

Supervivencia en pacientes con linfoma B difuso de células grandes de alto riesgo tratados con da EPOCHR comparada con aquellos tratados con RCHOP.

Survival in patients with high risk diffuse large B cell lymphoma treated with da EPOCH R compared with those treated with RCHOP.

Camargo Molano C¹; Sánchez V¹; Tejada R¹; Combariza J².

¹ Universidad Nacional de Colombia
² Clínica Universitaria Colombia

carcamargom@gmail.com

Fecha recepción: 2/11/2020
Fecha aprobación: 22/12/2020



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 nº 3: 10-18
Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: linfoma de células B, sobrevida, RCHOP, EPOCHR, régimen infusional.

Keywords: B cell lymphoma, survival, RCHOP, EPOCHR, infusional regimen.

Resumen

Introducción: el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el linfoma más frecuente a nivel mundial. Esta entidad tiene especial importancia en América latina debido a la alta prevalencia en los países de la región^(1,2). En los pacientes de alto riesgo los resultados del tratamiento han sido desalentadores.

Objetivo: determinar la supervivencia libre de progresión en los pacientes con LBDCG de alto riesgo por IPI (Índice Pronóstico Internacional) atendidos en la Clínica Universitaria Colombia que recibieron da EPOCHR o R-CHOP como terapia de primera línea.

Materiales y métodos: se realizó un estudio analítico de tipo cohorte retrospectiva. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de LBDCG de riesgo intermedio-alto y alto quienes recibieron quimioterapia con RCHOP o da EPOCH R. Como principal desenlace se evaluó supervivencia libre de progresión. Los datos fueron evaluados utilizando curvas de Kaplan Meier y comparados por medio de log Rank, se realizó un análisis multivariado por regresión de Cox.

Resultados: la mediana de supervivencia libre de progresión del grupo de RCHOP fue de 61,7 meses (IC 95% 15,2 - NA), para el grupo que recibió da

EPOCHR no fue alcanzada al final del seguimiento. La probabilidad de supervivencia libre de progresión a 2 años fue de 66% (IC 95% 44,4% a 98,2%) y 63% (IC 95% 50,6% a 78,4%) para EPOCHR y RCHOP respectivamente ($p=0,7$).

Conclusión: no se encontraron diferencias en términos de supervivencia libre de progresión entre los dos tratamientos.

Abstract

Introduction: diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common lymphoma worldwide. This disease is especially important in Latin America due to the high prevalence in the region^(1,2). In patients with high risk, treatment results have been disappointing.

Objective: to evaluate progression-free survival in patients with high-risk DLBCL by IPI (International Prognostic Index) treated at the Clínica Universitaria Colombia between the years 2012 - 2019 who received EPOCHR or R-CHOP as first line therapy.

Materials and methods: a retrospective cohort-type analytical study was conducted. Patients with diagnosis of high-risk DLBCL who received chemotherapy with RCHOP or EPOCH R were selected. Progression-free survival was assessed as the main outcome. The data were evaluated by means of Kaplan Meier curves and compared by means of log Rank test, a multivariate analysis was carried out through a Cox model.

Results: the median progression-free survival in the RCHOP group was 61.7 months (95% CI 15.2 - NA), while in the group that received the EPOCH R it had not been reached at the time of follow-up. The probability of progression-free survival at 2 years was 66% (95% CI 44.4% to 98.2%) and 63% (95% CI 50.6% to 78.4%) for EPOCHR and RCHOP, respectively ($p = 0.7$), no differences in overall survival were found.

Conclusion: no differences were found in terms of progression-free survival between the two treatments.

Introducción

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el más frecuente de los linfomas no Hodgkin. En Sudamérica corresponde al 42.5% de todos los linfomas, comparado con 25% en los países desarrollados^(3,4). En Colombia se reportó en una muestra de

más de 800 pacientes que el LBDCG correspondía al 35% del total de los linfomas y al 40% de los linfomas no Hodgkin⁽⁵⁾, lo cual resulta muy cercano a lo encontrado en otros registros de Sud y Centroamérica⁽¹⁾.

Actualmente, el tratamiento estándar en primera línea para LBDCG es el esquema de quimioterapia RCHOP, luego del beneficio en supervivencia que mostró la adición de rituximab a la quimioterapia tanto en personas jóvenes como en mayores de 60 años^(6,7).

De acuerdo a la escala del Índice Pronóstico Internacional (IPI), la supervivencia libre de evento a 3 años es superior a 81% en los pacientes con puntaje de cero y cercano a 50% para aquellos con valores entre cuatro y cinco⁽⁸⁾. Se ha propuesto el uso de esquemas más intensivos buscando mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia. Específicamente en el escenario de alto riesgo y en linfomas con alta capacidad replicativa, se espera que la exposición prolongada a agentes citotóxicos produzca mayor genotoxicidad.

En estudios no comparativos fase II y estudios observacionales se evidenció que el esquema de dosis ajustadas (da) EPOCHR genera altas tasas de respuesta, supervivencia global y libre de progresión superiores a 80% medida a cinco años⁽⁹⁻¹¹⁾. Adicionalmente se ha encontrado que en los pacientes con tumores que presentan firmas moleculares asociadas con mal pronóstico, como los linfomas en dos etapas (*double hit*), el uso de terapias más intensivas que RCHOP trae beneficios en términos de respuesta completa y en supervivencia libre de progresión⁽¹²⁻¹⁴⁾.

El único ensayo aleatorizado fase III en terapia de primera línea que busca diferencias entre terapias infusionales y el tratamiento estándar en LBDCG que se encuentra disponible, aleatorizó a los pacientes a recibir RCHOP o da EPOCHR. Plantearon como desenlace principal la supervivencia libre de progresión, no encontraron diferencia en ésta (HR 0.93 IC 95% 0.68 - 1.27), pero en el análisis por subgrupos encontraron que los pacientes con IPI de 3 o más presentaban un beneficio en SLP al recibir la terapia da EPOCHR, con un HR de 0.63 y una $p=0.04$ ⁽¹⁵⁾.

Ante esta situación y en busca de una terapia diferenciada para los pacientes de alto riesgo clínico, se planteó realizar un estudio cuyo objetivo principal

es evaluar la supervivencia libre de progresión a dos años de pacientes con diagnóstico *de novo* de LBDCG con puntaje IPI de alto riesgo (3, 4 o 5) que recibieron tratamiento con esquema de quimioterapia da EPOCHR o RCHOP.

Materiales y métodos

Pacientes

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva, cuyo objetivo principal es evaluar la supervivencia libre de progresión a 2 años comparando dos grupos de pacientes con diagnóstico de LBDCG, sin tratamiento previo y con valores de IPI en 3, 4 o 5, que recibieron manejo con quimioterapia RCHOP o dosis ajustadas de EPOCHR. Corresponde aclarar que la selección del esquema de quimioterapia a recibir en primera línea fue determinado por el médico tratante, en base a los lineamientos internacionales y al estado de arte que ha venido transformándose en el tiempo, teniendo en cuenta características del paciente como la edad y el estado funcional, y particularidades de la biología del tumor como la ki-67 y la célula de origen. El método de selección de la muestra fue no probabilístico. Se evaluaron todos los pacientes ingresados con diagnóstico de LBDCG, entre enero del 2012 y enero del 2020. Los datos se obtuvieron a través del registro institucional del grupo de hematología de la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por inmunohistoquímica de LBDCG, con IPI reportado en la historia clínica de 3 o más, y que recibieron en primera línea quimioterapia da EPOCH R o RCHOP y que además tuvieran un seguimiento por lo menos hasta la evaluación de la respuesta al final del tratamiento. Se excluyeron quienes tenían infección por VIH, otra malignidad activa o con linfoma primario del sistema nervioso central.

El desenlace primario fue la supervivencia libre de progresión, medida como el tiempo en meses transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha en que se presentó progresión o muerte. De esta manera si en el último contacto con el paciente, éste no había presentado el desenlace de progresión, la medición se censuró, obteniendo ese tiempo de seguimiento.

La supervivencia global fue medida como tiempo

en meses desde el diagnóstico hasta muerte por cualquier causa. Las tasas de respuesta fueron evaluadas de acuerdo a los criterios de respuesta de Lugano^(16,17).

Análisis estadístico.

Para la parte inicial del análisis se realizó una descripción de las variables de acuerdo con el grupo de tratamiento, en el cual las variables numéricas tuvieron como medida de resumen media o mediana acompañada de su medida de dispersión, desviación estándar o rango intercuartílico respectivamente.

Las variables cualitativas se clasificaron como frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis bivariado comparando las características basales de cada grupo, en el que se utilizaron para las variables cualitativas la prueba de Chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher según la necesidad, y para las cuantitativas la comparación se realizó mediante t de Student.

Para la evaluación de supervivencia se utilizó el método no paramétrico de Kaplan-Meier y la comparación de las curvas mediante el log Rank Test. Posteriormente se realizó un análisis multivariado para determinar factores de riesgo para mortalidad y supervivencia libre de progresión. Para este efecto se usó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron en el análisis multivariado las variables conocidas de riesgo, a saber: radioterapia, edad mayor de 60 años, IPI intermedio alto versus alto y compromiso de dos o más sitios extra-nodales, tal como fue planeado desde el principio del estudio. El supuesto de riesgos proporcionales fue evaluado visualmente en las curvas y por medio de la prueba de Schonfield.

Todos los reportes incluyen resultados de intervalos de confianza del 95%. Se consideró una significancia estadística del 95%.

Para todo el análisis se utilizó el programa estadístico STATA 14.

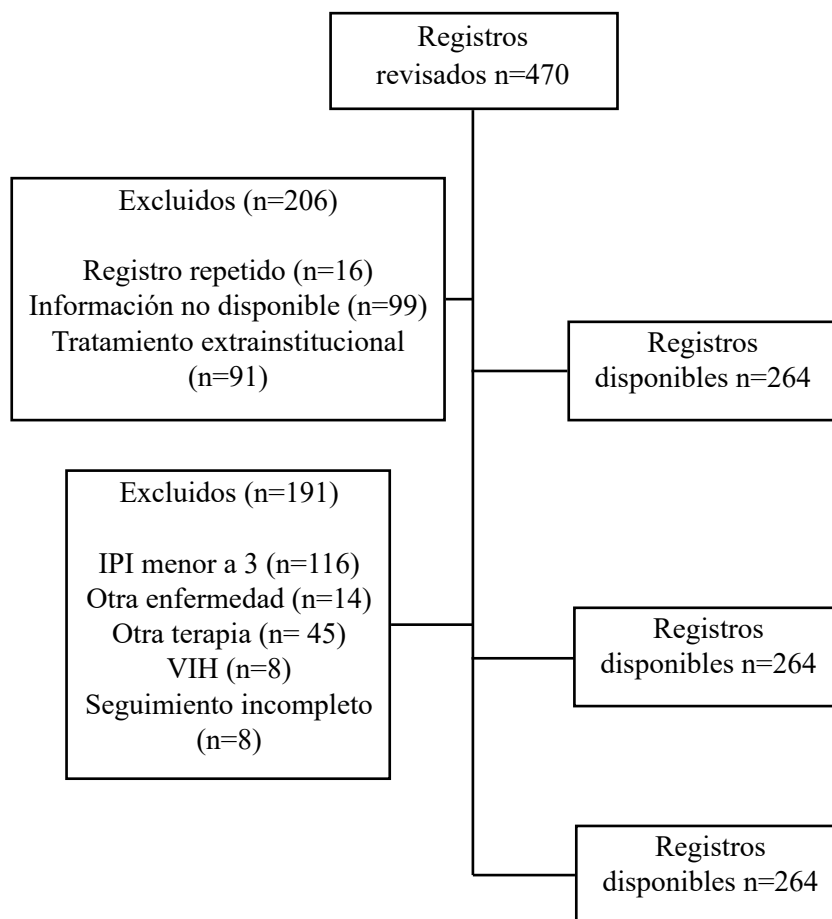
Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado para su realización por el Comité de Ética Institucional de la Universidad Nacional de Colombia.

Resultados

La base de datos inicial incluyó 470 pacientes con diagnóstico de LBDCG realizado entre enero de

Figura 1. Diagrama de selección.



2012 y enero de 2020, de los cuales no fueron incluidos 14 pacientes (2.9%) por tener un diagnóstico diferente. Tampoco se incluyeron 45 pacientes (9.5%) que fueron tratados en primera línea con un protocolo de quimioterapia diferente a los evaluados en esta investigación (Figura 1). Luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión se analizaron 73 pacientes, de los cuales 55 recibieron en primera línea RCHOP.

La mediana de seguimiento fue de 20.1 meses para toda la cohorte, de 15.8 y 22.1 meses para EPOCHR y RCHOP, respectivamente. De los individuos analizados, el 61% fueron hombres, la edad promedio fue de 56 años (DE 14,88), la mediana de edad para el grupo de RCHOP 63 años y de 43 años para EPOCHR. El 72% de los pacientes tuvo IPI 3, los porcentajes para IPI 4 y 5 fueron de 23% y 4%, respectivamente.

Las características basales de ambos grupos se muestran en la tabla 1. No se encuentran diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. La ma-

yoría de los pacientes en ambos grupos fueron IPI 3, tuvieron estadio IV y enfermedad voluminosa. Se encontró una mayor probabilidad no estadísticamente significativa de recibir radioterapia en el grupo de EPOCHR 55% contra 36% del grupo RCHOP ($p=0.17$).

En los pacientes que recibieron en primera línea RCHOP (76%) la mediana de ciclos recibidos fue de 6 (rango 3-8), igual para aquellos que recibieron da EPOCH R la mediana fue 6 (rango 4-8), el máximo nivel alcanzado en quienes recibieron el protocolo de dosis ajustada fue +1 en el 27%, para los niveles +2, +3, +4 y +5 fueron de 16.6%, 38%, 11.1% y 5.5% respectivamente.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento en los pacientes con terapia inicial da EPOCH R fue de 11 días (RIC 23) y para la terapia inicial con RCHOP fue de 18,5 días (RIC 27,25), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.34$).

Tasa de respuesta

Para el grupo de RCHOP la tasa de respuesta completa fue de 54.6% y la tasa de respuesta parcial fue del 27.2%, llevando a una respuesta global de 81.8%. Para aquéllos que recibieron da EPOCHR, la res-

puesta global fue de 83.3%, compuesto por un 11.1% de respuestas parciales y 72.2% de respuestas completas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa para las tasas de respuesta ($p=0.38$, test de Fisher).

Tabla 1. Análisis de las variables demográficas y clínicas según el tratamiento.

Variable	Categorías	EPOCHR		RCHOP		p
		n	%	n	%	
Edad mediana (IQR)		43	(14)	63	(25)	
Sexo	Masculino	12	66.6	33	60	0.78
	Femenino	6	33.3	22	40	
IPI	3	14	77.7	39	70.9	0.76
	4/5	4	22.2	16	29.1	
LDH	>210	18	100	47	85.4	0.18
	<210	0	0	8	14.5	
Estadio	II/III	6	33.3	19	34.6	1.0
	IV	12	66.6	36	65.4	
Enfermedad voluminosa	Sí	6	33.3	18	32.7	1.0
	No	12	66.6	37	67.2	
Compromiso extranodal	< 1	4	22.2	22	40	0.25
	2	14	77.7	33	60	
ECOG	< 2	11	61.2	42	76.3	0.23
	3/4	7	38.8	13	23.6	
Radioterapia	Sí	10	55.5	20	36.3	0.17
	No	8	44.5	35	63.6	

Figura 2. Grafica de Kaplan-Meier de los eventos de recaída y muerte según tratamiento

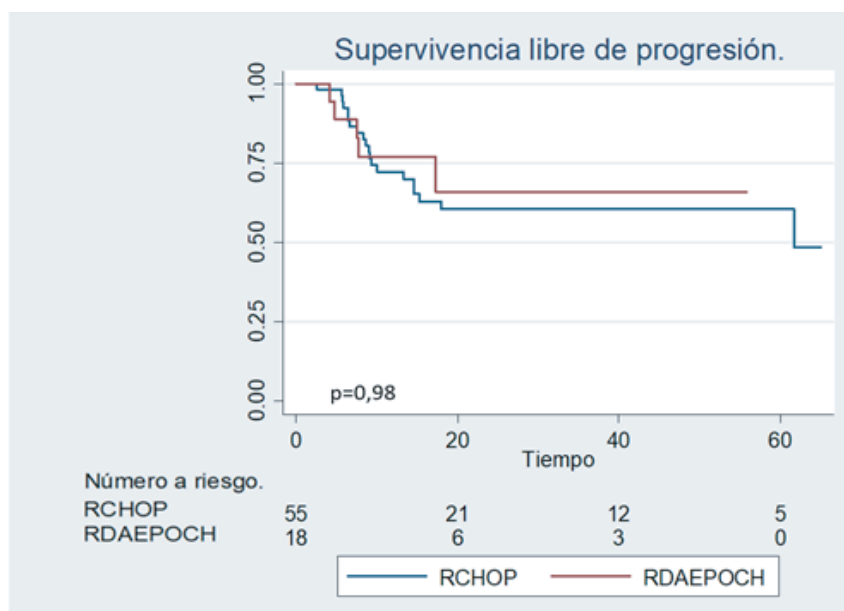
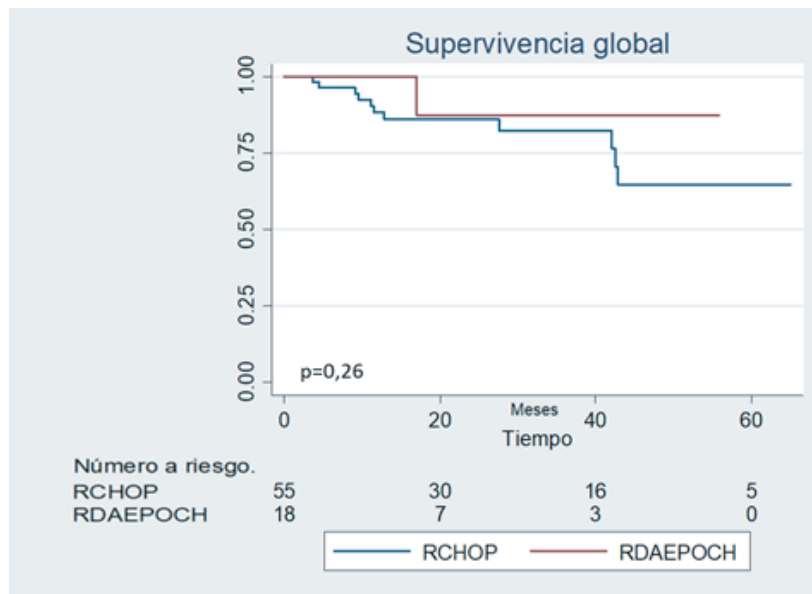


Figura 3. Grafica de Kaplan-Meier de la supervivencia global según tratamiento



Supervivencia libre de progresión

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) del grupo de RCHOP fue de 61.7 meses (IC 95% 15.2 - NA), mientras que en el grupo que recibió da EPOCH R no se alcanzó.

La probabilidad de SLP a un año con da EPOCH R es de 69.93% (IC 95% 49% a 96%), y para el grupo de RCHOP de 72% (IC 95% 61% a 86%), y a 2 años la SLP fue de 66% (IC 95% 44.4% a 98.2%) y 63% (IC 95% 50.6% a 78.4%) (p=0.7) (Figura 2).

Supervivencia global

El porcentaje de muertes corresponde al 16.6% para la cohorte total. Las muertes durante el tratamiento fueron tres, que corresponde al 25% del total de las muertes, de los cuales dos se encontraban recibien-

do RCHOP. Las muertes restantes fueron consideradas asociadas a progresión de la enfermedad.

La mediana de supervivencia global no se alcanzó para ninguno de los dos tratamientos de primera línea. Para la terapia estándar RCHOP la mediana de supervivencia global fue NA (IC95% 42.5 - NA) igual que para da EPOCH R (IC95% 16.9 - NA). Al comparar las curvas de supervivencia no fue posible encontrar diferencias estadísticamente significativas con una p = 0.26.

La supervivencia global a un año es de 100% (IC 95% 100-100%) para los pacientes tratados con el protocolo infusional, y del 87,9% (IC 95% 79-97%) para los pacientes del grupo RCHOP (p=0.26) (Figura 3).

Tabla 2. Análisis univariado

Variable	HR	IC 95%		P
		Lím inf	Lím sup	
Primera línea DA EPOCH	0,84	0,31	2,27	0,7
Más de 60 años	0,97	0,44	2,13	0,94
Radioterapia	1,08	0,49	2,39	0,84
IPI	0,88	0,43	1,79	0,73
Compromiso extranodal	0,76	0,46	1,27	0,3
LDH elevada	4,51	0,58	35,1	0,14
Estadio avanzado	0,70	0,35	1,43	0,33

Análisis multivariado

Se realizó un análisis univariado donde se evaluaron las variables: edad (mayor de 60 años), tratamiento de primera línea, compromiso extranodal, uso de radioterapia, IPI y LDH. Ninguna de estas variables fue significativa desde el punto de vista estadístico, pero dado el valor pronóstico de las mismas se decidió incluirlas en el análisis multivariado.

Se realizó un análisis multivariado mediante el método de Regresión de Cox sin encontrar variables pronósticas para supervivencia libre de progresión. El tratamiento con da EPOCH R, HR 1.14 (IC 95% 0.42 - 3.11) ($p=0.8$), edad mayor de 60 años HR 0.65 (IC 95% 0.25 a 1.68), radioterapia HR 1.24 (IC 95% 0.56 a 2.8), y más de un compromiso extranodal HR 1.23 (IC 95% 0.27 a 5.68).

Discusión

En este estudio se comparó la supervivencia libre de progresión del grupo tratado con RCHOP, con aquéllos que recibieron da EPOCH R en pacientes de alto riesgo clínico. No fue posible encontrar diferencia en SLP a dos años en los dos grupos comparados (66 % vs 63%) ($p=0.7$).

El grupo checo de estudio de linfomas publicó un estudio en el que realizó la misma comparación que se llevó a cabo en esta ocasión, con un grupo de pacientes muy similar al que hizo las veces de muestra en el presente trabajo. En dicho estudio, tras un seguimiento de 2.3 años, hallaron curvas de supervivencia libre de progresión que se asemejan a las reportadas en este documento, sin llegar a alcanzar la mediana para ninguno de los dos grupos terapéuticos y sin lograr encontrar diferencia significativa entre los dos protocolos de quimioterapia⁽¹⁸⁾.

Los resultados de este estudio difieren a los mostrados por Zhang et al. quienes incluyeron pacientes de alto riesgo tratados con RCHOP o da EPOCH R, y encontraron una mediana de SLP de 20 meses para el grupo de RCHOP y ligeramente mayor para el grupo de da EPOCHR, ($p=0.015$) sugiriendo una diferencia a favor del protocolo infusional, pero sin lograr diferencias en la supervivencia global en ambos grupos ($p=0.19$)⁽¹⁹⁾, SLP menor a lo encontrado en el presente estudio.

Evaluando los desenlaces del grupo sometido a RCHOP se evidencia que la mediana aquí reportada parece ser superior a la encontrada en pacientes de alto riesgo por otros estudios, donde la mediana de

supervivencia libre de progresión es cercana a los tres años⁽⁷⁾. Por otra parte, para da EPOCH R en reportes con seguimiento más prolongado se encontró que en el grupo de alto riesgo por IPI la supervivencia libre de eventos fue de 45.2% evaluada a 10 años. En estos estudios no reportan la mediana de supervivencia libre de progresión del grupo de alto riesgo, por lo cual no podemos hacer una comparación con los resultados descritos en este trabajo^(11,14). En cuanto a las tasas de respuesta, que para este estudio es un desenlace secundario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en respuesta global ni en respuesta completa ($p=0.38$). No obstante, se evidencia una tendencia a lograr mayor tasa de respuestas completas en el grupo de da EPOCH R. Para aquéllos que recibieron RCHOP la tasa de respuesta global fue de 81.8%, muy similar a lo encontrado en otros estudios que reportan 81.4%, de las cuales el 64% corresponden a respuestas completas. Para da EPOCHR la tasa de respuesta global fue de 83.3%, que no difiere a lo reportado por Zhang et al. quienes encontraron una tasa respuesta global de 81.5%⁽¹⁹⁾.

Como limitaciones de este estudio encontramos, primero, que se trata de un grupo pequeño principalmente en el brazo del grupo da EPOCH R, lo cual nos lleva a tener un poder bajo para detectar diferencias entre los grupos. Esto a pesar de que los datos se tomaron de un centro con un alto volumen de pacientes con malignidad hematológica y de un período de tiempo significativo (2012 -2020). Solamente el 14% de los pacientes con diagnóstico histológico de LBDCG cumplió con los criterios de inclusión. Esto podrá ser solventado por medio de la participación de otros centros y la ampliación del seguimiento, como está proyectado.

El estudio no planeó la medición sistemática del perfil molecular de riesgo de este tipo de pacientes, como son cMYC, BCL6 y BCL2. Esto nos puede llevar a un sesgo en los resultados debido a que pueden estar distribuidos de manera heterogénea entre los grupos. El carácter retrospectivo del estudio puede generar alguna variación de los tratamientos recibidos, que no puede ser controlada por el investigador. Asimismo puede haber una pérdida de seguimiento de los pacientes más alta que en un estudio de características prospectivas, llevando a sesgos en los resultados.

Ahora, frente a la ausencia de diferencias

estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión, se considera que hay varias razones que podrían explicar dicho fenómeno. En primer lugar, esto puede deberse a que realmente no existe diferencia entre los tratamientos evaluados. Por otra parte, como ya fue mencionado, el número de pacientes y el tiempo de seguimiento no son suficientes para evidenciar una diferencia en supervivencia. Finalmente, con base en las comparaciones se plantea la hipótesis de que es posible que en nuestra población los resultados con RCHOP sean mejores a lo reportado por otros grupos.

Como fortaleza del estudio encontramos que es una experiencia de la vida real, plasmada en un estudio clínico. En Latinoamérica son escasos los estudios

sobre el uso de estrategias para poder revertir el pronóstico adverso basal de los pacientes con LBDCG de alto riesgo.

Este trabajo compara los dos protocolos de quimioterapia más frecuentemente utilizados en el LBDCG de alto riesgo y brinda un panorama de la supervivencia de este grupo de pacientes en un centro de referencia de Bogotá, Colombia.

Conclusión

En este estudio no fue posible encontrar diferencias en términos de supervivencia libre de progresión entre los tratamientos. Sin embargo, no significa que no existan, dada la falta de poder del estudio y el tiempo de seguimiento.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias

1. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E y col. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012;120(24):4795-4801.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M y col. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Published online April 2019. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
3. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN y col. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016;101(10):1244-1250.
4. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes: 2016 US Lymphoid Malignancy Statistics by World Health Organization Subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(6):443-459.
5. Combariza JF, Lombana M, Torres AM, Castellanos AM, Arango M. General features and epidemiology of lymphoma in Colombia. A multicentric study. *Ann Hematol*. 2015;94(6):975-980.
6. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A y col. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-391.
7. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M y col. 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(2):105-116.
8. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E y col. Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20+ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-2380.
9. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S y col. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99(8):2685-2693.
10. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S y col. 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*. 2008;26(16):2717-2724.

11. Purroy N, Bergua J, Gallur L y col. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol.* 2015;169(2):188-198.
12. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B y col. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 2014;124(15):2354-2361.
13. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J y col. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2260-2267.
14. Wilson WH, Jung S-H, Porcu P y col. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica.* 2012;97(5):758-765.
15. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H y col. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Inter-group Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019;37(21):1790-1799.
16. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L y col. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016;128(21):2489-2496.
17. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF y col. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067.
18. Šimkovič M, Móciková H, Ďuraš J y col. DA-EPOCH-R VERSUS R-CHOP IN HIGH RISK DLBCL PATIENTS: ANALYSIS OF THE CZECH LYMPHOMA STUDY GROUP (CLSG). *Hematol Oncol.* 2019;37:433-434.
19. Zhang X-Y, Liang J-H, Wang L y col. DA-EPOCH-R improves the outcome over that of R-CHOP regimen for DLBCL patients below 60 years, GCB phenotype, and those with high-risk IPI, but not for double expressor lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(1):117-127.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.