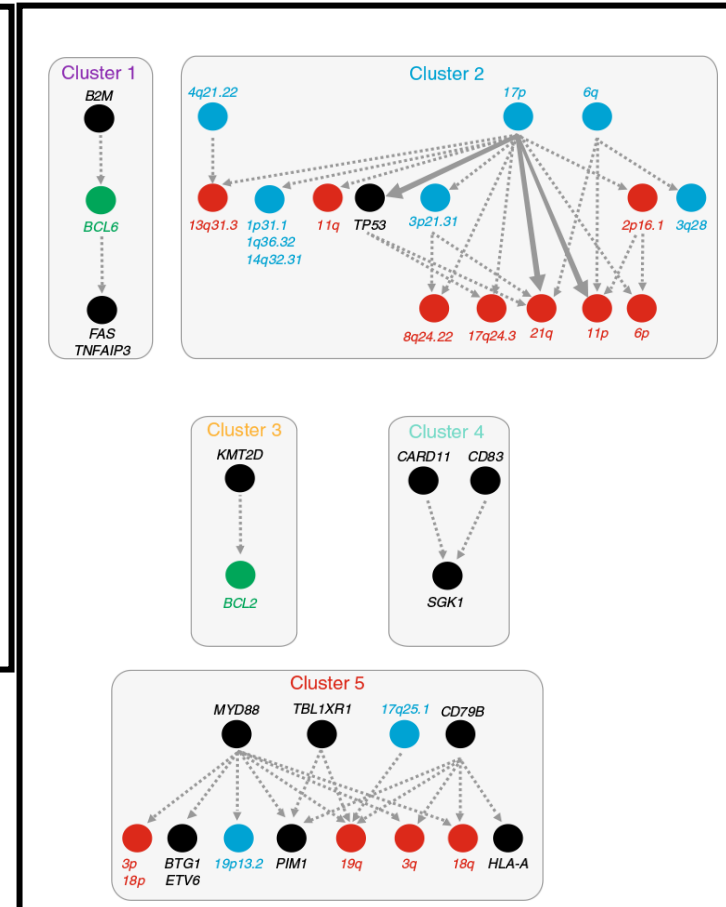
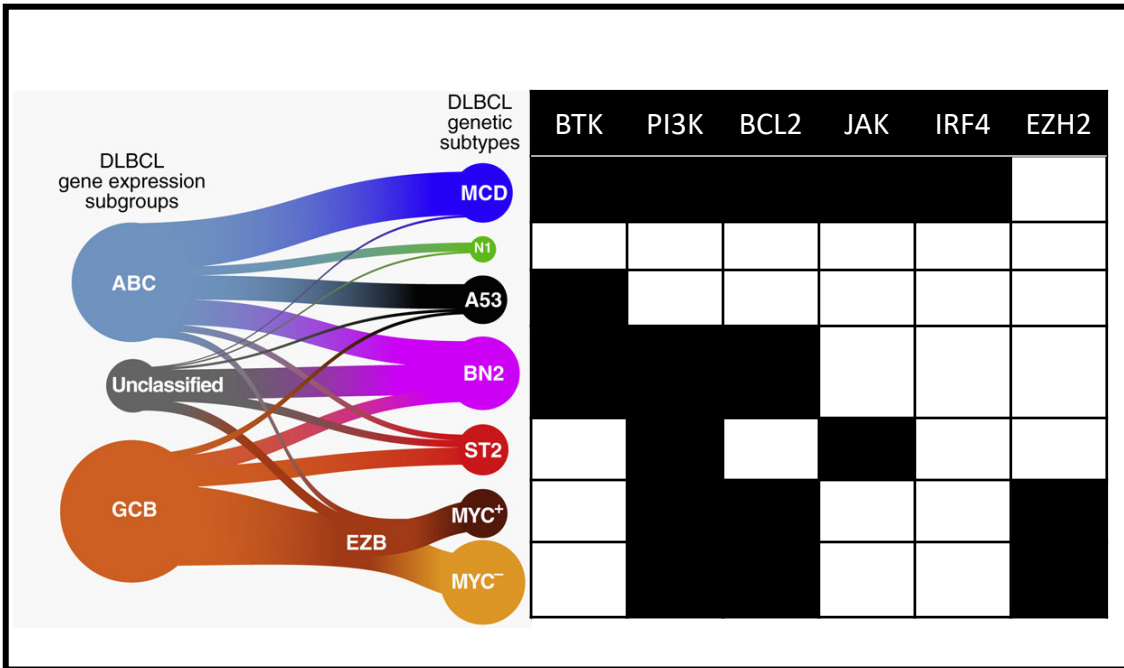
**DLBCL:**

**Ambas mantienen célula de origen en DLBCL, NOS**

**Nuevos subtipos clínicos**

# Informacion adicional antes de 2022

- Nuevas sub-clases genéticas en DLBCL



# Clasificación histológica actual. **Linfomas de alto grado**

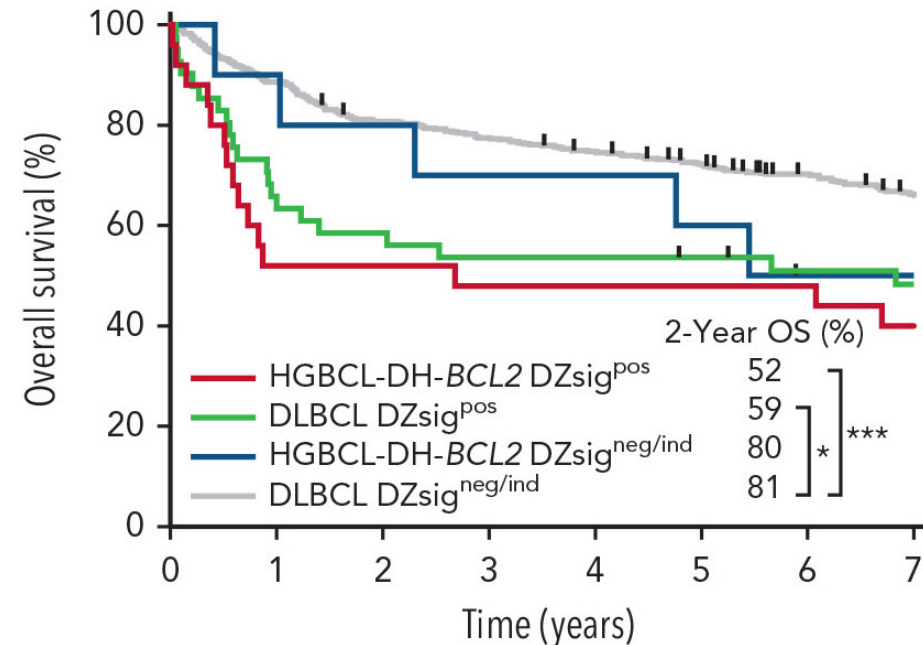
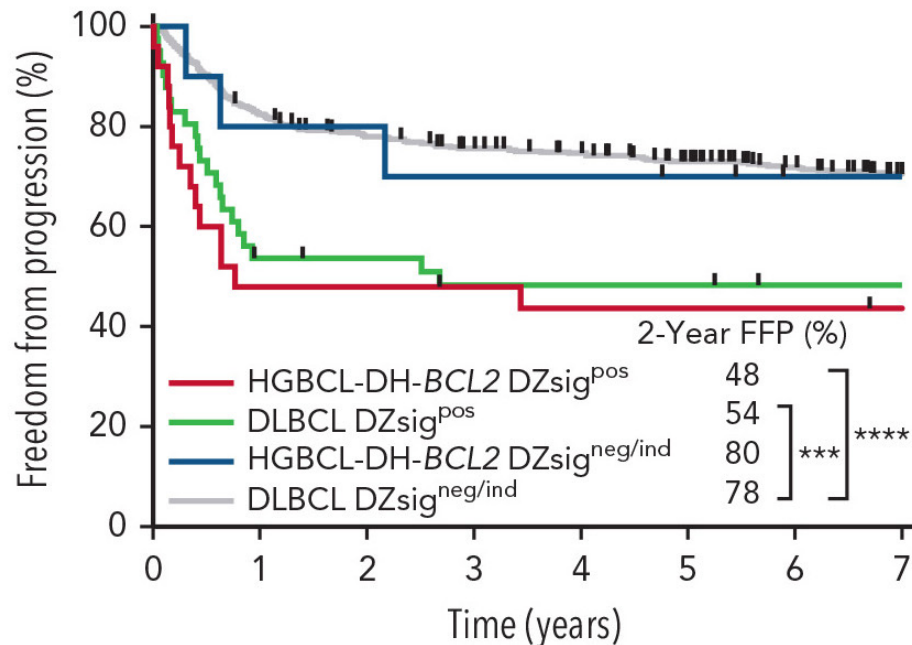
**2022**

## Nuevos cambios

	2016	WHO	ICC
High Grade	High grade lymphoma, NOS	High grade lymphoma, NOS	High grade lymphoma, NOS
	High grade lymphoma with <i>MYC</i> and/or <i>BCL2</i> or <i>BCL6</i> rearrangements	DLBCL or HGL with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> rearrangements	High grade lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> rearrangements
		If <i>MYC/BCL6</i> – DLBCL, NOS	High grade lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL6</i> rearrangements
Burkitt	Burkitt lymphoma	Burkitt lymphoma	Burkitt lymphoma
	Burkitt-like with 11q aberration	High grade lymphoma with 11q aberration	Large B cell lymphoma with 11q aberration (provisional)

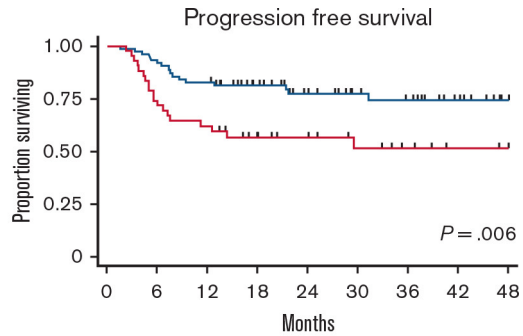
# Nuevos hallazgos

1. Linfoma de doble hit MYC/BCL6 tiene evidencia menos establecida
2. Patrón molecular de “doble hit” (Dark zone signature **DZsig**)



# Nuevos hallazgos

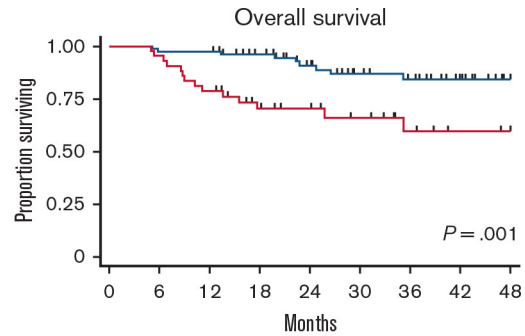
## 3. Mutaciones de p53 en linfomas agresivos



Number at risk

No TP53 mut	75	69	62	48	36	26	23	14	4
TP53 mut	42	31	26	19	13	9	6	3	2

— No TP53 mut — TP53 mut



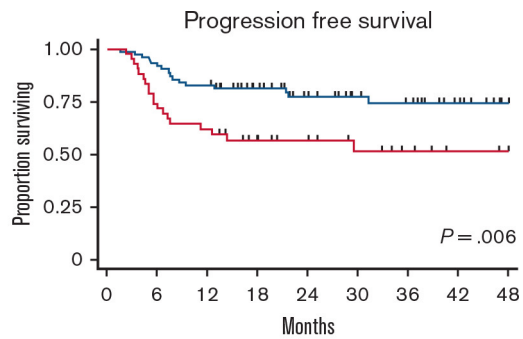
Number at risk

No TP53 mut	75	73	73	60	48	34	30	19	7
TP53 mut	42	40	33	24	18	14	9	5	4

— No TP53 mut — TP53 mut

# Nuevos hallazgos

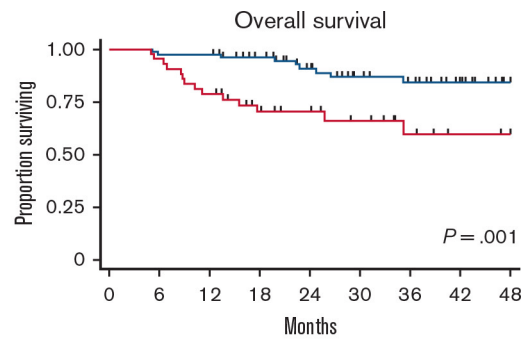
## 3. Mutaciones de p53 en linfomas agresivos



Number at risk

No TP53 mut	75	69	62	48	36	26	23	14	4
TP53 mut	42	31	26	19	13	9	6	3	2

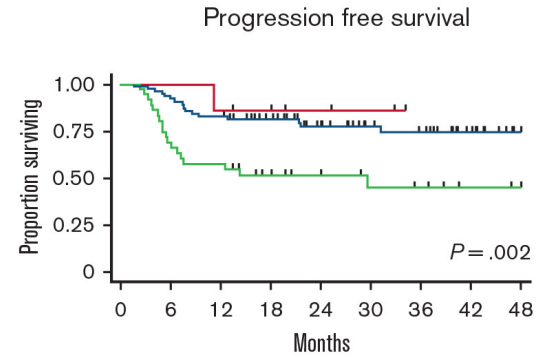
— No TP53 mut — TP53 mut



Number at risk

No TP53 mut	75	73	73	60	48	34	30	19	7
TP53 mut	42	40	33	24	18	14	9	5	4

— No TP53 mut — TP53 mut



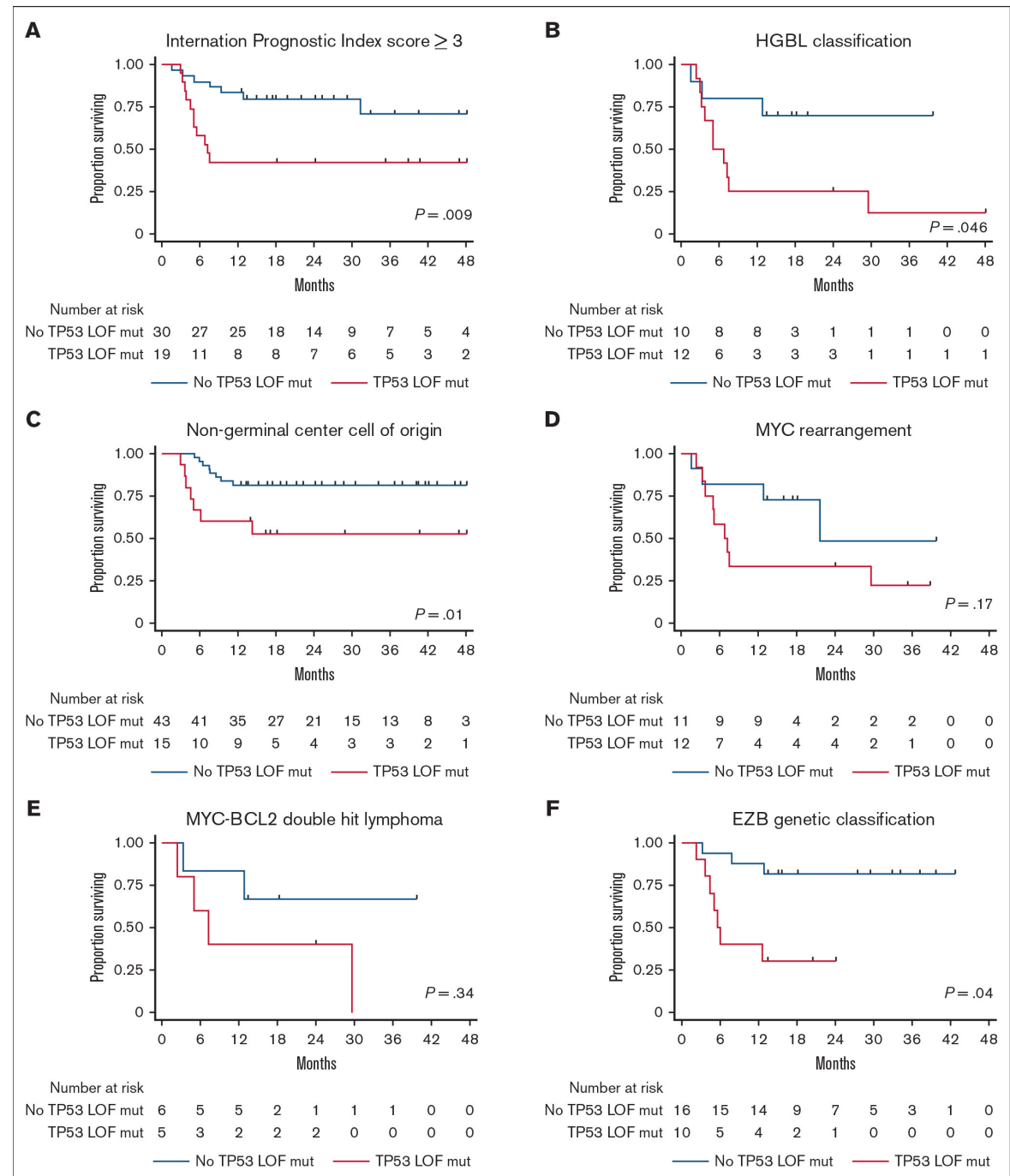
Number at risk

No TP53 mut	75	69	62	48	36	26	23	14	4
TP53 non-LOF mut	7	7	6	5	3	2	0	0	0
TP53 LOF mut	35	24	20	14	10	7	6	3	2

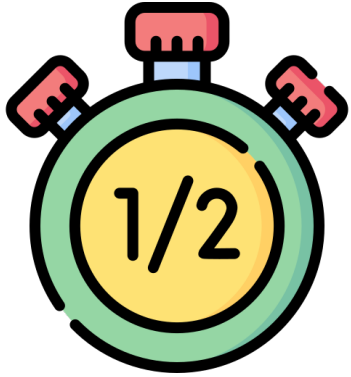
— No TP53 mut — TP53 non-LOF mut — TP53 LOF mut

# Nuevos hallazgos

## 3. Mutaciones de p53 con pérdida de función



# Medio tiempo



## Linfomas de alto grado

- Categoría intermedia entre DLBCL y Burkitt
  - Preocupación de larga data (patólogos y clínicos)
- Peor pronóstico
- Alteraciones moleculares que explican comportamiento  
(de algunos)
- Clasificación actual: 2 tipos
  - Linfoma de alto grado con doble hit
  - Linfoma de alto grado sin otras características

# Epidemiología

- Linfomas de doble hit representaban  $\approx$  5% DLBCL
  - 1-3% de todos los linfomas
- Linfomas de alto grado, NOS tienen incidencia menos conocida

# Características clínicas

- Mas agresivos
  - Presentación extranodal (30-40% >1 sitio)
  - Compromiso medula ósea
  - SNC
  - Elevación de la LDH, Ki-67 elevado
  - IPI elevado en más de la mitad
- Predominantemente origen de centros germinales
  - Todos los doble hit (MYC/BCL2)
  - 80% de los NOS

# Pronóstico

## Doble Hit

- Estudios iniciales 20% PFS a 2 años con RCHOP, luego 60%\*
- Mejor respuesta (70%) y SLP (60-70% a 2a) con regímenes mas intensos (DA-EPOCH-R, HyperCVAD-MA, Magrath)
- Alto grado, NOS
  - Grupo muy diverso (y clasificación reciente)
  - Series retrospectivas
    - PFS a 2 años: 23-69%
    - OS a 2 años: 30-77%

# Principios de evaluación

- Etapificación
  - PET/CT
  - Evaluación SNC (imagenes/punción lumbar) si hay síntomas o sospecha
  - Biopsia de médula en estadios tempranos o inmunodeficiencia
- VIH
- Función cardíaca (ecocardiograma)
- HBV/HCV

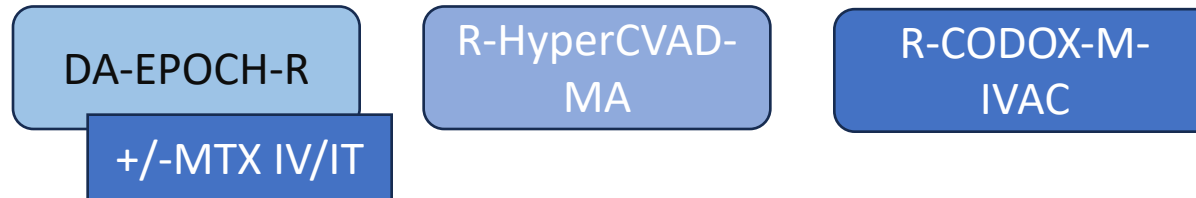
# Principios de tratamiento

## Intensificación

R-CHOP en general se considera insuficiente (\*hay excepciones)

No hay información respecto de PolaRCHP

Regimenes usados:



# Estudios retrospectivos y ensayos clínicos

Estudio	N	Patología	Study	MYC-R +	DHL/THL	Tratamiento	Resultados
Multinacional	2383	DLBCL/HGBL	Retrospective	11%	5.8%	RCHOP	Worse PFS/OS
USA	104	DLBCL/HGBL	Retrospective	100%	39%	RCHOP (42%) Intense (58%)	ORR 93% vs 88% CRR 82% vs. 85% 2-y PFS 78% v 86%
ECOG (USA)	53	MYC-R + HGBCL	Phase 2, single arm	100%	56%	DA-EPOCH-R	4-y EFS 71% 4-y OS 77%
HOVON (NL, FR)	82	MYC-R+	Phase 2, single arm	100%	73%	R <sup>2</sup> CHOP	2-y EFS 63% 4-y OS 73%
Nordic	139	DLBCL with high IPI	Phase 2, single arm	NA	12%	DD-RCHO(E)P/MTX- ARA	5-y EFS 74% 5-y OS 83%
UK-NCRI	111	DLBCL IPI 3-5 (12% HGBL)	Phase 2, single arm	NA	12%	R-CODOX-M-IVAC	2-y PFS 68% 2-y-OS 76%
FRANCE	160	HGBL	Retrospective	100%	100%	RCHOP and Others	RCHOP 4-y PFS 28% Intense 4-y PFS 52%

# Otros intentos de intensificación

- Venetoclax + DA-EPOCH-R
  - Estudio randomizado fue cerrado temprano por exceso de toxicidad
  - ORR: 73% | CR: 67% | 15-m PFS: 65%
- Consolidación con trasplante autólogo?
  - Solo estudiado en series retrospectivas
  - Porcentaje pequeño de pacientes (combinado con ASCT 2a línea)
  - No hay beneficio demostrado  
(quimio-sensibilidad es probablemente más importante)

# Conclusiones. **Linfoma de alto grado**

- Incluye mas de un tipo de patología y mecanismo de oncogénesis
  - Doble hit
  - NOS
- Tienen peor pronóstico que DLBCL y Burkitt
- Debe sospecharse riesgo de extensión al SNC
- El tratamiento es intensificado
  - RCHOP suele no ser suficiente
  - Evidencia solo de estudios no - randomizados

# Que aspectos no cubrimos hoy

- Salvataje
- Rol de CAR T
- Nuevas terapias

