

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Facultat de Medicina**

**Departament de Medicina**



**Universitat Autònoma de Barcelona**

**"VALOR PRONÓSTICO DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO  
B (NT-proBNP) Y UTILIDAD DE LAS ANTRACICLINAS  
LIPOSOMALES EN LINFOMA NO HODGKIN"**

Tesis presentada por

**EVA GIMENO VÁZQUEZ**

para optar al grado de Doctor en Medicina de la Universitat Autònoma de  
Barcelona

Esta tesis ha sido realizada bajo la dirección del Dr. Antonio Salar Silvestre en  
el Servicio de Hematología del Hospital del Mar

Tesis adscrita al Departament de Medicina de la Facultat de Medicina de la  
Universitat Autònoma de Barcelona

Visto bueno del director de tesis:

Dr. Antonio Salar Silvestre

Barcelona, enero de 2014





Universitat Autònoma de Barcelona

El Dr. ANTONIO SALAR SILVESTRE, doctor en Medicina, Jefe de Sección del Servicio de Hematología del Hospital del Mar de Barcelona, y el Dr. ADOLF DíEZ PÉREZ, doctor en Medicina, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital del Mar de Barcelona,

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada "VALOR PRONÓSTICO DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO B (NT-proBNP) Y UTILIDAD DE LAS ANTRACICLINAS LIPOSOMALES EN LINFOMA NO HODGKIN", presentada por EVA GIMENO VÁZQUEZ, para acceder al título de Doctora en Medicina, se ha realizado bajo su dirección y su tutela, respectivamente, considerando que reúne los requisitos formales y científicos adecuados para su preceptiva lectura y defensa públicas.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firmamos la presente certificación a Barcelona, a día 2 de enero de 2014.

Dr. Antonio Salar Silvestre

Dr. Adolf Díez Pérez

Eva Gimeno Vázquez

*“La felicidad no es hacer lo que uno quiere, sino querer lo que uno hace”*

*Jean Paul Sartre*

A mis padres, por todo

A Pablo, por estar siempre ahí

A Iván, porque con él es imposible tener un mal día

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero dedicar esta tesis doctoral al Dr. Salar, mi director, por no desesperar durante todos estos años de espera, y por haberme animado a continuar trabajando. Antonio, sabes que sin ti esta tesis nunca hubiera visto la luz, gracias.

Al Dr. Besses, por sus buenos consejos durante todos estos años, y por haber confiado en mí desde el principio. ¡Al final conseguí presentar la tesis!

Al Dr. Sans, por haber tenido el honor de conocerlo.

A Eugènia, porque ha sido una gran maestra y porque juntas hemos llorado, pero también hemos reído... y mucho! Y porque pasar planta sin ti no es lo mismo.

A Anna Massó, por sus recomendaciones desde el primer año de residencia, y por su inigualable ayuda en la revisión ortográfica y estética de este manuscrito. También por esos desayunos con Carme (¡no nos hemos perdido ni uno!) que nos daban fuerzas para enfrentarnos al día a día.

A todo el Servicio de Hematología Clínica porque con ellos he compartido buenos y también malos momentos y de ellos he aprendido el arte de la medicina, a querer la profesión y a tratar a los pacientes con respeto y tolerancia.

A las doctoras del Laboratorio de Citología Hematológica, Dra. Woessner, Lourdes y Encarna, porque ellas me enseñaron a identificar aquellas celulitas tan difíciles y a no marearme mientras miraba por el microscopio... ¡qué tiempos aquellos! Y sobre todo, por sus consejos y enseñanzas sobre la vida en general.

A Kiko Solé porque con él publiqué mi primera "*letter*" ¡y fue muy emocionante!

A Marina, Araceli, Paqui, Marta, Esther y Alicia, porque sin vosotras no habría soportado aquellas tardes interminables de sintrom, ¡cuánto nos reíamos!

A mis resis, porque juntos hemos compartido muy buenos ratos, y otros no tan buenos, pero como el nombre indica... ¡¡¡RESISTIMOS!!!

A Luisa, por ser una de mis mejores amigas y porque juntas hemos vivido muchas cosas ¡y las que nos quedan!

A Isabel, porque nos hizo de mami en el hospital y porque su despacho era un refugio. ¡Y por aquellas sintronadas y pulpadas, y por las que nos quedan por hacer!

A Montse Bragulat y a Rosa Mari, porque eran las otras mamis, las del laboratorio y a Rosa y Asún, porque siempre están de buen humor!

A las técnicas del laboratorio de biología molecular y a Bea, Gemma y Luz, porque con ellas aprendí lo que es ser BECARIA-precaria, y en especial con Rakel... ¡siempre seré tu pequeña *padawan!*

A las enfermeras de la planta, primero 04 y ahora 60, y a las de hospital de día, porque lo importante es estar a gusto mientras se trabaja y creo que nosotras lo conseguimos.

A la fundación IMIM por su ayuda en la encuadernación de esta tesis doctoral.

A mis amigas del cole, porque esas cenitas una vez al mes son insuperables, Eli, a ver cuando vuelves ¡y te unes a nosotras!

Y en especial a mi familia, a todos, porque sin ellos nunca hubiera llegado hasta aquí. Sobre todo a mis padres, porque han sido un gran ejemplo a seguir y porque gracias a ellos soy como soy. A Pablo e Iván, por ser los mejores.

Gracias a todos por acompañarme durante todos estos años.

## ÍNDICE

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	9
<b>1. Introducción</b> .....	10
<b>1.1. Cardiotoxicidad secundaria a antraciclinas</b> .....	11
1.1.1 Etiopatogenia .....	11
1.1.2 Diagnóstico y seguimiento .....	14
1.1.3 Prevención .....	22
<b>1.2. Linfoma no Hodgkin en el anciano</b> .....	26
<b>2. Hipótesis de trabajo y objetivos</b> .....	31
<b>3. Publicaciones</b> .....	35
<i>Artículo 1</i>	
<b>NT-proBNP: Un biomarcador pronóstico en linfoma no Hodgkin</b>	
- Resumen .....	36
- Copia del artículo .....	38
<i>Artículo 2</i>	
<b>Dosis intermedias de Doxorrubicina liposomal no pegilada en el     esquema R-CMyOP como tratamiento de primera línea en pacientes     frágiles de edad avanzada con linfoma agresivo</b>	
- Resumen .....	44
- Copia del artículo .....	46
<b>4. Discusión</b> .....	51
<b>5. Conclusiones</b> .....	63
<b>6. Bibliografía</b> .....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ACxFA**, Arritmia cardíaca por fibrilación auricular

**BNP**, Péptido natriurético tipo B

**CHOP**, Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona

**CK-MB**, Isoenzima MB de la creatinina-quinasa

**COMP**, Ciclofosfamida, doxorubicina liposomal no pegilada, vincristina, prednisona

**DLNP**, Doxorubicina liposomal no pegilada

**DLP**, Doxorubicina liposomal pegilada

**ECOG**, Eastern Cooperative Oncology Group

**FEVI**, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**G-CSF**, Factor estimulante de las colonias granulopoyéticas

**IC**, Intervalo de confianza

**ICC**, Insuficiencia cardíaca congestiva

**IPI**, Índice Pronóstico Internacional

**LDCGB**, Linfoma difuso de células grandes B

**LNH**, Linfoma no Hodgkin

**NT-proBNP**, Pro-péptido natriurético B, fragmento amino-terminal

**OMS**, Organización Mundial de la Salud

**PET**, Tomografía por emisión de positrones

**R**, Rituximab

**RG**, Respuesta global

**RC**, Respuesta completa

**SLP**, Supervivencia libre de progresión

**VPN**, Valor predictivo negativo

## **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. Cardiotoxicidad secundaria a antraciclinas**

### **1.1.1. Etiopatogenia**

Los antibióticos antraciclínicos, adriamicina o doxorubicina y daunorrubicina, son agentes citostáticos que se han empleado en oncología desde finales de los años 1960 (1-2). Su eficacia en el tratamiento del linfoma no Hodgkin está ampliamente contrastada, sin embargo, su toxicidad cardiaca, conocida desde su introducción, ha supuesto siempre un efecto adverso que ha determinado en ocasiones infratratamiento y por consiguiente disminución de la eficacia antitumoral. En general, los datos disponibles sobre toxicidad se basan en estudios observacionales, que probablemente subestiman la magnitud del problema ya que no contemplan la toxicidad cardiaca subclínica (3-5).

El inicio de la cardiomiopatía asociada a antraciclinas es impredecible, pudiéndose presentar al inicio del tratamiento en pacientes sin factores de riesgo o de manera retardada, tras años de la finalización del mismo. Sin embargo, es ampliamente aceptado, que cuando aparece clínica de insuficiencia cardiaca congestiva el pronóstico de estos pacientes es grave, presentando una mortalidad de aproximadamente el 50% en 1 año (6-8).

La toxicidad aguda afecta aproximadamente al 11% de los pacientes y suele aparecer inmediatamente después o durante la administración de una dosis única o un ciclo de tratamiento. Debuta en forma de dolor torácico secundario a miopericarditis, taquicardia sinusal o taquicardia supraventricular paroxística, y se caracteriza por alteraciones electrocardiográficas, como alteraciones en la onda T o en el segmento S-T, prolongación del intervalo QT y arritmias, y por una reducción aguda pero reversible de la fracción de eyección. La lesión tisular se debe al edema del miocardio inducido

por la acumulación de antraciclina y su incidencia puede reducirse administrando el fármaco en una perfusión más lenta (9-10).

La toxicidad crónica es la más frecuente, está directamente relacionada con la dosis y es acumulativa. Tiene una incidencia, alrededor del 20%, y se presenta a partir de los 30 días posteriores a la infusión de doxorubicina observándose incluso hasta los 6-10 años tras su administración. Clínicamente debuta como insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a disfunción miocárdica sistólica. Esta toxicidad está provocada por la formación de complejos entre iones férricos y la antraciclina dentro del miocito. Estos complejos tienen propiedades oxidativas que son tóxicas, dando lugar a la producción de radicales libres altamente reactivos que dañan la membrana lipídica y provocan la muerte celular de los miocitos (9).

Los primeros estudios retrospectivos demostraron que la miocardiopatía asociada a antraciclina y la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática eran irreversibles y estaban relacionadas con la dosis acumulada de adriamicina de forma exponencial, describiendo una incidencia media del 5,1% con dosis de antraciclina de 400 mg/m<sup>2</sup> aumentando hasta el 18% cuando las dosis de antraciclina superaban los 550-600 mg/m<sup>2</sup> (1,10-13). Así, se recomendó limitar la dosis acumulada hasta un máximo de 450-500 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, estudios prospectivos más recientes han evidenciado que la toxicidad cardíaca es más frecuente que la reportada y puede desarrollarse con dosis acumuladas menores que las previamente establecidas, describiendo un 7% de cardiotoxicidad asintomática grado II, según los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer, y un 27% de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática de aparición aguda tras la finalización del tratamiento quimioterápico con antraciclina (1,13-15).

La edad también es un importante factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva por adriamicina, incrementándose su incidencia de forma significativa en pacientes mayores de 65 años en comparación a aquellos más jóvenes, a partir de dosis acumuladas de 400 mg/m<sup>2</sup> (12). Además, se han descrito otros factores asociados a mayor riesgo de toxicidad cardíaca como la existencia de cardiopatía previa, la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo activo), el sexo femenino, la irradiación mediastínica previa y el tratamiento concomitante con otros agentes antineoplásicos (ciclofosfamida, paclitaxel, trastuzumab), que pueden contribuir a incrementar la probabilidad de desarrollar fracaso cardíaco (6-7,11-12). No obstante, hasta la fecha no se han definido guías clínicas específicas para estos subgrupos de pacientes (1).

### 1.1.2. Diagnóstico y seguimiento

La biopsia endomiocárdica está considerada como la prueba diagnóstica de referencia para el diagnóstico de la cardiomiopatía asociada a antraciclinas. Sin embargo, se trata de una prueba agresiva que sólo es capaz de detectar la cardiotoxicidad establecida, por lo que no es una prueba útil en la práctica clínica habitual (16).

Existen varios procedimientos diagnósticos para la valoración de la cardiotoxicidad asociada a antraciclinas (9). Inicialmente son esenciales una correcta anamnesis y exploración física. El electrocardiograma, una técnica fácil, rápida y accesible, suele presentar alteraciones inespecíficas en ST, y en ocasiones complejos QRS de bajo voltaje. La radiografía de tórax puede identificar cardiomegalia y signos de congestión venosa en parénquima pulmonar. Sin embargo, es la ecocardiografía la técnica más utilizada para el diagnóstico precoz de la disfunción ventricular sistólica y diastólica (17-18). Es una técnica sensible y no invasiva, útil tanto para la detección primaria, como para el seguimiento de la miocardiopatía asociada a antraciclinas. No obstante, el ajuste de las dosis de antraciclinas después de objetivar una disminución de la FEVI por ecocardiografía en pacientes asintomáticos, no se ha traducido en cambios en la morbilidad y mortalidad (19). La ventriculografía isotópica, la resonancia magnética cardíaca y la tomografía con emisión de positrones (PET) con 18-FDGF también son útiles para el diagnóstico, aunque ninguna de estas técnicas es específica para diagnosticar cardiotoxicidad secundaria a doxorrubicina.

Hoy en día, las recomendaciones para la monitorización clínica estándar de los pacientes que reciben antraciclinas incluyen la valoración cardíaca basal antes de iniciar el tratamiento, la monitorización regular durante el mismo y el seguimiento una vez finalizado. Sin embargo, todavía hoy, existe controversia respecto a la frecuencia y

a las pruebas a emplear, y en general, en la práctica clínica habitual, se siguen las mismas guías desde hace 20 años (18,20).

Recientemente se han identificado algunos biomarcadores de daño cardiaco como herramientas útiles para diagnosticar cardiotoxicidad de forma precoz. La determinación de estos marcadores es sencilla y el procedimiento de obtención de la muestra es mínimamente invasivo, lo que representaría un gran avance en el manejo de estos pacientes si se llegara a confirmar su utilidad. Entre estos marcadores destacan la isoenzima MB de la creatinina-quinasa (CK-MB), la troponina cardiaca T y la neurohormona NT-proBNP.

Las determinaciones de CK-MB y troponina cardiaca T se utilizan para determinar el daño del miocito en el infarto agudo de miocardio. Sin embargo, hay datos contradictorios respecto a la correlación de la troponina T con la disfunción ventricular determinada por ecocardiografía. Así, los resultados publicados en pacientes con cáncer tratados con doxorrubicina no aclaran cuál es el papel de la determinación de CK-MB y troponina cardiaca T en la detección de cardiotoxicidad en estos pacientes (21-24).

Actualmente, el valor de NT-proBNP se está utilizando para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en la población general y se ha descrito una fuerte asociación entre los valores elevados de NT-proBNP y la gravedad de la disfunción sistólica, siendo predictor de morbilidad y mortalidad en estos pacientes (25-26). Por todo ello, los péptidos natriuréticos tipo B además de modular la respuesta neurohormonal propia de la insuficiencia cardiaca, se perfilan como biomarcadores con utilidad diagnóstica y pronóstica.

El péptido natriurético tipo B (BNP) se sintetiza inicialmente como pre-peptido de 134 aminoácidos, que se transforma en proBNP-108, la molécula

precursora que se almacena en los gránulos secretores de los miocitos. Tras su liberación, proBNP-108 se divide por efecto de la proteasa furina en el fragmento aminoterminal (NT-proBNP), péptido de 76 aminoácidos y en una molécula peptídica madura, que se corresponde con la hormona biológicamente activa (BNP). Esta liberación es equimolar y los fragmentos de NT-proBNP y BNP ofrecen el mismo significado clínico (Figura 1).

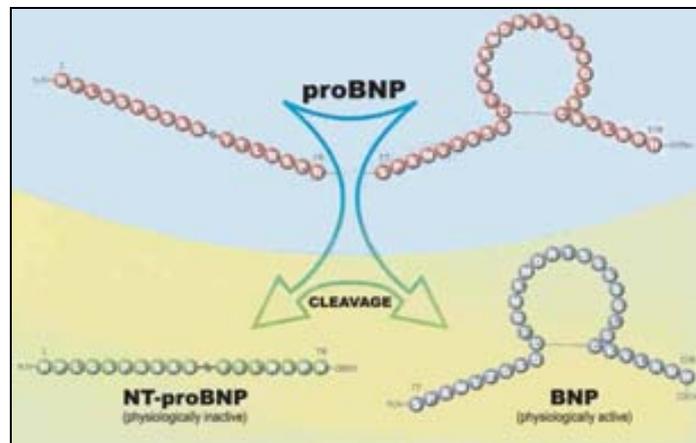


Figura 1. Pro-BNP y sus fragmentos NT-proBNP y BNP

En humanos, BNP y NT-proBNP se encuentran fundamentalmente en el miocardio ventricular izquierdo, pero también son detectables en el tejido auricular y ventricular derecho. Los estudios en animales muestran que la inducción miocárdica y la secreción de los péptidos tipo B en situación de estrés miocárdico es rápida, con valores detectables en sangre a los pocos minutos después del estímulo (27-28).

Aunque proceden de un precursor común, BNP y NT-proBNP presentan diferencias considerables en muchos aspectos. Como molécula biológicamente activa, BNP se elimina de la circulación mediante receptores específicos y también puede ser degradada en sangre periférica por endopeptidasas neutras. Su vida media es de tan

sólo 18 minutos. Además, los niveles de BNP son poco estables *in vitro*, descendiendo de manera significativa durante las primeras 24 horas tras la extracción de la muestra sanguínea. Cabe destacar también que si la sangre se conserva en tubos de cristal, los valores de BNP disminuyen por activación del sistema de la caliceína.

NT-proBNP es una molécula biológicamente inerte y, como tal, no tiene mecanismos de eliminación activos. Su vida media es aproximadamente de 60-120 minutos, presentando fundamentalmente metabolismo renal. NT-proBNP es más estable que BNP, mostrando muy pocas variaciones en su concentración plasmática hasta 72 horas después de la extracción de la muestra, pudiendo mantenerse en tubos de cristal sin degradación posterior. Actualmente existen analizadores para determinar el valor de NT-proBNP en suero del paciente mediante inmunoanálisis automatizado, obteniéndose los resultados en tan sólo 20 minutos (29).

Las principales acciones del BNP son aumentar el filtrado glomerular e inhibir la reabsorción de sodio, estimular la vasodilatación, inhibir el sistema nervioso autónomo simpático e inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona, en respuesta al estiramiento del miocito (Figura 2).

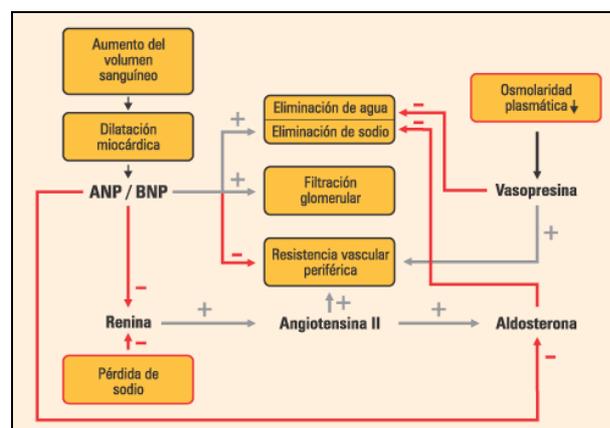


Figura 2. Efectos reguladores de BNP tras su excreción miocárdica

La determinación de NT-proBNP en suero del paciente es una prueba sencilla y útil para distinguir entre insuficiencia cardiaca congestiva sintomática y otras causas de disnea. Posee mayor precisión que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presentando una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80-90%. Se ha destacado la importancia del NT-proBNP como factor pronóstico de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca y se ha descrito una asociación entre las concentraciones sanguíneas de NT-proBNP y la respuesta al tratamiento médico administrado (30-31).

Las series publicadas coinciden en la utilidad de NT-proBNP en los pacientes que acuden a urgencias con disnea, sin embargo, todavía hoy no se han establecido con claridad los valores de corte diagnósticos. En 2006, se realizó el estudio ICON (International Collaborative of NT-proBNP Study), en el que se incluyeron 1256 pacientes con disnea aguda procedentes de Europa, Estados Unidos y Australia-Nueva Zelanda (32). En esta serie se establecía el valor de exclusión de insuficiencia cardiaca en 300 pg/ml (VPN del 98%), valor único e independiente de la edad y el sexo del paciente. Ese mismo año, este valor de NT-proBNP fue incorporado en las guías terapéuticas de insuficiencia cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología (33). Para establecer este valor de corte, se analizaron el sexo y la edad de los pacientes, parámetros que pueden modificar los valores circulantes de ciertas neurohormonas. Sin embargo, se observó que el sexo no modificaba de forma significativa el análisis, por lo que el estudio se basó únicamente en la edad. Para los pacientes < 50 años, el valor fue de 450 pg/ml (sensibilidad del 97%, especificidad del 93%), para los de 50-75 años, de 900 pg/ml (sensibilidad del 90%, especificidad del 82%), y para los > 75 años, de 1800 pg/ml (sensibilidad del 85%, especificidad del 73%).

Los valores circulantes de NT-proBNP también se modifican en otras circunstancias y pueden encontrarse elevados en pacientes con síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, tromboembolia pulmonar, neumopatía evolucionada, así como en otras patologías no cardíacas y en la población general (34-46). La obesidad, por mecanismos todavía inciertos, tiende a reducir las concentraciones circulantes de NT-proBNP, aunque se desconoce si esto también sucede en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. En cuanto a la función renal, aunque también existen resultados contradictorios, se ha demostrado que la excreción renal de NT-proBNP se mantiene normal incluso cuando el filtrado glomerular está disminuido (47).

En 2004, Richards y cols. confirmaron que las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP durante el ingreso hospitalario eran los marcadores más potentes de riesgo de mortalidad durante un seguimiento medio de 2 años (48). Del mismo modo, O'Brien y cols. demostraron que los valores de NT-proBNP previos al alta eran predictores independientes de muerte cardiovascular o reingreso por insuficiencia cardíaca (49). Bettencourt y cols. analizaron el porcentaje de reducción de NT-proBNP durante el ingreso hospitalario y observaron que los pacientes con un descenso de NT-proBNP superior al 30% tenían mejor pronóstico que los pacientes con descensos inferiores al 30%. Además se confirmó que los pacientes que presentaban un aumento de los niveles de NT-proBNP durante el ingreso hospitalario presentaban peor pronóstico, con una mortalidad del 80% a los 6 meses de seguimiento (50).

Otro punto a destacar es el papel de la determinación de los péptidos natriuréticos en la amiloidosis primaria sistémica, ya que la concentración sérica de NT-proBNP ha demostrado ser un marcador muy sensible de disfunción cardíaca en estos pacientes. Desde 2003, varios estudios han demostrado que los valores elevados de NT-proBNP son un predictor independiente de supervivencia global en

pacientes con amiloidosis que reciben tratamiento quimioterápico convencional o trasplante de células hematopoyéticas (51-52). Ante estos resultados, en 2004, Dispenzieri y cols. propusieron un sistema pronóstico para estadificar y estratificar el riesgo de los pacientes con amiloidosis primaria sistémica, en función de los valores de NT-proBNP junto con la determinación de troponinas cardíacas (53). Posteriormente se observó que tras la administración de tratamiento quimioterápico que reducía sobre todo la producción de cadenas ligeras, los niveles de NT-proBNP disminuían de manera significativa (54). La base fisiopatológica de este hecho se desconoce, y no se asocia a cambios ecocardiográficos o de la resonancia magnética cardíaca. Sin embargo, los pacientes que presentaban un descenso importante de los niveles del péptido natriurético tras el tratamiento, presentaban una mejor supervivencia global.

A pesar de estos resultados, las guías de consenso de la Sociedad Internacional de Amiloidosis, no contemplan la determinación de estos biomarcadores en el momento de evaluar la respuesta al tratamiento, ya que se publicaron en 2005, cuando todavía no se disponía de estos datos (55). Posteriormente, en 2012, Palladini y cols. realizaron un estudio retrospectivo y multicéntrico, analizando 816 pacientes con amiloidosis primaria sistémica de siete centros de Europa y Estados Unidos (56). Además, se utilizó una serie de validación externa que incluía 374 pacientes. En el estudio se confirmó que la disminución de los niveles de NT-proBNP tras el tratamiento quimioterápico era criterio mayor de respuesta cardíaca y progresión, asociándose a mejor supervivencia global. Así mismo, se observó que todos los pacientes que mostraron una mejoría objetiva en la clasificación de la escala funcional de insuficiencia cardíaca (NYHA) presentaron una disminución significativa en los niveles de NT-proBNP en sangre. Los autores concluyeron que la determinación de

cadenas ligeras libres en suero junto a la determinación del péptido natriurético NT-proBNP predecían supervivencia global y supervivencia libre de progresión tras finalizar el tratamiento.

Por último, cabe comentar que la utilidad de la determinación de NT-proBNP en pacientes con cáncer se ha estudiado, aunque los resultados son contradictorios (57-60). Algunos autores han analizado el papel de la determinación de NT-proBNP en pacientes tratados con doxorubicina, concluyendo que los niveles elevados de NT-proBNP, asociados a una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, al finalizar el tratamiento quimioterápico, podrían ser un indicador de cardiotoxicidad subclínica (61). Sin embargo, estudios recientes no han demostrado estos resultados, como se discutirá en el apartado de discusión (22-23).

Por lo tanto, la posible eficacia del NT-proBNP para determinar precozmente el daño miocárdico por antraciclinas está por definir, y ningún estudio hasta la fecha actual ha valorado su determinación basal como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con hemopatía maligna sometidos a tratamiento convencional con poliquimioterapia con antraciclinas.

### 1.1.3. Prevención

La mejor estrategia de prevención de la cardiotoxicidad asociada a antraciclinas es limitar la dosis acumulada de doxorubicina a 500 mg/m<sup>2</sup>, ya que la cardiomiopatía secundaria es irreversible y en la mayoría de los casos mortal (7). Se han propuesto varias estrategias con el fin de prevenir o minimizar los efectos cardiotóxicos de la doxorubicina, aunque a día de hoy ninguna de ellas se ha establecido como la estándar.

Entre las medidas propuestas destacan la reducción de dosis y/o de ciclos, lo que puede ocasionar una disminución en la tasa de respuestas (62-65) y la administración de doxorubicina en infusión continua frente a la administración rápida (*en bolus*). La infusión continua de doxorubicina en adultos ha demostrado ser más eficaz, provocando una citoreducción más rápida que la administración *en bolus*, y menores efectos secundarios, en especial cardiotoxicidad aguda, en parte debido a la ausencia de un pico muy elevado en la concentración plasmática (66). Sin embargo, en niños con leucemia linfoblástica aguda no ha demostrado disminución de la cardiotoxicidad, por lo que no se ha confirmado el beneficio de la administración continua (67). Del mismo modo, el efecto cardioprotector de la coenzima Q10, de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, o de los beta-bloqueantes, administrados junto a antraciclinas no ha sido demostrado (67-69). El uso de agentes cardioprotectores, como el dexrazoxano, un quelante del hierro, habitualmente utilizado en pacientes con neoplasia de mama y en leucemias agudas infantiles, ha demostrado un efecto cardioprotector por sus propiedades antioxidantes, sin modificar la respuesta a la quimioterapia administrada (68-70). Sin embargo, las guías de la Sociedad Americana de Oncología sólo recomiendan su uso en aquellos pacientes

que han recibido unas dosis acumuladas de doxorubicina de más de 300 mg/m<sup>2</sup>, y que deben continuar recibiendo tratamiento con antraciclinas (71). Otra estrategia de prevención recientemente propuesta, es el uso de nuevos fármacos como las antraciclinas liposomales, que han demostrado en estudios pre-clínicos y clínicos una menor toxicidad cardiaca manteniendo las mismas respuestas al tratamiento en pacientes con neoplasia de mama y con linfomas no Hodgkin que requerían quimioterapia con esquemas basados en antraciclinas (72-78). En modelos animales, la doxorubicina encapsulada en liposomas era capaz de reducir su concentración sérica en corazón y mucosa gastrointestinal en comparación con la doxorubicina convencional, manteniendo la eficacia antitumoral en tumores experimentales. A pesar de la reducción de los efectos tóxicos que se asocia al uso de doxorubicina liposómica, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han identificado una ventaja de supervivencia clara para estas formulaciones en comparación con el uso de doxorubicina convencional.

Actualmente se dispone de dos formulaciones liposomales: doxorubicina liposomal no pegilada (DLNP; Myocet<sup>®</sup>, Cephalon, PA, USA) y doxorubicina liposomal pegilada (DLP; Caelix<sup>®</sup>/Doxil<sup>®</sup>, Schering-Plough/Orto Biotech, USA) (77). La diferencia más significativa entre DLNP y DLP radica en el efecto que causan los liposomas en la rapidez de eliminación de doxorubicina del plasma. Algunos investigadores han atribuido la menor rapidez de eliminación de doxorubicina al empleo de lípidos pegilados, pero numerosos estudios han demostrado que la diferencia se debe fundamentalmente a cambios en la rapidez de liberación de doxorubicina de los liposomas.

En modelos animales, se ha descrito que DLNP tiene una toxicidad aguda mayor que la de DLP, aunque ambas formulaciones amortiguan la cardiotoxicidad

aguda de la doxorubicina. Sin embargo, los cambios producidos por los liposomas en el tiempo de permanencia del fármaco en la circulación son la causa de la distribución inespecífica del fármaco liposómico. En el caso de DLP, el aumento de retención en la circulación y los tejidos puede explicar la acumulación de doxorubicina en la piel, provocando toxicidad en forma de eritrodisestesia palmo-plantar.

La doxorubicina liposomal no pegilada (Myocet<sup>®</sup>) es un complejo de citrato de doxorubicina encapsulado en liposomas. Su comercialización fue aprobada por la comisión europea en agosto de 2000 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. En 2006, el grupo de la Keck School of Medicine of the University of Southern California (CA, USA), realizó un estudio fase I-II para evaluar la seguridad del tratamiento de primera línea con CHOP modificado con DLNP cada 21 días, por seis ciclos, en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo (78). Se incluyeron 47 pacientes, objetivándose un 67,4% de remisiones completas y 15,2% de remisiones parciales. Dos pacientes presentaron toxicidad cardíaca subclínica, con una disminución reversible de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 20%. En 2007, Rigacci y cols. publicaron un estudio prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad del esquema CHOP modificado con DLNP en pacientes con linfoma no Hodgkin B agresivo con antecedentes de cardiomiopatía o tratamiento previo con antraciclinas (79). Se incluyeron 21 pacientes, observándose un 76% de remisiones completas y un 14% de remisiones parciales. Un paciente presentó insuficiencia cardíaca congestiva pero no se observaron diferencias significativas en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo previo y tras el tratamiento en ningún paciente.

La doxorubicina liposomal pegilada utiliza lípidos pegilados y fue comercializada en Estados Unidos en 1995 como Doxil<sup>®</sup> y en Canadá y Europa como Caelix<sup>®</sup>. Martino y cols. presentaron un estudio multicéntrico y prospectivo fase II,

donde incluyeron 33 pacientes mayores de 60 años con linfoma difuso de células grandes B (80). Describieron una respuesta global del 64%, con un 48% de respuestas completas. La única toxicidad relevante fue la neutropenia, que se presentó en el 64% de los pacientes, sin observar toxicidad cardiaca en ninguno de ellos. En 2005, Visani y cols. publicaron un estudio con 13 pacientes ancianos con linfoma no Hodgkin a los que se administró tratamiento quimioterápico según el esquema R-CHOP modificado con DLP, obteniendo un 53% de remisiones completas y un 84% de respuestas globales. No se observaron toxicidades grado III-IV en esta población de pacientes (81). Zaja y cols. administraron tratamiento con R-CHOP modificado con DLP en 31 pacientes con linfoma no Hodgkin, observando una respuesta global del 76% con un 59% de respuestas completas. Ningún paciente presentó cardiotoxicidad, objetivándose neutropenia y plaquetopenia grado 3-4 en el 86% y 3,4% de los pacientes respectivamente (82).

Todos los estudios, tanto los que utilizaron DLNP como DLP, incluyeron un número reducido de pacientes, pero los resultados reportados en cuanto a supervivencia global fueron similares a los obtenidos con el esquema clásico R-CHOP. Además, no se observaron complicaciones extra-hematológicas destacables, en especial las relacionadas con toxicidad cardiaca.

## 1.2. Linfoma no Hodgkin en el anciano

En la última década, la incidencia del LNH ha aumentado considerablemente, y aproximadamente un tercio de los pacientes diagnosticados son mayores de 65 años (83-86). Sin embargo, a pesar de la edad, las características clínico-evolutivas y terapéuticas del linfoma no Hodgkin son superponibles a los pacientes jóvenes, considerándose el tratamiento con Rituximab en combinación con esquemas que contengan antraciclinas, el estándar en LNH agresivos (87-90).

Sin embargo, las tasas de respuesta global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global son inferiores en este grupo de pacientes. Estas diferencias están relacionadas con la presencia de comorbilidades, una menor tolerancia al tratamiento y una mayor toxicidad secundaria, lo que conlleva la administración de esquemas de quimioterapia con menor intensidad de la dosis y ciclos administrados y sin antraciclinas (91-94).

En la práctica clínica habitual, la decisión final del tratamiento dependerá en gran medida de la situación funcional basal del paciente y de la presencia de comorbilidades que contraindiquen la administración de quimioterapias intensivas con antraciclinas (95).

La comorbilidad se define como la presencia concurrente de dos o más enfermedades diagnosticadas en el mismo individuo, no relacionadas causalmente con el diagnóstico primario y de suficiente entidad para influir en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Para unificar criterios y determinarla de una forma objetiva, se han propuesto diferentes escalas de comorbilidad a fin de intentar categorizar a los pacientes candidatos a beneficiarse de determinadas actuaciones (96-99). Sin embargo, ninguna de estas escalas se utiliza de forma universal. Entre ellas destaca el índice de comorbilidad de Charlson, ajustado por edad, que es capaz de predecir la

mortalidad a 1 año en función de las patologías crónicas asociadas (98-99) (Tabla 1). No es una escala especialmente definida para pacientes con cáncer, y aunque presenta limitaciones, su utilidad ha sido validada en la mayoría de tipos de neoplasias. Este índice de comorbilidad presenta una buena correlación con la mortalidad y la supervivencia libre de progresión, y se puede ajustar en función de la edad del paciente. Sus principales limitaciones son que tan sólo contempla 19 condiciones médicas, que no se incluyen hemopatías no malignas (como por ejemplo anemia) y el bajo valor predictivo de mortalidad inferior a 6 meses.

Comorbilidad	Puntos	Interpretación Riesgo relativo de la puntuación total + edad estimado (IC 95 %)	
Infarto de miocardio	1	0	1,00
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	1	1,45 (1,25 - 1,68)
Enfermedad vascular periférica	1	2	2,10 (1,57 - 2,81)
Enfermedad vascular cerebral	1	3	3,04 (1,96 - 4,71)
Demencia	1	4	4,40 (2,45 - 7,90)
Enfermedad pulmonar crónica	1	5	6,38 (3,07 - 13,24)
Enfermedad del tejido conectivo	1	6	9,23 (3,84 - 22,20)
Úlcus péptico	1	7	13,37 (4,81 - 37,22)
Enfermedad hepática leve	1	>8	19,37 (6,01 - 62,40)
Diabetes sin afectación de órganos diana	1		
Diabetes con daño a órgano blanco	2		
Hemiplejía	2		
Enfermedad renal moderada o severa	2		
Tumor sólido (no metastático)	2		
Leucemia	2		
Linfoma	2		
Enfermedad hepática moderada o severa	3		
Tumor sólido metastático	6		
Sida	6		
<b>Extensión opcional (Ajustado por edad)</b>			
Edad (años):			
50-59	1		
60-69	2		
70-79	3		
80-89	4		
90-99	5		

Tabla 1. Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad y riesgo relativo de mortalidad a 1 año.

En 2012, Hamaker y cols. analizaron 7 escalas para determinar la fragilidad en pacientes mayores con cáncer (100). Concluyeron que actualmente no existe ninguna escala para pacientes geriátricos con cáncer que presente una sensibilidad y

especificidad adecuadas para detectar fragilidad. Además se confirmó que no existía uniformidad en la definición de fragilidad ni en las variables analizadas.

En 2005, las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) incluían la valoración funcional, cognitiva y anímica de los pacientes mayores con cáncer en el momento de evaluar el estado de fragilidad (101). Sin embargo, actualmente se ha demostrado que otros factores como el estado nutricional, la presencia de comorbilidades, la politerapia y el soporte social son factores muy relevantes para esta población de pacientes, por lo que quizá deberían actualizarse estas recomendaciones.

Ante estas dificultades, hoy en día no existe consenso acerca del mejor tratamiento para pacientes mayores frágiles o con comorbilidades importantes.

En este sentido, se han definido varias estrategias con la intención de mejorar la tolerancia al tratamiento y sus respuestas. Como se ha comentado previamente, estas opciones incluyen principalmente la reducción de dosis y del número de ciclos administrados en los esquemas de poliquimioterapia, lo que conlleva a una disminución en las tasas de respuestas y supervivencia global (62-65,102-103).

En 2011, el grupo del GELA (Grupo francés de Estudio de los Linfomas del Adulto), publicó un estudio fase 2, prospectivo, multicéntrico, de una sola rama de tratamiento, en pacientes mayores de 80 años con LDCGB. Se incluyeron 150 pacientes a los que se administró tratamiento quimioterápico de primera línea con el esquema R-miniCHOP cada 3 semanas por seis ciclos. Este esquema contemplaba la reducción del 50% de la dosis de ciclofosfamida, adriamicina y vincristina, respecto al esquema CHOP convencional. El 72% de los pacientes pudieron completar todos los ciclos de tratamiento. Las respuestas globales fueron del 72%, con un 62% de respuestas completas. La supervivencia libre de progresión fue de 21 meses, y la SLP

a 2 años fue del 47%. El 40% de los pacientes presentaron neutropenia grado 3-4 y se reportaron 56 episodios infecciosos de grado 2 o superior. Durante el tratamiento o seguimiento, 58 pacientes fallecieron, y de ellos, todos, excepto uno, presentaban un estado funcional de 2 en el momento del diagnóstico. A pesar de que el estudio no disponía de dos ramas de tratamiento, se podría concluir que el esquema R-miniCHOP es una buena opción terapéutica en pacientes mayores de 80 años, con LDCGB sin comorbilidades importantes y buen estado funcional (104).

Recientemente se ha propuesto la incorporación de antraciclinas liposomales en sustitución de la doxorrubicina convencional en el régimen de poliquimioterapia R-CHOP en primera línea, ya que ha demostrado eficacia y toxicidad aceptable en todos los estudios publicados hasta la fecha, con una tasa de respuestas globales superponible a las obtenidas con R-CHOP convencional (78-82,105-107). En concreto, existen tres estudios retrospectivos, con un número limitado de pacientes ancianos con linfoma agresivo, que analizaron la eficacia y seguridad del uso de DLNP en esta población especial de pacientes (79,108-109). En ellos, se administró doxorrubicina liposomal no pegilada a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> como parte del esquema CHOP-modificado +/- R cada 21 días, con buena tolerancia y aceptable toxicidad secundaria. En general, se obtuvo una respuesta global del 70-80% y una tasa de supervivencia libre de progresión del 60-70%. No se observó una disminución significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en ningún paciente incluido en los tres estudios. Posteriormente, Luminari y cols. y Dell'Olio y cols., publicaron dos estudios prospectivos que incluían pacientes mayores con LDCGB tratados con CHOP-modificado +/- R cada 21 días, con DLNP a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> con resultados superponibles (110-111). Ese mismo año, Corazzelli y cols. presentaron un estudio prospectivo fase II, donde se administraba DLNP dentro del esquema de tratamiento

R-CHOP modificado, cada 14 días, en una serie de 41 pacientes ancianos y no candidatos a tratamiento con antraciclinas convencionales debido a comorbilidades cardíacas (112). Un 76% de los pacientes pudieron completar el total de ciclos de tratamiento propuestos, con una tasa de respuesta global y completa del 73% y 57%, respectivamente. Un año después de finalizar el tratamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de la FEVI respecto al inicio del mismo.

La población de estudio incluida en las diferentes publicaciones fue heterogénea y la definición de comorbilidad, tanto cardíaca como de otro tipo, o la consideración de paciente “frágil”, fueron considerablemente diferentes entre los estudios. Sin embargo, todos los pacientes tratados con antraciclinas liposomales presentaban un estado general de la OMS de grado 2 o superior, un IPI intermedio-alto o alto y una elevada mediana de edad, lo que hace que estos resultados sean muy prometedores.

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## Hipótesis de trabajo

1. La determinación de NT-proBNP en suero ha demostrado ser un valor predictivo de morbilidad y mortalidad en pacientes con cardiopatía. Sin embargo, el papel pronóstico de la determinación de NT-proBNP en pacientes con cáncer no ha sido definido. Actualmente, la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos ha cobrado mucha importancia con la intención de ajustar e individualizar las estrategias terapéuticas en cada paciente. Por todo ello planteamos la siguiente hipótesis:
  - Los niveles elevados de NT-proBNP en pacientes con LNH reflejan un estado de disfunción ventricular izquierda y pueden ser utilizados como marcador pronóstico temprano de toxicidad relacionada con la quimioterapia.

2. La toxicidad cardíaca secundaria a antraciclinas es un efecto secundario grave y limitante de los esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas. Esta toxicidad es especialmente restrictiva en la población anciana, donde todavía hoy no se ha determinado el mejor esquema terapéutico, pero que debido a sus comorbilidades, muchos de ellos, no son candidatos a recibir antraciclinas convencionales. Con la reciente incorporación de las nuevas antraciclinas liposomales, potencialmente capaces de reducir o evitar la cardiotoxicidad, planteamos la segunda hipótesis de trabajo:

- La utilización de antraciclinas liposomales en pacientes mayores con linfoma no Hodgkin agresivo no candidatos a recibir antraciclinas convencionales son una alternativa eficaz, segura y bien tolerada.

## Objetivos

1. Determinar si los valores de NT-proBNP al diagnóstico en pacientes con LNH están relacionados con la función ventricular determinada mediante FEVI.
2. Definir los valores de corte de NT-proBNP que puedan identificar mayor riesgo de mortalidad en una serie prospectiva de pacientes con LNH tratados con quimioterapia de primera línea con intención curativa.
3. Analizar el valor pronóstico de la determinación de NT-proBNP en una serie consecutiva de pacientes de edad avanzada y frágiles con linfoma clínicamente agresivo tratados con quimioterapia con DLNP a dosis intermedias.
4. Analizar la eficacia y seguridad de las dosis intermedias de DLNP en el esquema de quimioterapia CHOP-modificado con o sin Rituximab en primera línea, en pacientes de edad avanzada y frágiles con LNH agresivo no candidatos a tratamiento estándar con antraciclinas convencionales.
5. Evaluar la FEVI mediante ecocardiografía de alta resolución antes y después del tratamiento con dosis intermedias de DLNP en pacientes ancianos con LNH agresivo no candidatos a antraciclinas convencionales.

### **3. PUBLICACIONES**

**Artículo 1. NT-proBNP: Un biomarcador pronóstico en linfoma no Hodgkin****Resumen**

En los últimos años, el pronóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin ha mejorado considerablemente, aunque todavía hoy muchos pacientes fallecen por la enfermedad o por complicaciones derivadas del tratamiento quimioterápico. Se han descrito múltiples índices pronósticos e índices de comorbilidad con la intención de seleccionar de forma óptima el tratamiento en cada paciente, y se ha intentado caracterizar de forma precisa la función cardíaca en pacientes que son candidatos a recibir antraciclinas, para intentar evitar o reducir la cardiotoxicidad secundaria a este tratamiento. En este contexto, se propuso analizar la asociación de los niveles de NT-proBNP y supervivencia, en una serie prospectiva de pacientes con linfoma no Hodgkin. Para ello se incluyeron 104 pacientes con LNH en primera línea de quimioterapia con intención curativa. Se realizó ecocardiografía y se determinaron los niveles de NT-proBNP previos al inicio del tratamiento en todos los pacientes. La variable principal del estudio fue la muerte por cualquier causa.

Además, se utilizó una serie independiente de 40 pacientes con LNH tratados con quimioterapia con intención curativa, incluidos en el estudio EPILYMPH, del Instituto Catalán de Oncología, como serie de validación.

La mediana de los valores de NT-proBNP al diagnóstico fue de 210 pg/ml (rango, 9-9102 pg/ml) y fue significativamente superior en aquellos pacientes que presentaban antecedentes de cardiopatía respecto a los que no la presentaban (1068 pg/ml [rango, 88-7969 pg/ml] *versus* 144 pg/ml [rango, 9-9102 pg/ml],  $p=0,001$ ).

El valor de corte de NT-proBNP de 900 pg/ml fue el que mejor discriminó para supervivencia global. El estadístico C para NT-proBNP superior o igual a 900 pg/ml fue significativamente mejor que el IPI (estadístico C (IC 95%) 0,933 (0,896-0,970) *versus* 0,808 (0,721-0,895), respectivamente). Los valores elevados del péptido natriurético B se asociaban a la afectación de 2 o más áreas nodales ( $p=0,002$ ), el estado funcional-ECOG igual o superior a 2 ( $p<0,001$ ) y el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por la edad igual o superior a 6 ( $p=0,003$ ). En el análisis multivariado, las variables que fueron estadísticamente significativas para supervivencia global fueron los niveles de NT-proBNP iguales o superiores a 900 pg/ml ( $p<0,001$ ) y el estado funcional-ECOG igual o superior a 2 ( $p<0,009$ ). La supervivencia global para toda la serie a los 6 y 24 meses fue de 89% (IC 95%, 83-95) y 77% (IC 95%, 67-87), respectivamente. No se encontró ninguna relación entre los niveles de NT-proBNP y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Además, los valores elevados de NT-proBNP también demostraron ser un predictor de mortalidad en la serie externa de validación (HR 4,4 (IC 95% 1,6-12,2)  $p=0,02$ ).

En conclusión, los niveles de NT-proBNP iguales o superiores a 900 pg/ml fueron capaces de predecir alto riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con primera línea de tratamiento quimioterápico con intención curativa.



Contents lists available at ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/leukres](http://www.elsevier.com/locate/leukres)

## NT-proBNP: A cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma

Eva Gimeno<sup>a,b,c,\*</sup>, Miquel Gómez<sup>d</sup>, Juan Ramón González<sup>c,e,f</sup>, Josep Comín<sup>d</sup>, Alberto Alvarez-Larrán<sup>a,b</sup>, Blanca Sánchez-González<sup>a,b</sup>, Lluís Molina<sup>d</sup>, Eva Domingo-Domenech<sup>g</sup>, Francesc Garcia-Pallarols<sup>a</sup>, Carmen Pedro<sup>a,b</sup>, Eugenia Abella<sup>a,b</sup>, Carles Vilaplana<sup>h</sup>, Silvia de Sanjosé<sup>i</sup>, Carlos Besses<sup>a,b</sup>, Antonio Salar<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Hematology, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Grup de recerca aplicada en malalties hematològiques, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, Spain

<sup>c</sup> UDIMAS, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Department of Cardiology, Hospital Universitari del Mar, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), Barcelona, Spain

<sup>f</sup> CIBER de Epidemiologia y Salud Ambiental (CIBERESP), Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Department of Clinical Hematology, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>h</sup> Laboratori de Referència de Catalunya, El Prat de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>i</sup> Department of Epidemiology and Cancer Registry, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 9 December 2010

Received in revised form 13 January 2011

Accepted 18 January 2011

Available online 18 February 2011

#### Keywords:

Non-Hodgkin lymphoma

NT-proBNP

Prognostic factor

### ABSTRACT

NT-proBNP provides diagnostic and prognostic information in heart syndromes but its role in cancer has not yet been established. The prognostic value of NT-proBNP was prospectively studied in 104 non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients treated with chemotherapy. Echocardiography and NT-proBNP were determined prior to treatment. In multivariate analysis, NT-proBNP  $\geq$  900 pg/ml was the variable with higher risk of death (adjusted hazard ratio 11.1; 95% CI 3.8–32.9;  $P < 0.001$ ). The C statistic for NT-proBNP  $\geq$  900 pg/ml was significantly better than IPI score for prediction of survival. These findings suggest that NT-proBNP  $\geq$  900 pg/ml could be considered a useful marker for risk assessment in NHL patients treated with chemotherapy.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

The prognosis of patients with non-Hodgkin lymphoma has improved considerably in the last decade but many patients still die from the disease or from treatment-related complications [1–3]. Several prognostic indexes [4,5] including clinical and biological features such as the International Prognostic Index (IPI) for aggressive lymphoma and the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) for indolent lymphomas are used to assess patients' prognosis but these indexes do not fully explain survival variability. In the last years, the number of elderly patients has increased dramatically, as well as the number of patients with comorbid illnesses. There is an emerging need to better identify patients who can tolerate standard curative treatment and those who require individually tailored chemotherapy, palliative chemotherapy or supportive care [6]. With this aim, several comor-

bidity indexes have been developed to predict the risk of death in cancer patients, but none is widely used in the everyday practice [7–9].

A potential serious side effect of some drugs used for cancer treatment is cardiotoxicity. In daily practice, left ventricular ejection fraction (LVEF) measured by transthoracic echocardiography or multiple gated acquisition scan (MUGA scan) is a useful and non invasive tool for assessing the function of the heart before, during and after chemotherapy. Several strategies have been proposed in order to improve chemotherapy delivery and tolerance including new cardiotoxicity biomarkers, new drugs, dosage reduction, restriction of cycles and cardioprotective agents [10–13].

Brain (B-type) natriuretic peptide (BNP) is a peptide hormone released primarily from the cardiac ventricles in response to myocyte stretch. It is predominantly produced in the left ventricle as an inactive prohormone (proBNP) that is cleaved into two fragments, the active hormone BNP (amino acids 77–108) and a leader sequence known as NT-proBNP (amino acids 1–76). BNP has several systemic effects, including natriuresis, vasodilatation, inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone axis, and inhibition of sympathetic nerve activity [14,15].

\* Corresponding author at: Department of Clinical Hematology, Hospital Universitari del Mar, Parc de Salut Mar, Passeig Marítim 25–29, E-08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 2483341; fax: +34 93 2483343.

E-mail address: [94015@hospitaldelmar.cat](mailto:94015@hospitaldelmar.cat) (E. Gimeno).

BNP and NT-proBNP have been shown to be strong predictors of morbidity and mortality in patients with heart failure [16]. Their prognostic value has also been widely studied in acute coronary syndromes [17], stable coronary disease [18] and several non-cardiac diseases [19,20]. In addition, natriuretic peptides have been identified as strong predictors of morbidity and mortality in the general population [21,22]. Recently, elevated levels of NT-proBNP have been associated with poor prognosis in amyloidosis patients undergoing conventional treatment or stem cell transplantation [23,24]. Our objective was to evaluate the usefulness of NT-proBNP assays in predicting death from any cause in a prospective series of non-Hodgkin lymphoma patients treated in a single institution.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study population

This prospective study was carried out at Hospital del Mar in Barcelona, Spain. The recruitment period was from May 2004 to May 2009. All participants gave written informed consent and the local ethics committee approved the study. All patients aged 18–90 years with untreated non-Hodgkin lymphoma (defined according to WHO criteria) were consecutively included in the study if they required remission-induction chemotherapy.

Treatment for lymphoma was administered according to standard guidelines in the outpatient setting. Fifty-three per cent of patients with non-Hodgkin lymphoma were treated with CHOP, 21% with CHOP-like chemotherapy regimens, 13% with other anthracycline containing therapy and 13% with non-anthracycline containing regimens. In addition, rituximab – a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody – was added in CD20-positive cases (89% of the total series). Patients who were candidates to palliative chemotherapy or supportive care, and patients with human immunodeficiency virus infection were excluded from the study.

An independent set of patients with incident non-Hodgkin lymphoma treated with curative intent and enrolled in the EPILYMPH study from the Catalan Institute of Oncology was used to validate findings. Frozen serum samples from 40 patients were used for validation purposes. Sample size calculation was based on the following assumptions: accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20 in a one-sided test, assuming a mortality rate of 80% at 24 months in the reference population and a relative risk of 6 (lower 95% CI for death in the study series), at least 37 subjects would be required (with a non-elevated; elevated NT-proBNP level ratio of 4:1). Clinical characteristics and treatment in the validation sample are shown in Table 1 in the Supplementary Appendix.

### 2.2. Base-line examinations

Lymphoma was staged using the Cotswolds modification of the Ann Arbor classification and performance status was rated according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) criteria. Stage was assessed by physical examination, laboratory tests, computer tomography of the chest, abdomen and pelvis, unilateral bone-marrow biopsy and other investigational procedures depending on clinical symptoms. All patients underwent transthoracic echocardiography (General Electric, Vivid 7) at base-line. All echocardiographic reports used the same standardized electronic reporting system and the recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography of the American Society of Echocardiography were followed [25]. NT-proBNP levels were measured in serum by electrochemiluminescence sandwich immunoassay on an Elecsys 2010 System (Roche Diagnostics) at the time of staging (all samples were obtained in the 30 days prior to chemotherapy). This assay has a detection limit of 5 pg per milliliter being its precision excellent, but showing a substantial biologic variability, especially at higher values [26]. Comorbidity was retrospectively assessed using the Age-adjusted Charlson Comorbidity Index [9].

### 2.3. End point

The primary end point of the study was death from any cause. Overall survival time was calculated from the date chemotherapy was started until death from any cause or until the last follow up.

### 2.4. Statistical analyses

All data were analyzed according to the intention-to-treat principle. *P* values of less than 0.05 for two-sided tests were considered statistically significant. Statistical comparisons were made using the *t*-test, the Mann-Whitney *U*-test, Fisher's exact test, or the chi-square test, as appropriate. Correlation coefficients were calculated using Spearman's correlation coefficients (*R*<sub>s</sub>). As there are no standard methods to construct receiver operating characteristic (ROC) curves for time-to-event data, we computed a C statistic to calculate the predictive accuracy of NT-proBNP for death from any cause. Confidence intervals were constructed for a C statistic as recently described [27].

**Table 1**  
Baseline characteristics of the study cohort.

	N (%)
Number of patients	104
Age (years)	
Median	67
Range	25–88
Gender	
Male	54 (52)
Female	50 (48)
Diagnosis	
Aggressive	72 (69)
Mantle cell lymphoma	6 (6)
Diffuse large B-cell lymphoma	56 (54)
Burkitt's lymphoma	3 (3)
Peripheral T-cell lymphoma	7 (7)
Indolent	32 (31)
Follicular lymphoma	28 (27)
Indolent non-follicular lymphoma	2 (2)
Unclassifiable lymphoma	2 (2)
Ann Arbor stage	
I–II	39 (37)
III–IV	65 (63)
B-symptoms	19 (18)
Performance status-ECOG	
0–1	67 (64)
≥2	37 (36)
Lactate dehydrogenase ≥ 1 n. v.	41 (39)
Beta 2-microglobulin > 1 n. v.	65 (63)
Number extranodal sites ≥ 2	37 (36)
Age-adjusted Charlson Comorbidity Index ≥ 6	36 (35)
Previous heart disease	14 (12)
NT-proBNP ≥ 900 pg/ml	18 (17)
Left ventricular ejection fraction (%)	
Median	65
Range	41–83
Treatment	
NHL-chemo with anthracyclines	90 (87)
NHL-chemo without anthracyclines	14 (13)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, n. v.: normal value, NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NHL: non-Hodgkin lymphoma.

Survival curves were constructed according to the Kaplan-Meier method and groups were compared using log-rank tests. We identified predictors of survival in univariate and multivariate Cox proportional hazards models and calculated the relative hazards and 95% confidence intervals using univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models. Multivariate analyses were performed with the use of a stepwise forward regression model with an entry probability for each variable set at 0.05. The statistical software packages SPSS (version 15.0) and R (R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008) were used.

## 3. Results

### 3.1. Base-line characteristics of the patients

A total of 104 patients were enrolled. Base-line characteristics of the entire sample are shown in Table 1. Thirty-three patients (33%) had low IPI, 31 (30%) low-intermediate IPI, 12 (11%) intermediate-high IPI and 27 (26%) high IPI scores. Serious medical history included heart disease in 14 patients (ischemia in 4, valvular disease in 3, cardiomyopathy in 2, arrhythmia in 4, arrhythmia and valvular disease in 1) and chronic renal failure in 4 patients. The median NT-proBNP level was 210 pg per milliliter (range, 9–9102; quartiles: 70, 210 and 610) and it was significantly higher among patients with heart disease than in those without (1068 pg per milliliter [range, 88–7969] vs. 144 pg per milliliter [range, 9–9102], *P* = 0.001). Elevated NT-proBNP levels were also associated with involvement of 2 or more extranodal sites (*P* = 0.002), ECOG of 2 or more (*P* < 0.001) and age-adjusted Charlson Comorbidity Index of 6 or more (*P* = 0.003).

Correlations between NT-proBNP levels were statistically significant for age (*R*<sub>s</sub> = 0.50, *P* < 0.001), lactate dehydrogenase (*R*<sub>s</sub> = 0.44,

**Table 2**  
C statistic for death from any cause for NT-ProBNP and IPI.

	C Statistics (95% CI)
NT-ProBNP (pg/mL)	
≥500	0.875 (0.817–0.934)
≥600	0.888 (0.836–0.941)
≥700	0.899 (0.852–0.947)
≥800	0.908 (0.864–0.953)
≥900	0.933 (0.896–0.970)
≥1000	0.897 (0.853–0.942)
≥1100	0.897 (0.853–0.942)
Quartiles	0.902 (0.867–0.937)
IPI intermediate-high/high	0.808 (0.721–0.895)

NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, IPI: International Prognostic Index.

$P < 0.001$ ), beta 2-microglobulin ( $R_s = 0.61$ ,  $P < 0.001$ ), albumin ( $R_s = -0.49$ ,  $P < 0.001$ ) and hemoglobin ( $R_s = -0.60$ ,  $P < 0.001$ ). We found no correlation between NT-proBNP levels and left ventricular ejection fraction ( $R_s = -0.01$ ,  $P = 0.922$ ).

The C statistic identified the cutoff point of 900 pg per milliliter of NT-proBNP to be the optimal discrimination threshold for the prediction of overall survival. In Table 2 is shown that C statistic for NT-proBNP of 900 pg per milliliter or more was significantly better than IPI score [C statistic (95% CI), 0.933 (0.896–0.970) vs. 0.808 (0.721–0.895), respectively].

### 3.2. Incidence of end points

During the follow-up period (median, 13 months; range, 0–54 months), 18 participants had died at last follow-up. Overall survival (OS) at 6 and 24 months was 89% (95% CI, 83–95) and 77% (95% CI, 67–87), respectively.

### 3.3. Univariate analysis

The factors that significantly influenced overall survival are shown in Table 3. The prognostic significance of NT-proBNP levels in serum is shown (Fig. 1 and Table 3). Patients with a NT-proBNP of 900 pg per milliliter or more had a proportional hazard of death of 14.7 (95% CI, 5.5–39.8;  $P < 0.001$ ) in relation to those with lower values. The unadjusted hazard ratio for overall survival was higher for patients with performance status of 2 or more (hazard ratio,

**Table 3**  
Hazard ratios for death from any cause in the univariate analysis.

	Death from any cause	
	Hazard ratio (95% CI)	P
Age ≥60	5.3 (1.2–22.9)	0.027
Male	1.3 (0.5–3.3)	0.588
Aggressive NHL	3.5 (0.8–15.4)	0.093
Ann Arbor III–IV	1.4 (0.5–3.6)	0.538
B symptoms	2.6 (0.9–6.9)	0.058
Bulky	0.8 (0.2–2.9)	0.756
No extranodal ≥2	1.8 (0.7–4.8)	0.248
Performance status-ECOG ≥2	6.9 (2.4–19.6)	<0.001
Lactate dehydrogenase ≥1 n. v.	4.4 (1.6–12.4)	0.005
Beta 2-microglobulin ≥1 n. v.	12.1 (1.6–90.7)	0.016
Albumin <35 g/l	6.2 (2.17–17.6)	0.001
Hemoglobin <105 g/l	3.4 (1.3–8.9)	0.012
Previous heart disease	3.2 (1.1–9.1)	0.028
LVEF <55%	1.9 (0.5–6.8)	0.311
Age-adjusted Charlson Comorbidity Index ≥6	2.8 (1.1–7.1)	0.031
NT-proBNP ≥900 (pg/ml)	14.7 (5.5–39.8)	<0.001
Treatment without anthracyclines	2.1 (0.7–6.3)	0.201

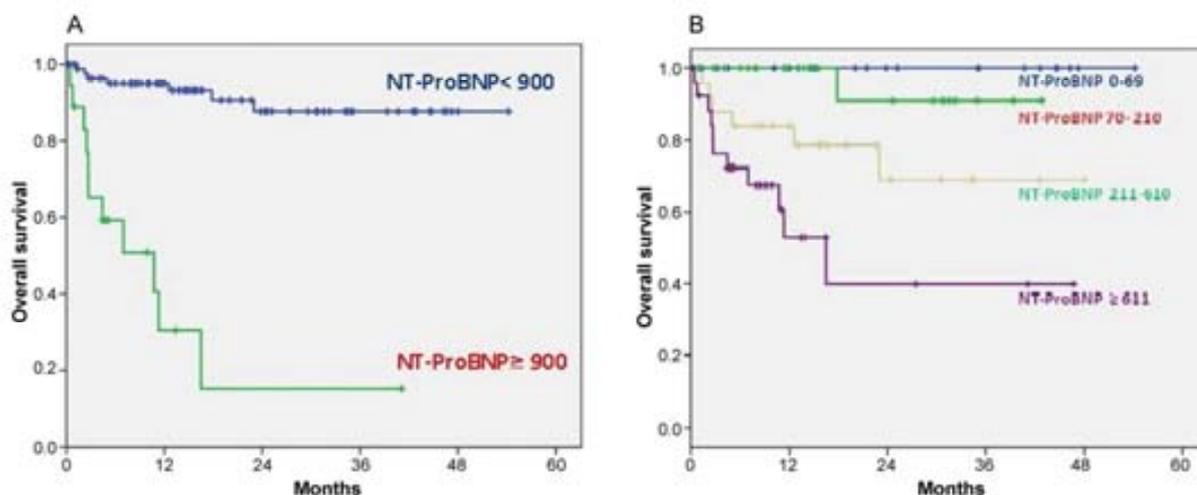
NHL: non-Hodgkin lymphoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, LVEF: Left ventricular ejection fraction.

6.9; 95% CI, 2.4–19.6;  $P < 0.001$ ) than for those with an age-adjusted Charlson Comorbidity Index of 6 or more (hazard ratio, 2.8; 95% CI, 1.1–7.1;  $P = 0.03$ ).

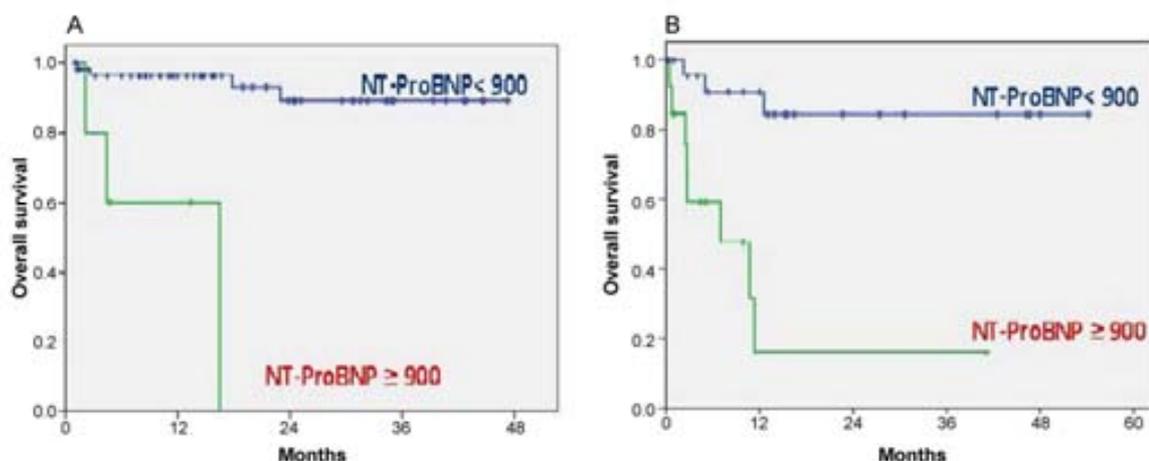
We studied the prognostic value of NT-proBNP levels according to the IPI. Patients with low or low-intermediate IPI scores and elevated levels of NT-proBNP had a significantly higher risk of death from any cause ( $P < 0.001$ ). In the group with intermediate-high or high IPI scores, NT-proBNP levels of 900 pg per milliliter or more identified patients with a significantly greater risk of death from any cause ( $P < 0.001$ ), as shown in Fig. 2.

### 3.4. Multivariate analysis

The multivariate analysis identified two variables that independently predicted overall survival. In patients with NT-proBNP of 900 pg per milliliter or more, the adjusted hazard ratio for death was 11.1 (95% CI, 3.8–32.9;  $P < 0.001$ ). In patients with an ECOG of 2 or more, the adjusted hazard ratio for death was 4.5 (95% CI, 1.5–14.1;  $P = 0.009$ ) (Table 4).



**Fig. 1.** Overall Survival according to NT-ProBNP. In Panel A, patients with NT-ProBNP levels of 900 pg per milliliter or more had a significantly lower overall survival ( $P < 0.001$ ). In panel B, quartiles of NT-proBNP also identified patients with significantly different overall survival ( $P < 0.001$ ) in the whole population.



**Fig. 2.** Overall survival according to the International Prognostic Index and NT-ProBNP levels. In panel A, NT-proBNP levels of 900 pg per milliliter or more were significantly associated with lower overall survival in patients with International Prognostic Index between 0 and 2 ( $P < 0.001$ ). In panel B, elevated levels of NT-proBNP predicted significantly for inferior overall survival in patients with International Prognostic Index between 3 and 5 ( $P < 0.001$ ).

### 3.5. Validation sample

For further validation in an independent data set, we examined the performance of the NT-proBNP predictor value for death from any cause in an additional series of 40 patients. The analyses were carried out in the same manner as in the original group. Elevated NT-proBNP levels had a hazard ratio of 4.4 (95% CI, 1.6–12.2;  $P < 0.005$ ), lending further support to the observation that NT-proBNP levels of 900 pg per milliliter or more were associated with a higher risk of death in lymphoma patients treated with chemotherapy (Fig. 3).

## 4. Discussion

Our results indicate that a single NT-proBNP measurement provides powerful and independent information to predict death from any cause in a consecutive and prospective series of patients with non-Hodgkin lymphoma. Despite variability in histopathology, clinical presentation, comorbidities, performance status and risk factors among our cohort of non-Hodgkin lymphoma patients, NT-proBNP levels of 900 pg per milliliter or more identified those patients with a significantly increased risk of death from any cause.

The mechanism of NT-proBNP release in these patients is unknown at the present time. High levels of some inflammatory cytokines or oxidative stress markers have been associated with chemotherapy-induced heart damage [28,29]. However, the relation between these markers and NT-proBNP has not been studied and is beyond the scope of the present study.

At the present time, we are working on the hypothesis that activation of the cardiac neurohormonal system could be a common mechanism in lymphoma patients at high risk of death after chemotherapy treatment.

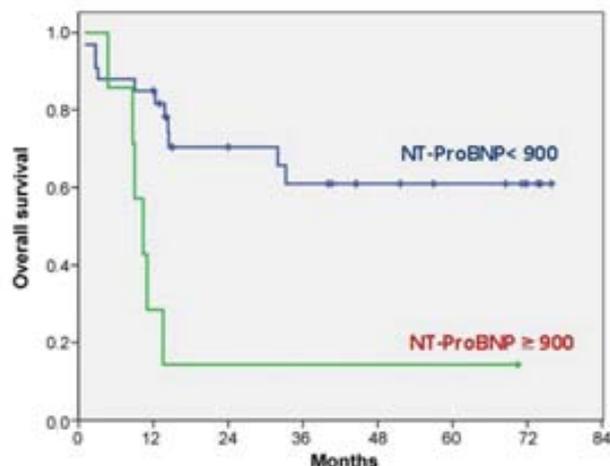
**Table 4**  
Hazard ratios for death from any cause in the multivariate analysis.

	Death from any cause	
	Hazard ratio (95% CI)	P
NT-proBNP $\geq$ 900 (pg/mL)	11.1 (3.8–32.9)	<0.001
Performance status-ECOG $\geq$ 2	4.5 (1.5–14.1)	<0.009

NT-ProBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

The association between NT-proBNP levels and risk of death was independent of previous cardiac disease and left ventricular ejection fraction. Previous studies have demonstrated that plasma levels of BNP or NT-proBNP are elevated in cardiac [16–18,20] and non-cardiac conditions [19,20]. These markers also appear to be useful in screening asymptomatic subjects at risk of developing heart failure [30]. In addition, patients with higher values of NT-proBNP have an increased likelihood of complications and an increased risk of death [31,32]. However, cutoff values may differ in patients with different conditions. We found that a threshold of 900 pg per milliliter is an appropriate predictor of death in patients treated for lymphoma, and better than interquartile values of NT-proBNP. This level of NT-proBNP is higher than that proposed for heart failure [16] or coronary syndromes [17,18]. Further studies are necessary to define the exact threshold in different types of lymphoma or patients with solid tumors.

Heart failure with a normal ejection fraction is largely a diagnosis of exclusion [33,34]. To date, the prognosis for these patients is controversial. We cannot therefore completely rule out the



**Fig. 3.** Overall survival in the independent validation set. NT-ProBNP levels of 900 pg per milliliter or more were significantly associated with lower overall survival ( $P = 0.02$ ).

possibility that some of our lymphoma patients had this condition even though heart examinations were normal. In addition, in patients with coexisting illnesses it can be very difficult to ensure which symptoms and signs are cardiac in origin. Consequently, NT-proBNP provides simple, fast and more accurate information in this clinical setting.

In recent years, the direct influence of comorbid illnesses on treatment decision-making and outcome has been analyzed for a variety of malignancies, including non-Hodgkin lymphoma [35,36]. The Charlson Comorbidity Index was developed in 1987 based on 1-year mortality data from internal medicine patients admitted to a single hospital and it has been successfully applied to predict survival in patients with lymphoma [37]. In our study, the Charlson Comorbidity Index was significantly associated with an increased risk of death. Levels of NT-proBNP of 900 pg per milliliter or more were much more predictive of this end point both in patients with high scores and in those with low scores according to the Charlson Index. Performance status is a clinical score that reflects the patient's response to the tumor and the patient's ability to tolerate therapy. This variable has demonstrated excellent survival prediction in many studies in lymphoma [38]. In our study, an increased risk of death was independently observed according to the performance status. However, NT-proBNP improved this accuracy in predicting death in patients with low performance status scores and in those with high scores. We thus consider that NT-proBNP levels and performance status could be complementary in predicting survival in lymphoma, although the former has a higher predictive value.

The International Prognostic Index is the most widely used tool to predict survival in non-Hodgkin lymphomas. In our cohort of patients, an increased risk of death was observed in patients with high NT-proBNP measurements regardless of the IPI score. The identification of patients with high risk of death according to NT-proBNP levels and with independence of the IPI score or other prognostic factors might have important therapeutic implications. However, other studies should be designed to directly answer this important question.

An important fact that supports our finding of the prognostic value of NT-proBNP in the present series is that we were able to confirm the influence in death risk-prediction of NT-proBNP using an independent cohort of patients who were treated with chemotherapy in another institution. Although the number of patients in the validation series is relatively small, we included 10% more cases than statistically needed to demonstrate the usefulness of NT-proBNP.

In addition, recently, we have published our experience in 35 frail elderly patients with aggressive lymphoma with one or more severe comorbidities treated with nonpegylated liposomal doxorubicin as a first line therapy. In this population, we observed that levels of NT-proBNP higher than 900 pg/mL at diagnosis were good predictors for overall survival and progression free survival, independently of the IPI score or the presence of cardiac toxic events [39].

In conclusion, the results from our study indicate that a NT-proBNP level of 900 pg per milliliter or more predicts high risk of death from any cause in patients treated for non-Hodgkin lymphoma. The prognostic usefulness of NT-proBNP persists after adjustment with IPI score and other classic risk factors. These findings suggest that measurement of NT-proBNP levels should be considered a useful marker for risk assessment in patients with non-Hodgkin lymphoma prior to chemotherapy.

#### Conflict of interest

There is no conflict of interest in connection with the submitted article. There are no financial disclosures from any author.

#### Acknowledgements

We thank Drs C. Montalbán and D. Marín for reviewing the manuscript and comments, and C. Newey for English language editing. This study was supported in part by a grant from Institut Municipal de Investigación Médica (IMIM-Hospital del Mar) ASS/2008-ASS/2009.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.leukres.2011.01.018.

#### References

- [1] Coiffier B, Lepage E, Brière 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;346:235–42.
- [2] Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23:5027–33.
- [3] Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8447–52.
- [4] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987–94.
- [5] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258–65.
- [6] Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007;25:1916–23.
- [7] Cohen HJ. Cancer and functional status in the elderly. *Cancer* 1997;80:1883–6.
- [8] Malauguerma M, Di Mauro S, Laurino A, Motta M, Di Fazio I, Mangeri D. The comorbidities of elderly oncologic patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;30:237–44.
- [9] Sundararajana V, Henderson T, Perrya C, Muggivana A, Quamb H, Ghalib WA. New ICD-10 version of the Charlson Comorbidity Index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1288–94.
- [10] Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, Jones SE, Wadler S, Desai A, Vogel C, Speyer J, Mittelman A, Reddy S, Pendergrass K, Velez-Garcia E, Ewer MS, Bianchini JR, Gams RA. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318–32.
- [11] Martino R, Perea G, Caballero MD, Mateos MV, Ribera JM, de Oteyza JP, Arranz R, Terol MJ, Sierra J, San Miguel JF. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelix), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. *Haematologica* 2002;87:822–7.
- [12] Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–9.
- [13] Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010;144:3–15.
- [14] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357–68.
- [15] Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148–59.
- [16] Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVECHF study. *Circulation* 2007;115:3103–10.
- [17] James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–81.
- [18] Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:205–14.
- [19] Machado RF, Anthe A, Steinberg MH, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 2006;296:310–8.
- [20] Fijalkowska A, Kurzyńska M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–21.
- [21] von Haehling S, Jankowska E, Morgenthaler N, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1973–80.
- [22] Knight EL, Kiely DK, Fish LC, et al. Atrial natriuretic peptide level contributes to a model of future mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:453–7.
- [23] Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003;361:1787–9.

- [24] Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplant. *Blood* 2004;104:181–7.
- [25] Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:275–90.
- [26] Wu AH, Smith A, Wieczorek S, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628–31.
- [27] Pencina MJ, D'Agostino RB, Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med* 2004;23:2109–23.
- [28] Hosnijeh FS, Krop E, Scoccianti, et al. Plasma cytokines and future risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a case-control study nested in the Italian European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1577–84.
- [29] Aldinucci D, Gioghini A, Pinto A, et al. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol* 2010;221:248–63.
- [30] Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195–203.
- [31] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655–63.
- [32] Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631–9.
- [33] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–9.
- [34] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.
- [35] Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824–31.
- [36] Maas HA, Janssen-Heijnen ML, Olde Rikkert MG, Machteld Wymenga AN. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Eur J Cancer* 2007;43:2161–9.
- [37] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, AlacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [38] Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003;362:139–46.
- [39] Gimeno E, Sánchez-González B, Alvarez-Larrán A, et al. Intermediate dose of nonpegylated liposomal doxorubicin combination (R-CMyOP) as first line chemotherapy for frail elderly patients with aggressive lymphoma. *Leuk Res* 2010. doi:10.1016/j.leukres.2010.07.024.

***Artículo 2. Dosis intermedias de Doxorubicina liposomal no pegilada en el esquema R-CMyOP como tratamiento de primera línea en pacientes frágiles de edad avanzada con linfoma agresivo.***

**Resumen**

El tratamiento óptimo para pacientes frágiles y ancianos con linfoma agresivo todavía hoy no ha sido determinado, manteniéndose como tratamiento estándar los esquemas de quimioterapia que contengan antraciclinas. Se han propuesto varias estrategias con la finalidad de mejorar la tolerancia y la seguridad de estos tratamientos como el uso de nuevos medicamentos como la doxorubicina liposomal no pegilada, diseñada para reducir la cardiotoxicidad secundaria a antraciclinas. Con estos antecedentes propusimos este estudio para analizar la tolerancia y eficacia del esquema CHOP-modificado con doxorubicina liposomal no pegilada a dosis reducidas ( $30 \text{ mg/m}^2$ ) como tratamiento de primera línea, en una cohorte de 35 pacientes frágiles con linfoma no Hodgkin clínicamente agresivo y con comorbilidades importantes que contraindicaban la administración de antraciclinas convencionales. Se realizó estudio ecocardiográfico y determinación de NT-proBNP en sangre en todos los pacientes al diagnóstico y al finalizar el tratamiento quimioterápico. La edad media de los pacientes fue de 76 años (rango 61-88 años). El 51% de los pacientes presentaban antecedentes de cardiopatía previa, y 15 (42,8%) presentaban niveles de NT-proBNP al diagnóstico iguales o superiores a 900 pg/ml. La respuesta al tratamiento se evaluó según las recomendaciones y criterios de Cheson y cols. (113) y los efectos adversos se clasificaron según los criterios de toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer (NCI)

versión 3.0 (114). Las respuestas globales en nuestra serie fueron del 86%, incluyendo un 69% de respuestas completas. No hubo ninguna muerte relacionada con complicaciones cardíacas. La supervivencia global para todos los pacientes a los 12 y 24 meses fue de 74% (IC 95%, 60-87%) y 70% (IC 95%, 54-85%), respectivamente. La supervivencia libre de progresión para la serie global a los 12 y 24 meses fue de 68% (IC 95%, 52-83%) y 58% (IC 95%, 40-76%), respectivamente. Se observó una disminución de la FEVI y de los niveles de NT-proBNP al finalizar el tratamiento, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,10$  y  $p=0,058$ , respectivamente). Cinco pacientes presentaron un evento cardíaco: 3 pacientes presentaron una disminución asintomática de la FEVI y 2 pacientes una disminución de la FEVI con clínica de insuficiencia cardíaca congestiva.

Los pacientes con valores de NT-proBNP superiores o iguales a 900 pg/ml al diagnóstico presentaron un mayor riesgo de progresión o muerte por cualquier causa en comparación con aquellos pacientes con valores inferiores ( $p<0,001$ ), independientemente de otros factores de riesgo ya conocidos como el Índice Pronóstico Internacional, IPI.

A pesar del uso de G-CSF en todos los pacientes, se observó neutropenia grado 3-4 en el 54% de los mismos y 12 (34%) pacientes requirieron ingreso hospitalario por neutropenia febril.

En conclusión, la administración de dosis intermedias de doxorubicina liposomal no pegilada en el esquema CHOP +/- Rituximab fue efectiva y bien tolerada en pacientes mayores frágiles con importantes comorbilidades. Además, los niveles de NT-proBNP superiores o iguales a 900 pg/ml fueron capaces de predecir supervivencia global y supervivencia libre de progresión en esta serie de pacientes.



Contents lists available at ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/leukres](http://www.elsevier.com/locate/leukres)

## Intermediate dose of nonpegylated liposomal doxorubicin combination (R-CMyOP) as first line chemotherapy for frail elderly patients with aggressive lymphoma

Eva Gimeno<sup>a,c,d,\*</sup>, Blanca Sánchez-González<sup>a,c</sup>, Alberto Álvarez-Larrán<sup>a,c</sup>, Carmen Pedro<sup>a,c</sup>, Eugenia Abella<sup>a,c</sup>, Josep Comín<sup>b</sup>, Silvia Saumell<sup>a,c</sup>, Francesc García-Pallarols<sup>a,c</sup>, Miquel Gómez<sup>b</sup>, Carles Besses<sup>a,c</sup>, Antonio Salar<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Hematology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Grup de Recerca Aplicada en Neoplasies Hematològiques-IRIM, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Department of Medicine, UDDMAS, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 10 May 2010

Received in revised form 15 July 2010

Accepted 16 July 2010

Available online 12 August 2010

#### Keywords:

Aggressive lymphoma

Nonpegylated liposomal doxorubicin

Elderly

Frail population

Chemotherapy

### ABSTRACT

Doxorubicin-containing chemotherapy is the standard regimen for elderly patients with aggressive lymphoma. However, many of them cannot receive it due to severe associated comorbidities. Toxicity and efficacy of intermediate doses of nonpegylated liposomal doxorubicin (NPLD) in modified-CHOP regimen ± Rituximab were prospectively analyzed in 35 frail elderly patients (median age: 76 years) with previously untreated aggressive lymphoma with one or more severe comorbidities. NPLD at intermediate doses (30 mg/m<sup>2</sup>) is effective and well tolerated in these patients. In addition, NT-proBNP levels >900 ng/ml at diagnosis have demonstrated to be a good predictor for OS and PFS in this cohort of patients.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

In the last decade the incidence of non-Hodgkin lymphoma (NHL) has remarkably increased, especially in the elderly population [1–3]. Regardless of age, doxorubicin-based chemotherapy is the gold standard treatment for fit patients with aggressive NHL [4]. However, chemotherapy is often associated with severe side effects and many elderly or frail patients may not be able to receive doxorubicin-containing treatment due to toxicity or poor tolerance [5]. In addition, strategies for maintaining and prolonging good quality of life should be an important point to take into account when considering chemotherapy.

The most serious side effect of anthracyclines is cardiotoxicity which is cumulative, dose limiting and irreversible [6–10]. In daily practice, left ventricular ejection fraction (LVEF) measured

by transthoracic echocardiography or multiple gated acquisition scan (MUGA scan) is a useful and non-invasive tool for assessing the function of the heart before, during and after chemotherapy. Recently, serum levels of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) have been shown to be strong predictors of morbidity and mortality in patients with heart failure and other conditions [11–20]. However, its usefulness in cancer patients treated with chemotherapy is not yet well established [21–25].

The optimal treatment for frail elderly patients with NHL is still a matter of debate. Several strategies have been proposed in order to improve chemotherapy delivery and tolerance including new drugs, dosage reduction, restriction of cycles and cardioprotective agents [26–34]. Nonpegylated liposome-encapsulated doxorubicin (NPLD) has been developed to reduce cardiac toxicity induced by anthracyclines. Pre-clinical studies comparing NPLD and conventional doxorubicin have shown a similar antitumor efficacy with lower cardiac toxicity [35–39]. This improved toxicity profile makes its use particularly promising for frail patients.

In this study, we have prospectively evaluated the toxicity and efficacy of intermediate doses of NPLD in the modified-CHOP regimen with or without Rituximab in frail elderly patients with

\* Corresponding author at: Department of Clinical Hematology, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25–29, E-08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 2483341; fax: +34 93 2483343.

E-mail address: [94015@hospitaldelmar.cat](mailto:94015@hospitaldelmar.cat) (E. Gimeno).

clinically aggressive NHL not eligible for standard anthracycline-containing chemotherapy. In addition, the prognostic value of NT-proBNP has been assessed.

## 2. Methods

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki declaration and the Institutional Ethical Committee of Hospital del Mar. Written informed consent was obtained from all patients before therapy.

From January 2002 to November 2008, 35 patients diagnosed with previously untreated aggressive NHL, were prospectively analyzed in a single institution.

### 2.1. Patient eligibility

Eligible patients were required to have histologically confirmed T or B aggressive NHL according to the WHO criteria, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status  $\leq 4$ , age  $\geq 60$  years and a life expectancy of  $>3$  months. A frail patient was defined according to the presence of one or more severe comorbidities that precluded them from receiving standard anthracycline-containing chemotherapy (such as cardiomyopathy and severe chronic obstructive pulmonary disease).

### 2.2. Chemotherapeutic regimen

Patients received NPLD 30 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> (total dose 2 mg) on day 1, and prednisone 100 mg/day from days 1 to 5,  $\pm$  Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on day 1. The regimen was administered on an outpatient basis every 21 days for four to six cycles as a first line therapy unless progression or unacceptable toxicity occurred.

NPLD (Myocet®) was administered via intravenous infusion at a dosage of 30 mg/m<sup>2</sup> during 1-h. Based on the ASCO guidelines, pegylated granulocyte colony-stimulating factor (pegfilgrastim) was used on day 2 at standard dose in all patients [40].

Antiemetics, blood products and antibiotics were administered according to standard clinical practice.

### 2.3. Baseline and outcome assessments

All patients underwent a staging study including medical history, physical examination, standard laboratory assessments, chest, abdomen and pelvis CT scan, and bone marrow biopsy prior to entering in the study. Stage was determined according to the Ann Arbor system [41] and patients were stratified according to the International Prognostic Index (IPI) [42]. All patients were re-evaluated post-therapy and every 6 months during the first 2 years and annually thereafter. A comorbidity score was computed for each patient using the variables included in the Charlson Comorbidity Index [43].

### 2.4. Cardiac assessment

LVEF assessment and NT-proBNP levels were evaluated within 1 month prior to chemotherapy in all patients. LVEF was evaluated by transthoracic echocardiography (General Electric, Vivid 7) at baseline, post-therapy and every 6 months or annually thereafter. The established lowest limit of normal value of LVEF in our hospital is 50%. NT-proBNP blood levels (measured in serum by electrochemiluminescence sandwich immunoassay on an Elecsys 2010 System [Roche Diagnostics®]) were analyzed at baseline, post-therapy and every 6 months or annually thereafter.

A relevant cardiac event was defined as a drop of LVEF under 50% or a  $\geq 15\%$  LVEF decrease in those patients with baseline LVEF  $<50\%$ , and/or clinical evidence of congestive heart failure.

### 2.5. Response evaluation

All patients receiving at least one cycle of therapy were considered for evaluation in terms of response and toxicity. Response was evaluated according to the definitions recommended by the International Workshop to Standardise Response Criteria for non-Hodgkin's lymphoma [44]. Occurrence of adverse events was monitored during the entire course of the study and adverse effects were assessed using the NCI Common Toxicity Criteria version 3.0 [45].

### 2.6. Statistical analysis

All data were analyzed according to the intention-to-treat principle; p-values of less than 0.05 from two-sided tests were considered to indicate statistical significance. Comparisons of LVEF and NT-proBNP from baseline to end-of-treatment were made using the Mann-Whitney U-test for related samples. Actuarial probability of survival was done by survival tables and 95% confidence intervals were calculated. Survival curves were constructed according to the Kaplan-Meier method and groups were compared using log-rank test. A cut-off point of 900 pg/ml of NT-ProBNP was used owing to the fact that this level was found to be the best discrimination threshold for prediction of overall survival in a previous study [46]. The statistical software package SPSS (version 15.0) was used.

**Table 1**

Type of lymphoma and clinical characteristics.

	n
Number of patients	35
Diagnosis	
Diffuse large B-cell lymphoma	23
Follicular lymphoma	5
B-cell lymphoma unclassifiable	3
T-cell lymphoproliferative disorder	3
Age <sup>a</sup>	76 (61–88)
Gender: Male/female	20/15
Ann Arbor Stage	
I/II	4/10
III/IV	4/17
Performance status-ECOG	
0–1	18
2–3	17
International Prognostic Index (IPI)	
Low risk/low-intermediate risk	7/10
High-intermediate risk/high risk	5/13
Charlson Comorbidity Index $\geq 4$	9
B Symptoms	14
Bulky disease	8
Extranodal site $>1$	12
LDH $\geq 1$ n.v.	17
Beta2-microglobulin $>1$ n.v.	30
Left ventricular ejection fraction <sup>a</sup>	63 (33–80)
NT-ProBNP (pg/l) <sup>a</sup>	462 (60–9102)

<sup>a</sup> Median (range); n.v.: normal value.

## 3. Results

### 3.1. Patient characteristics

Thirty-five patients were included in the study. Lymphoma subtype according to the WHO classification and patients' main clinical features at diagnosis are summarized in Table 1. All patients had one or more severe comorbidities including heart disease in 18 (5 ischemic cardiomyopathy, 6 valvulopathy, 1 congestive heart failure and 6 chronic atrial fibrillation), active liver disease in 5 (2 hepatocellular carcinoma + chronic hepatitis C, 1 sigma-adenocarcinoma and 2 chronic hepatitis C), ischemic stroke in 4, severe chronic obstructive pulmonary disease in 6 (2 with domiciliary oxygen therapy) and severe peripheral vasculopathy in 2. In addition, 22 patients had hypertension, 5 diabetes mellitus and 10 dyslipidemia. Seventeen cases had an ECOG performance status  $\geq 2$ . Four patients had a LVEF  $< 50\%$  at diagnosis and 15 patients had a NT-proBNP level  $>900$  pg/ml. Nine (26%) patients had a Charlson Comorbidity Index  $\geq 4$ .

### 3.2. Response and survival data

The intention-to-treat analysis showed an overall response rate of 86%, including 24 (69%) patients achieving complete remission (CR). Two patients progressed during therapy. With a median follow-up of 24 months, 14 patients relapsed (median time to progression: 8 months [range 1–28]). Eleven patients died: 4 from infectious complications during induction therapy, 6 from lymphoma and 1 from hepatocellular carcinoma. There were no cardiac related deaths. Of note, ten out of the 11 patients who died had NT-proBNP levels  $>900$  pg/ml at diagnosis.

Overall survival (OS) for all patients at 12 and 24 months was 74% (95% CI, 60–87%) and 70% (95% CI, 54–85%), respectively. Progression free survival (PFS) for the whole series at 12 and 24 months was 68% (95% CI, 52–83%) and 58% (95% CI, 40–76%), respectively (Fig. 1).

Univariate analysis for OS and PFS is shown in Table 2. Levels of NT-proBNP  $>900$  pg/ml were identified as a strong variable predicting both OS and PFS.

**Table 2**

Univariate analysis for progression free survival and overall survival.

	Progression free survival		Overall survival	
	Hazard risk (95% CI)	p	Hazard risk (95% CI)	p
Female	0.8 (0.3–2.1)	0.653	0.5 (0.1–1.9)	0.330
Ann Arbor III–IV	2.2 (0.7–7.0)	0.168	3.2 (0.7–15)	0.141
B Symptoms	<b>3.8 (1.4–10.9)</b>	<b>0.013</b>	<b>9.0 (1.8–43.4)</b>	<b>0.006</b>
No. extranodal >2	2.4 (0.9–6.7)	0.089	<b>3.8 (1–13.6)</b>	<b>0.037</b>
ECOG >2	2.0 (0.7–6.0)	0.161	<b>5.4 (1.1–25.6)</b>	<b>0.033</b>
Lactate dehydrogenase >1 n.v.	2.0 (0.8–6.3)	0.124	5.6 (1.2–26.4)	<b>0.030</b>
Beta2-microglobulin >1 n.v.	25.8 (0.05–12918)	0.305	5.2 (1–65489)	0.421
Albumin >35 g/l	2.5 (0.9–7.6)	0.082	4.6 (0.9–21.8)	0.053
Charlson Comorbidity Index >4	1.0 (0.3–3.2)	0.975	1.9 (0.5–6.7)	0.319
Heart disorders	1.0 (0.4–3.0)	0.864	1.7 (0.5–0)	0.389
NT-ProBNP >900 pg/ml	<b>5.0 (1.5–15.9)</b>	<b>0.006</b>	<b>15.3 (1.9–121.3)</b>	<b>0.010</b>
IPI high-intermediate/high risk	2.9 (0.9–8.6)	0.053	<b>12.4 (1.5–99)</b>	<b>0.017</b>

Bold values are statistically significant variables in the univariate analysis.

**Table 3**

Treatment delivery and toxicity.

	Number of cycles administered (%)	Number of patients (%)
Total	166	35
Cycles delayed	14 (8.4)	9 (25.7)
Vincristine dose reduction	40 (24)	14 (40)
Admissions due to neutropenic fever	19 (11.4)	12 (34.2)
Admissions without neutropenia	3 (1.8)	2 (5.7)
Grades 3–4 treatment-related toxicity		
Granulocytopenia	29 (17.4)	19 (54.2)
Thrombocytopenia	13 (7.8)	9 (25.7)
Anemia	8 (4.8)	7 (20)

The prognostic value of NT-proBNP levels according to the IPI score was also analyzed. The group of patients with NT-proBNP value >900 pg/ml at baseline, regardless of the IPI classification, had a major risk of progression and poorer overall survival ( $p < 0.01$ ).

### 3.3. Toxicity

Treatment delivery and toxicity are shown in Table 3. A total of 166 cycles were administered with a median of 5 cycles per patient (range 1–6). Overall, chemotherapy was relatively well tolerated in this cohort of frail patients. Fourteen (8%) cycles were delayed, mostly due to hematological toxicity. Vincristine had to be reduced in 24% of cycles due to neurological toxicity. No dose reductions of NPLD were done. Grades 3–4 neutropenia, anemia and thrombocytopenia were observed in 17%, 5% and 8% of cycles, respectively. Fourteen patients had to be admitted: 12 due to febrile neutropenia and 2 with infectious complications without neutropenia.

**Table 4**

LVEF evaluation after treatment.

LVEF >50% at diagnosis	23
No changes	16
Decreased (>15%)	6
with LVEF <50%	3
Increased >15%	1
LVEF <50% at diagnosis	4
No changes	3
Decreased (>15%)	1
with LVEF <50%	1

### 3.4. Cardiac toxicity

LVEF was evaluated before and after therapy in 27 patients. Cardiac evaluation was not feasible in 8 patients due to early progression and death (2), fatal sepsis (2) and other reasons (4). LVEF monitoring after chemotherapy is shown in Table 4. A relevant cardiac event was seen in 5 patients: 3 had a decrease of LVEF with no cardiac symptoms and 2 a decrease of LVEF with congestive heart failure symptoms. LVEF slightly decreased after chemotherapy but not in a statistically significant manner ( $p = 0.10$ ). A decrease of NT-ProBNP levels was observed at the end-of-treatment but differences did not reach statistical significance ( $p = 0.058$ ). NT-proBNP levels did not significantly change among patients who had a drop in LVEF in comparison to those who did not. It is of note that patients with NT-proBNP levels of 900 pg/ml or more had a significantly higher risk of progression and death from all causes in comparison to those with lower values ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2).

## 4. Discussion

The results of our study indicate that reduced doses of NPLD in the CHOP-modified regimen are effective and can be safely admin-

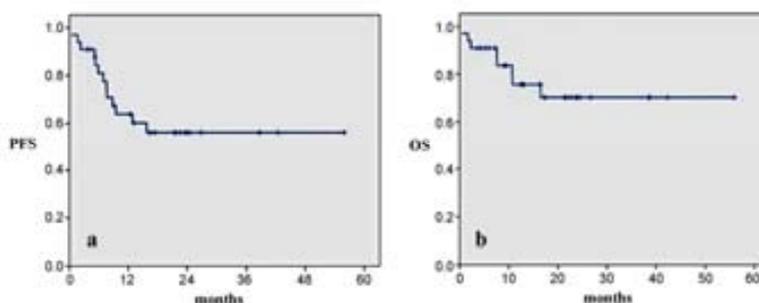


Fig. 1. Progression free survival (a) and overall survival (b) for the whole series at 12 months.

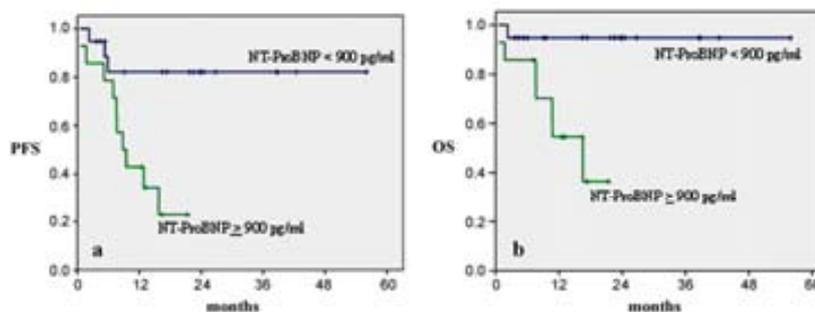


Fig. 2. Progression free survival (a) and Overall survival (b) and NT-ProBNP values at diagnosis.

istered in frail elderly patients with clinically aggressive lymphoma. In addition, our study is the first to show the prognostic value of NT-proBNP serum levels in this cohort of patients.

The optimal treatment for the frail elderly patients with aggressive lymphoma is still a matter of debate. Different strategies have been adopted in an attempt to reduce doxorubicin-induced toxicity and to improve chemotherapy delivery in this group of patients [31–34]. Three retrospective studies analyzed the use of NPLD in elderly patients [47–49]. In all these studies, NPLD was used at 50 mg/m<sup>2</sup> as a part of a modified-CHOP regimen. Overall, NPLD-containing regimens were well tolerated with an acceptable tolerability profile, with no significant changes in LVEF during or after chemotherapy, either in patients with or without cardiac concurrent diseases. The authors reported an average overall response rate of 80% and PFS higher than 70%. Recently, Luminari et al. have reported the results of a prospective phase II trial in a cohort of 75 elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with modified-CHOP schedule with a 50 mg/m<sup>2</sup> NPLD dosage. The overall response rate was 71% with a CR rate of 57%. The occurrence of cardiac events was present in 7 patients [50].

The results of our study indicate that NPLD at reduced doses of 30 mg/m<sup>2</sup> is effective in frail elderly patients with clinically aggressive lymphoma. The overall response rate was 86% with 2-year PFS and OS of 58% and 70%, respectively. These results are similar to other previous studies using NPLD-containing regimens at 50 mg/m<sup>2</sup>, confirming the usefulness of reduced doses of NPLD. We consider these results promising taking into account the advanced age of our patients and the presence of severe comorbidities that contraindicated conventional-anthracycline therapy. However, a prospective randomized study would be necessary to better define the optimal doses of NPLD and the real therapeutic impact of NPLD in this setting.

Reduced doses of NPLD confirmed a good tolerability in this high-risk cohort of patients. Hematologic toxicity was the most frequent adverse event with a rate of grades 3–4 neutropenia of 54% and 34% of patients requiring hospitalization due to neutropenic fever despite the use of pegylated G-CSF and antibiotic prophylaxis in all cases. These results are similar to those reported in Luminari's trial but differs from other previously reported studies in the literature [47–50]. Consequently, for patients with poor physical health and severe comorbidities, including pre-existing cardiac disease, we strongly recommend the use of G-CSF support even when using reduced doses of NPLD. Regarding non-hematologic toxicity, a 11% rate of relevant cardiac events was observed in our study but chemotherapy did not have to be discontinued in any of them. In addition, NPLD-containing chemotherapy was not associated with a significant reduction in LVEF from baseline to the end of therapy, being these figures similar to those reported by Luminari.

We also investigated the value of NT-proBNP serum levels in this cohort of frail lymphoma patients. NT-proBNP levels showed a

trend to be inversely associated with LVEF. This seems logical since NT-proBNP is a peptide hormone released primarily from the cardiac ventricles in response to myocyte stretch. Levels of NT-proBNP were not useful to identify those patients who had cardiac events, although the low number of events limits this observation. We could observe that NT-proBNP higher than 900 pg/ml at diagnosis was good predictor for OS and PFS in our patients, independently of the IPI score. This additional information could help physicians to stratify the patients in different risk groups in order to better decide which treatment approach should be done.

In conclusion, our results indicate that modified-CHOP with intermediate doses of NPLD is a safe regimen for frail elderly patients with a high complete remission rate although it has to be used with caution in this population due to the high risk of febrile neutropenia. Furthermore, NT-proBNP levels higher than 900 ng/ml have shown to be a good tool for outcome prediction in this setting. However, the final usefulness of NT-proBNP in lymphoma patients receiving chemotherapy should be further analyzed.

#### Authors' contributions

All authors have contributed to the study according to international consensus on authorship and have seen and approved the final draft here submitted.

#### Conflict of interest statement

There is no conflict of interest in connection with the submitted article.

#### Acknowledgements

There were no financial disclosures from any author.

#### References

- [1] Pedersen NT, Bendix-Hansen K, Johansen P. Non-Hodgkin's lymphoma subtypes over time in an unselected population of 646 patients: a study of clinico-pathological data and incidence based on a review using the REAL-classification. *Leuk Lymphoma* 2000;39:531–41.
- [2] Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985–1992. *Eur J Cancer* 1999;35:627–33.
- [3] Muller A, Ihoest G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution and etiology. *Ann Haematol* 2005;84:1–12.
- [4] 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;346:235–42.
- [5] Armitage JO, Potter JF. Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: increased complications with advancing age. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:269–73.

- [6] Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Saevyazan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3777–84.
- [7] Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8597–605.
- [8] Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, Brion A, et al. Worosoff-Lemsi MC. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14(2):277–81.
- [9] Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1864–71.
- [10] Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3159–65.
- [11] Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148–59.
- [12] Lemos J, McGuire D, Drazner M. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet* 2003;362:316–22.
- [13] Lemos J, Morrow DA, Bentley JH, Ormland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014–21.
- [14] Baughman KL. B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:158–9.
- [15] Wang TJ, Gona P, Larson MG, Toffler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631–9.
- [16] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Ormland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655–63.
- [17] Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666–75.
- [18] Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, Venge P, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107–16.
- [19] Kistorp C, Raymond L, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609–16.
- [20] Knight EL, Kieley DK, Fish LC, Marcantonio ER, Minaker KL. Atrial natriuretic peptide level contributes to a model of future mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:453–7.
- [21] Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2440–5.
- [22] Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003;361:1787–9.
- [23] Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Barritt MF, Therneau TM, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplant. *Blood* 2004;104:1881–7.
- [24] Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998;136:362–3.
- [25] Cil T, Kaplan AM, Altintas A, Akin AM, Alan S, Isikdogan A. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to assess left ventricular function after adjuvant doxorubicin therapy in early breast cancer patients: a prospective series. *Clin Drug Invest* 2009;29(2):131–7.
- [26] Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2530–9.
- [27] Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, Bengner AM, Bryant-Lukosius D, Wilson WE, et al. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2386–93.
- [28] Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Colman Jr CA, Miller TP. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002–6.
- [29] Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rübke C, Rudolph C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-85 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634–41.
- [30] Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardio-protection with dexrazoxane for doxorubicin containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318–32.
- [31] Neri N, Castañeda C, Talavera A, Huerta-Guzmán J, González M. Pegylated liposomal doxorubicin in combination chemotherapy in the treatment of previously untreated aggressive diffuse large-B-cell lymphoma. *Med Oncol* 2002;19:55–8.
- [32] Martino R, Perea G, Caballero MD, Mateos MV, Ribera JM, de Oteiza JP, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelix), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. *Haematologica* 2002;87:822–7.
- [33] Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Giannouli S, Siakantaris MP, Vassilakopoulos T, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the CHOP regimen for older patients with aggressive (stages III/IV) non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Res* 2002;22:1845–8.
- [34] Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, Lenoci M, Battista M, Molinari AL, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(10):2174–80.
- [35] Mayer LD, Bally MB, Cullis PR, Wilson SL, Emerman JT. Comparison of free and liposome-encapsulated doxorubicin tumor drug uptake and antitumor efficacy in the SC115 murine mammary tumor. *Cancer Lett* 1990;53:183–90.
- [36] Cowens JW, Creaven PJ, Greco WR, Brenner DE, Tung Y, Ostro M, et al. Initial clinical (phase I) trial of myocet (doxorubicin encapsulated in liposomes). *Cancer Res* 1993;53:2796–802.
- [37] Battist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide in randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1444–54.
- [38] Welles L, Chow SC, Bhamra R, Chaikin P. Pharmacokinetics of doxorubicin administered i.v. as Myocet (TLC D-99; liposome-encapsulated doxorubicin citrate) compared with conventional doxorubicin when given in combination with cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2003;14(March (3)):239–46.
- [39] Mlineritsch B, Schabel-Moser R, Andel J, Fridrik M, Moik M, Mayer P, et al. Multi-center phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with metastatic breast cancer. *Onkologie* 2009;32(1–2):18–24.
- [40] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–285.
- [41] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630–6.
- [42] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987–94.
- [43] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CRA. New method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [44] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. International harmonization project on lymphoma. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 2007;25:579–86.
- [45] National Cancer Institute. Common toxicity criteria. NCI-CTC version 2.0; January 30, 1998. <http://ctep.cancer.gov/reporting/CTC-3.html>.
- [46] Salar, Sanchez-Gonzalez B, Alvarez-Larran A, Comin J, Gonzalez JR, Gimeno E, et al. NT-ProBNP prediction of major chemotherapy-related toxicity and death in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27:15s [suppl; abstr. 9569].
- [47] Rigacci L, Mappa S, Nassi L, Alterini R, Carrai V, Bernardi F, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with anthracyclines. *Hematol Oncol* 2007;25:198–203.
- [48] Visani G, Ferrara F, Alesiani F, Ronconi S, Catarini M, D'adamo F, et al. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2008;49(6):1081–6.
- [49] Heintzel D, Skrabcs C, Hauswirth A, Eigenberger K, Einberger C, Raderer M, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin is highly active in patients with B and T/NK cell lymphomas with cardiac comorbidity or higher age. *Ann Hematol* 2009;89(2):163–9.
- [50] Luminari S, Montanini A, Caballero D, Bologna S, Notta M, Dyer MJ, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet®) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EURO18 trial. *Ann Oncol* 2010;21(7):1492–9.

#### **4. DISCUSIÓN**

Nuestro primer trabajo indica que la determinación en suero de NT-proBNP es una herramienta sencilla y con alto poder para predecir la muerte por cualquier causa, independientemente de otros factores de riesgo, en una serie consecutiva y prospectiva de pacientes con linfoma no Hodgkin. En nuestra serie de pacientes, los niveles de NT-proBNP superiores o iguales a 900 pg/ml identificaron a aquellos enfermos que presentaban un riesgo incrementado de muerte por cualquier causa, a pesar de la heterogeneidad de diagnóstico histopatológico, debut clínico, comorbilidades, estado general al diagnóstico y factores de riesgo.

El mecanismo fisiopatológico por el cual estos pacientes presentan unos niveles elevados de NT-proBNP es todavía hoy desconocido, y aunque se ha detectado un aumento de citoquinas inflamatorias y marcadores de estrés oxidativo en pacientes con toxicidad cardíaca secundaria a quimioterapia, su relación con los niveles de NT-proBNP no ha sido todavía estudiada (115-117).

Una nueva línea abierta de investigación es la hipótesis de la activación del eje cardíaco neurohormonal como mecanismo común en pacientes con linfoma con alto riesgo de muerte tras tratamiento quimioterápico, aunque todavía no existen resultados.

Nuestro estudio es el primero que identifica los valores elevados de NT-proBNP como marcador pronóstico en pacientes con LNH tratados con primera línea de quimioterapia con intención curativa. Previamente, algunos autores analizaron el valor de la determinación de NT-proBNP en pacientes con cáncer, objetivando resultados contradictorios. Suzuki y cols. describieron un aumento transitorio en los valores de NT-proBNP durante el tratamiento con antraciclinas, que no era capaz de predecir cardiotoxicidad. Sin embargo, sí que observaron que los pacientes que mantenían unos niveles elevados de NT-proBNP tras el tratamiento tenían más riesgo de

desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva, por lo que concluyeron que la determinación de NT-proBNP podría tener un papel en el seguimiento de los pacientes y no durante el tratamiento con antraciclinas (57). Posteriormente, Sawaya y cols. estudiaron prospectivamente a 81 mujeres con neoplasia de mama HER-2 positivo, tratadas con antraciclinas, taxanos y trastuzumab, concluyendo que los niveles de NT-proBNP no predecían cardiotoxicidad en esta población de pacientes (22). Ruggiero y cols. analizaron 19 niños con leucemia aguda linfoblástica tratados con doxorubicina, observando que los niveles de NT-proBNP no se modificaban durante el tratamiento ni tras la finalización del mismo, y no encontraron ninguna relación entre los valores de NT-proBNP y los resultados ecocardiográficos (23).

La gran variabilidad de estos resultados se debe a que la mayoría de estudios incluyen un número limitado de pacientes, varios tipos de neoplasias, diferentes dosis acumuladas de antraciclinas y diferentes métodos de determinación del péptido NT-proBNP, por lo que la utilidad real en estos pacientes no está aún bien definida.

En nuestro estudio, la asociación entre los niveles de NT-proBNP y el riesgo de muerte es independiente de la existencia de cardiopatía previa o de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al diagnóstico. Varios trabajos han demostrado que los niveles de BNP o NT-proBNP están elevados en eventos cardiacos y no cardiacos (30-37). Incluso se ha descrito que pueden ser útiles en identificar pacientes asintomáticos con alto riesgo de insuficiencia cardiaca (38-39). Además, los pacientes con niveles elevados de péptido natriurético tienen más riesgo de complicaciones y de mortalidad. Sin embargo, el punto de corte de los valores de NT-proBNP varía en las diferentes patologías y en los diferentes estudios publicados.

En nuestra serie de 104 pacientes con linfoma no Hodgkin, el valor de 900 pg/ml fue el mejor predictor de mortalidad. No obstante, es necesario realizar más

estudios con el fin de determinar el punto óptimo de corte del péptido natriurético en diferentes tipos de linfoma y en neoplasias sólidas.

La insuficiencia cardiaca que se presenta con una fracción de eyección normal, es un diagnóstico de exclusión, siendo el pronóstico de estos pacientes controvertido. En nuestra serie, es posible que algún paciente padeciera este diagnóstico, aunque el estudio cardiológico inicial no mostrara alteraciones. Además, en poblaciones especiales de pacientes como la nuestra, la existencia de comorbilidades puede dificultar la identificación del origen de los síntomas. Por lo tanto, en este contexto, la determinación de NT-proBNP permite obtener información de una forma sencilla, rápida y detallada.

En la última década, el pronóstico de los pacientes con LNH ha mejorado considerablemente, aunque todavía hoy muchos pacientes fallecen por progresión de la enfermedad o complicaciones relacionadas con el tratamiento (118-119). Por este motivo, en los últimos años, la valoración inicial del paciente, teniendo en cuenta su estado funcional basal y sus comorbilidades, ha cobrado gran importancia en el momento de elegir el mejor tratamiento de forma individualizada (120-121). En este sentido, se han propuesto diferentes índices, siendo el índice de comorbilidad de Charlson el más conocido y utilizado en nuestro medio (98-100). En nuestro estudio, el índice de comorbilidad de Charlson estaba significativamente relacionado con una elevada mortalidad. Sin embargo, los niveles de NT-proBNP superiores o iguales a 900 pg/ml fue el valor más predictivo de mortalidad, independientemente del índice de Charlson. El estado funcional del paciente también muestra la capacidad de respuesta y de tolerancia al tratamiento (122-124). Esta variable ha demostrado ser predictiva de supervivencia en varios estudios de pacientes con cáncer (125-126). A pesar de ello, en nuestra serie el riesgo de mortalidad fue independiente del estado funcional basal

del paciente y los niveles de NT-proBNP sí que fueron capaces de estratificar a los pacientes de mayor riesgo dentro del grupo de los pacientes de peor y mejor estado funcional, respectivamente. Por ello, consideramos que la determinación de NT-proBNP podría ser complementaria a la valoración del estado funcional en el estudio inicial pronóstico de los pacientes con linfoma.

Por otra parte, el Índice Pronóstico Internacional es el más utilizado para predecir supervivencia en pacientes con linfoma no Hodgkin (121) (Tabla 2).

Grupo de riesgo	Nº de variables	RC (%)	Supervivencia 5 años (%)
Bajo	0,1	87	73
Bajo-intermedio	2	67	51
Alto-intermedio	3	55	43
Alto	4,5	44	26

<p><b>Variables adversas</b>                  Edad &gt; 60 años                  Estadio Ann Arbor III/IV                  ECOG ≥ 2                  Número de localizaciones extraganglionares ≥ 2                  LDH &gt; normal</p>
--

Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional (IPI) en LNH

En nuestra serie, los niveles elevados de NT-proBNP fueron predictivos de mortalidad independientemente de la clasificación IPI. Por lo tanto, la determinación de los niveles de NT-proBNP podría considerarse de gran utilidad en la evaluación primera de los pacientes con linfoma con la intención de ajustar el tratamiento de forma individualizada.

Un dato a resaltar es que los resultados obtenidos en nuestro estudio se confirmaron en una serie independiente de pacientes con linfoma no Hodgkin, que seguían tratamiento quimioterápico en otro centro. Aunque el número de pacientes en

esta serie de validación era relativamente pequeño, se calculó el tamaño de la muestra y se incluyeron un 10% más de los pacientes necesarios para que los resultados fueran estadísticamente significativos.

En nuestro segundo estudio analizamos el valor de la determinación de NT-proBNP en una serie de 35 pacientes mayores y frágiles con linfoma clínicamente agresivo, que fueron tratados con doxorubicina liposomal no pegilada a dosis intermedias como tratamiento de primera línea.

De un modo genérico, la fragilidad se define como el estado en que la reserva fisiológica está disminuida, lo que conlleva un aumento del riesgo de incapacidad, una pérdida de la resistencia y un aumento de la vulnerabilidad (127-128). En nuestro contexto, definimos al paciente frágil como aquél de edad avanzada (igual o superior a 60 años), con comorbilidades importantes que contraindican la administración de antraciclinas convencionales, lo que inicialmente se traduciría en una reducción importante en las respuestas al tratamiento. En esta población especial de pacientes, confirmamos que los niveles de NT-proBNP iguales o superiores a 900 pg/ml en el momento del diagnóstico eran pronósticos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, independientemente del IPI o de la presencia de cardiopatía previa. Esta información podría ayudar a clasificar y estratificar a los pacientes en grupos de riesgo con la intención de proponer la mejor opción terapéutica en cada caso.

Además, en nuestro estudio observamos que los niveles elevados de NT-proBNP estaban inversamente relacionados con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Este hallazgo tiene sentido, si tenemos en cuenta que NT-proBNP es una hormona péptida secretada en los ventrículos en respuesta al sufrimiento del miocito. Sin embargo, los niveles de NT-proBNP no fueron capaces de identificar aquellos

pacientes que presentaron eventos cardiológicos tras el tratamiento, aunque este dato puede estar sesgado debido a la baja incidencia de eventos en nuestra serie. Ante estos resultados, creemos, que la determinación de NT-proBNP al diagnóstico no debe sustituir a la ecocardiografía en la evaluación inicial del paciente con linfoma, pero sí puede complementarla.

Por otro lado, nuestro estudio indicó que las dosis reducidas de doxorubicina liposomal no pegilada en el esquema CHOP-modificado fueron efectivas y seguras cuando se administraron en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades, diagnosticados de linfoma clínicamente agresivo.

Hoy en día, no existe consenso acerca de cuál es la mejor opción terapéutica para estos pacientes. En este sentido, y como ya se ha comentado previamente, se han propuesto varias estrategias con la intención de reducir la toxicidad relacionada con antraciclinas y de mejorar la tolerancia al tratamiento y sus respuestas (62-65,77-82). En la búsqueda de opciones terapéuticas curativas para estos pacientes, desde el año 2007 hasta la actualidad se han publicado 8 estudios, incluyendo el de nuestro grupo, analizando la seguridad y eficacia del uso de DLNP en pacientes mayores y con comorbilidades importantes que contraindicaban el uso de antraciclinas convencionales (Tabla 3).

Autor, Año (Referencia)	Tipo LNH	Comorbilidad	Edad mediana (años)	N	Tratamiento	Profilaxis primaria (G-CSF)	RG (RC) %	Supervivencia libre de progresión	Neutropenia G3-4	Neutropenia febril	Toxicidad cardíaca clínica (nº pacientes)	FEVI
Rigacci, 2007 (79)	LNH agresivo <i>de novo</i> o recaídos	Sí	70	21	R-COMP21	No	90 (76)	78% a 1 año	43% de los pacientes	2 pacientes	1 paciente ICC	No diferencias pre y post tratamiento
Visani, 2008 (81)	LNH agresivo <i>de novo</i> o recaídos	Sí	73	20	R-COMP21	No	90 (65)	75% a 2 años	26% de los ciclos	5% de los ciclos	2 pacientes ICC	No diferencias pre y post tratamiento
Heintel, 2009 (108)	LNH agresivo <i>de novo</i> o recaídos	Sí	73	37	R-COMP21	54% de los pacientes	80 (75)	75% a 1 año	59% de los pacientes	ND	No [No cambios en BNP (datos en 6 pacientes)]	No diferencias pre y post tratamiento
Luminari, 2010 (109)	LDCGB agresivo <i>de novo</i>	53% de los pacientes	72	72	R-COMP21	No	71 (57)	69% a 3 años	54% de los pacientes	20% de los pacientes	1 paciente ICC, 1 paciente ACxFA, 1 paciente IAM* (21% grado 1-2)	4 pacientes reducción >10%
Dell'Olio, 2011 (110)	LNH agresivo <i>de novo</i>	69% de los pacientes	71	80	R-COMP21	No	96 (82)	77% a 2,5 años	22% de los pacientes	20% de los pacientes	No	No diferencias pre y post tratamiento
Corazelli, 2011 (111)	LNH agresivo <i>de novo</i>	Sí	73	41	R-COMP14	Sí	73 (57)	77% a 4 años	ND	19% de los pacientes	2 pacientes ACxFA	6 pacientes reducción >10%
Moreno, 2012 (107)	LNH agresivo <i>de novo</i>	23 % de los pacientes	76	26	R-COMP21	No	77 (46)	18,4 meses	42% de los pacientes	38% de los pacientes	1 paciente muerte súbita (IAM previo)	ND

LNH, Linfoma no Hodgkin; R, Rituximab; COMP, ciclofosfamida-doxorrubicina liposomal no pegilada-vincristina-prednisona; RG, Respuesta global; RC, Respuesta completa; ICC, Insuficiencia cardíaca congestiva; ACXFA, arritmia cardíaca por fibrilación auricular; ND: Dato no disponible.

Tabla 3. Estudios publicados con R-CHOP modificado con DLNP en pacientes mayores

Previo a nuestro estudio, se publicaron tres series retrospectivas de pacientes mayores (edad media 73 años) con linfoma clínicamente agresivo, tratados con doxorrubicina liposomal no pegilada (79,108-109). En todos ellos, se utilizaron dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> como parte del esquema CHOP-modificado. En general, y aunque el número de pacientes fue limitado, el tratamiento fue bien tolerado con una toxicidad secundaria aceptable y no se observaron diferencias significativas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante o tras finalizar el tratamiento quimioterápico, incluso en pacientes con antecedentes de cardiopatía. Sin embargo, en estos tres estudios se describían importantes diferencias en la incidencia de neutropenia grado 3-4. Esto podría ser debido a la heterogeneidad de la muestra analizada y a la variabilidad del uso de factores estimulantes de las colonias granulopoyéticas (G-CSF) según cada centro participante. La tasa de respuesta global en estos estudios fue del 80% con una supervivencia libre de progresión superior al 70%.

Posteriormente, Luminari y cols. publicaron los resultados de un estudio prospectivo fase II, en una serie de 75 pacientes mayores con LDCGB, que recibieron tratamiento quimioterápico con CHOP-modificado con doxorrubicina liposomal no pegilada a 50 mg/m<sup>2</sup> (110). La respuesta global fue del 71% y las respuestas completas alcanzaron el 57%. Se describió un 21% de complicaciones cardiacas, aunque tan solo 3 de los 75 pacientes incluidos presentaron complicaciones de grado 3-4. Así mismo, 4 pacientes presentaron una disminución importante de la FEVI, que supuso la interrupción del tratamiento quimioterápico. Sin embargo, analizando toda la serie, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la FEVI previos y tras el tratamiento. A pesar del uso de G-CSF en todos los pacientes, el 47% presentaron neutropenia grado 3-4 y un 18% neutropenia febril, requiriendo hospitalización. En 2011, Dell'Olio y cols. publicaron el segundo estudio prospectivo,

incluyendo 80 pacientes mayores de 55 años, con LDCGB. La tasa de respuestas globales fue del 96,2%, y no se observaron complicaciones cardíacas significativas en ningún paciente. El 22% de los pacientes presentaron neutropenia grado 3-4, y no se administró G-CSF en ninguno de los pacientes incluidos (111). En 2012, Moreno y cols. trataron a 26 pacientes (mediana de edad 76 años) con LNH agresivo, en primera o segunda línea, con pautas de quimioterapia que incluían doxorubicina liposomal no pegilada a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>. Ningún paciente recibió profilaxis primaria con G-CSF. La respuesta global fue de 77%, con un 46% de respuestas completas. El 42% de los pacientes presentaron neutropenia grado 3-4, y el 38% requirieron ingreso hospitalario por neutropenia febril. Un paciente de 76 años con cardiopatía isquémica grave con enfermedad de tres vasos y una FEVI del 26% al inicio del tratamiento presentó una muerte súbita tras la administración del primer ciclo de tratamiento. No se observaron otros episodios de cardiotoxicidad durante el estudio, pero no se realizó estudio de la FEVI al finalizar los ciclos de quimioterapia programados (107).

Nuestro estudio ha sido el primero en mostrar que las dosis reducidas de DLNP a 30 mg/m<sup>2</sup> son efectivas en pacientes mayores y frágiles con linfoma clínicamente agresivo, en los que el uso de antraciclinas convencionales estaría contraindicado. La respuesta global fue del 86% y la supervivencia global y supervivencia libre de progresión a los 2 años fue de 70% y 58%, respectivamente. Estos datos son similares a los estudios previos que utilizaron dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>. Estos resultados son prometedores, teniendo en cuenta la edad avanzada de nuestros pacientes y la presencia de importantes comorbilidades que contraindicaban la administración de tratamiento convencional, lo que implica una reducción de las respuestas y de la supervivencia libre de progresión.

En general, las dosis reducidas de doxorubicina liposomal no pegilada fueron bien toleradas en nuestra cohorte de pacientes. La toxicidad hematológica fue la más frecuente, objetivándose neutropenia grado 3-4 en el 54% de los pacientes. Además, el 34% de la totalidad de la serie requirió hospitalización por neutropenia febril a pesar del uso de G-CSF y de la administración de profilaxis antibiótica con levofloxacino en todos los casos, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología (129). Estos resultados son similares a los publicados por Luminari y cols., aproximándose más a la realidad, pero difieren considerablemente de otros estudios. Quizás los primeros trabajos publicados subestimaban la toxicidad hematológica al incluir pacientes muy seleccionados, con diferentes tipos y dosis de quimioterapia y diferentes esquemas de profilaxis. Por lo tanto, y teniendo en cuenta nuestra experiencia, en pacientes con estado funcional deteriorado y con comorbilidades importantes, recomendamos el uso de G-CSF incluso cuando se administran dosis reducidas de doxorubicina liposomal no pegilada.

En cuanto a la toxicidad cardíaca secundaria al tratamiento, el 11% de los pacientes presentaron algún evento cardiológico, aunque en ninguno de ellos se tuvo que suspender la administración del tratamiento quimioterápico. Un paciente presentó insuficiencia cardíaca congestiva tras el primer ciclo de tratamiento, pero tras la recuperación del episodio pudo continuar con los ciclos previstos, sin presentar nuevas incidencias. En los otros 4 pacientes, la toxicidad cardíaca se objetivó tras finalizar los ciclos pautados de tratamiento, y fue principalmente debida a una disminución significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Sin embargo, teniendo en cuenta la totalidad de la serie, no se observó una disminución significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo desde el inicio hasta el final de la quimioterapia.

En resumen, los resultados de nuestro estudio indican que el régimen de tratamiento quimioterápico CHOP-modificado +/- R con dosis intermedias de doxorrubicina liposomal no pegilada es un esquema seguro y eficaz para pacientes mayores y frágiles con linfoma clínicamente agresivo, consiguiendo una alta tasa de respuestas completas. Sin embargo, debe ser utilizado con precaución en estos pacientes, dado el alto riesgo de neutropenia febril, a pesar del uso de G-CSF. Además, los niveles de NT-proBNP superiores o iguales a 900 pg/ml al diagnóstico han mostrado ser predictores de muerte por cualquier causa en nuestra serie de pacientes con linfoma que recibían tratamiento quimioterápico de primera línea, independientemente de otros factores o índices pronósticos ya conocidos.

Ante estos resultados, y la incidencia creciente de pacientes de edad muy avanzada con síndromes linfoproliferativos candidatos a tratamiento activo, en nuestro Servicio hemos incorporado la determinación del péptido natriurético NT-proBNP al diagnóstico en todos los pacientes que van a realizar tratamiento con quimioterapia con antraciclinas. En función de los valores de NT-proBNP podemos identificar a aquellos pacientes de alto riesgo de mortalidad, ajustando el tratamiento quimioterápico de forma individualizada.

Además, actualmente estamos recogiendo y analizando la evolución de los pacientes con LNH de nuestra serie, mediante determinación de NT-proBNP y FEVI por ecocardiografía de alta resolución, tras 5 años de seguimiento tras finalizar el tratamiento quimioterápico. Con este estudio pretendemos conocer con más exactitud el valor pronóstico de la determinación del péptido natriurético en esta población de pacientes.

## **5. CONCLUSIONES**

1. Los valores de NT-proBNP al diagnóstico en pacientes con LNH no se relacionaron con la función ventricular determinada mediante FEVI.
2. Los valores de NT-proBNP iguales o superiores a 900 pg/ml predijeron un alto riesgo de muerte en pacientes con LNH tratados con quimioterapia con intención curativa.
3. En pacientes de edad avanzada y frágiles, tratados con dosis intermedias de DLNP, los valores de NT-proBNP iguales o superiores a 900 pg/ml predijeron una peor supervivencia libre de progresión y global.
4. Las dosis intermedias de DLNP consiguen alto número de respuestas y una elevada supervivencia en pacientes de edad avanzada y comorbilidades importantes, con un perfil de tolerancia aceptable.
5. No se observaron diferencias significativas entre la FEVI previa y la FEVI tras finalizar el tratamiento de quimioterapia con dosis intermedias de DLNP en ninguno de los pacientes.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, et al. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008;26:3777-3784
2. Luminari S, Montanini A, Federico M. Anthracyclines: a cornerstone in the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology Reports* 2011;3:e4
3. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010;144:3-15
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-259
5. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781
6. Von Hoff D, Layard MW, Basa P. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-717
7. Limat S, Demesmay K, Voillat L, et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:277-281
8. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-3508
9. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, et al. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 2012;115:155-162
10. Praga C, Beretta G, Vigo PL, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979;63:827-834

11. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1998;339:900-905
12. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22:1864-1871
13. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-2879
14. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005;23:8597-8605
15. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159-3165
16. Pongprot Y, Sittiwangkul R, Charoenkwan P, et al. Use of cardiac markers for monitoring of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children care. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:589-595
17. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:275-290
18. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to

- Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography).  
Circulation 2003;108:1146-1162
19. Conrad A, Jacob D, Gundrum J, et al. Utility of routine left ventricular ejection fraction measurement before anthracycline-based chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Oncol Pract* 2012;8:336-340
  20. Shamkar SM, Marina N, Hudson HH, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2008;121:e387-e396
  21. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res* 1998;58:195-197
  22. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596-603
  23. Ruggiero A, De Rosa G, Rizzo, et al. Myocardial performance index and biochemical markers for early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Clin Oncol* 2012;17:424-429
  24. Lipshultz S, Miller T, Scully R, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:1042-1049
  25. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353

26. Pu DR, Chiong JR, Zhou QC. Clinical applications of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in heart failure and other cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev* 2010;15:293-304
27. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-2368
28. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-2159
29. Wu AH, Smith A, Wieczorek S, et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628-631
30. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167
31. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, et al. H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVECHF study. *Circulation* 2007;115:3103-3110
32. Januzzi JL, Van Kimmenade RRJ, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330-337
33. Nieminem MS, Böhm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416

34. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021
35. Von Haehling S, Jankowska E, Morgenthaler N, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-Terminal Pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1973-1980
36. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-281
37. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:205-214
38. Lemos J, McGuire D, Drazner M. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-32
39. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2274-2284
40. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-870

41. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-1321
42. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 2006;296:310-318
43. Knight EL, Kiely DK, Fish LC, et al. Atrial natriuretic peptide level contributes to a model of future mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:453-457
44. Eggers K, Venge P, Lind L. Prognostic usefulness of the change in N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels to predict mortality in a single community cohort aged  $\geq 70$  years. *Am J Cardiol* 2013;111:131-136
45. Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-2116
46. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609-1616
47. DeFilipi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008;101:82-88
48. Richards M, Troughton RW. NTproBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail* 2004;6:351-354
49. O'Brien R, Squire IB, Demme B, et al. Pre-discharge, but not admission, levels of NTproBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003;5:499-506

50. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in HF patients. *Circulation* 2004;110:2168-2174
51. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2440-2445
52. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003;361:1787-1789
53. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplant. *Blood* 2004;104:181-187
54. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* 2006;107:3854-3858
55. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10<sup>th</sup> International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *AM J Hematol* 2005;79:319-328
56. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541-4549
57. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998;136:362-363

58. Cil T, Kaplan AM, Altintas A, et al. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to assess left ventricular function after adjuvant doxorubicin therapy in early breast cancer patients: a prospective series. *Clin Drug Investig* 2009;29:131-137
59. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;53:121-129
60. Salar A, Sanchez-Gonzalez B, Alvarez-Larran A, et al. NT-ProBNP prediction of major chemotherapy-related toxicity and death in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009;15s:9569
61. Kittiwarawut A, Vorasettakarnkij Y, Tanasanvimon S, et al. Serum NT-proBNP in the early detection of doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Asia Pac J Clin Oncol* 2013;9:155-161
62. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2530-2539
63. Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, et al. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2386-2393
64. Grogan TM, Mize EM, Glick JH, et al. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-1006
65. Trümper L, Kloess M, Schmits R, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with

- aggressive lymphomas: results of the NHL-BS trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-641
- 66.** Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica* 2011;96:245-252
- 67.** Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol* 2002;20:1677–1682
- 68.** Franco V, Henkel J, Miller T, et al. Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Res Pract* 2011;10:1-13
- 69.** Bryant J, Picot J, Levitt G, et al. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2007;11:1-46
- 70.** Swain S, Whaley F, Gerber M, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-1332
- 71.** Hensley M, Hagerty K, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: Use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127-145
- 72.** Mayer LD, Bally MB, Cullis PR, et al. Comparison of free and liposome-encapsulated doxorubicin tumor drug uptake and antitumor efficacy in the SC115 murine mammary tumor. *Cancer Lett* 1990;53:183-190

73. Cowens JW, Creaven PJ, Greco WR, et al. Initial clinical (phase I) trial of myocet (doxorubicin encapsulated in liposomes). *Cancer Res* 1993;53:2796-2802
74. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide in randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1444-1454
75. Welles L, Chow SC, Bhamra R, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin administered i.v. as Myocet (TLC D-99; liposome-encapsulated doxorubicin citrate) compared with conventional doxorubicin when given in combination with cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2003;14:239-246
76. Mlineritsch B, Schabel-Moser R, Andel J, et al. Multicenter phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with metastatic breast cancer. *Onkologie* 2009;32:18-24
77. Waterhouse D, Tardi P, Mayer L, et al. A comparison of liposomal formulation of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug safety* 2001;24:903-920
78. Tulpule A, Espina BM, Berman N, et al. Phase I/II trial of nonpegylated liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in the treatment of newly diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:59-64
79. Rigacci L, Mappa S, Nassi L, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with anthracyclines. *Hematol Oncol* 2007;25:198-203

80. Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. *Haematologica* 2002;87:822-827
81. Visani G, Guiducci B, D'Adamo F, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (CDOP) plus rituximab is effective and well tolerated in poor performance status elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2005;46:477-479
82. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2006;47:2174-2180
83. Pedersen NT, Bendix-Hansen K, Johansen P. Non-Hodgkin's lymphoma subtypes over time in an unselected population of 646 patients: a study of clinico-pathological data and incidence based on a review using the REAL-classification. *Leuk Lymphoma* 2000;39:531-541
84. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer* 1999;35:627-633
85. Muller A, Ihorst G, Mertelsmann R, et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution and etiology. *Ann Haematol* 2005;84:1-12
86. Latta S, Cygan P, Fried W, et al. Diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma in the very elderly: Challenges and solutions. *Oncology* 2013;27:126-130
87. 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

88. Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: A review of potential difficulties. *Clin Cancer Res* 2013;19:1660-1669
89. Fields P, Linch D. Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012;157:159-170
90. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367:520-531
91. Armitage JO, Potter JF. Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: increased complications with advancing age. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:269-273
92. Doorduyn J, Kluin-Nelemans H. Management of mantle cell lymphoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging* 2013;8:1229-1236
93. Boslooper K, Kibbelaar R, Storm H, et al. Treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone is beneficial but toxic in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population-based cohort study on treatment, toxicity and outcome. *Leuk Lymphoma* 2013 (versión *on line*)
94. Jurczak W, Szmit S, Sobocinski M, et al. Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen - A national multicenter study. *Int J Cardiol* 2013;168:5212-5217
95. Maas HA, Janssen-Heijnen ML, Olde Rikkert MG, et al. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Eur J Cancer* 2007;43:2161-2169
96. Martinez-Velilla NI, Gaminde-Inda Id. Índices de comorbilidad y multimorbilidad en el paciente anciano. *Med Clin* 2011;136:441-446

97. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003;362:139-146
98. Hall W, Ramachandran R, Narayan S, et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004;4:94
99. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, et al. New ICD-10 version of the Charlson Comorbidity Index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1288-1294
100. Hamaker M, Jonker J, Rooij S, et al. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012;13:e437-e444
101. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:241-252
102. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007;25:1916-1923
103. Aoki K, Takahashi T, Tabata S, et al. Efficacy and tolerability of reduced-dose 21-day cycle rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone therapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2441-2447
104. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-468

105. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the CHOP regimen for older patients with aggressive (stages III/IV) non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Res* 2002;22:1845-1848
106. Neri N, Castañeda C, Talavera A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination chemotherapy in the treatment of previously untreated aggressive diffuse large-B-cell lymphoma. *Med Oncol* 2002;19:55-58
107. Moreno M, Sancho JM, Gardella S, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: study of 26 patients. *Med Clin* 2010;30:134:72-75
108. Heintel D, Skrabs C, Hauswirth A, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin is highly active in patients with B and T/NK cell lymphomas with cardiac comorbidity or higher age. *Ann Hematol* 2009;89:163-169
109. Visani G, Ferrara F, Alesiani F, et al. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A pilot study. *Leukemia and Lymphoma* 2008;49:1081-1086
110. Luminari S, Montanini A, Caballero D, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet®) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EURO18 trial. *Ann Oncol* 2010;21:1492-1499
111. Dell'Olio M, Scalzulli RP, Sanpaolo G, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin (Myocet) in patients with poor-risk aggressive B-cell non-Hodgkin Lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2011;52:1222-1229
112. Corazzelli G, Frigeri F, Arcamone M, et al. Biweekly rituximab, cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposome-encapsulated doxorubicin and prednisone (R-COMP-14) in elderly patients with poor-risk

- diffuse large B-cell lymphoma and moderate to high 'life threat' impact cardiopathy. *Br J Haematol* 2011;154:579-89
- 113.** Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586
- 114.** National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria. NCI-CTC version 2.0 Jan 30, 1998. <http://ctep.cancer.gov/reporting/CTC-3.html>
- 115.** Hosnijeh FS, Krop E, Scoccianti E, et al. Plasma cytokines and future risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a case-control study nested in the Italian European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1577-1584
- 116.** Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, et al. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol* 2010;221:248-263
- 117.** Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203
- 118.** Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23:5027-5033
- 119.** Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8447-8452

120. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265
121. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987-994
122. Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. Implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-724
123. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-156
124. Cohen HJ. Cancer and functional status in the elderly. *Cancer* 1997;80:1883-1886
125. Malauguarnera M, Di Mauro S, Laurino A, et al. The comorbidities of elderly oncologic patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;30:237-244
126. Lee L, Cheung WY, Atkinson E, et al. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J Clin Oncol* 2011;29:106-117
127. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004;351:2870-2874
128. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173-184

- 129.** Smit TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205