

ICO-ICS

PRAXIS

Para el tratamiento médico y con
irradiación del linfoma B difuso de célula grande

V3: Marzo 2019

TÍTULO

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del linfoma B difuso de célula grande

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Red Catalana de Atención Oncológica es resultado de un acuerdo estratégico entre dos entidades públicas, el Instituto Catalán de la Salud (ICS) y el Instituto Catalán de Oncología (ICO), cuya misión es garantizar una atención clínica integral a los pacientes oncológicos y mejorar su capacidad para afrontar los retos de la medicina de precisión en el tratamiento del cáncer.

Entre los valores que guían las actuaciones del ICS y del ICO destacan el posicionamiento de la ciudadanía como eje central del sistema sanitario, en el que los profesionales constituyen la pieza clave de la organización; el compromiso con la sostenibilidad económica y social; la simplificación organizativa; el diálogo y la transparencia; la atención integral a las personas, y la integración activa, respetuosa y con responsabilidad en el sistema sanitario de Cataluña.

Actualmente se están produciendo cambios importantes en el mundo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas, por lo que debemos asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles sobre la base de la máxima evidencia posible. El gran reto actual es la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

En este escenario, entre los objetivos de la Red Catalana de Atención Oncológica es clave conseguir un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre los diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) son un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia y que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por lo tanto, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida.

En nuestro ámbito las denominamos guías terapéuticas de la Red Catalana de Atención Oncológica o ICO-ICSPraxis.

El punto de partida para las guías conjuntas ICO-ICS son las ICOPraxis, las guías terapéuticas que el ICO ha desarrollado durante la última década. En el año 2007, la dirección del ICO decidió empezar a elaborar GPC propias partiendo de las oncoguías catalanas. La particularidad de las ICOPraxis es que buscan el consenso entre los profesionales del ICO avalado con el máximo grado de evidencia disponible. Dos de sus objetivos principales, y también uno de los motivos por los que fueron creadas, es la disminución de la variabilidad en el tratamiento de los pacientes del ICO y, en consecuencia, la posibilidad de comunicar resultados globales en el "mundo real". Desde que se crearon, las ICOPraxis han resultado una

herramienta muy buena tanto para la gestión clínica como para la evaluación e incorporación de nuevas tecnologías y para la gestión del conocimiento. Gracias a la implicación de todos los profesionales de la institución se han creado 13 guías con la participación de más de 200 profesionales. Las ICOPraxis han tenido éxito y no solo se han convertido en una herramienta básica dentro de la institución, sino también en una pieza clave para la orientación a resultados en salud.

Objetivos:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar resultados de la ICO-ICSPraxis del linfoma B difuso de célula grande.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los diferentes centros de esta institución.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con linfoma B difuso de célula grande tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

DESCRIPCIÓN DE LA ENTIDAD CLÍNICA OBJETO DE LA GPC

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) son neoplasias originadas en células linfoides en diferentes estados madurativos, lo que explica la gran heterogeneidad biológica y clínica de estos tumores.

Existen varios sistemas de clasificación, pero el más utilizado es la Clasificación euroamericana revisada de linfomas de la Organización Mundial de la Salud (1).

El linfoma B difús de cèl·lula gran suposa aproximadament entre el 30-40% dels limfomes dels adults. Habitualment afecta adults amb una edat mitjana superior a 60 anys i el 60% dels pacients presenten els anomenats símptomes B (febre de 38 °C o més, pèrdua de pes de més del 10% i/o sudoració nocturna. La majoria de casos són formes *de novo* però també poden ser deguts a la progressió o transformació d'una malaltia limfoproliferativa prèvia.

El linfoma B difuso de célula grande supone aproximadamente entre el 30-40% de los linfomas de los adultos. Habitualmente afecta a adultos con una edad media superior a 60 años y el 60% de los pacientes presentan los llamados síntomas B (fiebre de 38 °C o más, pérdida de peso de más del 10% y/o sudoración nocturna. La mayoría de casos son formas *de novo* pero también pueden ser debidos a la progresión o transformación de una enfermedad linfoproliferativa previa.

En el caso de España, según datos de incidencia y mortalidad del proyecto GLOBOCAN y del Observatorio Europeo del Cáncer, se calcula que la tasa bruta de incidencia de LNH en el año 2018 es de 17,8 nuevos casos por cada 100.000 hombres/año y de 15,9 casos por cada 100.000 mujeres/año. En Cataluña, 1.270 personas fueron diagnosticadas de LNH en el año 2017. La tasa bruta de LNH fue del 17,5 en hombres y del 14,1 en mujeres por cada 100.000 habitantes/año en Cataluña (2, 3).

En julio de 2010 se publicaron los resultados del proyecto HAEMACARE4, que fue puesto en marcha por la comunidad europea en 2005 y que incluyó, aproximadamente, el 30% de los registros de cáncer de toda la población europea. La incidencia del linfoma difuso de célula grande B suponía 3,81 casos/100.000 hab/año (4,06 hombres y 3,57 mujeres).

Esta incidencia es la publicada en la Guía ESMO de linfoma difuso de célula grande B en 2015 (5). Habitualmente es una neoplasia de curso agresivo aun cuando es potencialmente curable en algunos casos. En términos de mortalidad asociada, se estima que en 2018 los linfomas fueron la decimoprimer causa de muerte por cáncer en la Unión Europea y, más concretamente, 21.848 hombres y 17.606 mujeres murieron debido a un LNH. En cuanto a España, en 2012 estas cifras fueron de 1.266 hombres y 1.071 mujeres (2,27%) (6).

Al tratarse de la entidad anatomoclínica más frecuente entre los linfomas agresivos del adulto, esta guía se centrará exclusivamente en el tratamiento del linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), que constituye del 30 al 40% del total de los LNH. Puede aparecer a cualquier edad, pero la máxima incidencia se produce entre la quinta y la séptima décadas de la vida, con un ligero predominio en los hombres. Un 40-50% de los casos se diagnostican en estadios precoces, pero progresan si no reciben tratamiento rápidamente. Un 30% de los pacientes presentan sintomatología sistémica en el momento del diagnóstico. Aunque este linfoma se inicia generalmente en los ganglios linfáticos, puede crecer en otras áreas como por ejemplo el tracto intestinal, el hueso, el cerebro o la médula ósea. El pronóstico varía ampliamente dependiendo de los factores de riesgo del paciente.

IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes adultos diagnosticados de linfoma B difuso de célula grande.

EQUIPO DE DESARROLLO DE LA GUÍA

Integrantes del grupo:

Dr. Pau Abrisqueta Costa. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Dra. Carme Auñón Sanz. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

Dra. Lourdes Escoda Teigell. Servicio de Hematología. ICO-Tarragona.

Dra. Anna Farriols Danés. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. Rafael Fuentes Raspall. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

Dra. Elena García Alonso. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dr. Tomás García Cerecedo. Servicio de Hematología Clínica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dra. Eva González Barca. Servicio de Hematología. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Sílvia Guerra Prión. Servicio de Farmacia. ICO Girona.

Dra. Esther Julián Ávila. Servicio de Farmacia. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.

Dra. Anna Lucas Calduch. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Irene Mangues Bafalluy. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dra. Carme Muñoz Sánchez. Servicio de Farmacia. ICO-L' Hospitalet.

Dra. Marta Rodríguez Luaces. Servicio de Hematología. ICO-Terres de l'Ebre.

Dr. Josep Maria Roncero Vidal. Servicio de Hematología. ICO-Girona.

Dr. Juan Manuel Sancho Cia. Servicio de Hematología Clínica. ICO-Badalona.

Dra. Victòria Tuset Bertran. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona.

Dra. Maria Vuelta. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

Coordinación: Consuelo Jordán de Luna. Servicio de Farmacia. ICO.

Revisores externos:

Dr. Alejandro Martín García-Sancho. Servicio de Hematología. Hospital Universitari de Salamanca.

Dra. Yolanda López Sánchez. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

Colaboradores:

Servicios de diagnóstico por la imagen. Miembros: Dra. Elda Balliu Collgròs. Servicio de Radiodiagnóstico. IDI Girona. Dra. Teresa Canela Coll. Servicio de Medicina Nuclear. IDI-Centre Lleida. Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Dra. Montserrat Cortés Romera. Servicio de Medicina Nuclear. IDI Metro Sud. Dr. Javier Hernández Gañán. Servicio de Radiodiagnóstico. IDI Metro Sud. Dr. Sergio Lafuente Carrasco. Servicio de Medicina Nuclear. IDI Metro Nord. Dra. Glòria Moragas Freixa. Jefe de servicio. Servicio de Medicina Nuclear. IDI Metro Nord. Dra. Montserrat Negre Busó. Unidad de Medicina Nuclear. IDI Girona. Dr. Marc Simó Perdígó. Medicina Nuclear. IDI HVH.

- Grupo de Atención Farmacéutica de la Red Oncológica. Miembros: Hospital Municipal de Badalona (Dra. Muro, Dra. Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Dra. Parada, Dr. Albertí, Dra. Antón, Dr. Hernández), Hospital Esperit Sant (Dra. Torre, Dr. Fernández, Dr. Albiol), Hospital de Figueres (Dr. Quiñones, Dra. Gol), Hospital del Garraf (Dr. Asensio, Dra. Castany, Dra. Calafell), Hospital de Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Instituto de Asistencia Sanitaria (Dra. Malla), Hospital de Mataró (Dra. Gurrera, Dra. Lianes, Dra. Plensa), Hospital de Palamós (Dra. Camós, Dra. Magaña), Pius Hospital de Valls (Dra. Vidal), Hospital de Vilafranca (Dra. Cardells, Dra. Arranz), ICO-L'Hospitalet (Dra. Quer, Dra. Galán, Dra. Clapés), ICO-M. Broggi (Dr. Losa, Dra. Gràcia), ICO-Girona (Dra. López, Dr. Gallardo, Dr. Rubió), ICO-Badalona (Dr. López, Dra. Balañà, Dr. Ribera), ICO-Tarragona (Dra. Vuelta, Dr. Sarrà), ICO-Tortosa (Dra. Julián), ICO Corporativo (Dra. Clopés, Dra. Fontanals, Dra. Jordán, Dr. Soler), Plan director de oncología (Dr. Espinàs, Dr. Borrás), Servicio Catalán de la Salud (Dra. Campanera, Dra. Casas, Dr. Llop, Dr. Ortín, Dra. Palacios, Dr. Peláez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig).

Responsables del área de evidencia

Dra. Anna Clopés Estela. Adjunta a la Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

Dr. Josep Ramon Germà Lluch. Dirección de Estrategia Clínica. Instituto Catalán de Oncología.

Dr. Josep Taberner. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Responsable de Dirección

Dra. Candela Calle Rodríguez. Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS E INDEPENDENCIA EDITORIAL

Los autores han efectuado una declaración de conflicto de interés.

No ha habido financiación externa y los financiadores del ICO ni del ICS han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

REVISIÓN DE LA LITERATURA: FUENTES CONSULTADAS

Fuentes para localizar otras GPC

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Guiasalud	http://www.guiasalud.es/home.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-i-n.net/
GPC del NICE	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm
ASCO	http://www.asco.org/guidelines
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	http://www.ahrq.gov/

Bases de datos

Cochrane Library

Medline

Pubmed

METODOLOGÍA DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA

En general, preferimos describir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas, una que describe el nivel de evidencia y otra sobre el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia de, como mínimo, un ensayo clínico de calidad metodológica aleatorizado, controlado, de bajo potencial de sesgo o metaanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metaanálisis de este tipo de ensayos o de ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos.

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente respecto a la eficacia o el beneficio no compensa el riesgo o los inconvenientes (acontecimientos adversos, costes...), opcional.
D	Poca o ninguna evidencia empírica sistemática.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.

La metodología utilizada para la elaboración de la guía se recoge en el **Manual para el desarrollo de guías de práctica clínica y evaluación de resultados en el enfermo oncológico (Manual ICOICSPraxis)**.

ÍNDICE

A. Tratamiento de la enfermedad localizada	9
B. Tratamiento del LBDCG extranodal	16
C. Tratamiento de la enfermedad avanzada	20
C.1. Tratamiento sistémico de los LBDCG diseminados	20
C.2. Tratamiento radioterápico de los LBDCG diseminados	22
D. Tratamiento de la enfermedad resistente o en recaída	28
D.1. Pacientes candidatos a quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)	28
E. Quimioterapia intensiva y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en recaída quimiosensible	42
F. Tratamiento del LBDCG en pacientes infectados por VIH y en otras situaciones de inmunosupresión	51
F.1. LBDCG en pacientes infectados por VIH	51
F.2. Síndromes linfoproliferativos postrasplante	53
G. Profilaxis y tratamiento de la infiltración del sistema nervioso central	56
G.1. Profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central	56
G.2. Diagnóstico y tratamiento de la meningiosis linfomatosa	59
H. Subtipos específicos de interés	61
H.1. Tratamiento del linfoma B difuso de célula grande primario de mediastino	61
H.2. Linfoma plasmablastico	69
H.3. Tratamiento del linfoma B de alto grado con reordenamiento de MYC y bcl2 y/o bcl6 (doble hit/triple hit)	77
I. Diagnóstico	76
Anexo 1. Esquemas de tratamiento	81
Anexo 2. Recomendaciones para la profilaxis con altas dosis de metotrexato (MTX) intravenoso (IV)	82
Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados	84
Bibliografía	86

A. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Hasta hace unos 25 años, la radioterapia (RDT) era el estándar de tratamiento para el LBDCG de bajo riesgo (estadios I y II) consiguiendo tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLM) a los cinco años inferiores al 50% (7). Posteriormente, a fin de controlar la enfermedad sistémica no palpable y de reducir la zona irradiada, se añadió quimioterapia (QT) a los regímenes de RDT focal (IFRT). Pero algunos investigadores exploraron la idea de que la QT sola podría permitir la curación de los linfomas agresivos localizados.

A partir de aquí, en el tratamiento de la enfermedad localizada de bajo riesgo se utilizaron tanto la quimiorradioterapia (QRT) como la QT sola, hasta que Miller *et al.* demostraron la superioridad de tratarla con tres ciclos de CHOP (ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona) seguidos de IFRT respecto al esquema de ocho ciclos de CHOP solo cada 21 días (8). En este estudio prospectivo, aleatorizado, del South West Oncology Group (SWOG 8736), realizado en 401 pacientes con enfermedad localizada de bajo riesgo, estadios I y II, se observó que los tratados con tres ciclos de CHOP asociados a RDT presentaban mejor supervivencia libre de progresión (SLP) a los cinco años (77% respecto a 64%, $p = 0,03$) y mejor supervivencia global (SG) a los cinco años (82% respecto a 72%, $p = 0,02$) que los pacientes asignados al grupo de ocho ciclos de CHOP. A partir de estos resultados, el esquema de tres ciclos de CHOP más IFRT se convirtió en el estándar de tratamiento para la enfermedad localizada de bajo riesgo.

En un análisis posterior de los pacientes del estudio del SWOG se observó que las ventajas de la QRT respecto a la QT sola disminuían a los 7-9 años después de la aleatorización (9). Estos resultados plantearon dudas sobre los beneficios a largo plazo de la QRT en esta población y favorecieron la publicación de otros estudios más antiguos, como el del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), desarrollado entre 1984 y 1992 y publicado en 2004 (10). En este estudio aleatorizado con pacientes en estadios I (con factores de riesgo) y II, que habían alcanzado una remisión completa con ocho ciclos de CHOP, se observó que los tratados posteriormente con dosis bajas de IFRT (30 Gy) presentaban mejor SLP a los seis años que aquellos que, después de CHOP, fueron aleatorizados a observación (73% respecto a 56%, $p = 0,05$). Los autores concluían que si bien la adición de RDT a los pacientes en remisión completa después del tratamiento quimioterápico suponía un beneficio en el control local, no aportaba ventaja alguna en cuanto a SG. Un estudio publicado en 2017 que randomizaba a R-CHOP \pm RT con SLP como objetivo principal concluyó que no había diferencias entre los grupos, aunque este estudio se realizó con R-CHOP-14 (11).

En este mismo sentido, y dado que las edades superiores a 60 años son consideradas como un factor pronóstico negativo, en un ensayo clínico posterior a la introducción del International Prognostic Index (IPI) como índice pronóstico en el LNH, Bonnet *et al.* aleatorizaron a 576 pacientes mayores de 60 años, no tratados previamente, con linfoma localizado estadios I y II y sin factores pronósticos adversos de IPI ajustado por edad (aaIPI), a recibir cuatro ciclos de CHOP + IFRT o cuatro ciclos de CHOP solo (12). Con una media de seguimiento de siete años no se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en supervivencia libre de acontecimiento (SLA) ni en SG ($p = 0,6$ y $p = 0,5$, respectivamente). La SLA a

los cinco años fue del 61% en el grupo de QT sola y del 64% en los pacientes tratados con CHOP + RDT, mientras que la SG a los cinco años se situó en el 72% y el 68%, respectivamente. Ante los resultados se concluyó que en pacientes mayores de 60 años con enfermedad localizada de bajo riesgo, la adición de RDT al esquema de cuatro ciclos de CHOP cada 21 días no suponía ninguna ventaja.

En el año 2005, el Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) publicó los resultados de un estudio realizado entre 1993 y 2000 en 647 pacientes menores de 61 años con enfermedad localizada, estadios I y II, sin factores pronósticos negativos y no tratados previamente, que habían sido aleatorizados a recibir tres ciclos de CHOP con RDT o tres ciclos de QT sola con el esquema ACVBP (adriamicina/ciclofosfamida/vindesina/bleomicina/prednisona), seguidos de una consolidación secuencial con dos ciclos de metotrexato, cuatro ciclos de etopósido e ifosfamida, y dos ciclos de citarabina (7). La SLA a los cinco años fue del 82% y del 74% ($p > 0,001$) en los grupos de ACVBP y CHOP + RDT, respectivamente, y la SG a los cinco años también fue superior en el grupo aleatorizado a ACVBP (90% respecto a 81%, $p = 0,001$). Pese a la superioridad del régimen de QT intensiva respecto a CHOP + RDT, hay que destacar que el primero se asoció a una incidencia del 12% de toxicidad grado III-IV, respecto al 1% del grupo CHOP-RDT.

La aparición de rituximab representó un cambio en el abordaje terapéutico de los pacientes con LNH. El punto de inflexión lo marcaron los resultados del estudio del GELA (13, 14), que fue el primero en evaluar el uso de rituximab, en este caso en enfermedad avanzada. Se comparó el tratamiento con ocho ciclos de CHOP cada 21 días respecto a ocho ciclos de CHOP + rituximab (R-CHOP) en 399 pacientes de más de 60 años, estadio II o superior. La adición de rituximab supuso un incremento en la SLP a los cinco años del 30% al 54% en la cohorte entera, pero la superioridad todavía fue mayor en el caso del grupo de pacientes de bajo riesgo (aAPI bajos): la SLP a los cinco años fue del 69% con R-CHOP respecto al 34% con CHOP ($p = 0,00013$) y la SG a los cinco años pasó del 62% al 80% ($p = 0,023$).

Habermann *et al.* diseñaron un estudio fase III, prospectivo, para determinar los fracasos en el tratamiento con CHOP o R-CHOP cada 21 días en 632 pacientes mayores de 60 años con LBDCG, estadios I-IV (15). Los que alcanzaron una remisión completa o parcial en la primera fase ($n = 415$) se sometieron a una segunda randomización según la cual se asignaron a recibir rituximab de mantenimiento u observación. La supervivencia libre de fracaso (SLF) a los tres años de la primera randomización fue del 53% respecto al 46% ($p = 0,04$) en los grupos R-CHOP y CHOP, respectivamente. La SLF a los dos años de la segunda randomización fue del 76% respecto al 61% ($p = 0,009$) en el grupo de rituximab de mantenimiento respecto al grupo de observación y, concretamente, las SLF a los dos años en cada rama de tratamiento fueron: 77% en el grupo R-CHOP + observación, 79% en el grupo R-CHOP + rituximab de mantenimiento, 74% en el de CHOP + rituximab de mantenimiento, y 45% en el grupo CHOP + observación. Por lo tanto, después del tratamiento de inducción con R-CHOP, el rituximab en mantenimiento no añade beneficios adicionales, pero se puede afirmar que, ya sea en la terapia de inducción o en la de mantenimiento en pacientes respondedores tratados con CHOP, el rituximab supone un efecto adicional que produce una mejora significativa de la SLF ($p < 0,001$).

Para definir el papel del rituximab en pacientes jóvenes con LBDCG de buen pronóstico, estadios I (*bulky*) o II-IV sin factores de riesgo, se diseñó el estudio MInT (16). Se aleatorizaron 824 pacientes a recibir seis ciclos de QT tipo CHOP asociada a rituximab o seis ciclos de QT tipo CHOP sola, registrándose una SLA a los tres años del 79% respecto al 59% ($p < 0,0001$), una SLP del 85% respecto al 68% ($p < 0,0001$) y una SG del 93% respecto al 84% ($p = 0,0001$) para R-CHOP y CHOP, respectivamente. En el subgrupo de pacientes no *bulky* e IPI 0, la SLA del grupo R-CHOP fue del 89% respecto al 78% en el grupo tratado con CHOP ($p = 0,054$), mientras que en el caso de pacientes *bulky* e IPI 0, la SLA fue del 78% respecto al 61% ($p = 0,064$) en los grupos R-CHOP respecto a CHOP. Aun así, el rituximab demostró que mejoraba el resultado del tratamiento en los subgrupos de pacientes con LBDCG de buen pronóstico sin incrementar su toxicidad.

Miller fue el primero que refirió resultados sobre la adición de rituximab a los esquemas de QT en pacientes con LNH localizado, en un estudio fase II (S0014 del SWOG) en el que se trataron 60 pacientes en estadios I, IE, II no *bulky* o IIE, con tres ciclos de CHOP cada 21 días, asociados a rituximab, seguidos de IFRT (40-46Gy) (17,18). Después de una mediana de seguimiento de 5,3 años, la SLP a los dos años fue del 93% y a los cuatro años del 88%. La SG a los dos años se situó en el 95% y a los cuatro años en el 92%. Estos datos fueron comparados con los de una cohorte similar de 68 pacientes del estudio del SWOG 8736 comentado previamente, en el que se habían obtenido tasas de SLP a los cuatro años del 78% y de SG a los cuatro años del 88%, con tres ciclos de CHOP seguidos de IFRT (8). Con los resultados de esta fase II, los autores concluyen que, pese al patrón de recaídas, la adición de rituximab al esquema de CHOP x 3 + RDT supone una mejora clínicamente significativa en pacientes con enfermedad localizada, destacando al mismo tiempo la necesidad de seguir evaluando este esquema ante las modestas mejoras en términos de supervivencia.

En el caso de los pacientes con enfermedad localizada en estadios I-II, pero con masas *bulky*, se considera que presentan un riesgo excesivo de recaída después del tratamiento con dosis plenas de R-CHOP (19). El estudio MInT (16) registró tasas de fracaso del 22-26% en pacientes *bulky* tratados con R-CHOP + RDT en masas *bulky*. Por esta razón, el abordaje terapéutico de estos enfermos será similar al de la enfermedad avanzada. No obstante, esta información no es suficiente para justificar la necesidad de administrar RDT a todos los enfermos, puesto que no se dispone de ningún ensayo clínico aleatorizado que evalúe la superioridad de añadir RDT tras seis ciclos de R-CHOP respecto a no añadirla.

Por otra parte, se ha evaluado el papel de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) como factor predictivo de la respuesta. Sehn y cols (20) lo estudiaron para prescindir de la RDT en pacientes con LBDCG en estadio limitado (estadios I-II, sin síntomas B y sin masas *bulky*) que obtenían una PET/TC (-) después de tres ciclos de R-CHOP. El estudio incluyó a 134 pacientes de estadios I y II con una media de edad de 64 años. Todos los pacientes recibieron R-CHOP x 3 y, si la respuesta PET/TC era negativa, recibieron un ciclo de R-CHOP adicional, mientras que si no lo era recibían RDT. Únicamente el 7% de los pacientes con PET/TC (-) recidivaron, de forma local y a distancia, mientras

que en el caso de PET/TC (+) lo hicieron el 30% y todos a distancia. Tanto la SLP como la SG a los tres años fueron más favorables en los pacientes con PET (-). Como conclusiones del estudio, los autores indican que el subgrupo de pacientes con PET/TC (-) puede ser tratado solo con QT e inmunoterapia para evitar la toxicidad de la RDT. Por otra parte, los resultados del estudio permitieron identificar como factores predictivos de positividad de la PET/TC el aumento de LDH, el tamaño tumoral ≥ 5 cm y el IPI.

En este sentido, y dada la evidencia disponible, se acuerda la inclusión de la PET/TC para el diagnóstico de extensión y al final del tratamiento para evaluar la respuesta. Para el seguimiento de los pacientes, la técnica de imagen de elección es la TC en los casos con masa residual postratamiento (ver apartado I).

Ante la falta de evidencia grado I que apoye al uso de la RDT en la situación actual, diferente a la de muchos de los estudios (rituximab, PET), solo resulta posible la sugerencia de valorar individualmente cada caso, de acuerdo con la situación clínica y las preferencias del paciente y según la relación riesgo-beneficio esperada, teniendo en cuenta factores como la localización o la respuesta inicial a la QT, obviando la irradiación en aquellos casos en los que sea previsible y no evitable la administración de dosis superiores a las de tolerancia por parte de los tejidos vecinos (19).

RECOMENDACIÓN

De acuerdo con los factores de riesgo definidos en el IPI (edad > 60 años, estadio \geq III, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, mala situación funcional o ≥ 2 localizaciones extranodales) se recomienda tratar a los pacientes con enfermedad localizada según los supuestos siguientes:

Estadios I-II sin factores de riesgo: R-CHOP x 3 + ISRT (30-35 Gy) (nivel de evidencia IIA).

Alternativa en estadios I-II sin factores de riesgo: R-CHOP x 6 (nivel de evidencia II A).

- Si PET3 positivo: R-CHOP x 6 ciclos
- Si PET3 negativo: R-CHOP x 4 ciclos

Estadios I-II, bulky (> 7 cm) o con factores de riesgo:

- Si PET6 positivo: **R-CHOP x 6 + ISRT (30-40Gy)** (nivel de evidencia VB).
- Si PET6 negativo: **R-CHOP x 6** (nivel de evidencia VB).

Tabla 1. Estudios en el tratamiento de la enfermedad localizada

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
7	Reyes <i>et al.</i> (2005)	Prospectivo, aleatorizado	647	CHOP x 3 + IFRT (CR) ACVBP (E)	Objetivo principal						
					SLE a 5 a	74%	82%		0,001		
					Objetivos secundarios						
					SG a 5a	81%	90%		< 0,001		
8,9	Miller <i>et al.</i> (1998) Miller <i>et al.</i> (2001)	Prospectivo, aleatorizado (SWOG 8736)	401	CHOP-21 x 3 + IFRT (CR) CHOP-21 x 8(E)	Objetivo principal						Pacientes en estadio I, IE (<i>bulky</i> o no), II, IIE. CHOP x 3 + IFRT es superior a CHOP x 8.
					SLP a 5 a	77%	64%		0,03		
					Objetivos secundarios						
					SG a 5 a	82%	72%		0,02		
					(Actualización) La ventaja de la QRT disminuye a los 7-9 años de la randomización y plantea dudas sobre la superioridad de la QRT a largo plazo en términos de supervivencia.						
10	Horning <i>et al.</i> (2004)	Prospectivo, aleatorizado	172	IFRT (30 Gy) respecto a observación	Objetivo principal						Pacientes en estadio I (con factores de riesgo) y II, en remisión completa después de CHOP x 8. En pacientes en remisión completa después de CHOP, IFRT prolonga el control local pero no afecta directamente a la supervivencia.
					SLM a 6 a		56% (p = 0,05)		0,05		
					Objetivos secundarios						
					SLF a 6 a		56%		0,06		
12	Bonnet <i>et al.</i> (2007)	Prospectivo, aleatorizado	576	CHOP x 4 + IFRT respecto a CHOP x 4	Objetivo principal						Pacientes > 60 a, estadios I y II sin factores pronóstico adversos al IPI. La adición de RDT al tratamiento con CHOP no aporta ninguna ventaja en pacientes ancianos con enfermedad localizada.
					SLE a 5 a		61%		0,6		
					Objetivos secundarios						
					SG a 5 a		72%		0,5		

Tabla 1. Estudios en el tratamiento de la enfermedad localizada

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	
13	Coiffier <i>et al.</i> (2002)	Prospectivo, aleatorizado (LNH98-5)	399	CHOP x 8 respecto a R-CHOP x 8	Objetivo principal					Pacientes de 60-80 a, estadios II-IV. La adición de R mejora la tasa de RC y prolonga la SLA y SG en pacientes ancianos, sin aumento significativo de toxicidad.
					RC	63%	76%		0,005	
					Objetivos secundarios					
					SLE a 2 a	38%	57%		< 0,001	
					SG a 2 a	57%	70%		0,007	
La adición de R reduce el riesgo de acontecimiento y de muerte (RR 0,58 y 0,64)										
14	Feugier <i>et al.</i> (2005)	Prospectivo, aleatorizado	399	Estudio LNH98-5: actualización	Objetivo principal					La adición de R aporta mejoras significativas en la evolución de los pacientes ancianos, con beneficios significativos también en términos de supervivencia, especialmente en el grupo de pacientes de bajo riesgo.
					SLE a 5 a		47%		0,0002	
					Objetivos secundarios					
					SLP a 5 a		54%		< 0,00001	
				SG a 5 a		58%		< 0,0073		
15	Habermann <i>et al.</i> (2006)	Fase III Prospectivo, aleatorizado	632	CHOP respecto a R-CHOP → si RC o RP, randomización a RM respecto a obs.	Objetivo principal					Pacientes > 60 a, estadios I-IV. No se observaron diferencias significativas en supervivencia según la terapia de inducción o de mantenimiento. Ya sea incluido en terapia de inducción o en mantenimiento en pacientes respondedores tratados con CHOP, R prolonga significativamente la SLF en ancianos.
					SLF a 3 a de la 1ª randomización		53%		0,04	
					Objetivos secundarios					
					SLF a 2 a de la 2ª randomización:		61%		0,009	
Por subgrupos:		45%								
				R-CHOP		77%				
16	PfreundschuH <i>et al.</i> (2006)	Prospectivo, aleatorizado	824	R-QT tipo CHOP x 6 respecto a QT tipo CHOP x 6	Objetivo principal					Pacientes 18-60 a sin factores de riesgo, estadios II-IV o estadio I con enfermedad bulky. R añadido a 6 ciclos de QT tipo CHOP es un tratamiento efectivo para pacientes jóvenes de buen pronóstico.
					SLE a 3 a	79%	59%		< 0,0001	
					Objetivos secundarios					
					SLP a 3 a	85%	68%		< 0,0001	
				SG a 3 a	93%	84%		0,0001		
17 18	Miller <i>et al.</i> (2004) Persky <i>et al.</i> (2008)	Fase II (SWOG S0014)	60	R-CHOP x 3 + IFRT	Objetivo principal					
					SLP a 2 a	93%				
					SLP a 4 a	88%				
					Objetivos secundarios					
				SG a 2 a	95%					

Tabla 1. Estudios en el tratamiento de la enfermedad localizada

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
					SG a 4 a	92%					
20	Sehn <i>et al.</i> (2007) y (2011)	Prospectivo	64	R-CHOP x 3 + PET/TC Si PET/TC (+): R-CHOP x 1 (CR) Si PET/TC (-): +RT (E)	Objetivo principal						No está claro cuál es el objetivo principal.
					SLP 3 a	92%	60%				
					Objetivos secundarios						
					SG 3 a	96%	83%				
21	Lamy <i>et al.</i>	Fase II Randomizado Análisis de no inferioridad	334	R- CHOP-14 x 4 o por 6 ± RT	Objetivo principal						Pacientes sin pronóstico adverso.
					SLP a 5 anys	89% ± 2,9	92% ± 2,4		0,18	0,61[0,3-1,2]	
					Objetivos secundarios						
					SG a 5 anys	92% ± 2,5	96% ± 1,7		0,18	0,62[0,3-1,5]	

IPI: *international prognostic index*; IFRT: radioterapia focal; QRT: quimiorradioterapia; QT: quimioterapia; Obs: observación; CHOP: ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona; ACVBP: adriamicina/ciclofosfamida/vindesina/bleomicina/prednisona; R: rituximab; RM: rituximab de mantenimiento ; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; SLM: supervivencia libre de enfermedad; SLF: supervivencia libre de fracaso; SLA: supervivencia libre de acontecimiento; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RR: *risk ratio*.

B. TRATAMIENTO DEL LBDCG EXTRANODAL

Los linfomas extranodales comprenden una serie de entidades clínicas de las que no se dispone de evidencia independiente del resto de linfomas, por lo que las recomendaciones terapéuticas suelen basarse en extrapolaciones de los resultados obtenidos en enfermedad no extranodal. Se considera que las recomendaciones emitidas en este apartado provienen del consenso de expertos.

Linfomas extranodales

El 25% del total de linfomas que se diagnostican se originan en órganos extralinfáticos. Los linfomas extranodales constituyen un grupo heterogéneo de entidades puesto que, potencialmente, cualquier órgano puede desarrollar un linfoma primario (22, 23).

Los criterios para considerar un LNH extranodal se basan en la existencia de afectación de tejido extranodal con afectación ganglionar mínima o ausente, para no confundirlos con los casos de enfermedad predominantemente ganglionar/esplénica con afectación de tejido extranodal.

Los tejidos que con mayor frecuencia desarrollan linfomas extranodales son:

- El tracto gastrointestinal, que representa más de la mitad de los LNH extranodales que se diagnostican, incluido el anillo de Waldeyer, el estómago y el intestino delgado, de forma que entre las tres localizaciones serían responsables del 40% de los casos aproximadamente.
- Otras localizaciones como la órbita, el hueso, el testículo, la piel, el pulmón o el sistema nervioso central (SNC) representan entre el 5 y el 10% de casos. Por su particular biología e historia natural, el LNH de SNC merece una atención especial al valorar la extensión y orientar el tratamiento.

Desde el punto de vista histológico, la gran mayoría de LNH extranodales son del tipo B, aunque en algunas localizaciones como la piel predominan los linfomas tipo T. Hay que tener en cuenta que los LNH extranodales de origen gastrointestinal, que genéricamente se engloban bajo el concepto MALT (tejido linfoide asociado a mucosa), forman parte de los denominados linfomas indolentes (zona marginal, extranodal y tipo MALT).

La presencia de inmunodeficiencias (VIH la más frecuente) puede influir de forma determinante en el momento de decidir la mejor terapéutica en pacientes con LNH extranodal hasta el punto de que, en alguna localización como en el caso del linfoma cerebral primario, habrá que dividir a los pacientes entre inmunocompetentes e inmunocomprometidos para definir el abordaje terapéutico correspondiente.

Las recomendaciones contenidas en esta guía solo son aplicables a linfomas B difusos de célula grande extranodales.

Identificación de las posibles intervenciones preventivas, diagnósticas y/o terapéuticas utilizadas en su abordaje

Los linfomas se tratan habitualmente con QT o inmunoterapia, o bien con RDT. Sin embargo, en algunas localizaciones extranodales la cirugía también es parte importante del esquema terapéutico.

Principios generales de manejo y tratamiento quimioterápico

Muchos LNH extranodales se presentan en forma de enfermedad localizada, por lo que se pueden tratar de manera radical y con intención curativa.

El estudio de extensión es una parte fundamental para el manejo de los LNH extranodales. La clasificación de Ann Arbor es la más utilizada aun cuando se ha propuesto una clasificación específica para los LNH gastrointestinales. La aplicación del IPI a los LNH extranodales se ha mostrado de utilidad como factor pronóstico y Miller *et al.* sugieren el empleo de un IPI adaptado a los LNH extranodales en estadios I y II (8).

El estudio anatomopatológico, complementado con inmunohistoquímica y/o citogenética en los casos que así lo requieran, es una parte fundamental en el estudio y valoración de estos pacientes.

Aunque se trate de una enfermedad localizada, las maniobras locales en forma de cirugía o RDT son raramente curativas y la mayoría de pacientes requieren tratamiento sistémico. Si bien la cirugía no suele ser curativa, es un recurso insustituible en los casos que presentan complicaciones obstructivas, hemorragia no controlable, perforación gástrica o intestinal, o para establecer el diagnóstico en algunas localizaciones (24, 25, 26).

El tratamiento estándar de los pacientes con LBDCG es una combinación del CHOP con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), con la que se consigue globalmente una supervivencia a largo plazo del 60-70% (10, 12, 28).

Recomendaciones del tratamiento radioterápico según localizaciones

Son objeto de esta guía los LNH extranodales de origen digestivo, óseo, testicular y primarios de SNC. No se han incluido otras localizaciones dada su baja frecuencia.

1. Linfoma gástrico

Hay que valorar la indicación de la RT en caso de RP parcial a QT. El volumen tiene que valorarse individualmente (dosis 36-40 Gy) (29, 30).

Los casos de enfermedad no localizada deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones efectuadas para el tratamiento de la enfermedad avanzada en el capítulo C de la presente guía.

2. Linfoma óseo

La consolidación quirúrgica puede ser necesaria en algunos casos con riesgo de fractura (31, 32), lesión única y radioterapia post QT (36-44 Gy) en función de la respuesta a QT (ISRT) (evidencia 5C) (consenso de expertos) (29, 33-35).

3. Linfoma testicular

El linfoma testicular debe tratarse inicialmente con orquiectomía. Esta localización se considera de peor pronóstico que otras, pese a tratarse de una enfermedad localizada (estadio I o II). El tratamiento recomendado es **R-CHOP x 6 ciclos + RDT escrotal y testicular** contralateral profiláctica (24-30 Gy) (29, 36-39).

Dado el elevado riesgo de recaída en el SNC se recomienda administrar profilaxis con QT (ver apartado X). Pese a la predilección de este linfoma por el SNC, la profilaxis no tiene un papel definido aunque habitualmente se realiza en la mayoría de centros (40, 41) (ver apartado H de la presente guía).

4. Linfoma primario de SNC

El linfoma de SNC representa un porcentaje muy pequeño del total de linfomas y se sitúa alrededor del 2% del total. La entidad se define como un LNH confinado en el SNC sin extensión a otros órganos (44, 45).

Debido a su historia natural y al curso clínico es una enfermedad que requiere un tratamiento específico que varía según que el paciente sea o no inmunocompetente.

Linfoma primario de SNC: A) Paciente candidato a QT: 1ª línea → R-BAM x 6 ciclos

Si auto-TPH post QT → Evaluación de la respuesta

Si RC → No RDT: hay que considerar la RT a dosis de 23,4 Gy dado que no ha demostrado deterioro cognitivo a más de dos años (29, 33, 42, 43).

Si RP → RDT: RT 36-45 Gy en RP a QT (nivel de evidencia IIB)

Si no auto TPH post QT → RDT (nivel de evidencia IIB)

B) Paciente no candidato a QT: RDT 40-50 Gy (nivel de evidencia IVB)

C) Paciente paliativo: RT 30-36 Gy (nivel de evidencia IVB)

En el resto de linfomas extranodales localizados:

- R-CHOP x 3-4 + ISRT (30-36 Gy)
- RCHOP x 6 ciclos + ISRT en RP (40 Gy)
- R-CHOP x 6 en *bulky* ± ISRT en función respuesta por PET/TC (30-40 Gy)

RECOMENDACIÓN

El tratamiento estándar de los pacientes con LBDCG es el R-CHOP (nivel de evidencia IA).

Recomendaciones del tratamiento radioterápico por localizaciones

Gástrico: en caso de RP parcial a QT hay que valorar individualmente (dosis 36-40 Gy) (nivel de evidencia IVB).

Por lo que respecta a la enfermedad no localizada, ver el apartado de enfermedad avanzada.

Linfoma óseo: la consolidación quirúrgica puede ser necesaria en algunos casos con riesgo de fractura. En caso de lesión única, radioterapia post QT (36-44 Gy) en función de la respuesta a QT (ISRT) (nivel de evidencia VC).

Linfoma testicular: se trata inicialmente con orquiectomía. El tratamiento recomendado es **R-CHOP x 6 ciclos + RDT escrotal y testicular** contralateral profiláctica (24-30 Gy) (nivel de evidencia IVB). Dado el riesgo elevado de recaída en SNC se recomienda administrar profilaxis con QT.

Linfoma primario del SNC: A) Pacientes candidatos a QT: 1ª línea → R-BAM x 6 ciclos

Si auto TPH post QT → hay que evaluar la respuesta

Si RC → no RDT: hay que considerar la RT a dosis de 23,4 Gy dado que no ha demostrado deterioro cognitivo a más de dos años (nivel de evidencia IIB)

Si RP → RDT: RT 36-45 Gy en RP a QT (nivel de evidencia IIB)

Si no auto TPH post QT → RDT (nivel de evidencia IIB)

B) Pacientes no candidatos a QT: RDT 40-50 Gy (nivel de evidencia IVB)

C) Pacientes paliativos: RT 30-36 Gy (nivel de evidencia IVB)

En el resto de linfomas extranodales localizados (nivel de evidencia IVB):

- R-CHOP x 3-4 + ISRT (30-36 Gy)

- RCHOP x 6 ciclos + ISRT en RP (40 Gy)

- R-CHOP x 6 en *bulky* ± ISRT en función de la respuesta por PET/TC (30-40 Gy)

C. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA: 1ª línea

C.1. Tratamiento farmacológico

C.1.1. Pacientes 60-80 años

Durante muchos años, el tratamiento estándar de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) ha sido la poliquimioterapia (CHOP), con la que se conseguía una supervivencia a largo plazo del 40% (28). La combinación del CHOP con rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20) ha mejorado la supervivencia de los pacientes ancianos (13, 14). Este beneficio en la supervivencia se ha mantenido en actualizaciones posteriores del ensayo: la supervivencia global a los cinco años de los pacientes tratados con CHOP respecto a RCHOP fue del 45% y del 58%; $P = 0,0073$ (14). El aumento de densidad de dosis administrando RCHOP cada 14 días fue valorado inicialmente en pacientes de 60 a 80 años por el grupo alemán. En el ensayo RICOVER60, la adición de rituximab a dosis densas de CHOP mejoró de forma significativa la supervivencia respecto a CHOP (53), pero en los dos grandes ensayos aleatorizados donde se comparó RCHOP administrado cada 21 días con RCHOP administrado cada 14 días no se demostró una mejora en la supervivencia (53).

C.1.2. Pacientes jóvenes < 60 años con IPI bajo (IPI 0-2, aalPI 0-1)

El tratamiento estándar es seis ciclos de la combinación de RCHOP administrado cada 21 días, 6-8 ciclos (53). En el año 2002, el Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) publicó un estudio aleatorizado en el que comparaba ocho ciclos de RCHOP con ocho ciclos de CHOP donde se demostró un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con RCHOP (16, 54).

C.1.2.1.

En el ensayo MInT estos pacientes se aleatorizaron a tratamiento con seis ciclos de CHOP-like o seis ciclos de RCHOP-like. La supervivencia libre de acontecimiento (SLA) a los seis años fue del 5,8% en los pacientes tratados con CHOP y de 74,3% ($p < 0,0001$) en los pacientes tratados con RCHOP (16).

C.1.2.2.

Los pacientes con aalPI 1 o con enfermedad voluminosa tuvieron peor pronóstico comparados con los pacientes con aalPI 0, con una SLO del 71,0% respecto al 84,3% ($p = 0,005$). Los pacientes del ensayo MInT recibieron radioterapia en las localizaciones con enfermedad voluminosa en el momento del diagnóstico (16, 54). Sin embargo, el grupo francés ha publicado resultados similares de SLP a los tres años (73%) utilizando R-CHOP sin RDT (55).

C.1.3. Pacientes jóvenes con IPI elevado (IPI 3-5, aalPI 2-3)

No hay un tratamiento estándar en este grupo de pacientes ni tampoco un estudio aleatorizado que compare CHOP con RCHOP en este subgrupo, pero suele tratarse con seis a ocho ciclos de RCHOP administrados cada 21 días. El tratamiento a dosis densas de RCHOP cada 14 días demostró beneficio

respecto al RCHOP cada 21 días cuando se analizó el subgrupo de jóvenes con IPI alto en el ensayo británico (56). Dado el mal pronóstico se han efectuado estudios de aumento de intensidad de dosis de la quimioterapia con intención de mejorar los resultados. El grupo francés ha utilizado el régimen R-ACVBP (57). En un estudio aleatorizado en pacientes de 18 a 59 años con aaIPI 1 se comparó R-ACVBP seguido de tratamiento de consolidación con TPH autólogo con R-CHOP, demostrándose beneficio en la supervivencia a los tres años del 92% respecto al 84%, aunque con un aumento de la toxicidad. Pero en este ensayo no se incluyeron pacientes con aaIPI 2-3 (58). En un estudio fase II se trataron pacientes de alto riesgo (IPI 3-5, aaIPI 2-3) con DA-EPOCH-R consiguiéndose una SLO a los 10 años del 47,8% (59) y, por otra parte, se esperan los resultados de un estudio aleatorizado que compara DA-EPOCH-R con R-CHOP. Hay varios estudios prospectivos donde se valora la eficacia de la consolidación con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Un estudio alemán comparó R-CHOEP-14 con R-MegaCHOEP seguido de consolidación con TPH autólogo en pacientes jóvenes con aaIPI 2-3 sin que se demostrara un beneficio en la intensificación del tratamiento: SLA a los tres años 69,5% en el grupo de R-CHOEP-14 y 61,4% en el grupo de R-MegaCHOEP ($p = 0,14$) (60). Se publicó un ensayo en el que 397 pacientes con aaIPI 2-3 recibieron cinco ciclos de CHOP o RCHOP y se aleatorizaron a tratamiento con tres ciclos adicionales de CHOP/RCHOP respecto a un ciclo de CHOP/RCHOP seguido de auto TPH, encontrándose beneficios del auto TPH en la supervivencia libre de progresión pero no en la supervivencia global (61).). Por lo tanto, la consolidación con auto TPH en primera línea todavía tiene que considerarse experimental.

C.1.4. Pacientes muy ancianos > 80 años

No hay tratamiento estándar para los pacientes mayores de 80 años. Se recomienda realizar una valoración geriátrica para identificar a los pacientes *fit*. La combinación de rituximab y poliquimioterapia con adriamicina induce remisiones completas y supervivencias prolongadas, por lo que se recomienda utilizar siempre que se pueda tratamientos convencionales como RCHOP o con dosis atenuadas de los mismos fármacos (R-miniCHOP) (62). En un fase II chino se registran resultados de R-GEMOX en primera línea en pacientes de edad superior a 70 y 80 años (63). En los pacientes que no pueden tolerar la adriamicina debido a una patología cardíaca, esta se puede omitir (régimen RCOP) o sustituir por adriamicina liposomal u otros agentes como etopósido o gemcitabina (64-66).

Cada vez conocemos mejor las características biológicas del tumor y se están realizando ensayos clínicos con nuevos fármacos contra dianas específicas en los que se tienen en cuenta las características biológicas diferenciales de la célula linfomatosa y en los que se tratan pacientes con LBDCG de un tipo biológico determinado. Hay ensayos en marcha en diferentes subtipos biológicos: LBDCG de centro germinal (inhibidores del bcl-2 como el venetoclax), LBDCG con reordenamiento o sobreexpresión de C-MYC (inhibidores del C-MYC), LBDCG con expresión de CD30 (anticuerpos anti-CD30 como el brentuximab) (68). No obstante, todos estos nuevos fármacos no se han incorporado todavía a la práctica clínica puesto que para confirmar su eficacia hay que completar los ensayos clínicos en marcha.

C.2. Radioterapia

La radioterapia es una más de las estrategias empleadas para intentar mejorar los resultados obtenidos en los pacientes con LBCG avanzados después del tratamiento de primera línea con R-CHOP. En los inicios de la era rituximab, la opción de la RT consolidativa fue muy controvertida y se reservó como opción en pacientes muy seleccionados y con dudas sobre los beneficios que podía añadir a las mejoras ya obtenidas con la adición de rituximab. Hay que tener en cuenta que en aquellos momentos la literatura de la que se disponía en este contexto se refería a la época prerituximab, con solo dos estudios prospectivos (69-73 e, incluso, de antes de la estandarización de la PET como método de estadiaje definitivo. Los últimos años han aportado un incremento progresivo de datos publicados (mayoritariamente estudios retrospectivos) que estudian el papel de la RT en las formas diseminadas de LBCG, pero ya en el contexto de la adición de rituximab al esquema quimioterápico inicial:

- Las series de la MDACC (74) y del Italian Lymphoma Study Group (75) son retrospectivas de LBCG en todos los estadios. En el análisis del subgrupo de formas diseminadas confirman beneficio de la RT consolidativa, básicamente en cuanto a la SLP.
- Serie de Dorth (Universidad de Duke) (76) retrospectiva de pacientes con estadios III-IV de LBCG. Se administra RT consolidativa a dosis bajas (dosis mediana de 25 Gy) en los pacientes que obtienen RC metabólica. En el segundo, algunos pacientes reciben RT consolidativa, más probablemente aquellos que presentaban enfermedades voluminosas en el momento del diagnóstico.
- Metaanálisis de Hu (77). Metaanálisis para evaluar el papel de la RT consolidativa en el LBCG en la época rituximab después de haber conseguido una respuesta metabólica completa con la quimioterapia. Concretamente, en los estadios III y IV los resultados sugieren que la RT mejora la SLP y el CL (HR de 0,19 y 0,12, respectivamente), con tendencia a la mejora de la SG.

Es conocida la implicación pronóstica desfavorable de la positividad de la PET después del tratamiento sistémico, con posterior progresión en más de la mitad de los pacientes. Estudios retrospectivos publicados orientan a un peor pronóstico evolutivo y refieren un mejor control local con RDT consolidativa (78-81).

El tratamiento con radioterapia sobre enfermedad voluminosa o lesiones extranodales es controvertido. El RICOVER-60 fue un estudio desarrollado en pacientes de más de 60 años con cuatro ramas que comparaban esquemas diferentes de QT. Se administraba RT consolidativa en dosis de 36 Gy sobre las áreas con enfermedad inicialmente voluminosa (> 7,5 cm) y/o afectación extralinfática. Una modificación del protocolo original permitía tratar a pacientes con el esquema R-CHOP-14 x 6 ciclos sin RT consolidativa y posterior comparación con una cohorte histórica después de efectuar una modificación en el protocolo. En general no se hallaron diferencias ni en SLP ni en SG a los tres años, pero sí una tendencia favorable al tratamiento con radiación en el subgrupo con enfermedad voluminosa (ver tabla) (54). Se observaron

19 (6%) y ocho (5%) segundas neoplasias en las ramas de RDT respecto a las que no habían recibido RDT. En general, la toxicidad presentada fue moderada. La más frecuente fue la neuropatía, similar en ambos grupos (atribuible a la vincristina). En el grupo de RDT se observó deficiencia exocrina pancreática, fibrosis pulmonar y embolismo pulmonar en el 2% de pacientes y desórdenes musculoesqueléticos en un 3%, mientras que ningún paciente del otro grupo experimentó estas toxicidades.

El UNFOLDER TRIAL es un estudio del German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group que está cerrado pero no ha publicado resultados. Se trata de pacientes con enfermedad *bulky* o extranodal que se randomizaban a R-CHOP-14 o R-CHOP- 21 y los que entraban en RC eran sometidos a una segunda randomización en la que se aleatorizaban a RT consolidativa o no. Las ramas en las que se omitió la RT se cerraron prematuramente porque se observó un exceso de recidiva en el análisis *ad interim* (mencionado por Boyle y cols.) (82).

Dosis de radioterapia:

En la RT consolidativa con RC metabólica después de QT se pueden considerar dosis inferiores a las empleadas en las formas localizadas de la enfermedad, dado que a menudo los pacientes han recibido más ciclos de QT o esquemas más agresivos. Por otra parte, es posible que los volúmenes que hay que irradiar sean más extensos y que dosis más bajas supongan menos riesgos para los tejidos sanos circundantes. En este contexto hay autores que aconsejan dosis bajas de 18-24 Gy (82), mientras que otros se inclinan más por las dosis de 30 Gy aproximadamente, igual que en las formas localizadas. En caso de positividad de la PET posquimioterapia sí se tienen que administrar dosis más altas, de 36-40 Gy aproximadamente, dado que se trataría de enfermedad activa y no solo subclínica.

Volúmenes de radioterapia:

Se aconseja seguir las indicaciones de las guías publicadas de la International Lymphoma Radiation Oncology Group (83) que, en general, sugieren delimitar el volumen a tratar mediante la delimitación del tumor prequimioterapia, excluyendo los órganos no claramente afectados por la enfermedad y que estaban siendo desplazados por el tumor, y añadiendo los márgenes pertinentes en cada caso teniendo en cuenta los errores de colocación y los movimientos de los órganos y del propio paciente.

Recomendaciones para el tratamiento de primera línea en el linfoma B difuso de célula grande diseminado

1. El tratamiento recomendado para pacientes de 60 a 80 años es de seis ciclos de la combinación de rituximab-CHOP (RCHOP) administrada cada 21 días (grado 1A) (nivel de evidencia IA).
2. El tratamiento recomendado para pacientes menores de 60 años con aaIPI 0-1 es de seis ciclos de la combinación rituximab-CHOP (RCHOP) administrada cada 21 días (nivel de evidencia IA).
3. No hay un tratamiento estándar para los pacientes menores de 60 años con IPI elevado (aaIPI 2-3) y se recomienda incluirlos en ensayos clínicos. Por extensión, se pueden tratar con seis ciclos de RCHOP administrados cada 21 días (nivel de evidencia IIIA). El uso de regímenes más intensivos todavía no se ha demostrado superior a la R-CHOP (nivel de evidencia IIC). La consolidación con auto TPH en primera línea se tiene que considerar como un procedimiento experimental (nivel de evidencia IIC).
4. No hay tratamiento estándar para los pacientes mayores de 80 años. Se recomienda efectuar una valoración geriátrica para identificar a los pacientes *fit*. Se recomienda utilizar siempre que se pueda tratamientos convencionales como RCHOP o con dosis atenuadas de los mismos fármacos (R-miniCHOP) (nivel de evidencia IIA). En los pacientes que no pueden tolerar la adriamicina debido a una patología cardíaca, esta se puede omitir (régimen RCOP) o sustituir por adriamicina liposomal u otros agentes como gemcitabina (R-GEMOX) (nivel de evidencia IIIA).
5. Después del tratamiento con quimioterapia se puede considerar la RT en los casos siguientes:
 - Si no se logra la RC post QT y el paciente no es candidato a tratamiento de rescate, se puede considerar RDT de consolidación sobre la enfermedad residual en caso de que sea una sola localización persistente.
 - Si se logra la RC post QT, no se indica la RT de forma estándar. Sin embargo, se puede considerar la RT consolidativa en los casos con enfermedad voluminosa en el momento del diagnóstico, según valoración individualizada del riesgo de recidiva local y previo consenso del comité multidisciplinar (nivel de evidencia IIIB).

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma B difuso de célula grande diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones		
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)	
56	Cunningham	Fase III Aleatorizado, no enmascarado	1.080	R-CHOP-21 (CR) respecto a R-CHOP-14 (E)	Objetivo principal						Estadio IA <i>bulky</i> de Ann Arbor (diámetro masa tumoral >10 cm) o estadio IB-IV; PS 0-2.		
					SG			80,8% (540)		0,3763		0,90, 95[0,70-1,15]	
					Objetivos secundarios								
					% SLP a 2 años			74,8%		0,5907		0,94 [0,76-1,17]	
					CR o CRU			63%		0,1830			
Respuesta global			88%		0,1223								
55	Delarue	Fase III Aleatorizado, no enmascarado	600	R-CHOP-21 (CR) respecto a R-CHOP-14 (E)	Objetivo principal						Pacientes de 66-80 años.		
					% SLE a 3 años			56% (296)		p = 0,7614		1,04 [0,82-1,31]	
					Objetivos secundarios								
					% SLP a 3 años			62%		p = 0,8983		0,99 [0,78-1,26]	
SG			72%		p = 0,7487	0,96, [0,73-1,26]							
64	Fields	Fase II	62	R-GCVP	Objetivo principal						No tratados previamente.		
					TRG			61,3%					
					Objetivos secundarios								
					% SLP a 1 año			53,2%					
					% SLP a 2 años			49,8%					
					% SG a 1 año			62,9%					
% SG a 2 años			55,8%										
28	Fisher	Fase III	899	CHOP (n = 225) A	Objetivo principal						Más toxicidad grados IV y V por MACOP-B o		
							A	B	C	D			
					% TRG		44	48	56	51			

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma B difuso de célula grande diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones				
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)		Grupo control (n)			RAR	p	HR (IC 95%)	
				m-BACOD(n = 223) B ProMACE-CytaBOM (n = 233) C MACOP-B (n = 218)D	Objetivos secundarios						m-BACOD.				
					SG	54	52	50	50		0,90				
81	Held	Estudio de cohortes prospectivo	470	6_R-CHOP-14_2R + RDT (E) respecto a no RDT (CR)	Objetivo principal						No hay diferencias estadísticamente significativas globalmente ni por ITT. Significativo en pacientes con masa bulky y análisis por protocolo.				
					% SLP a 3 años		66% (306)		61% (164)			0,109			
					Objetivos secundarios										
					% SG a 3 años		78%		77%			0,0654			
					% SG a 3 años pacientes con masa bulky ITT		78%		63%			0,80			
					% SLP a 3 años pacientes con masa bulky PP		88%		62%			< 0,001			
61	Stiff	Fase II	397	CHOP o RCHOP C/21 D x 6 → TPH (E) respecto a 3 ciclos QT (CR)	Objetivo principal										
					% SG a 2 años		74%		71%			0,30			
					Objetivos secundarios										
					% SLP a 2 años		69%		55%			0,005			
7	Oki	Fase II	80	RCHOP (con doxorubicina liposomal pegilada)	Objetivo principal						Tasa de respuesta similar con el R-CHOP clásico.				
					Respuesta										
					CR		71%					Se compara con otros estudios de manera descriptiva (LNH98-5; RICOVER-60; LNH03-6B)			
					CRU		8%								
					PR		8%								
TRG		86%													
54	Pfreundschuh RICOVER	Fase III	1.222	CHOP 14 x 6 (A) CHOP 14 x 8 (B) RCHOP 14 x 6 (C) RCHOP 14 x 8 (D)	Objetivo principal						La RDT administrada ha sido similar en los 4 grupos.				
							A		B			C		D	
					% SLE a 3 años		47,2		53,0			66,5		63,1	
					% SG a 3 años		67,7		66,0			78,1		72,5	
59	Purroy	Fase II	81	DA-EPOCH-R respecto a EPOCH	Objetivo principal										
					Respuesta										
					RC		80,2%								

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma B difuso de célula grande diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
					Objetivos secundarios						
					% SG a 10 años	63,6% [52,8–74,4]					
					SLE	47,8% [34,2–61,4]					
					SLM	59,0% [44,0–74,0]					
					Objetivo principal						
57	Recher LNH03-2B	Fase III Aleatorizado, abierto	380	R-ACVBP (E) respecto a R-CHOP (CR)	Objetivos secundarios						
					% SLE a 3 años	81%	67%		0,0035		
					% SLP a 3 años	87%	73%		0,0015		
					TRG	90%	87%		0,47		
					SG	92%	84%		0,0071		
60	Schmitz DSHNHL 2002-1	Fase III Aleatorizado, abierto	275	R-CHOEP-14 respecto a R-MegaCHOEP	Objetivo principal					Las ramas sin rituximab se cerraron.	
					SLE		69,5% (136)		0,14		1,3 [0,9-2,0]
					Objetivos secundarios						
					% SLP a 3 años		73,7%		0,48		
					% SG a 3 años		84,6%		0,08		
63	Shen Q	Fase II	65	R-GEMOX	Objetivo principal					Estudio unicéntrico realizado en China. ECOG ≥ 2	
					% SLP a 3 años (> 70 a)	42% IC 95%[28-56]					
					% SLP a 3 años (> 80 a)	67% IC 95% [43-91]					
					Objetivos secundarios						
					% SG a 3 años (> 70 a)	61% IC 95% [55-77]					
				% SG a 3 años (> 80 a)	65% IC 95% [53-77]						

Nota: en esta tabla no se añaden el estudio MInT ni el de Coiffier *et al.* 2002 porque ya están descritos en la tabla 1.

D. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESISTENTE O EN RECAÍDA

D.1. Pacientes candidatos a quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

Entre el 30-40% de los pacientes con LBDCG presentan enfermedad refractaria o recaen después de la primera línea de tratamiento. Esto supone una incidencia de 1/100.000/año en la Unión Europea (84). En pacientes con sospecha de enfermedad refractaria o en recaída basada en pruebas de imagen es recomendable repetir la biopsia tumoral antes de iniciar el tratamiento de segunda línea debido a la posibilidad de que se produzcan falsos positivos de la PET en el caso de pacientes que no logren RC metabólica después de la primera línea (85), o para excluir otras enfermedades (como por ejemplo tuberculosis, sarcoidosis, infección fúngica, carcinoma...) o cambios histológicos en el caso de pacientes en recaída (86). El estudio de extensión debería ser similar al practicado en el momento del diagnóstico.

Los pacientes tienen que recibir un régimen de rescate antes del TAPH puesto que este no está indicado en pacientes quimiorrefractarios (87). Dado el empleo de regímenes de primera línea altamente efectivos que combinan rituximab y QT, los pacientes que son refractarios o recaen son más difíciles de rescatar con los tratamientos habituales, tal como se documenta en un estudio retrospectivo multicéntrico del grupo GELTAMO, que analiza a 163 pacientes tratados con R-ESHAP (rituximab, etopósido, citarabina, cisplatino en infusión, metilprednisolona) en los que la tasa de respuesta (TR) global fue del 73% (completa en un 45%), observándose una SLP (17% respecto a 57% a los tres años) y una SG (38% respecto a 67% a los tres años) significativamente peores en los pacientes pretratados con rituximab (88).

No hay ningún régimen de rescate que haya demostrado superioridad sobre el resto y todos han mostrado resultados pobres en pacientes pretratados con rituximab, con tasas de respuesta entre 40-50% y SLP a largo plazo alrededor del 20%. Hasta ahora, la elección de uno u otro se ha basado en la experiencia clínica del centro, si bien el perfil de toxicidad de cada régimen y el patrón biológico del linfoma son características que hay que tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento de rescate. Se han realizado dos estudios comparativos fase III:

- a. El estudio CORAL, en el que 396 pacientes con LBDCG en recaída o refractarios se aleatorizaron a recibir R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino en infusión) o R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido) seguido de TAPH en los pacientes quimiosensibles y posterior aleatorización a mantenimiento con rituximab u observación, en el caso de los pacientes respondedores al primer esquema. Las variables que afectaron a la respuesta fueron la recaída antes de un año, un IPI secundario > 1 o la exposición previa a rituximab. La eficacia de los dos regímenes (TR, SLA y SG) fue similar, pero la incidencia de trombocitopenia y, sobre todo, la toxicidad renal grados 3-4 fue superior con R-DHAP (89, 90).

- b. Por otra parte, un subanálisis de este estudio (91) objetiva que los casos de LBDCG centro germinal B (CGB) presentan mejor SLP cuando se emplea el esquema con cisplatino en infusión. Son datos que deben tenerse en cuenta, si bien tienen que ser confirmadas por más estudios.

- b. El ensayo LY.12, en 619 pacientes con linfoma agresivo en recaída o refractario (un 71% LBDCG) que fueron aleatorizados a recibir R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatino) o R-DHAP, seguido de TAPH. De nuevo, la eficacia fue similar, sin que se objetivaran diferencias en la movilización de progenitores de sangre periférica entre los dos esquemas, pero R-DHAP se asoció a tasas más altas de hospitalización (99% y 47%), toxicidad grados 3-4 (61% y 47%), neutropenia febril (23% y 9%), transfusiones de plaquetas (47% y 31%) y muertes relacionadas con el tratamiento (seis y dos pacientes) (92).

Por otra parte, se ha constatado que la toxicidad renal del régimen ESHAP es superior cuando se administra de forma ambulatoria (14/39 pacientes) respecto a 4/35 pacientes que lo recibieron ingresados, lo que condicionó la SG post TAPH a los dos años: 88% y 50%, $p = 0,001$, según presentaran o no insuficiencia renal antes del TAPH (93).

El beneficio de añadir rituximab al tratamiento de rescate en pacientes sin exposición previa al fármaco ha sido demostrado en un estudio aleatorizado de Vellenga *et al.* (94) con 225 pacientes evaluables (la mayoría con LBDCG), en el que se observaron unas tasas de RC, SLP, SLA y SG significativamente superiores en los pacientes que habían recibido inmunoterapia respecto a los que solo recibieron QT. El análisis de regresión logística demostró un efecto significativo de la adición de rituximab en la SLF y la SG a los dos años. Hay que señalar, no obstante, que la mayoría de estos pacientes no habían recibido previamente rituximab. Pero no hay estudios que demuestren su utilidad en pacientes pretratados con este anticuerpo monoclonal.

La adición de rituximab al tratamiento de primera línea con esquemas CHOP o similares en pacientes con LBDCG ha mejorado la supervivencia de este grupo de pacientes. Esto ha motivado que, por extensión, el rituximab se utilice cada vez más en combinación con QT en esquemas de rescate, aun cuando a veces se ha observado la pérdida de CD20 después del tratamiento con rituximab (95). La información disponible es, no obstante, escasa en calidad y cantidad, con pocos estudios aleatorizados rigurosos, por lo que la principal fuente de información corresponde a pequeñas series, tanto respecto al número de pacientes incluidos como a los centros participantes, con gran heterogeneidad en las características de los pacientes (subtipo histológico, fase de la enfermedad, tratamientos previamente administrados, etc.). La mayoría de estos trabajos corresponde básicamente a estudios prospectivos no aleatorizados (en algunos casos no publicados) en los que se describen los resultados de tratamientos de inmunoterapia con rituximab, en combinación con pautas de poliquimioterapia, mientras que en un número reducido de estos estudios se comparan los resultados con los obtenidos históricamente con los mismos esquemas de QT sin rituximab (96-101).

Las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (27) se hacen eco de esta falta de evidencia y recomiendan, como tratamiento de segunda línea para pacientes con LBDCG refractarios o en recaída, diferentes esquemas de QT: DHAP(cisplatino/citarabina/ dexametasona), ESHAP (cisplatino/etopósido/citarabina/metilprednisolona), GDP (gemcitabina/dexametasona/cisplatin), ICE (ifosfamida/carboplatino/etopósido) en los casos en que solo se sugiere como opción la administración conjunta con rituximab, especialmente en los casos de recaída más allá de seis meses (grado de evidencia y recomendación 2A para la administración de esquemas de rescate ± rituximab), mientras que en los casos primariamente refractarios se sugiere que se podría omitir la adición de rituximab. En la Tabla se resumen los resultados de algunos de los principales estudios.

En general, las series retrospectivas en las que se compara la administración de rituximab en combinación con QT respecto a QT sin rituximab describen tasas de respuesta elevadas. Asimismo, la práctica totalidad de las series registran beneficios superiores en la rama de pacientes tratados con la combinación de inmunoterapia, independientemente del esquema de QT de rescate utilizado (102-106).

Kewalramani *et al.* (102) observaron un 53% de RC en un grupo de pacientes con LBDCG refractario o en recaída que habían recibido tres ciclos de R-ICE, significativamente superior al 27% de RC observadas en la cohorte histórica de 147 pacientes tratados con ICE. Pero esta ventaja se tradujo únicamente en una ligera mejora no significativa en términos de SLP tras el TAPH, pero sin demostrar impacto en la SG.

Sin embargo, un estudio multicéntrico del Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (103), de 522 pacientes con LBDCG, demostró que el estado de la enfermedad en el momento de la quimioterapia y la adición de rituximab fueron los únicos factores con influencia pronóstica en la SG.

Por otro lado, en el estudio retrospectivo de Lignon *et al.* (104) de 91 pacientes con LNH de tipo B en recaída se observaron tasas globales de respuesta del 75%, sin diferencias en cuanto a respuesta entre los pacientes tratados previamente con rituximab y los que no habían recibido el fármaco. Otro estudio retrospectivo que incluyó a 47 pacientes encontró tasas similares de respuesta y la respuesta al tratamiento fue el único factor asociado a una mejor SG (105).

Respecto al rituximab, podemos concluir que, dado que presenta un perfil de toxicidad adecuado y que hay que obtener respuesta para poder practicar el trasplante, parece recomendable utilizarlo, especialmente en los pacientes que han tenido una respuesta anterior con duración superior a seis meses.

En cuanto al régimen que ha mostrado mejor perfil eficacia/toxicidad en estudios fase III, es el R-GDP, excepto en los LBDCG CGB en los que, con los datos actuales (91), sería recomendable elegir un esquema basado en cisplatino en infusión.

No obstante, como los resultados son pobres con todos los regímenes mencionados, la mejor opción para estos pacientes tiene que ser siempre incluirlos en ensayos clínicos con regímenes que empleen nuevos

fármacos. En este contexto, la sustitución de rituximab por ofatumumab no ha demostrado ningún beneficio en un estudio aleatorizado (107). En cambio, la incorporación de lenalidomida al régimen de rescate ha mostrado resultados esperanzadores en varios estudios fase I (108, 109) (9, 10), aunque se requieren nuevos estudios con mayor número de pacientes para poder recomendar su uso fuera de ensayos clínicos (EC).

La situación del linfoma y el IPI en el momento de recibir el tratamiento de rescate son factores pronósticos importantes (88, 89, 110) y los pacientes con recaída precoz (< 1 año desde el diagnóstico) tienen peor pronóstico que los pacientes en recaída tardía. Aquí, la PET/TC ofrece un valor pronóstico importante en pacientes con enfermedad refractaria, antes de la intensificación y el trasplante. La SLP a los tres años en los pacientes PET positiva oscila entre el 31-41%, mientras que en los pacientes con PET negativa es del 75-82% (111,112).

Respecto a los factores biológicos, en un subanálisis del estudio CORAL se observó que los pacientes con reordenamiento de C-MYC presentaban peores resultados fuera cual fuera el régimen de rescate (29% respecto a 62% de SG a los cuatro años). Y, por otra parte, tal como se ha señalado antes, los casos con perfil CGB presentaban mejor SLP con R-DHAP que con R-ICE (100% y 27%), aunque solo se obtuvo el perfil de expresión génica en 39 pacientes (91).

Podrían existir dudas acerca de si el 50-60% de pacientes que no responden al tratamiento de rescate han de ser sometidos a una tercera línea de tratamiento, pero un análisis posterior de los pacientes que no obtuvieron respuesta adecuada dentro del estudio CORAL demostró que es factible (39% RG, 27% RC, 31% de pacientes trasplantados) tratarlos, si bien los pacientes con IPI terciario superior a 2 o BCL2 traslocado presentan una evolución muy desafortunada (113).

Tratamiento de segunda línea para pacientes con LBDCG refractarios o en recaída candidatos a TPH

A la luz de los resultados de los estudios disponibles se podría establecer la recomendación de administrar esquemas de QT de rescate asociados a rituximab en pacientes con LBDCG en recaída o refractarios. Aunque no disponemos de datos suficientes provenientes de estos estudios que justifiquen el uso preferente de un esquema de QT de rescate determinado, favoreceríamos el uso de las pautas con R-GPD puesto que son menos tóxicas. Por este motivo, **en los pacientes candidatos a intensificación con QT a altas dosis y TAPH** se recomienda la utilización del esquema R-GPD.

Por otra parte, si bien no hay consenso respecto al número de ciclos que hay que administrar, de acuerdo con la bibliografía revisada y la práctica clínica habitual se podría fijar en un total de tres (evaluando la respuesta después del segundo ciclo y movilizando después del tercer ciclo si se objetiva RP o RC).

RECOMENDACIONES

Con los resultados de los estudios disponibles se podría establecer el beneficio de la administración de quimioterapia de rescate asociada a rituximab en pacientes con LBDCG refractarios o en recaída, especialmente en aquellos que han presentado una respuesta anterior con duración de más de seis meses (nivel de evidencia IIB).

La pauta de rescate ante una eficacia igual y con un perfil de toxicidad más adecuado es R-GDP, aunque otros regímenes como R-ESHAP, R-DHAP o R-ICE presentan una eficacia similar (nivel de evidencia I B).

En caso de administrar un esquema que incluya cisplatino en perfusión hay que vigilar estrechamente la función renal y la hidratación, especialmente cuando se administre de manera ambulatoria.

Los pacientes con LBDCG refractario o en recaída se tendrían que incluir en ensayos clínicos (EC) con pautas de rescate que incorporen nuevos fármacos.

D.2. Pacientes frágiles y/o no candidatos a quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH

Un grupo especial de pacientes es el de los que son refractarios o recaen después de una primera línea de QT, pero que no son candidatos a QT a dosis elevadas ni a TAPH por motivos de edad o comorbilidad.

Disponemos de pocos EC que nos permitan identificar el tratamiento de elección en pacientes de edad avanzada con LBDCG en recidiva o refractario, sobre todo en pacientes frágiles mayores de 80 años o en aquellos que presentan comorbilidades significativas, que son excluidos de forma sistemática de la mayoría de estudios. No disponemos de EC comparativos que nos permitan determinar cuál es el tratamiento de elección en este grupo de pacientes, pero sí tenemos datos de eficacia interesantes de varios esquemas de rescate:

GemOx-rituximab: tres ensayos fase II en pacientes con LBDCG en recaída/refractarios no candidatos a TPH tratados con gemcitabina más oxaliplatino y rituximab (seis a ocho ciclos) indican que se trata de un esquema eficaz, con unas RG del 60% aproximadamente (43-73%) y unas RC del 40% (34-43%). El perfil de toxicidad es muy aceptable y la SG y la SLP a un año varían en los estudios disponibles, aunque los dos más recientes coinciden con una SG y una SLP de cerca del 45% y el 25%, respectivamente (101,114-116). Al finalizar el tratamiento, si se obtiene una RC o una RP, se podría reconsiderar la posibilidad de

practicar un auto TPH en el supuesto de que la situación del paciente en ese momento lo permita. La exposición previa a rituximab y/o una recidiva precoz (< 6-12 meses) empeoran estos resultados.

Bendamustina-rituximab: pese a la marcada actividad que muestra este esquema de tratamiento en linfomas indolentes en situación de recaída/refractariedad, los resultados en el LBDCG son muy inferiores y varían de forma notable en los EC fase II disponibles. En cualquier caso, es un régimen de tratamiento atractivo puesto que presenta un perfil de toxicidad aceptable y una relativa eficacia (RG superiores al 30%) en pacientes frágiles (117-120).

-R-CHOP-like:

R-GPD: hay dos estudios de 50 y 45 pacientes, respectivamente, con LBDCG en recaída o refractarios no candidatos a TAPH que muestran mejores respuestas (ORR 72% y 48,8%, SLA 48% a dos años en el primer estudio y media de duración de respuesta de 13,59 meses en el segundo) con toxicidades aceptables en esquemas basados en gemcitabina, dexametasona, cisplatino y rituximab (122-123), por lo que podrían considerarse una opción en pacientes seleccionados.

Pixantrona: es una nueva aza-antracenediona indicada a partir de tercera línea pero que no ha obtenido beneficio más allá de quinta línea. La eficacia y seguridad del fármaco se han estudiado en un EC aleatorizado fase III (127) (PIX301, EXTEND) que incluyó a 140 pacientes diagnosticados de LNH agresivos en recaída o refractarios que habían recibido una media de tres líneas de tratamiento, el 55% con rituximab. Se compararon los resultados de 70 pacientes tratados con pixantrona 50 mg/m² (equivalente a 85 mg/m² de pixantrona dimaleato) los días 1, 8 y 15 de ciclos de 28 días con los resultados de 70 pacientes que recibieron tratamiento con un comparador en monoterapia seleccionado por el investigador: oxaliplatino (46%), ifosfamida (18%), vinorelbina (16%), etopósido (13%), mitoxantrona (6%) o gemcitabina (1%). El 20% de los pacientes tratados con pixantrona alcanzaron una RC en comparación con el 5,7% del grupo comparador (p = 0,021), la RG fue del 40% con pixantrona respecto al 14,3% del brazo comparador. El efecto secundario grado 3-4 más frecuente fue la neutropenia (41% respecto a 19,4% en el grupo comparador), aunque la incidencia de infecciones grado 3-4 fue similar en ambos grupos (21). Estos datos permitieron la aprobación de pixantrona por parte de la EMA y la AEMPS para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con LNH de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento. La evaluación realizada por el NICE, por la Sociedad Italiana de Hematología y por un artículo reciente publicado sobre coste-eficacia apoyan el empleo de pixantrona en tercera y cuarta línea de tratamiento (127-128). No obstante, cuando se analizan los pacientes con resistencia primaria, los resultados no son mejores que con otras monoterapias (130). No disponemos de datos de actividad de pixantrona en combinación o en monoterapia a partir de la quinta línea de QT. También se ha estudiado en el esquema CPOP donde, en casos de recidivas tardías (> 12 meses) a partir de tercera línea, se ha estudiado la sustitución de adriamicina por pixantrona en el esquema CPOP (ciclofosfamida, pixantrona, vincristina y prednisona). No ha demostrado beneficio clínico a partir de la quinta línea en un estudio fase I/II que incluyó a 75 pacientes diagnosticados de LNH agresivos en recaída (se excluyen los refractarios)

que habían recidivado tabla-CHOP ± rituximab, en el que se obtuvo una tasa de RG del 74%, con RC del 47% y SG media de 17,9 meses (cuatro pacientes presentaron clínica de insuficiencia cardíaca) (121).

Lenalidomida: en un estudio en el que se incluyeron 108 pacientes con LBDCG en recaída o resistentes, la monoterapia con lenalidomida obtuvo una tasa de RG del 28% (129 resultado parecido al de una serie de 60 pacientes que habían recibido TAPH previo (130). En otro estudio con 40 pacientes con LBDCG que habían recibido una media de cuatro tratamientos previos se objetivó una mejor respuesta en el subgrupo de pacientes con LBDCG no-GCB, según el algoritmo de Hans: las RG fueron del 52,9% en el no GCB y del 8,7% en el subtipo GCB ($p = 0,006$) y las RC del 23,5% y el 4,3%. La SLP también fue superior (6,2 meses respecto a 1,7 meses, $p = 0,004$), pero sin diferencias significativas en SG (131). Combinando lenalidomida con rituximab, en un grupo de 45 pacientes también se objetivaron mejores respuestas en el subgrupo no GCB, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (RG 37,5% respecto a 10%, $p = 0,19$; RC 31,3% respecto a 0%, $p = 0,12$) (132). Un metaanálisis reciente sobre el papel de lenalidomida, sola o en combinación, en los diferentes subtipos de LBDCG ha concluido que, pese a la tasa más alta de RG en el subtipo no GCB, no se detectaron diferencias en la SLP ni en la SG entre los dos subtipos (133).

Otros tratamientos en monoterapia: no disponemos de EC que nos puedan indicar qué tratamiento en monoterapia es más adecuado en cada caso, aunque algunos de estos tratamientos sí han sido utilizados como brazo comparador en varios EC fase III, por lo que tenemos algunos datos sobre su eficacia, que habitualmente es pobre en cuanto a tasas de RG (generalmente $< 20\%$) pero puede aportar un beneficio clínico al paciente (reducción del dolor/compresión y estabilización del proceso linfoproliferativo). Estos serían algunos de los esquemas más frecuentes:

- Rituximab 375 mg/m² días 1, 8, 15 en el primer ciclo y el día 1 a partir del segundo ciclo (ciclos de tres semanas).
- Gemcitabina 1.000 o 1.250 mg/m² días 1, 8, 15 cada 4 semanas.
- Oxaliplatino 100 mg/m² día 1 cada tres semanas.
- Ifosfamida 3.000 mg/m² días 1 y 2 cada cuatro semanas.
- Etopósido 100 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5 cada cuatro semanas.
- Etopósido oral 50 mg al día durante 21 días cada cuatro semanas.
- Mitoxantrona 14 mg/m² día 1 cada tres semanas.
- Vinorelbina 30 mg/m² días 1, 8, 15 y 22 cada cuatro semanas.

RECOMENDACIÓN

En los pacientes con LBDCG refractario o en recaída no candidatos a trasplante debe individualizarse el tratamiento según las características de cada paciente. Hay que priorizar el ensayo clínico siempre que sea posible.

En contexto asistencial, las opciones disponibles son: R-GEMOX (de elección por consenso de expertos), R-GPD o R-bendamustina (paciente frágil) (nivel de evidencia IIA).

En los pacientes frágiles y/o no candidatos a quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH en tercera o cuarta línea se puede usar pixantrona previa discusión en la subcomisión de medicamentos especiales (nivel de evidencia IB). Tienen que presentarse aquellos pacientes que no han mostrado refractariedad al tratamiento (recaída \geq 6 meses después del último tratamiento).

Tabla 3. Estudios de evaluación de QT en el tratamiento del LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Ref.
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
102	Kewalramani T (2004)	Prospectivo, no aleatorizado, comparación con serie histórica	36	R-ICE (comparación histórica con ICE)	RC	53%	27%		0,01	R-ICE induce tasas de RC superiores, aunque en este estudio no demuestra mejora en los resultados después de auto TPH (en términos de SG y SLP).	
					SLP	54%	43%		0,25		
					SG	67%	56%		0,53		
104	Lignon J et al. (2010)	Retrospectivo	91	R-DHAX	Objetivo principal						LNH B en recaída.
					Toxicidad	La toxicidad de grado III-IV fue principalmente hematológica, incluyendo anemia (n = 9), neutropenia (n = 44) y trombocitopenia (n = 47)					
					Objetivos secundarios						
					RG						
					RC						
105	Rigacci et al. (2010)	Retrospectivo	70	R-oxaliplatino-dexametasona-HDARA-C	RG	47 LBDCG.				47 LBDCG.	
					RC						
					SLP 2 a						
106	Witzig et al. 2008	Estudio fase II	57	R-DHAP	Objetivo principal						Aunque la tasa de respuestas era elevada, el porcentaje de RC era bajo. Se considera segura la adición de R al esquema DHAP.
					RG	82%					
					RC	33%					
					Objetivos secundarios						
					SLE (meses)	5,3					
TTP (meses)	13										

Tabla 3. Estudios de evaluación de QT en el tratamiento del LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Ref.
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					SG (meses)	30,5					
88	Martin A (2008)	Estudio GELTAMO Retrospectivo	163	R-ESHAP	Objetivo principal						En el grupo de pacientes tratados con R, los pacientes refractarios tienen tasas muy bajas de RC y RG después de R-ESHAP comparados con los que estaban en RP antes de iniciar R-ESHAP.
					RG						
					RC						
					RP						
Objetivos secundarios						SLP y SG significativamente peores en pacientes expuestos previamente a R.					
89	Hagberg H (2006) y Gisselbrecht <i>et al.</i> (2010)	Estudio Cora Aleatorizado, fase III	396	R-ICE respecto a R-DHAP + auto TPH (en respondedores) + R mantenimiento respecto a observación	Objetivo principal						Factores con influencia en la respuesta (modelo de regresión): refractariedad/recaída precoz e IPI secundario > 1. (La exposición previa a R también es un factor que afecta a la tasa de respuesta, pero solo en el análisis univariante.) Factores con influencia en la SLA: tratamiento previo con R, refractariedad/recaída precoz e IPI secundario > 1.
					RG 63%	63%					
					Objetivos secundarios						
					RC	38%					
					SLE	50% (para pacientes trasplantados 75%)					
					SG	69% (para pacientes trasplantados 89%)					
					SLE 3 a	31%					
					SLP 3 a	37%					
SG 3 a	49%										
94	Vellenga E (2008)	Fase III Prospectivo, multicéntrico, aleatorizado	225 evaluables	R + DHAP-VIM-DHAP respecto a DHAP-VIM-DHAP (auto TPH en respondedores)	Objetivo principal						
					RG	75%	54%		0,01		
					Objetivos secundarios						
					SLF	50%	24%		< 0,001		
SLP	52%	21%		< 0,002							
130	Vose J (2003)	Prospectivo no aleatorizado	23	R-ICE (x 2 seguido de auto TPH en respondedores o x	Objetivo principal						12 LBDCG.
					RG	71%					

Tabla 3. Estudios de evaluación de QT en el tratamiento del LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Ref.
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
				4 ciclos si no candidato a auto TPH)	Objetivos secundarios						
					RC	25%					
					RP	46%					
					SLE (1 año)	60%					
					57% ciclos neutropenia grado 4,4% neutropenia febril, 12% trombocitopenia grado 4.						
135	Zelenetz ADI (2003)	Retrospectivo	253	ICE respecto a R-ICE	SG	71,6%	81%				79% LBDCG. La adición de rituximab mejora la tasa de RC, a pesar de aumentar la incidencia de neutropenia y prolongar la mediana del intervalo de tiempo entre tratamientos.
					RC	28%	55%				
					RP	42%	26%				
136	Bieker R (2003)	Retrospectivo no aleatorizado	10	R-ICE respecto a R-DHAP	Objetivo principal						
					RG	60%					
					Objetivos secundarios						
					RC	10%					
					SLP (meses)	3					
					SG (meses)	3,5					
137	Shrestha S (2004)	Retrospectivo	24	R-ESHAP respecto a ESHAP (retrospectivo)	SLM (a mediana de 48 meses)	53% en els que reben TPH		15 LBDCG. Mortalidad relacionada con auto TPH no diferente entre pacientes tratados con R-ESHAP o ESHAP.			
138	Mey U (2006)	Fase II Prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado	53	R-DHAP (seguido de auto TPH en respondedores)	Objetivo principal						48 LBDCG.
					RG	62,3%					
					Objetivos secundarios						
					SLP (meses)	6,7					
					SG (meses)	8,5					
92	Crump M (2014)	Fase III Aleatorizado, multicéntrico, abierto (LY. 12)	619	GDP ± R respecto a DHAP ± R (seguido de auto TPH en respondedores)	Objetivo principal						419 LBDCG Mediana de seguimiento 53 meses <u>Toxicidad:</u> R-DHAP se asoció
					RG después de 2 ciclos	45,2%	44%		0,005		
					Tasa de TASP	52,1%	49,3%		0,44		
					Objetivos secundarios						
					SLE a 4 años				0,95	0,99 (IC 95% 0,82 a 1,21)	

Tabla 3. Estudios de evaluación de QT en el tratamiento del LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Ref.	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
					SG a 4 años					0,78	1,03 (IC 95% 0,83 a 1,28)	con mayores tasas de hospitalización que R-GDP (99% y 47%), EA graves (61% y 47%), muertes relacionadas con tratamiento (6 y 2 pacientes).
107	Van Imhoff GW (2017)	Fase III Randomizado, abierto	447 (445 evaluables)	O-DHAP respecto a R-DHAP (seguido de auto TPH en respondedores)	Objetivo principal						187 LBDCG.	
					SLP a 2 años	24%	26%		0,33	1,12 (IC 95% 0,89 a 1,42)		
					Objetivos secundarios							
					RG después de QTP salvaje	38%(15% RC)	42% (22% RC)		0,41			
					RG a 3 meses TASP	72% (58% RC)	69% (53% RC)		0,82			
					SLA a 2 años	16%	18%		0,35	1,1 (IC 95% 0,90 a 1,36)		
SG a 2 años	41%	38%		0,38	0,90 (IC 95% 0,70 a 1,15)							
101	El Gnaoui T (2007)	Fase II Abierto, no randomizado	46	R-GEMOX	Objetivo principal						33 LBDCG.	
					RG después de 4 ciclos	83% (RC/RCnc 50%)						
					Objetivos secundarios							
					SLE a 2 años	43%						
SG a 2 años	66%											
114	López A (2008)	Fase II	32	R-GEMOX	Objetivo principal							
					RG	43% (RC 34%)						

Tabla 3. Estudios de evaluación de QT en el tratamiento del LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Ref.	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
		Abierto, no randomizado, multicéntrico			Objetivos secundarios							
					SLP a 12 meses	29%						
					SG a 12 meses	41%						
116	Mounier N (2013)	Fase II Abierto, multicéntrico	49 (48 evaluables)	R-GEMOX	Objetivo principal							
					RG (después de 4 ciclos)	61% (RC/RCnc 44%)						
					Objetivos secundarios							
					SLP a 5 años	12,8%						
					SG a 5 años	13,9%						
119	Ohmachi (2013)	Fase II Abierto, no comparativo, multicéntrico	63 (59 evaluables)	Bendamustina-rituximab	Objetivo principal							
					RG	62,7%						
					Objetivos secundarios							
					RC	37,3%						
					SLP (meses)	6,7						
120	Vacirca (2014)	Fase II	59	Bendamustina-rituximab	Objetivo principal						Debido al número de datos censurados por retirada de pacientes durante el seguimiento, no se llegó a la mediana de SG.	
					RG							
					Objetivos secundarios							
					Duración de respuesta (meses)							
					SLP (meses)							
					SG a 3 años							
121	Borchmann (2011)	Fase I/II	FIN (35) FII (30)	CPOP	Objetivos						20 LBDCG (fase II).	
					RG	73% (RC/RCnc 47%)						
					SG (med, meses)	17,9						
					SLP (med, meses)	8,2						

Tabla 3. Estudios de evaluación de QT en el tratamiento del LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Ref.
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
126	Pettengell R (2012)	Fase III Abierto, multicéntrico, randomizado	140	Pixantrona respecto a comparador (vinorelbina, oxaliplatino, ifosfamida, etopósido, mitoxantrona o gemcitabina)	Objetivo principal						104 LBDCG.
					RC/RCsc	20%	5,7%		0,021		
					Objetivos secundarios						
					RG	37,1%	14,3%		0,003		
					SLP (med, meses)	5,5	2,6		0,005	0,60 (IC 95% 0,42 a 0,86)	
				SG (med, meses)	10,2	7,6		0,251	0,79 (IC 95% 0,53 a 1,18)		
132	Wang M (2013)	Fase II	45	Lenalidomida -rituximab	Objetivo principal						32 LBDCG.
					RG	33%(RC 22%)					
					Objetivos secundarios						
				SG (meses)	10,7						

R: rituximab; ICE: ifosfamida/carboplatino/etopósido; DHAP: cisplatino/citarabina/dexametasona; ESHAP: cisplatino/etopósido/citarabina/metilprednisolona; VIM: ifosfamida/metotrexato/etopósido. GEMOX: gemcitabina/oxaliplatino. CPOP: ciclofosfamida/pixantrona/vincristina/prednisona; auto TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; RC: respuesta completa sin confirmar; RP: respuesta parcial; SLP: supervivencia libre de progresión; SLF: supervivencia libre de fracaso; SLA: supervivencia libre de acontecimiento; SLM: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; nCGB no centrogerminal B; CGB: centrogerminal B.

E. QUIMIOTERAPIA INTENSIVA Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN RECAÍDA QUIMIOSENSIBLE

Prácticamente un 50% de los pacientes con LBDCG recaen después de una terapia convencional, lo que supone que esta sea actualmente la segunda indicación más frecuente de auto TPH. El principio básico sobre el que se fundamenta la QT intensiva en pacientes con LBDCG en esta situación es la relación existente entre las dosis de agentes citotóxicos y la respuesta obtenida.

Actualmente está plenamente aceptado que la QT a altas dosis seguida de auto TPH, en pacientes con LBDCG que recaen y siguen siendo sensibles a la QT, es el tratamiento estándar (nivel de evidencia IA para pacientes que consiguen una RC después de la recaída y 2A para la RP según las guías de la NCCN) (27). Así lo demuestra el estudio aleatorizado PARMA, (110, 139, 140), en el que los pacientes con LNH en recaída quimiosensible que recibieron un auto TPH presentaron una SLM a los cinco años y una SG significativamente superiores a las del grupo con tratamiento convencional: 46% y 12%, $p = 0,001$, y 53% y 32%, $p = 0,038$, respectivamente. Este estudio es el único aleatorizado que ha investigado el papel del auto TPH en comparación con la administración de QT sola, aun cuando se realizó en la época pre rituximab.

En un estudio reciente de Smith *et al.* (141) se compararon los resultados del auto TPH en pacientes con LBDCG en recaída según que hubieran recibido o no tratamiento previo con rituximab (161 pacientes sin rituximab en primera línea y 65 con rituximab). Tanto la SG como la SLR fueron similares en ambos grupos. Los autores concluyen que el auto TPH debería seguir siendo el estándar de tratamiento de los pacientes con LBDCG en recaída.

El estado del paciente en el momento del trasplante y la sensibilidad a la QT convencional son dos factores que guardan relación directa con la supervivencia. El principal factor pronóstico es la situación del linfoma en el momento del trasplante valorada mediante PET/TC. Los pacientes en RC metabólica obtienen resultados significativamente mejores que los pacientes en RP (SLM del 72-87% respecto al 18-49%) (112, 142-144).

En actualizaciones posteriores del estudio PARMA se han identificado como factores pronósticos negativos la respuesta de corta duración (inferior a 12 meses) (139) y la correlación inversa con la IPI (140), de forma que los pacientes con $IPI \geq 1$ tienen mejor pronóstico si reciben terapia de intensificación, mientras que los pacientes con $IPI = 0$ no se benefician del tratamiento. Por otra parte, el perfil de expresión génica parecía tener, en pacientes no tratados con rituximab, valor pronóstico independiente del IPI. Aun así, este no se mantiene en pacientes tratados con inmunoterapia, tal como ha demostrado recientemente el estudio de Zinzani *et al.* (145). Pero justo es decir que este trabajo solo incluía pacientes con LBDCG trasplantados en primera línea.

La tabla 3 resume los resultados de los principales estudios que han analizado el valor del auto TPH en el LBDCG refractario o en recaída (110, 139-140, 146-165).

En cuanto al régimen de acondicionamiento utilizado, el impacto de cada uno de los esquemas posibles continúa siendo controvertido puesto que no se dispone de estudios aleatorizados, existen pocos estudios comparativos entre regímenes y no hay ningún esquema que haya demostrado superioridad respecto a otro. BEAM (BCNU, etopósido, citarabina, melfalán) es el régimen más frecuentemente utilizado en Europa. La mortalidad relacionada con este régimen es < 5% (157). La Tabla 4. recoge estudios que han evaluado los diferentes regímenes de acondicionamiento (151-158).

Entre las nuevas estrategias de QT intensiva encontramos la bendamustina y disponemos de un estudio italiano de fase I-II que propone el uso de este fármaco como alternativa al régimen de acondicionamiento más utilizado habitualmente, el BEAM. Los resultados del estudio sugieren la seguridad y eficacia del fármaco aun cuando necesitamos datos más maduros que nos ayuden a definir el papel del mismo como esquema de acondicionamiento (152). La incorporación de radioinmunoterapia al régimen de acondicionamiento no ha demostrado superioridad sobre los regímenes convencionales en un ensayo fase III (153). El rituximab de mantenimiento posteriormente al auto TPH tampoco ha demostrado un beneficio en el ensayo fase 3 CORAL (154).

Un grupo de pacientes que suscita controversia es el de los que nunca logran una remisión completa, con medianas de supervivencia que, en general, son inferiores al año. Clásicamente se ha considerado que el incremento de dosis que permitía el trasplante de médula no era suficiente para conseguir revertir la resistencia primaria a la QT en estos pacientes. En un estudio de Vose *et al.* (155) donde se evaluaban los resultados del auto TPH en pacientes con LNH difuso de alto grado de malignidad, en primera recaída o en segunda RC, se observó que la probabilidad de SLP a los tres años era significativamente superior en aquellos pacientes que recibieron el auto TPH en segunda RC respecto a los que lo recibieron en situación de recaída (38% [IC 95% 30%-46%] respecto a 28% [IC 95% 22%-33%], $p < 0,001$). Estos resultados son comparables a los obtenidos por otros autores (156, 165-167).

Dados los resultados superiores del auto TPH en pacientes que llegan al trasplante en situación de RC respecto a los que logran tan solo respuesta parcial (RP) o no llegan a obtener respuesta, varios estudios han explorado el papel de la QT de rescate de más poder citotóxico basándose en esquemas de administración secuencial (166-169) que, como contrapartida, conllevan un aumento de la toxicidad. En estos estudios se constata de nuevo que la quimiosensibilidad es el factor más importante en el pronóstico de estos pacientes.

Por último, varios estudios retrospectivos han mostrado que el trasplante alogénico puede ser eficaz en pacientes en recaída o progresión posteriormente a múltiples líneas de tratamiento, incluido el auto-TPH (170-174).

La tasa de mortalidad no debida a recaída es elevada (40-50%) cuando se utiliza un régimen mieloablatoivo, por lo que parece más recomendable el uso de regímenes de intensidad reducida, con tasas de mortalidad no debida a recaída del 20-30% aproximadamente, excepto en pacientes muy jóvenes que no han recibido un auto TPH previo. Igual que en el auto TPH, la situación del linfoma en el momento del trasplante es el factor pronóstico más importante, con resultados muy desalentadores en pacientes con enfermedad quimiorrefractaria (170, 174).

No obstante, el impacto de no haber obtenido una RC metabólica no parece tan determinante como en el auto TPH (175), por cuya razón el trasplante alogénico podría ser una alternativa al auto TPH en pacientes de alto riesgo en RP posterior al tratamiento de rescate.

RECOMENDACIÓN

En pacientes con LBDCG que recaen pero siguen siendo sensibles a la quimioterapia (cuando menos con respuesta parcial) se recomienda la administración de quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (IIA).

El esquema de acondicionamiento utilizado habitualmente en el Instituto Catalán de Oncología es el BEAM (IIIB).

En el caso de pacientes con enfermedad resistente, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no está indicado (ver apartado D de la presente guía).

El trasplante alogénico está indicado en pacientes en los que no es posible la movilización de progenitores hematopoyéticos o que recaen posteriormente al auto-TPH, siempre que **NO** haya enfermedad resistente (IC) y también se puede considerar como alternativa al auto TPH en pacientes de alto riesgo (IPI elevado, recaída o progresión precoz) en RP metabólica posterior al tratamiento de rescate (IIC).

Tabla 4. Estudios que analizan el valor del auto TPH en el LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones			
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)				
110	Philip <i>et al.</i> (1995)	Estudio PARMA: Prospectivo aleatorizado	215	QT + RDT respecto a RDT + auto TPH (BEAC) (E)	Objetivo principal						109 aleatorizados. Auto TPH en pacientes con LNH en recaída quimiosensible (comparado con QT convencional) incrementa SLM y SG.			
					Resposta							44%		
					Objetivos secundarios									
					SLM		12%		0,001					
		SG		32		0,038								
139	Guglielmi <i>et al.</i> (1998)	Estudio PARMA (actualización)	215	QT + RDT respecto a RDT + auto TPH (BEAC) (E)	Objetivo principal						188 en primera recaída. El tiempo hasta la recaída tiene valor pronóstico independiente para la SG ($p < 0,0001$) y la SLP ($p = 0,005$).			
					RG	40% en recaídas precoces (< 1 año) respecto a 69% en recaídas tardías				0,00007				
					Objetivos secundarios									
		SG	29%	13%		0,00001								
140	Blay <i>et al.</i> (1998)	Estudio PARMA (actualización)	215		En pacientes aleatorizados a auto TPH, el IPI no se correlaciona con la SG. Los pacientes con IPI > 0 tienen mejor SG con auto TPH que con QT convencional.						204 con IPI disponible. El IPI se correlaciona con la respuesta y la SG en pacientes con LNH agresivo en recaída.			
155	Vose <i>et al.</i> (2004)	Retrospectivo	429	Auto TPH en primera recaída o segunda RC	Objetivo principal						Factores predictivos adversos de supervivencia: quimiorresistencia, LDH elevada al diagnóstico, recaída precoz, edad ≥ 40 años y uso G-CSF para acelerar recuperación hematopoyética.			
					SG	44%								
					Objetivos secundarios									
		SLP	31% (38% en pacientes en 2ª RC respecto a 28% en pacientes que no estaban en remisión)											
156	Mills <i>et al.</i> (1995)	Retrospectivo	107	Auto TPH (BEAM)	Objetivo principal									
					RG	73%								
					Objetivos secundarios									
					RC	41%								
					SG	41%								
					SLP	35%								
					MRT	7%								

Tabla 4. Estudios que analizan el valor del auto TPH en el LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones			
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)				
165	Vose <i>et al.</i> (2001)	Retrospectivo (registro ABMTR)	184	Auto TPH en pacientes que nunca han conseguido RC con QT convencional	Objetivo principal						Factores predictivos adversos de SG: quimiorresistencia, Karnofsky < 80%, edad ≥ 55 años, 3 o más regímenes QT previos y ausencia de RDT focal (pre o post TPH).			
					RC o RCu	44%								
					RP	19%								
					no respuesta	31%								
					Objetivos secundarios									
					Mortalidad precoz	6%								
					SLP	31%								
166	Josting <i>et al.</i> (2005)	Estudio fase II multicéntrico	57	QT secuencial + auto TPH(BEAM)	RG	43%					LNH de alto grado. SG y SLP inferiores en pacientes primariamente refractarios que en pacientes en recaída.			
					RC	32%								
					SLP	25%								
					SG	47%								
					Objetivo principal									
167	Ferrara <i>et al.</i> (2006)	Retrospectivo	40	IEV o DHAP + auto TPH (BEAM/BCV) resistente (E) respecto a RP (CR)	Objetivo principal						Tasa de recaídas, SLR y SG significativamente peores en pacientes trasplantados con enfermedad refractaria que en los trasplantados en situación de RP.			
					Recaídas		39%							
					Objetivos secundarios									
					Mediana SLR (meses)		34							
168	Johnston <i>et al.</i> (2000)	Prospectivo (estudio piloto)	20	QT secuencial + auto TPH (mitoxantrona + melfalán)	Objetivo principal						Varias histologías agresivas. Alta toxicidad. Solo 11 completaron el tratamiento, sin MRT, pero con toxicidades importantes.			
					SLE	55%								
					Objetivos secundarios									
					SG	70%								
169	Oyan <i>et al.</i> (2006)	Ensayo clínico fase II	40	QT secuencial + auto TPH (mitoxantrona + melfalán)	Objetivo principal						22 LNH y 18 LH. Son factores predictivos de SG la respuesta a QT secuencial y el estado de la enfermedad previo a la QT secuencial.			
					RC									
					Objetivos secundarios									
					SLP									
					SG									
					MRT									
146	Cortelazzo <i>et al.</i> (2001)	Retrospectivo	9.2 (61 LBD CG)	Quimioterapia secuencial + TAPH	Objetivo principal						La quimiosensibilidad fue el factor predictivo más importante para la supervivencia.			
					RC	90%								
					Objetivos secundarios									
					MRT	4%								
					SG 3 a	47%								

Tabla 4. Estudios que analizan el valor del auto TPH en el LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	
					SLE 3 a	64%				
					SLE 3 a	44%				
147	Olivieri <i>et al.</i> (2004)	Prospectivo (estudio piloto)	23	DHAP x 2 + TAPH	SG	35%				LNH agresivo.
					SLP	40%				
148	Jantunen <i>et al.</i> (2008)	Retrospectivo	2.612	Quimioterapia de rescate + TAPH	SLP 51% en > 60 años y 62% en jóvenes SG 60% en > 60 años y 70% en jóvenes					Registro de EBMT. 465 > 60 años
149	Kewalramani <i>et al.</i> (2000)	Retrospectivo	85	ICE + auto-TPH	Objetivo principal					La afectación de más de una localización extranodal o un IPI ajustado por edad de 3-4 previo a ICE fueron predictivos de peor supervivencia.
					Respuesta a ICE	50,6%				
					Objetivos secundarios					
					Auto TPH en 42 pacientes	SLE 44% SG 52%				

* Entre paréntesis, esquema de acondicionamiento empleado (si solo se ha utilizado un esquema) en el auto TPH.

IPI: *international prognostic index*; LDH: lactato deshidrogenasa; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma de Hodgkin; QT: quimioterapia; RDT: radioterapia; auto TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; BEAM: carmustina/etopósido/citarabina/melfalán; BEAC: carmustina/etopósido/citarabina/ciclofosfamida; ICE: ifosfamida/carboplatino/etopósido; IEV: ifosfamida/etopósido/epirubicina; DHAP: cisplatino/citarabina/dexametasona; BCV: carmustina/ciclofosfamida/etopósido; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; RCu: respuesta completa incierta o no confirmada; RP: respuesta parcial; SLP: supervivencia libre de progresión; SLR: supervivencia libre de recaída; SLM: supervivencia libre de enfermedad; SLA: supervivencia libre de acontecimiento; SG: supervivencia global; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

Tabla 5. Estudios de evaluación de varios regímenes de QT de acondicionamiento para auto TPH en LBDCG refractario o en recaída

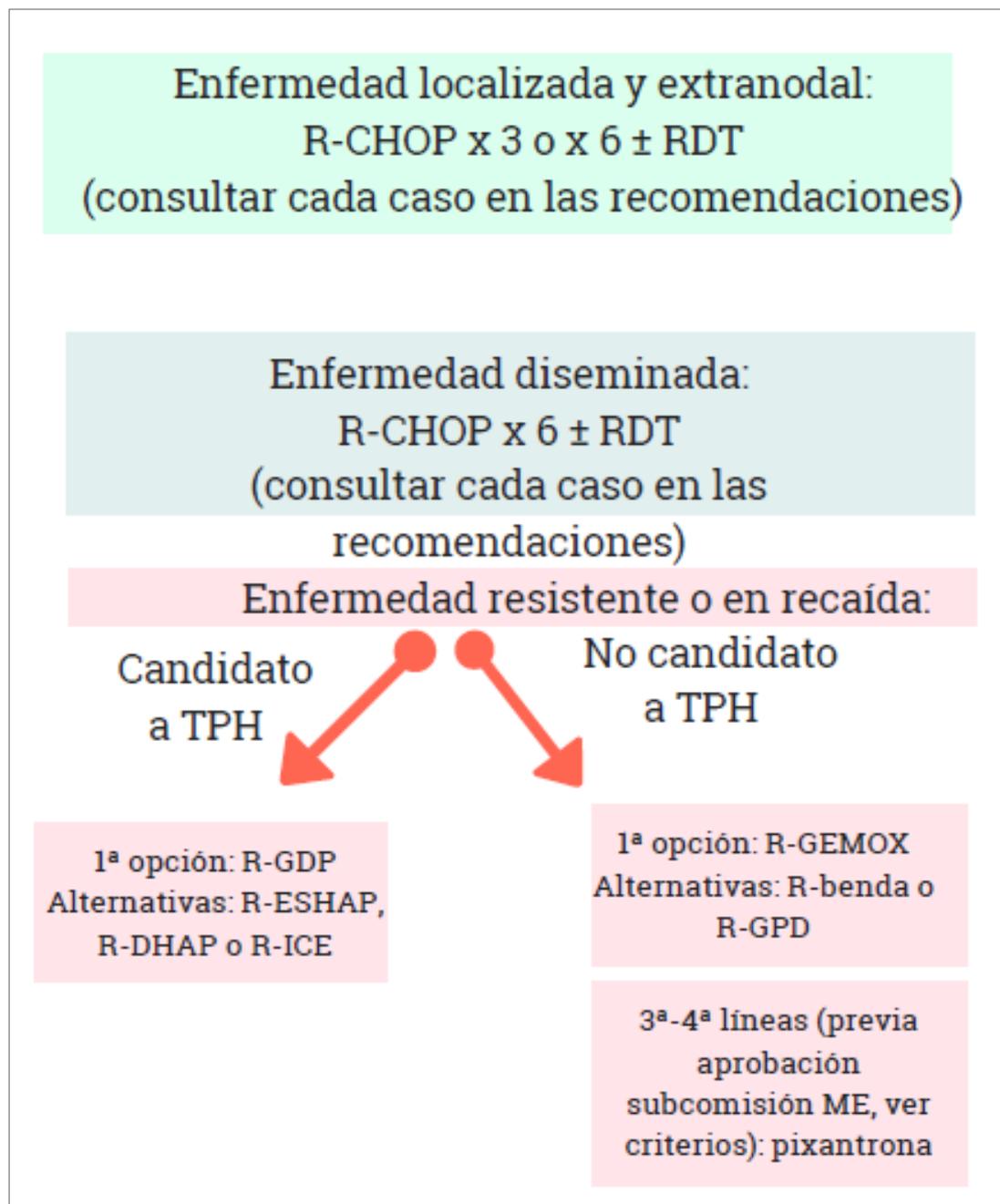
Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
158	Petersen F (1990)	En recaída o refractarios. No aleatorizado	101	QT + TBI respecto a BUCY (12 regímenes diferentes)	Objetivo principal						
					No hay diferencias entre los diferentes regímenes.						
					Objetivos secundarios						
159	Crilley P (1993)	Comparación de diferentes esquemas	100	BCNU + VP16 + CDDP respecto a Busul + VP16 + CTX	Objetivo principal						Los dos se consideran útiles.
					RC		72%				
					Objetivos secundarios						
160	Vose JM. (1993)	En recaída o refractarios		Régimen con TBI respecto a no TBI	Objetivo principal						Modelo para identificar pacientes con diferente pronóstico.
					Objetivos secundarios						
161	Rapoport A (1993)	En recaída o refractarios	96	BEAC	Objetivo principal						Mediana de seguimiento de 29 meses.
					SLE actuarial a 3 a	40%					
					Objetivos secundarios						
162	Stockerl-Goldstein KE (1996)	En recaída o refractarios. No aleatorizado	221	TBI + VP16 + CTX (CR) BCNU + VP16 + CTX (E)	Objetivo principal						
					SLE	46%	52%		0,08		
					Objetivos secundarios						
					Tasa mortalidad		< 5% (con enfermedad mínima)				
							25% (con enfermedad bulky)				

Tabla 5. Estudios de evaluación de varios regímenes de QT de acondicionamiento para auto TPH en LBDCG refractario o en recaída

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					SG	53%	61%		0,02		
					RR	41%	41%				
					MRT	7%	13%		0,30		
164	Salar A (2001)	Comparación de diferentes esquemas. No aleatorizado	395	BEAM, BEAC, CBV, CTX-TBI (E)	Recuperación de granulocitos:	14 días	12 días		0,003		
					Recuperación de plaquetas:	20 días	14 días		0,017		
					Tiempo al alta:	25 días	19 días		0,004		
					SG estimada a 8 a	31% CTX-TBI	58% BEAM o BEAC, 40% CBV	Los esquemas que solo contienen QT parecen más eficaces que CTX-TBI			
150	Kim JG (2007)	En recaída o refractarios	64	CTX-Busul-VP16	Media de días para el injerto de neutrófilos:	12					
					Media de días para el injerto de plaquetas:	13					
					Enfermedad venooclusiva:	4/64					
					A los 16,4 meses de seguimiento:						
					recaída o progresión	23,4%					
					Exitus	20,3%					
					SG estimada a 3 años:	72,1%					
					SLP estimada a 3 años:	70,1%					
151	Shipp MA (1999)	International Consensus Conference			En ausencia de estudios aleatorizados que comparen diferentes regímenes se concluye que no hay un esquema superior a otro.						

QT: quimioterapia; TBI: irradiación corporal total; BCNU: carmustina; VP16: etopósido; CDDP: cisplatino; Busul: busulfán; CTX: ciclofosfamida; BUCY: busulfan/ciclofosfamida; BEAC: carmustina/etopósido/citarabina/ciclofosfamida; BEAM: carmustina/etopósido/citarabina/melfalán; CBV: carmustina/ciclofosfamida /etopósido; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; SLP: supervivencia libre de progresión; SLA: supervivencia libre de acontecimiento; SG: supervivencia global; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; RR: tasa de respuesta.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento



F. TRATAMIENTO DEL LBDCG EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH Y EN OTRAS SITUACIONES DE INMUNODEPRESIÓN

F.1. LBDCG en pacientes infectados por VIH

El LBDCG es una neoplasia definitoria de sida y la segunda más frecuente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Igual que en la población inmunocompetente, el LBDCG es el linfoma más frecuente en los pacientes infectados por VIH, aunque desde la introducción generalizada del tratamiento antirretroviral (TAR) se ha observado una disminución en su incidencia. De hecho, el desarrollo de linfoma en pacientes infectados está relacionado con recuentos bajos de linfocitos CD4 y ausencia de TAR (176). Las maniobras diagnósticas y de estadiaje en estos pacientes han de ser similares a las de los pacientes no infectados.

El pronóstico de los pacientes con LBDCG en la era previa al TAR era malo, con medias de supervivencia de 2-13 meses, y los principales factores referentes al pronóstico estaban asociados a características de los pacientes (edad, uso de drogas por vía parenteral), a la propia infección (como, por ejemplo, presencia de sida previa o un recuento bajo de linfocitos CD4) y a las características del linfoma (LDH sérica, estadio y afectación extraganglionar) (177-179). En la era del TAR, particularmente desde la introducción del TAR de gran actividad (TARGA), la supervivencia es similar a la de los pacientes no infectados por VIH (180, 181). En la era del TAR, particularmente desde la introducción del TAR de gran actividad (TARGA), la supervivencia es similar a la de los pacientes no infectados por VIH (182-184), recientemente se ha propuesto un índice pronóstico específico para este grupo de enfermos dado que algunos factores relacionados con la infección por VIH siguen teniendo influencia (185). Este índice incluye el IPI ajustado a edad (se suman 2 puntos por cada uno de los tres factores), el número de localizaciones extraganglionares (un punto por cada localización, hasta un máximo de 3 puntos para tres o más localizaciones extraganglionares) y el índice VIH, que incluye la historia previa de sida, la carga viral del VIH (categorizada en tres grupos, hasta un máximo de 2 puntos) y el recuento de linfocitos CD4 (categorizada en cuatro grupos, hasta un máximo de 3 puntos). Este índice identifica tres grupos pronósticos independientes para la SG: bajo riesgo (puntuación 0-6), con SG a cinco años del 78% (IC 95% 46%-93%), riesgo intermedio (puntuación 7-10), con SG del 60% (IC 95% 40% -75%) y alto riesgo (puntuación 11-15), con SG del 50% (IC 95% 23% -72%).

Previamente al TAR, el tratamiento con dosis estándar de quimioterapia resultaba excesivamente tóxico. La introducción del TAR ha conseguido un mejor control de la infección viral, así como una mejora de la reconstitución inmune y, además, la introducción de los factores de crecimiento hematopoyético, como G-CSF, ha permitido la administración de pautas mielotóxicas con resultados clínicos equiparables a los de los pacientes sin infección por VIH (180, 181). Las pautas más utilizadas en primera línea han sido R-CHOP y R-EPOCH-DA. Con la primera, dos estudios fase 2 (186,187) observaron tasas de RC en un 69-77% de los casos y SG a dos y tres años en el 75% y el 56%, respectivamente. Un hecho controvertido en estos pacientes es el empleo de rituximab. En este sentido, un estudio norteamericano fase 3 (188) que comparó R-CHOP seguido de mantenimiento con rituximab ante CHOP observó un aumento de la

mortalidad infecciosa en la rama de R-CHOP en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 < 50 células/ml, aunque también registró tendencia a una mejor respuesta, menos resistencia primaria a la quimioterapia y una mortalidad más baja por linfoma en los pacientes tratados con inmunquimioterapia. Otro estudio fase 2 aleatorizado del mismo grupo (189), en el que se utilizó la pauta infusional EPOCH en combinación con rituximab (administrado simultáneamente con la quimioterapia o posteriormente a la quimioterapia con periodicidad semanal durante seis semanas), observó una gran eficacia con las dos pautas de rituximab (RC 73% y 55% , respectivamente, SLP a dos años del 64% y el 60% y SG del 63% y el 66%) y un ligero incremento (no significativo) de mortalidad infecciosa en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 < 50 células/ml tratados con la pauta concurrente de rituximab y EPOCH (mortalidad infecciosa a los 30 días del final del tratamiento del 9,8% en la pauta simultánea y del 7,3% en la secuencial). Sobre la elección de la pauta de quimioterapia más eficaz para combinar con rituximab, algunos estudios han señalado que las pautas infusionales como EPOCH parecen ofrecer, cuando menos en comparación con controles históricos, mejores resultados que R-CHOP en cuanto a tasa de respuesta, supervivencia y mortalidad por infección (189-191), aunque no se han comparado ambas pautas en un estudio aleatorizado. De hecho, en pacientes no infectados por VIH, ningún estudio aleatorizado ha demostrado superioridad a R-CHOP (176 por lo que esta ha sido considerada la pauta estándar. En estos pacientes es importante considerar una profilaxis antiinfecciosa y antimicrobiana adecuada y el uso de G-CSF como profilaxis primaria de la neutropenia febril, así como una estrecha vigilancia clínica, especialmente en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 < 50 células/ml (176). La administración de TAR ha demostrado una mejora tanto de la respuesta como de la supervivencia (192, 193 si bien es importante realizar un manejo multidisciplinar de estos pacientes con participación de especialistas en infección por VIH con objeto de elegir pautas de TAR que no supongan un aumento de la toxicidad (176). Otra cuestión controvertida ha sido la administración o no de profilaxis en la infiltración neuromeningea, ya que en la era previa al uso generalizado de TAR algún estudio sugería mayor incidencia de infiltración en SNC en comparación con los pacientes no infectados por VIH (194), que podría estar en relación con la presentación más frecuente en estadios avanzados o con factores de riesgo (176). En este sentido, un estudio español (195) demostró una disminución de esta infiltración en pacientes que recibían TARGA en comparación con los pacientes que no recibían dicho tratamiento (0/30 y 12/8, $p = 0,023$). En línea con estos resultados, un consenso publicado por autores españoles (196) recomienda guiar la administración de profilaxis de la recaída en SNC según los mismos criterios que en los pacientes inmunocompetentes.

Respecto a las recaídas, varios estudios (197-200) han señalado que es factible y eficaz una estrategia similar a la de los pacientes no infectados por VIH, basada en pautas intensivas y consolidación con trasplante autogénico en pacientes respondedores, con resultados similares a los de los pacientes inmunocompetentes, tal como han demostrado un ensayo fase II (201) y dos estudios retrospectivos del European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (202, 203).

- Se recomienda tratamiento con inmunoterapia en pacientes infectados por VIH (nivel de evidencia IB). No hay estudios aleatorizados que hayan demostrado mayor eficacia de las pautas infusionales como R-EPOCH-DA con relación a las pautas convencionales, como R-CHOP, por lo que se recomienda la utilización preferente de pautas estándar porque presentan menor toxicidad (nivel de evidencia IIB).
- Se recomienda tratamiento antirretroviral y manejo multidisciplinar del paciente para definir la pauta óptima de tratamiento antirretroviral (nivel de evidencia IIB).
- Se recomienda profilaxis de la infiltración del SNC en presencia de los mismos factores de riesgo que en pacientes inmunocompetentes (nivel de evidencia IIC).
- En pacientes en recaída quimiosensible se recomienda la administración de tratamientos de rescate similares a los de los pacientes inmunocompetentes, seguidos de consolidación con TAPH (nivel de evidencia IIA).

F.2. Síndromes linfoproliferativos postrasplante

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante (SLPT) constituyen una de las complicaciones más graves que pueden sufrir los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido o a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, con una incidencia global que oscila entre el 1 y el 20%. Entre los factores que aumentan el riesgo de sufrir SLPT destacan el tipo e intensidad del tratamiento inmunosupresor, el tipo de trasplante (más frecuente en el trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidénticos y en los trasplantes multiviscerales y de corazón/pulmón), la edad del paciente (más frecuente en jóvenes) y la primoinfección por VEB. En el 80% de los pacientes con SLPT se encuentra el VEB en los linfocitos proliferantes. Debido a la inmunodepresión empleada para evitar el rechazo, los linfocitos T no controlan de forma adecuada la proliferación de los linfocitos B infectados por VEB, lo que aumenta la posibilidad de errores en el reordenamiento de los genes, la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores y el desarrollo del linfoma.

En la clasificación de las SLPT de la OMS se reconocen como una entidad clínica patológica específica y se describen tres tipos: las lesiones tempranas, como la hiperplasia plasmacítica reactiva, que suelen ser policlonales; las SLPT polimorfas, y las SLPT monomorfas, similares a los linfomas convencionales y que suelen ser monoclonales. La mayoría de SLPT monomorfas son linfomas B de célula grande, aunque también se han descrito linfomas T y linfomas de Hodgkin (204).

Aproximadamente, la mitad de las SLPT aparecen en el primer año del trasplante. Estos casos se asocian con mayor frecuencia a la presencia del VEB en los linfocitos y muchos de ellos son policlonales. Algunos de estos pacientes presentan un síndrome mononucleósico, con fiebre y adenopatías, mientras que otros

presentan un cuadro de disfunción del órgano trasplantado por afectación del injerto. Los casos de aparición tardía se presentan de forma similar a un linfoma clásico, aunque con más frecuencia tienen afectación extranodal, sobre todo gastrointestinal.

El diagnóstico de SLPT tiene que realizarse preferentemente mediante biopsia de una adenopatía u otros tejidos que puedan estar afectados. Si la biopsia no se puede practicar debido al mal estado del paciente, el diagnóstico se podría asumir en pacientes con una carga de VEB elevada y una PET/TC compatible. Se recomienda efectuar el estadiaje de las SLPT mediante PET/TC puesto que se trata de una patología con avidéz por la glucosa.

Cuando se sospecha una SLPT, la primera medida que hay que adoptar es la reducción de la inmunodepresión, sin llegar a poner en peligro la viabilidad del injerto (205). Con esto se obtienen entre un 20% y un 50% de respuestas, más frecuentes en los casos de SLPT polimorfa. Las SLPT localizadas se pueden erradicar mediante resección quirúrgica o radioterapia. En el caso de las SLPT diseminadas en las que la reducción de la inmunosupresión fracasa, el tratamiento de elección no está claramente establecido. Las quimioterapias que se utilizan habitualmente en otros linfomas son muy tóxicas en estos pacientes y su supervivencia es baja (30% a los cinco años) (206). El tratamiento con rituximab en monoterapia en los casos que expresan CD20 ha demostrado eficacia y poca toxicidad. En un ensayo fase II con cuatro u ocho dosis de rituximab a dosis estándar se consiguieron el 60% de remisiones completas. Los pacientes que no alcanzaron una remisión se trataron con R-CHOP o R-CHOP-like. La supervivencia en este ensayo fue del 47% a los dos años (207). En otro ensayo fase II, los pacientes se trataron con cuatro dosis de rituximab seguidas de cuatro ciclos de R-CHOP consiguiéndose un 68% de remisiones completas con una media de supervivencia de 6,6 años (208). Recientemente se ha publicado otro ensayo similar utilizando la infusión de linfocitos T citotóxicos alogénicos específicos contra el VEB en pacientes que habían fracasado con otros tratamientos y se obtuvieron un 45% de remisiones completas (209, 210). Son unos resultados muy prometedores, pero esta estrategia no se puede aplicar en todos los centros porque tiene un coste elevado y requiere una infraestructura para poder preparar la infusión de linfocitos T.

En los pacientes trasplantados con alto riesgo de SLPT (trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidénticos, trasplantes multiviscerales y de corazón/pulmón, pacientes VEB negativo antes del TPH...) se recomienda un seguimiento semanal de las copias del VEB durante los primeros seis meses para poder iniciar un tratamiento anticipatorio. No hay un umbral estándar a partir del cual haya que iniciar el tratamiento: algunos autores recomiendan empezarlo si hay más de 1.000 copias y otros si hay más de 10.000 o incluso más de 40.000. En los casos en los que el número de copias vaya en aumento y con umbrales que localmente se consideren significativos, el tratamiento anticipatorio para disminuir la inmunosupresión y con rituximab semanal, de una a cuatro dosis en función de la evolución de la carga viral, previene el desarrollo de la SLPT en una proporción muy elevada de casos (211, 212). Cuando se sospecha una SLPT, la primera medida que hay que adoptar es la reducción de la inmunodepresión, pero sin llegar a poner en peligro la viabilidad del injerto (grado 1B).

RECOMENDACIÓN

1. Cuando se sospecha una SLPT, la primera medida que debe adoptarse es la reducción de la inmunodepresión, pero sin llegar a poner en peligro la viabilidad del injerto (nivel de evidencia IV B).
2. Las SLPT localizadas se pueden erradicar mediante resección quirúrgica o radioterapia.
3. Las SLPT diseminadas que no responden a la disminución de la inmunosupresión y son CD20 positivas tienen que empezar a tratarse con rituximab semanal (de cuatro a ocho dosis) y, si no se consigue una remisión completa, hay que continuar con 3-4 ciclos de R-CHOP (nivel de evidencia IIB).
4. En los pacientes trasplantados con alto riesgo de desarrollar una SLPT hay que efectuar un seguimiento semanal de las copias del VEB durante los primeros seis meses postrasplante, como mínimo, y administrar el tratamiento anticipatorio si las copias aumentan y alcanzan un umbral que se considere significativo. El tratamiento anticipatorio consiste en la disminución de la inmunosupresión y de una a cuatro dosis de rituximab en función de la respuesta de la carga viral (nivel de evidencia IIC).

G. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

G1. Profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central

La recaída neuromeníngea en pacientes con LDCBG es una complicación que se produce aproximadamente en un 5% de los casos y se asocia a mal pronóstico, por lo que resulta esencial identificar a estos pacientes para decidir cuándo y cómo administrarles profilaxis y, en caso de recaída, administrarles el tratamiento adecuado. Estos aspectos han sido revisados y publicados recientemente por el grupo GELTAMO (213) y en la presente ICO-ICSPraxis se asumen sus recomendaciones.

Factores de riesgo de recaída en el SNC

Varios estudios (214-219) y un metaanálisis reciente (220) han descrito una disminución de la incidencia de recaída en el SNC en la era posrituximab (probablemente debido a un mejor control sistémico del linfoma), además de un cambio en el patrón de recaída, con predominio de la recaída parenquimatosa respecto a la recaída leptomeníngea, de las recaídas aisladas en detrimento de las combinadas (SNC y sistémicas) y de las recaídas mayoritariamente tardías

En cuanto a los factores de riesgo clásicos clínico-biológicos asociados a recaída en el SNC, varios grandes estudios retrospectivos de la era previa a la introducción de rituximab describieron tasas más elevadas de recaída neuromeníngea en pacientes con LDH elevada y/o más de una localización extraganglionar, aunque en más de la mitad de los casos de recaída estos factores se encontraban ausentes (221-224) El IPI ha sido otro factor independiente relacionado con esta recaída (222), tal como demostró un estudio de la era posrituximab; en dicho estudio, en el que se excluyó el IPI, un valor de LDH elevado y el estado general (*performance status* [PS] > 1) se identificaron como factores de riesgo de recaída en el SNC (225). En el estudio RICOVER-60, la combinación de LDH elevada, más de una localización extraganglionar y un PS > 1 (presentes en un 4,8% de los pacientes) se asociaron asimismo a una probabilidad de recaída del 33,5% en el SNC, en comparación con solo un 2,8% en el resto de pacientes (224). Los valores de LDH elevados, la presencia de más de una localización extraganglionar o un valor de IPI elevado se han citado como factores de riesgo de recaída neuromeníngea en otros estudios y revisiones (216, 218, 220, 226-228).

Con relación a la infiltración extraganglionar como factor de riesgo de recaída neuromeníngea, existe amplia evidencia de que la infiltración testicular (primaria o secundaria) y de mama (sobre todo como infiltración primaria) se asocian de forma clara a una incidencia más elevada de recaídas en el SNC (229-232). Del mismo modo, hay datos cada vez más evidentes de mayor incidencia de recaídas en casos de infiltración renal y suprarrenal (232-235). Sin embargo, el valor de la infiltración epidural como factor de riesgo de recaída neuromeníngea en pacientes con LDCBG procede de estudios antiguos (236), pero la proximidad anatómica indica que estos pacientes tendrían que ser considerados para profilaxis tal como sugieren las guías británicas (237), al contrario que la infiltración extraganglionar craneofacial, en la que dos estudios de la era posrituximab no encontraron un riesgo más alto de recaída en el SNC (238, 239).

Recientemente, el grupo alemán de linfomas agresivos, en colaboración con el grupo canadiense de la British Columbia Cancer Agency (BCCA), ha propuesto un modelo pronóstico (CNS-IPI) para evaluar el riesgo de recaída en el SNC (234, 235 que incluye los cinco factores del IPI y la infiltración renal/suprarrenal. Este índice CNS-IPI estratifica a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo (0-1 factores, riesgo de recaída en el SNC a dos años del 0,6%), intermedio (2-3 factores, riesgo del 3,4%) y alto riesgo (4-6 factores, riesgo del 10,2%).

Respecto a la influencia de la biología del LDCBG en la recaída en el SNC, varios estudios retrospectivos han descrito una alta tasa de recaída neuromeningea (9-45%) en casos con MYC reordenado, en particular si se asocia a BCL-2/BCL-6 reordenado (denominados ahora linfomas B agresivos doble/triple hit) (227). Otro estudio (240) describió una mayor incidencia de recaída neuromeningea en pacientes con doble expresión de MYC ($\geq 40\%$ positividad) y BCL-2 ($\geq 50\%$ positividad) determinada por inmunohistoquímica. Este estudio también mostró un riesgo aumentado en los pacientes con linfoma de perfil de célula B activada o de no centro germinal, pero esta asociación no se observó en el análisis multivariante.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda considerar de alto riesgo de recaída en el SNC en las situaciones siguientes, en las que hay que practicar, por lo tanto, el cribado de infiltración del SNC mediante punción lumbar y realizar profilaxis en ausencia de infiltración:

- LDH elevada y más de una localización extraganglionar (nivel de evidencia IB).
- Una de las siguientes infiltraciones extraganglionares: testicular (nivel de evidencia IB), mama (nivel de evidencia IIB), renal o suprarrenal (nivel de evidencia IIC) o epidural (nivel de evidencia IID).
- CNS-IPI de alto riesgo (4-6 factores de riesgo) (nivel de evidencia IIB).
- MYC asociado a BCL2 y/o BCL6 reordenados (nivel de evidencia IIC).

Profilaxis de la recaída en el SNC

Históricamente, la profilaxis de la recaída en el SNC se ha efectuado mayoritariamente por vía intratecal (IT), utilizando metotrexato (MTX) o citarabina, o combinaciones de estos fármacos con corticoides como dexametasona o hidrocortisona (213). El metotrexato por vía intratecal ha sido el más ampliamente utilizado y generalmente se recomienda en cada ciclo de quimioterapia, hasta un total de 4-8 dosis; la dosis más frecuentemente utilizada es la de 12 mg, que llega a concentraciones terapéuticas (> 1 mmol/L) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) durante 24-48 horas (237, 241). Sin embargo, los estudios que avalan el empleo de este tipo de profilaxis tienen varias limitaciones, entre las que destacan el pequeño tamaño de las series, la ausencia de un brazo control o la administración simultánea de MTX sistémico (222, 237,

242-245). Por el contrario, varios estudios no han demostrado beneficio en la prevención de recaídas neuromeningeas con la profilaxis IT (214, 226, 246), a excepción del linfoma primario testicular (244). En España, la triple terapia intratecal (TIT) se ha utilizado como profilaxis de la recaída neuromeningea en pacientes con LDCBG, probablemente por extensión del amplio uso que se hace de la misma en la leucemia aguda linfoblástica, aunque no hay estudios que hayan comparado el MTX IT con la TIT (247). Otros fármacos por vía IT como citarabina liposomal o erituximab se han utilizado en el contexto de estudios prospectivos con un número escaso de pacientes, pero actualmente no tienen indicación formal para la profilaxis de la recaída en el SNC.

Otra aproximación para la profilaxis de la recaída neuromeningea consiste en la utilización de quimioterapia sistémica por vía intravenosa (IV) con fármacos con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, generalmente MTX y citarabina a dosis elevadas, cuyo beneficio potencial proviene de la información de los estudios en leucemia aguda linfoblástica. La dosis apropiada de MTX IV para alcanzar concentraciones terapéuticas en el SNC es controvertida, pero parece que dosis de 3 g/m² podrían conseguir niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo y en el parénquima. Varios estudios de la era postrituximab han examinado esta estrategia con dosis de MTX IV entre 3 g/m² y 3,5 g/m², con buenos resultados, aunque con variaciones en cuanto al tratamiento sistémico y el número de ciclos (248, 250). Abramson *et al.* solo describieron dos recaídas neuromeningeas en una serie de 65 pacientes con LDCBG de alto riesgo que recibieron una media de tres ciclos de MTX a dosis de 3,5 g/m² (extremos 1-8 ciclos), administrados el día 15 de ciclos alternos de R-CHOP (Abramson *et al.* 2010). Los efectos adversos de las dosis altas de MTX incluyen mucositis, mielodepresión, neurotoxicidad y nefrotoxicidad, por lo que hay que extremar las precauciones respecto a una adecuada hidratación, alcalinización previa de la orina y rescate con ácido folínico después de la administración de MTX. Ante el potencial beneficio de las dosis altas de MTX IV en la profilaxis de la recaída en el SNC, las dosis altas de citarabina IV no han demostrado una disminución de las recaídas, según los resultados de un pequeño estudio prospectivo (250). Por último, una revisión retrospectiva (251) en la que se comparaban tres estrategias de profilaxis de la recaída neuromeningea (MTX IT; MTX IT por vía IV a dosis altas; quimioterapia intensiva con hyperCVAD o CODOX-M/IVAC con MTX IT/IV) describió recaídas en el SNC en un 24%, 8%, y 2,3% de los casos, respectivamente, lo que sugiere un beneficio de la profilaxis sistémica por vía IV sobre la IT.

RECOMENDACIÓN

- Los pacientes con LDCBG y riesgo elevado de recaída en el SNC tendrían que recibir profilaxis en prevención de una posible recaída (nivel de evidencia IIA).
- La profilaxis recomendada en pacientes con LDCBG y riesgo de recaída en el SNC tiene que basarse en dosis altas de MTX IV (nivel de evidencia IIB). Se recomiendan dosis de MTX 3 g/m², alternos con esquemas de inmunoterapia, preferiblemente según pautas referidas en la bibliografía. Hay que prestar atención al estado general y la función renal y hay que procurar que la profilaxis con MTX IV no atrase la inmunoterapia estándar (en el anexo 2 detallamos el protocolo recomendado. Nivel de evidencia VB).
- La profilaxis con MTX IT (a dosis de 12-15 mg en cada ciclo de inmunoterapia) o con TIT (combinación de metotrexato 15 mg, citarabina 40 mg e hidrocortisona 20 mg, en cada ciclo de inmunoterapia) puede ser una opción razonable de profilaxis de la recaída en el SNC en los pacientes con LDCBG y alto riesgo de recaída neuromeningea en los que no se puedan administrar dosis altas de MTX IV (nivel de evidencia IVB).
- Los pacientes con linfoma primario testicular tienen que recibir profilaxis con MTX IT en cada ciclo de inmunoterapia (nivel de evidencia IA).
- El tratamiento con MTX IV a dosis altas tiene que realizarse en centros con disponibilidad de determinar niveles de metotrexato y hematólogo de guardia.

G.2. Tratamiento de las recaídas en el SNC

La infiltración secundaria del SNC se puede producir en el momento del diagnóstico del linfoma o en algún momento a lo largo de la evolución del proceso, en este último caso a veces asociado o anticipándose a una recaída sistémica, por lo que muchas veces el tratamiento tiene que considerar tanto el linfoma en el SNC como el sistémico. Hay varias estrategias de tratamiento dirigidas contra el linfoma de SNC, entre las que debe mencionarse la radioterapia craneal o craneoespinal, la quimioterapia sistémica a dosis altas y la quimioterapia IT.

La utilidad de la radioterapia holocraneal está limitada por su toxicidad, especialmente en pacientes de edad avanzada, de forma que en el momento actual está reservada sobre todo como tratamiento de rescate después del fracaso de las dosis altas de MTX o en pacientes no candidatos a esas dosis altas (252-254).

Las dosis altas de MTX IV son activas en linfoma primario y secundario de SNC, aunque las dosis óptimas no están del todo bien definidas. Las dosis ≥ 1 g/m² llegan a niveles tumorocidas en el parénquima; las dosis de 8 g/m² llegan a niveles citotóxicos en el suero y el LCR superiores a los de MTX IT, y las dosis de 3 g/m² parecen ser suficientes para tratar la infiltración cerebral y meníngea sin asociar MTX IT (254). No hay consenso sobre el número de ciclos que deben administrarse, pero parece que se necesitan un mínimo de cuatro ciclos. Dada la toxicidad de las dosis altas de MTX IV, esta aproximación terapéutica no tendría que considerarse en pacientes de edad avanzada, o en aquellos que presentan mal estado general o insuficiencia renal o hepática.

Las pautas de poli quimioterapia con MTX IV a dosis altas asociadas a citarabina a dosis altas u otros fármacos que cruzan la barrera hematoencefálica como procarbina o ifosfamida han demostrado ser factibles y ofrecer buenos resultados en cuanto a la utilización de esquemas basados únicamente en MTX (254-257), igual que pautas de inmunoterapia con rituximab, temozolamida oral y dosis altas de MTX (258). La intensificación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos parece mejorar todavía más estos resultados (259-263). Así, un estudio fase 2 del grupo alemán (259) describió RC en un 50%, con SG del 68%, después de un tratamiento basado en MTX e ifosfamida seguido de citarabina y tiotepa y trasplante autólogo. En otro estudio italiano, las dosis altas de MTX IV y citarabina, seguidas de la pauta R-HDS (rituximab, ciclofosfamida, citarabina y etopósido) y trasplante autólogo se asociaron con un 63% de RC y una probabilidad de SG a cinco años del 68% en los pacientes trasplantados (260). Del mismo modo, un estudio retrospectivo internacional (261) ha descrito supervivencias a largo plazo en pacientes trasplantados.

La quimioterapia IT constituye otra aproximación terapéutica en los pacientes con LDCBG e infiltración en el SNC. Ante la vida mediana corta de MTX, citarabina y tiotepa IT, que requiere por lo menos dos administraciones semanales, la citarabina liposómica consigue concentraciones terapéuticas en el LCR durante un mínimo de 14 días, lo que repercute en una pauta de administración más cómoda para el paciente y más eficaz, tal como han demostrado un estudio aleatorizado y varios estudios retrospectivos (264-266). El empleo de citarabina liposómica requiere ciertas medidas que afectan a la seguridad (267, 268), entre otras la recomendación de administrar dexametasona de forma concomitante, mantener el intervalo adecuado entre las dosis de citarabina liposómica y evitar la administración concomitante de otros fármacos potencialmente neurotóxicos, especialmente las dosis altas de citarabina IV o MTX IV. La administración de rituximab IT o intraventricular (a dosis de 10-25 mg), solo o en combinación con MTX intraventricular, puede ser útil en casos de infiltración neuromeníngea recurrente (269, 270), aunque esta no constituye de momento una indicación aprobada.

RECOMENDACIÓN

- Los pacientes con LDCBG sistémico e infiltración parenquimatosa y/o leptomenígea en el SNC en el momento del diagnóstico deberían tratarse con inmunoterapia y dosis altas de MTX IV (nivel de evidencia IIB). En casos con infiltración neuromeníngea se puede considerar la asociación con tratamiento intratecal (nivel de evidencia IB).
- En pacientes no candidatos a dosis altas de MTX IV por edad o comorbilidades hay que considerar el tratamiento intratecal (nivel de evidencia IB).
- Los pacientes jóvenes con recaída en el SNC y buen estado general tendrían que recibir tratamiento con pautas que contengan dosis altas de MTX IV seguidas, en caso de respuesta, de consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (nivel de evidencia IB). La pauta de acondicionamiento tendría que incluir BCNU y tiotepa (nivel de evidencia IC).
- En pacientes con infiltración leptomenígea oculta (detectable solo mediante citofluorometría) se recomienda considerar el tratamiento con dosis altas de MTX IV o tratamiento IT (nivel de evidencia IIC).
- En casos de refractariedad o recaída precoz después de dosis altas de MTX IV se recomienda la inclusión en un ensayo clínico o radioterapia holocraneal (nivel de evidencia VB).
- El tratamiento con MTX IV a dosis altas tiene que practicarse en centros con disponibilidad para determinar niveles de metotrexato y hematólogo de guardia..

H. Subtipos específicos de interés

H.1. Tratamiento del linfoma B difuso de célula grande primario de mediastino

El linfoma B difuso de célula grande primario de mediastino (LCBPM) es una entidad con características clínicas, patológicas y genéticas diferenciadas, de forma que en la clasificación de la OMS (OMS 2008) es reconocido como un subtipo específico de LBDCG. Constituye aproximadamente el 2-4% de todos los LNH y un 6-10% de los LBDCG. Afecta de forma predominante a adultos jóvenes, preferiblemente mujeres, alrededor de la tercera o cuarta décadas de la vida y se manifiesta habitualmente como una masa voluminosa mediastínica, a menudo con derrame pleural o pericárdico y síndrome de vena cava superior. Con menor frecuencia puede afectar a otros territorios ganglionares fuera del mediastino, así como a territorios extraganglionares como el pulmón, el riñón, el tracto gastrointestinal o el cerebro. En el LCGPM, el origen celular está relacionado con la célula B tímica, con un origen tardío en la maduración

y diferenciación en el centro germinal y poscentro germinal (271-273). Estudios de perfiles de expresión génica han demostrado un patrón propio, diferenciado del resto de LBDCG (274-275). Muchos de estos genes están relacionados con las vías de señalización NFκB y JAK-STAT, de forma que la activación constitutiva de dichas vías parece uno de los mecanismos fundamentales en la linfomagénesis del LCGPM. Entre los hallazgos moleculares fundamentales del LCGPM están las mutaciones de BCL-6, aunque en una región diferente de la del LBDCG y el linfoma folicular, así como mutaciones en el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y amplificación del protooncogén REL y el gen de la tirosina cinasa JAK-2. Se ha demostrado asimismo que el LCGPM comparte algunos rasgos genéticos y moleculares con el linfoma de Hodgkin clásico, además de características clínicas y biológicas, particularmente con la variante del linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (271-273).

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) es el empleado habitualmente en la evaluación del pronóstico del LCGPM, aunque su utilidad se puede ver limitada por la ausencia en muchos de los casos de dos factores como la edad y el estadio (273). Un estudio multicéntrico japonés (276) demostró, no obstante, la utilidad de la IPI como factor predictivo de supervivencia en una serie de 345 pacientes con LCGPM (187 tratados con R-CHOP), además de la presencia de derrame pleural o pericárdico. En este estudio, los pacientes sin ninguno de estos factores de riesgo tenían una probabilidad de SLP y SG a 4 años del 89% y el 97% frente al 44% y el 72% en presencia de ambos factores ($p < 0,001$).

Existen pocos estudios prospectivos del LCGPM, por lo que es difícil establecer un tratamiento estándar. Entre los escasos estudios prospectivos, el estudio MInT (277) analizó la adición de rituximab a pautas CHOP-like en 824 pacientes con LBDCG y factores de buen pronóstico. En el subgrupo de pacientes con LCGPM (un 11% [$n = 87$]), la adición de rituximab a la pauta CHOP o CHOEP aumentó de forma significativa la tasa de RC (84% y 50%, $p = 0,03$), disminuyó la tasa de progresión (2,5% y 24%, $p = 0,006$) y aumentó las probabilidades de SLP (78% y 52%, $p = 0,01$) a tres años, aunque no la de SG (88,5 % y 78,2%, $p = 0,15$), posiblemente debido al escaso número de LCGPM, puesto que en la serie global sí hubo diferencias en la SG. Por otra parte, el análisis multivariante confirmó que la inmunoterapia basada en rituximab y la ausencia de masa voluminosa eran factores que influyeron en la RG, la supervivencia libre de acontecimiento (SLA) y la SG. Otros estudios retrospectivos han comparado la pauta R-CHOP con CHOP, con resultados favorables para la primera, con una SLP a cinco años del 68-77% y una SG del 79-90% (276, 278-281).

Pese a estos relativos buenos resultados, un porcentaje significativo de pacientes recaen después de la inmunoterapia convencional de primera línea basada en R-CHOP, especialmente en casos con factores pronósticos desfavorables (276, 278), con probabilidades de SLP y fracaso a los cuatro y cinco años del 44% y el 63%, respectivamente, y de SG del 72-75% incluso si son primariamente refractarios (280). Estos resultados han motivado el uso en primera línea de pautas de quimioterapia más intensiva, sobre todo en pacientes con factores pronósticos desfavorables. En la era previa a rituximab, un gran estudio internacional multicéntrico retrospectivo que incluyó a 426 pacientes (282) demostró la

superioridad de los regímenes intensivos de tercera generación (como MACOP-B y VACOP-B) respecto a CHOP y similares, en línea con otros estudios (283-285).

Con estas pautas más intensivas (MACOP-B y VACOP-B), algunos estudios retrospectivos han fracasado en el intento de demostrar beneficio de la adición de rituximab en términos de RC y supervivencia libre de recaída (286, 287 Sin embargo, un estudio prospectivo fase 2 del National Cancer Institute (288) en el que se administró la pauta infusional DA-EPOCH en combinación con rituximab a 51 pacientes (65% con masa voluminosa ≥ 10 cm, LDH sérica elevada en un 78% y estadio IV en el 29%) dio lugar a RC en 48/51 pacientes, con probabilidades de SLA del 93% y SG del 97% y una media de seguimiento de cinco años. Solo dos pacientes requirieron radioterapia y en el momento de la publicación de los resultados todos los pacientes se mantenían libres de recaída. Los resultados de esta serie fueron verificados con los de otra serie retrospectiva de la Universidad de Stanford de 16 pacientes tratados con la misma pauta de inmunoterapia, en los que, después de una media de seguimiento de 37 meses, la SLA fue del 100%, sin radioterapia en ningún paciente. Estos resultados fueron superiores asimismo a los de una serie de 18 pacientes tratados con DA-EPOCH sin rituximab del mismo grupo, en los que, con una media de seguimiento de 16 años, se observaron una SLA y una SG significativamente peores (67% [p = 0,007] y el 78% [p = 0,01], respectivamente) (288). Otras pautas intensivas de inspiración en protocolos pediátricos y que incluyen metotrexato en dosis elevadas (289) han demostrado buenos resultados tanto antes de la incorporación de rituximab (RG superior al 90%, SLP 85% y SG 82%) como después de la adición de rituximab (SLP y SG a cinco años del 93,3% y el 100%, respectivamente) (290), superiores a los obtenidos con R-CHOP según otro estudio retrospectivo (291). Con todo, no hay estudios en los que estas pautas de inmunoterapia más intensiva hayan sido comparadas con R-CHOP de manera prospectiva, además de la mayor toxicidad de las pautas más intensivas en comparación con R-CHOP.

El empleo de radioterapia es controvertido debido a los efectos secundarios a largo plazo. La radioterapia en la era previa a la incorporación de rituximab parece aumentar la tasa de RC, pero no mejora la supervivencia (282). Después de la incorporación de rituximab a la quimioterapia convencional, persiste la controversia. En la serie de la British Columbia (274), que incluía pacientes tratados con R-CHOP pero también pacientes tratados con CHOP y con pautas intensivas como MACOP-B y VACOP-B, no se encontraron diferencias en SLP ni SG con la utilización o no de radioterapia, igual que en otro gran estudio retrospectivo poblacional de 258 pacientes tratados con inmunoterapia (294). No obstante, otro estudio reciente retrospectivo (295) similar al anterior, que incluyó a 250 pacientes en estadio I-II tratados con inmunoterapia estándar y en el que un 55% recibieron radioterapia, observó mejor SG en los tratados con radioterapia (SG a cinco años del 79% y del 90%), hallazgo que se mantuvo en el análisis multivariante. Por otra parte, el empleo de inmunoterapia con pautas de quimioterapia intensiva ofrece buenos resultados sin necesidad de radioterapia, tal como demostró el estudio del NCI antes mencionado (288), en el que solo dos (4%) de los 51 pacientes recibieron radioterapia, o un estudio del grupo MSKCC (293) en el que los pacientes fueron tratados con una pauta secuencial de dosis densas

de R-CHOP y R-ICE, sin radioterapia, en el que la SLP y la SG a tres años fueron del 78% y el 88%, respectivamente.

Posiblemente, las estrategias basadas en la utilización de PET/TC tengan utilidad para guiar la administración de radioterapia una vez finalizada la inmunoterapia, tanto en pacientes tratados con inmunoterapia estándar R-CHOP como con inmunoterapia más intensiva basada en esquemas de tercera generación, y podrían obviar la necesidad de radioterapia en los pacientes que han llegado a la RC metabólica (276, 287, 296). Así, un estudio italiano retrospectivo en 74 pacientes con LCGPM tratados con rituximab en combinación con MACOP-B (287) no demostró diferencias en supervivencia libre de enfermedad (SLO) entre los pacientes que al final de la quimioterapia presentaban una PET positiva y recibían radioterapia y los que presentaban una PET negativa y solo eran observados (SLO a 10 años del 90,7% y del 90%, $p = 0,85$). El valor pronóstico de la PET en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia con antraciclinas ha sido demostrado recientemente en el estudio IELSG-26 del International Extranodal Lymphoma Study Group (297), en el que la obtención de una RC metabólica o la captación residual (< 3 en la escala de 5 puntos de Deauville) se asociaron a una menor probabilidad de fracaso respecto al resto de pacientes, con una SLP a cinco años del 99% respecto al 68% ($p < 0,001$) y una SG del 100% respecto al 83% ($p < 0,001$). En una publicación posterior (298) se estableció asimismo el valor pronóstico de la TLG (*total lesion glycolysis*) en la PET basal sobre la SG y la SLP. El papel definitivo de la radioterapia guiado por los resultados de la PET podría quedar dilucidado cuando se conozcan los resultados del estudio del IELSG (IELSG-37) en el que los pacientes que lleguen a una respuesta metabólica completa serán aleatorizados a radioterapia u observación (www.clinicaltrials.gov; NCT01599559).

La refractariedad y la recaída se asocian, generalmente, a un pronóstico desfavorable, aunque han disminuido en la era de la inmunoterapia basada en rituximab. Las recaídas suelen ser precoces y acostumbran a afectar a territorios extraganglionares (273). El tratamiento suele basarse en inmunoterapia de rescate similar a la empleada en LBDCG y consolidación con TAPH, aunque con peores resultados que en el LBDCG (299). La utilización de TAPH en primera línea como consolidación ha sido descrita por algunos grupos (300), pero no parece aportar beneficio si se utilizan esquemas intensivos en primera línea (273, 282). El estado de la enfermedad previo al TAPH parece ser uno de los principales factores pronósticos, con peores resultados en los pacientes primariamente refractarios y los mejores en pacientes en RC previa al TAPH (300).

RECOMENDACIÓN

- El tratamiento de los pacientes con LBPM debe basarse en inmunoterapia con rituximab (nivel de evidencia IA).
- En casos con factores de riesgo desfavorables, pautas más intensivas como R-EPOCH-DA podrían ser más eficaces aunque no hay estudios aleatorizados que hayan demostrado mayor eficacia que las convencionales como R-CHOP (nivel de evidencia IIB).
- En pacientes tratados con R-EPOCH-DA que no hayan llegado a remisión completa metabólica no está claro el papel de la administración de radioterapia complementaria. Se recomienda valorar cada caso en comité dada la elevada tasa de falsos positivos y el valor limitado de la PET/TC. En caso de que se practique una nueva biopsia y esta demuestre persistencia de enfermedad se tiene que administrar radioterapia (nivel de evidencia IIB).

Tabla 7. Tratamiento del linfoma B difuso de célula grande primario de mediastino

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
286	Zinzani <i>et al.</i> (2009)	Retrospectivo	45	MACOP-B o VACOP-B + rituximab + RDT mediastínica	Objetivo principal						Alta tasa de respuestas comparables a las registradas con este régimen sin rituximab.
					RC						
					Objetivos secundarios						
					SG 5 a estimada						
287	Zinzani (2014)	Retrospectivo	74	MACOP-B + rituximab + PET PET positiva: RDT (E) respecto a no RDT (CR)	Objetivos						Resultados similares a los obtenidos sin rituximab. PET como guía de la indicación de RDT.
					SG 10 a						
					SLP 10 a						
					SLM PET. PET positiva: RDT (E) respecto a no RDT (CR)						
					90%		0,85				
288	Dunleavy (2013)	Prospectivo, FII, grupo único	51	DA-EPOCH-R respecto a retrospectivo histórico	Objetivos						Alta tasa de respuestas que avalan obviar la radioterapia.
					Meses						
					SLE						
					SG						
					36 (16)						
					100%						
					100%						
289	Fietz <i>et al.</i> (2009)	Prospectivo, multicéntrico	44	QT alternante basada en metotrexato AD + RDT	Objetivos						Toxicidad que requiere la hospitalización del enfermo.
					RC						
					RP						
					SG 3 a						
290	Pohlen (2011)	Retrospectivo	15	QT alternante basada en metotrexato AD + rituximab	Objetivos						Resultados superiores a CHOP-R pero faltan estudios prospectivos.
					RG						
					RC						
					RP						
					SLP 5 a						
					SG 5 a						
					100%						
					80%						
					20%						
					93,3%						
					100%						

Tabla 7. Tratamiento del linfoma B difuso de célula grande primario de mediastino

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
292	Savage (2006)	Retrospectivo	153	MACOPB/VACOPB (47) CHOP (67) CHOP-R (19) +/- RDT	Objetivo principal					El aalPI no es predictor de respuesta. Mejor SLP en los LCBPM que en los LDCGB. Diferencia no significativa estadísticamente para RDT en SLP ni en SG.	
					SG 5 a según régimen	87% (47)	71% (67)	81% (19)	p 0,016 entre MACOPB y CHOP		
					Objetivos secundarios						
					SLP 5 a RDT (E) respecto a sin RDT (CR)	74%	62%		P = 0,09		
				SG RDT (E) respecto a sin RDT (CR)	78%	69%		0,14			
294	Giri <i>et al.</i> (2015)	Retrospectivo SEER database	258	QT + rituximab ± RDT	Objetivo principal					El uso de RDT no influye en la SG en la era del rituximab.	
					SG 5 a RDT (E) respecto a sin RDT (CR)		78,6%		0,47		0,83 (0,43-1,59)
295	Jackson <i>et al.</i> (2015)	Retrospectivo SEER database	250	Inmunoquimioterapia ± RDT	Objetivo principal					Enfermos en estadio I-II. La radioterapia y la raza blanca están asociadas a mejor SG.	
					SG 5 a RDT (E) respecto a no RDT (CR)		79%		p = 0,018		0,414 [0,200-0,859]
297 298	Martelli <i>et al.</i> (2014) IELSG-26 Ceriani <i>et al.</i> (2015)	Fase II	125	QT con antraciclinas + rituximab y PET de evaluación	Objetivo principal					La respuesta metabólica completa predice SG. Los resultados de la PET podrían guiar el tratamiento con RDT. *51 de 54 enfermos recibieron RDT. Valor pronóstico del TLG en la PET basal.	
					Respuesta metabólica completa (RMC) después de QT	47%					
					Objetivos secundarios						
					SLP 5 a RMC/captación residual respecto a no respuesta metabólica	99%*	68%				
					SG 5 a RMC/captación residual respecto a no respuesta metabólica	100%*	83%				
Análisis de los parámetros del PET: SUVmax, MTV TLG											

Tabla 7. Tratamiento del linfoma B difuso de célula grande primario de mediastino

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
					SG 3 a bajo respecto a alto TLG	100%	80%			0,0001	
					SLP 3 a Bajo respecto a alto TLG	99%	64%			< 0,0001	
293	Moskowitz <i>et al.</i> (2010)	Retrospectivo	54	RCHOP + R-ICE dosis densas sin RDT	Objetivos						
					SG 3 a	88%					
					SLP 3 a	78%					
300	Rodríguez <i>et al.</i> (2008)	Retrospectivo Registro GELTAMO	71	Auto TPH en RC 1 (n 35) (E) respecto a auto TPH en fracaso de inducción (n 36) (CR)	Objetivos						Regímenes basados en antraciclinas + auto TPH ± RDT pre TASP o post TASP
					SG 4 a	84 %	49%			< 0,001	
					SLP 4 a	81%	42%			< 0,001	

RG: respuesta global; RC: respuesta completa; RCu: respuesta completa incierta o no confirmada; RP: respuesta parcial; SLP: supervivencia libre de progresión; SLR: supervivencia libre de recaída; SLM: supervivencia libre de enfermedad; SLA: supervivencia libre de acontecimiento; SG: supervivencia global; aaPI: *international prognostic index* ajustado por edad; LDH: lactato deshidrogenasa; LNH: linfoma no Hodgkin; QT: quimioterapia; RDT: radioterapia; auto TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; ABCVP: adriamicina/ciclofosfamida/vincristina/vindesina/bleomicina/prednisona; CHOP: ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona; MACOP-B: metotrexato/leucovorin/doxorubicina/ciclofosfamida/vincristina/prednisona/bleomicina; VACOP-B: etopósido/leucovorin/doxorubicina/ciclofosfamida/vincristina/prednisona/bleomicina. DA-EPOCH-R: etopósido dosis ajustada/doxorubicina/ciclofosfamida/vincristina/prednisona/rituximab. R-ICE: rituximab/ifosfamida/carboplatino/etopósido. MTV: *metabolic tumor volume*; TLG: *total lesion glycolysis*

H.2. Linfoma plasmablástico

Es una entidad clínico-patológica descrita por primera vez en 1997 (301) y reconocida actualmente (302) como un subtipo del LBDCG. Se asocia principalmente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en la que representa hasta un 2% de todos los linfomas, aunque también se observan casos en pacientes con otros tipos de inmunodepresión (como los receptores de trasplante de órganos sólidos) e incluso en pacientes inmunocompetentes. En la patogenia del linfoma plasmablástico se encuentran implicados tanto la infección por el virus de Epstein-Barr como reordenamientos del gen MYC. Una revisión reciente (303) ha identificado hasta ahora 590 casos desde la primera publicación, en 1997, 369 (63%) de los cuales habían sido diagnosticados en pacientes con infección por VIH, 164 (28%) en pacientes sin infección por VIH, 37 (6%) en pacientes receptores de trasplante y 20 (3%) como linfoma plasmablástico transformado. La presentación habitual es la afección extraganglionar, particularmente en la cavidad oral en prácticamente la mitad de los casos, seguida del tracto gastrointestinal y la piel. En pacientes con infección por VIH es frecuente que el linfoma esté en un estadio avanzado.

El pronóstico del linfoma plasmablástico es extremadamente malo, con medias de supervivencia de 8-15 meses en las diferentes series publicadas (304-306). Por subgrupos, el peor pronóstico parece asociarse al linfoma plasmablástico postrasplante, mientras que los pacientes inmunocompetentes parecen tener supervivencias ligeramente más prolongadas (306). Entre los factores que parecen influir en el pronóstico se encuentran el IPI (307-309), especialmente por la presencia frecuente de estadio avanzado y mal estado general, y hay datos contradictorios sobre el significado pronóstico de la edad o los valores de LDH (307-309). Por el contrario, parece claro que la presencia de reordenamientos o ganancias de MYC (presentes en alguna serie hasta en el 40% de los casos) empeora el pronóstico (306, 307).

No hay un estándar de tratamiento claro para los pacientes con linfoma plasmablástico. Dada la baja frecuencia de este tipo de linfoma, la evidencia respecto a la eficacia de los tratamientos se desprende de estudios de casos y de series retrospectivas. En pacientes con infección por VIH se ha descrito algún caso anecdótico de regresión espontánea del linfoma después del inicio del tratamiento antirretroviral (310). Sin tratamiento, la media de supervivencia es de 3-4 meses (312). Actualmente, el tratamiento consiste en la administración de quimioterapia, con o sin radioterapia, mientras que la intensificación con trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en primera línea es motivo de controversia. Debido a la falta de expresión de CD20, la administración de rituximab no aporta beneficio, aunque según algunos autores se podría considerar su administración en pacientes con expresión parcial de CD20 (313). En cuanto a la pauta de quimioterapia, en algunas revisiones y recomendaciones de grupos científicos se desaconsejan las pautas de quimioterapia estándar como CHOP (303,304), en favor de la administración de pautas más intensivas como EPOCH, CODOX-M/IVAC o hyperCVAD alterno con dosis altas de metotrexato y citarabina, sobre todo teniendo en cuenta el papel de las alteraciones MYC en la patogénesis del linfoma.

No obstante, dos estudios retrospectivos no encontraron beneficio en la supervivencia en pacientes tratados con pautas intensivas por lo que respecta la utilización de CHOP (307, 312). El primero (312) incluyó a 70 pacientes con linfoma plasmablasto infectados por VIH tratados con CHOP o CHOP-like en la mitad de los casos, con regímenes más intensivos en un 23% y otras pautas en un 27%. La tasa de respuestas fue del 77% (RC en el 46%) y la mediana de SG de 14 meses, sin diferencias entre la estrategia de quimioterapia intensiva respecto a la estrategia de quimioterapia basada en CHOP. En este estudio se observó que la obtención de respuesta se asociaba a una mejor supervivencia. Otro estudio posterior (312) en el que se incluyeron 50 pacientes infectados por VIH procedentes de 15 instituciones, 40 de los cuales fueron tratados con quimioterapia, observó una tasa de RG del 71% (RC 66%) y una mediana de SLP de seis meses y de SG de 11 meses, de nuevo sin diferencias entre los tratados con CHOP/CHOP-like ($n = 25$) y los que recibieron otras pautas ($n = 15$), entre las que se contaban EPOCH y hyperCVAD. Nuevamente, en este estudio la obtención de respuesta (en este caso RC) se asoció a mejor supervivencia (mediana de SG de 48 respecto a tres meses, $p < 0,001$), mientras que la ECOG ≥ 2 , la edad avanzada o los reordenamientos MYC se asociaron a SLP y SG más cortas.

El empleo de profilaxis ante la recaída en el sistema nervioso central (SNC) no se ha evaluado de manera sistemática, pero parece aconsejable dada la frecuente afección extraganglionar, la asociación con la infección por VIH, el alto índice proliferativo y la presencia de reordenamientos MYC en muchos casos (312). La radioterapia local o locoregional ha sido utilizada en algunos casos, sin que se pueda establecer su papel en el tratamiento de estos enfermos (312). De hecho, en un estudio de 114 pacientes no infectados por VIH, la adición de radioterapia en los estadios I no demostró beneficio en SG (315). En cuanto al TAPH, una revisión reciente (316) sugiere considerar el TAPH en primera línea en presencia de factores de riesgo como un IPI ajustado a edad (aalPI) > 2 , negatividad por VIH, reordenamiento MYC, delección TP53 o ausencia de RC, dada la descripción de casos aislados con supervivencias prolongadas tras quimioterapia y consolidación con TAPH (309, 315).

Recientemente se han publicado resultados esperanzadores con la incorporación de nuevos fármacos a pautas de quimioterapia, particularmente bortezomib, talidomida y lenalidomida (317). Se han comunicado dos análisis retrospectivos con el inhibidor de proteasoma bortezomib a una dosis de 1,3 mg/m² administrada los días 1, 4, 8 y 11 en combinación con DA-EPOCH cada 21 días. El último, con 16 casos, incluye la actualización de casos publicados en estudios previos (318). Dos pacientes con enfermedad localizada recibieron cuatro ciclos y radioterapia en la zona afectada y los pacientes con enfermedad avanzada recibieron seis ciclos de media (de cuatro a seis ciclos). 15 pacientes presentaron respuesta completa y uno respuesta parcial. Con 48 meses de seguimiento, la mediana de SG es de 48 meses y el IC del 95% [17-NA]. En un estudio en tres pacientes (dos de ellos con infección por VIH) (319) se registraron remisiones duraderas que en el momento de la comunicación llegaban a 12, 18 y 24 meses. En otro estudio (320), tres pacientes con linfoma plasmablasto e infección por VIH fueron tratados con bortezomib (1,3 mg/m² administrado los días 1, 4, 8 y 11) y CHOP, consiguiéndose una remisión completa. A los tres se les practicó posteriormente un TAPH y, aunque uno de ellos murió después debido a una leucoencefalopatía multifocal progresiva, los dos restantes seguían vivos después de 22 y 14 meses. En

algún estudio se han descrito respuestas con la administración de inmunomoduladores como talidomida y lenalidomida (321-322) o con el anticuerpo anti-CD30 brentuximab vedotin (323), sin que se hayan establecido la dosis ni el régimen óptimo de quimioterapia para ser combinados. Entre las futuras vías de tratamiento se podrían encontrar nuevos agentes antivíricos, inmunoterapia celular contra el VEB, utilización de CAR-T que tenga como diana el antígeno CD30 (presente en hasta el 30% de los linfomas plasmablasticos) o fármacos que tengan como diana el gen MYC (303).

RECOMENDACIÓN

- Se recomienda CHOP. En caso de reordenamiento de MYC se recomiendan pautas más intensivas como EPOCH-DA (nivel de evidencia IVB).
- Se recomienda efectuar una evaluación específica del riesgo de recaída en el SNC y administrar profilaxis del SNC en casos de riesgo elevado (nivel de evidencia IC).
- No hay datos suficientes para recomendar TAPH en primera línea (nivel de evidencia IIC).

H3. Tratamiento del linfoma B de alto grado con reordenamiento de MYC y bcl2 y/o bcl6 (doble hit/triple/hit).

El linfoma doble hit (*double hit lymphoma*, DHL) es un linfoma B agresivo que se caracteriza por el reordenamiento del gen MYC y reordenamientos adicionales del gen BCL-2, del BCL-6 o de ambos (en presencia de las tres anomalías citogenéticas se utiliza el término de linfoma triple hit). Su frecuencia se sitúa entre el 2-11% de los LBDCG. Pero la definición de este tipo de linfoma ha ido evolucionando y actualmente también incluye linfomas con doble sobreexpresión de las proteínas MYC y BCL-2 ("dobles expresadores", *double-protein-expression lymphomas*, DPL), aunque su perfil de expresión génica parece diferir y mientras el DHL tiene mayoritariamente un perfil de centro germinal, el DPL corresponde mayoritariamente a perfil No- centro germinal. Esto refleja que tanto MYC como BCL-2 pueden ser activados por otros mecanismos que llevan a la sobreexpresión de las correspondientes proteínas-producto. Clínicamente, el DHL se comporta como un linfoma agresivo de evolución rápida que suele ser refractario a la inmunquimioterapia convencional; el linfoma con doble expresión de MYC y BCL-2 (DPL) parece tener asimismo un comportamiento y un pronóstico peores que el LBDCG estándar, aunque no tan malo como el DHL (324-327).

En cuanto a los factores pronósticos, el IPI tiene escasa relevancia puesto que la presentación de este tipo de linfoma suele ser a edades avanzadas, con afectación extraganglionar frecuente y LDH elevada. Uno de los factores que podría influir de forma adversa en el pronóstico es la presencia de la traslocación MYC-IGH en lugar de la traslocación de MYC con un gen no codificante por inmunoglobulina, tal como han demostrado algunos estudios (328-329), así como una morfología inclasificable. Por el contrario, en la serie del MD Anderson (330) las dos únicas variables que resultaron significativas para la SG fueron un ECOG ≥ 2 y la infiltración en la médula ósea; ni la traslocación acompañante de la traslocación MYC ni la

morfología tuvieron influencia en la supervivencia. Por último, otro gran estudio multicéntrico norteamericano con 311 casos de DHL identificó como factores pronósticos un recuento de leucocitos $> 10 \times 10^9/L$, una LDH elevada más de tres veces al límite superior de la normalidad, un estadio III/IV y la infiltración en el SNC (325, 331). En este mismo estudio, el tratamiento con R-CHOP en vez de tratamientos más intensivos fue otra variable que afectó a la supervivencia, como se discutirá posteriormente.

Es difícil establecer cuál es el tratamiento apropiado del DHL, puesto que la mayor parte de la evidencia procede de estudios retrospectivos que incluyen en muchos casos a pacientes con DHL o solo con reordenamiento MYC. Lo que parece claro es que la inmunoterapia estándar basada en la pauta R-CHOP ofrece resultados pobres en comparación con el resto de LBDCG, con tasas de RC en un 40% (330) y SG a dos años alrededor del 35% -41% (330-332) y a cinco años del 27% (333), muy similares a los observados en otros estudios (329, 334-337). Sorprendentemente, el estudio británico (338) que comparó R-CHOP-21 y R-CHOP-14 en 1.080 pacientes con LBDCG > 60 años no encontró diferencias en la SG en función de la presencia o no de MYC reordenado, ni tampoco en función de la presencia de DHL (MYC y BCL-2 reordenados).

En cuanto a los DPL, también se han descrito resultados desfavorables con inmunoterapia estándar. Un estudio danés (339) de 193 pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP encontró que un 29% de los casos correspondían a DPL que presentaron SLP y SG inferiores a las del resto de la serie (SLP a tres años del 39% respecto a 75% [$p < 0,001$] y SG del 43% respecto al 86% [$p < 0,001$]), pero similares a las de los pacientes DHL (6% de la serie). Además, dentro del grupo DPL no hubo diferencias en resultados entre los pacientes con MYC y BCL-2 reordenados y los DPL sin MYC y BCL-2 reordenados. Otro hallazgo interesante de este estudio fue la observación de que el DHL correspondía mayoritariamente a un perfil de centro germinal (CG, 91%), mientras que la mayor parte (73%) de los DPL presentaban un perfil de no centro germinal (no CG), aunque el significado pronóstico adverso del DPL se daba tanto en CG como en no CG. Otro estudio canadiense en 167 pacientes también tratados con R-CHOP (328) observó que el 21% de los casos correspondían a DPL y que en estos la SG fue inferior, igual que en otros estudios (340-343). Es controvertido si la expresión de MYC por inmunohistoquímica parece conferir por sí sola un pronóstico adverso, como se observó en un estudio español (344), a diferencia de lo que se ha observado en el estudio canadiense mencionado previamente (328) en el que la expresión de MYC només es va associar a pitjors SG i SLP en presència d'expressió simultània de BCL-2. En el que la expresión de MYC solo se asoció a peores SG y SLP en presencia de expresión simultánea de BCL-2. En cualquier caso, hay dudas en el momento actual acerca de si los linfomas DPL, al contrario que los DHL, han de tener una aproximación terapéutica diferenciada debido a la falta de reproducibilidad de las técnicas de inmunohistoquímica (327).

Dada la importancia del gen MYC en la patogenia de este subtipo de linfoma y el mal pronóstico de la inmunoterapia estándar se han descrito aproximaciones terapéuticas basadas en la administración de regímenes de quimioterapia más intensivos, similares a las empleadas en el linfoma de Burkitt, con

resultados un poco mejores que la pauta estándar R-CHOP. En la serie retrospectiva del MD Anderson de 56 DHL (330 tratados con R-CHOP, R-hyperCVAD o R-EPOCH-DA, el tratamiento basado en R-CHOP produjo una tasa más baja de RC (20%) que R-hyperCVAD/MA (70%, $p = 0,003$) y R-EPOCH-DA (68%, $p = 0,008$). El tratamiento con R-hyperCVAD/MA no prolongó la SLA ni la SG, mientras que el tratamiento con R-EPOCH-DA sí aumentó la SLA (*hazard ratio* [HR] 0,37, IC 95% 0,18-0,77, $p = 0,008$) con tendencia a una mejor SG (HR 0,47, IC 95% 0,19-1,14, $p = 0,096$). El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) no mejoró la SLA en los pacientes que habían conseguido la RC. Por el contrario, otro estudio retrospectivo (345) en el que el tratamiento de inducción se basó en R-CHOP o R-hyperCVAD/MA no encontró diferencias en SG entre las dos pautas, ni tampoco con el TPH. En la serie (también retrospectiva) del BCCA canadiense, publicada recientemente (346), de 25 pacientes con DHL tratados de manera uniforme con R-CODOX-M/IVAC y TPH, la tasa de RG fue del 80%, con una tasa de RC del 36% después de la inducción (y menos refractariedad primaria en comparación con el uso de otras pautas). La SLP y la SG a dos años para el global de la serie fueron del 41% y el 53%, respectivamente, y del 60% y el 82%, respectivamente, para los pacientes que fueron trasplantados. Un gran estudio multicéntrico retrospectivo norteamericano (326) que incluyó a 311 pacientes con DHL (32% tratados con R-CHOP, el 21% con R-HyperCVAD/MA, el 21% con R-EPOCH-DA y el 14% con R-CODOX-M/IVAC) observó una tasa más alta de RC (significativamente) con la pauta R-EPOCH-DA que con cualquiera de las otras. La administración de pautas intensivas (en conjunto) repercutió asimismo en una SLP más elevada en comparación con R-CHOP (21,6 respecto a 7,8 meses, $p = 0,001$), diferencia que se mantuvo significativa respecto a R-CHOP para cualquiera de las pautas intensivas, pero no hubo diferencias entre las mismas. En los pacientes que lograron RC no hubo diferencias en la SG entre los que recibieron consolidación con TPH y los que no (mediana de SG no conseguida respecto a 103 meses, $p = 0,14$). Esta posible superioridad de las pautas de quimioterapia más intensivas, particularmente de la pauta R-EPOCH-DA, se ha comprobado de forma retrospectiva en un estudio prospectivo del National Cancer Institute (NCI) y el Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (347), con SLA similares en pacientes con y sin MYC reordenado (SLA a cuatro años 83% respecto a 76%, $p = 0,46$). Otro estudio prospectivo de los mismos autores (348) que incluyó a 52 pacientes con linfoma B agresivo y MYC reordenado (45% tenían MYC reordenado más BCL-2) observó una SLP del 79% y una SG del 77%, si bien con un seguimiento corto (14 meses); en el grupo DHL, la SLP fue del 87%. Por último, una revisión sistemática y un metaanálisis (349) de 11 estudios, con un total de 394 pacientes tratados con R-CHOP ($n = 180$), R-EPOCH ($n = 91$) o R-hyperCVAD/R-MA o R-CODOX-M/R-IVAC ($n = 123$) observó medianas de SLP de 12,1, 22,2 y 18,9 meses, respectivamente. El tratamiento con R-EPOCH redujo significativamente el riesgo de progresión en comparación con R-CHOP (reducción del 34%, $p = 0,03$), aunque no hubo diferencias en la SG entre las tres estrategias (medias de SG del 21,4, 31,4 y 25,2 meses, respectivamente).

En cuanto a los DLP, un estudio (350) encontró resultados no inferiores en el grupo de pacientes con doble expresión MYC y BCL-2 tratados con R-EPOCH-DA. Sin embargo, tal como se ha mencionado antes, hay controversia sobre si los DLP deben tratarse de manera diferenciada. Que gran parte de estos linfomas tengan un perfil de expresión génica de no GC/célula B activada hace que resulte atractivo incluir a esos

pacientes en ensayos clínicos con fármacos dirigidos contra NF-kB y otras dianas terapéuticas propias de los linfomas B de célula B activada (324).

Una cuestión importante que hay que considerar en este subtipo de linfomas es la elevada frecuencia de infiltración en el SNC, ya sea en el momento del diagnóstico o como recaída (324). Dos trabajos han demostrado un beneficio de la administración de profilaxis de SNC. Por un lado, la serie del MD Anderson (330) observó una tasa inferior de progresión en el SNC (incidencia a tres años del 5% respecto a 15%, $p = 0,017$) mediante profilaxis con metotrexato (MTX) intratecal; la segunda evidencia procede del estudio de Petrich *et al.* (331), en el que los pacientes que presentaban infiltración del SNC en el momento del diagnóstico tuvieron una SG inferior (seis respecto a 36 meses, $p < 0,0001$), pero en los pacientes sin infiltración del SNC el uso de profilaxis de SNC basada en MTX intratecal o intravenoso mostró tendencia a presentar una mejor SG que en los pacientes que no la recibieron (media de 45 respecto a 14 meses, $p = 0,06$). La guía GELTAMO (351) sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la infiltración del SNC en pacientes con LBDCG recoge, entre los criterios de riesgo para administrar profilaxis de SNC, la presencia de reordenamiento MYC.

En pacientes que fracasan o recaen después del tratamiento inicial, los resultados de las terapias convencionales de rescate son malos. En la serie anteriormente mencionada (331), la media de supervivencia después del tratamiento de rescate, que consiste en la pauta R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido), fue de 17 meses.

Es evidente que, dado el mal pronóstico de los DHL, es importante investigar nuevos tratamientos, particularmente los que interfieran en los mecanismos derivados de MYC y BCL-2. Entre los primeros estarían los inhibidores de la vía PIK/AKT, puesto que una activación constitutiva de esta vía parece estar implicada en la sobreexpresión de MYC a través de la pérdida del supresor de tumores PTEN (352) o los inhibidores de BET (*bromodomain and extraterminal domain proteins*), estos últimos en combinación con inhibidores de histona deacetilasa, han demostrado inducir muerte celular en modelos preclínicos mediados por MYC (327). Entre los inhibidores de BCL-2 destaca ABT-199 (Venetoclax), investigado en estudios en fase 1 en monoterapia y combinación en linfomas en recaída. Dado que la expresión aberrante de la proteína MYC induce expresión de la auroracina A y B, podría ser interesante investigar el papel de los inhibidores de auroracina como Alisertib, un inhibidor de auroracina A que ha demostrado actividad en modelos preclínicos de linfoma DHL e incluso respuesta en algún paciente (324, 325, 327). Otro fármaco prometedor es el Selinexor, un inhibidor del transporte nuclear que se une a la proteína XPO1 forzando la retención y activación de proteínas supresoras de tumores, que ha demostrado actividad prometedora en modelos preclínicos y pacientes con DHL en recaída (353).

RECOMENDACIÓN

- Dado el mal pronóstico de los pacientes con doble reordenamiento se recomienda, siempre que sea posible, incluirlos en ensayos clínicos. En un contexto asistencial se recomienda el tratamiento con inmunoterapia basada en pautas intensivas como DA-EPOCH-R o, en pacientes de menos de 55 años, otras pautas intensivas como las utilizadas en el tratamiento del linfoma de Burkitt en vez de R-CHOP (nivel de evidencia IVB).
- No hay datos que hayan demostrado el beneficio de la consolidación con TPH autogénico en primera línea en pacientes que hayan conseguido una respuesta completa (nivel de evidencia IVB).
- Dada la elevada frecuencia de infiltración/recaída en el sistema nervioso central se recomienda la administración de profilaxis del SNC (nivel de evidencia IIB).

I. DIAGNÓSTICO DEL LBCG

I.1. Pruebas de imagen

ESTADIOS AVANZADOS (TRATAMIENTO SOLO CON QT)

- PET pretratamiento.
- PET después de tres ciclos de tratamiento (entre los días 14-21).
- PET al final del tratamiento (ocho semanas a partir del último ciclo de QT).

ESTADIOS AVANZADOS (TRATAMIENTO CON QT Y RDT)

- PET pretratamiento.
- PET después de tres ciclos de tratamiento (entre los días 14-21).
- PET al final del tratamiento (ocho semanas a partir del último ciclo de QT).
- Si la PET3 es negativa, la PET de final de tratamiento tiene que realizarse después de la QMT + RDT.
- Si la PET3 es positiva, hay que realizar una PET previa al iniciar la radioterapia. (> 21 días después del último ciclo y previa a RDT). Si la PET pre RDT es negativa no se tiene que repetir; si es positiva se tiene que repetir una PET al cabo de tres meses de haber finalizado la RDT.

ESTADIOS LOCALIZADOS (TRATAMIENTO CON UN NÚMERO REDUCIDO DE CICLOS DE QTP + RDT)

- PET pretratamiento.
- PET al finalizar la tanda corta de QTP antes de la RDT. Si es negativa no se tiene que repetir; si es positiva se tiene que repetir una PET al cabo de tres meses de haber finalizado la RDT.

ESTADIOS LOCALIZADOS CON FACTORES DE RIESGO (tratamiento con tanda larga de QT)

- PET pretratamiento.
- PET después de tres ciclos de tratamiento (entre los días 14-21).
- PET al final del tratamiento.
- Si la PET6 es positiva, se tiene que repetir una PET al cabo de tres meses de haber finalizado la RDT.

SEGUIMIENTO

Durante el seguimiento no hay que practicar pruebas de imagen; el paciente ha de ser controlado mediante exploración física. Los pacientes que presentan una masa residual PET negativa torácica o abdominal tienen que someterse a una TC torácica o abdominal después de un año de finalizar el tratamiento

I.2. Estadíaje revisado Lugano 2014

Sistema de estadificación revisado para linfomas nodales primarios.		
Estadíaje	Implicación	Estado extranodal (E)
Limitado I II	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Lesiones simples de lesiones E sin implicación ganglionar
	2 o más grupos nodales en el mismo lado del diafragma	Estadio I o II con extensión nodal e implicación extranodal limitada a los ganglios contiguos
II voluminoso	II como arriba en enfermedad voluminosa	n/a
Avanzado III	Ganglios a ambos lados del diafragma con implicación esplénica	n/a
IV	Afectación extralinfática no contigua	n/a

I.3. Escala de cinco puntos de Deauville para la valoración de la PET

Negativo

1. Sin captación.
2. Captación \leq mediastino.

3. Captación $>$ mediastino pero \leq hígado (se considera positivo en estadios localizados, en caso de plantear una reducción de ciclos de QT o un tratamiento con RDT).

Positivo

4. Captación moderadamente $>$ hígado, en cualquier localización.
5. Incremento notable de la captación en cualquier localización y en nuevas localizaciones.

Crterios Deauville 5 PS

CD 1, 2, 3 $<$ hígado y CD 4, 5 $>$ hígado

Interim		Final tratamiento	
Valoración	Interim PET	Valoración	PET final tratamiento
CMR	CD 1, 2, 3	CMR	CD 1, 2, 3
		CMRr	CD 1, 2, 3 Con masa residual
PMR	CD 4, 5 Captación inferior a la PET basal	PMR	CD 4, 5 Con masa residual No hay lesiones nuevas
NMR/PMD	CD 5 No hay cambios de captación Lesiones nuevas	PMD	CD 4, 5 Mayor captación Lesiones nuevas

CMR: complete metabolic response.
CMRr: complete metabolic response with residual mass.
PMR: partial metabolic response.
NMR/PMD: no metabolic response/progressive metabolic disease.

I.4. Criterios de respuesta Lugano 2014

Revised Criteria for Response Assessment		
<i>Response and Site</i>	<i>PET-CT–Based Response</i>	<i>CT-Based Response (Actualment en els assaigs clínics)</i>
<i>Complete Lymph nodes and extralymphatic sites</i>	<i>Complete metabolic response Score 1, 2, or 3 with or without a residual mass on 5PS† It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake</i>	<i>Complete radiologic response (all of the following) Target nodes/nodal masses must regress to <1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease</i>
<i>Nonmeasured lesion</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Absent</i>
<i>Organ enlargement</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Regress to normal</i>
<i>New lesions</i>	<i>None</i>	<i>None</i>
<i>Bone marrow</i>	<i>No evidence of FDG-avid disease in marrow</i>	<i>Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative</i>
<i>Partial</i>	<i>Partial metabolic response</i>	<i>Partial remission (all of the following)</i>
<i>Lymph nodes and extralymphatic sites</i>	<i>Score 4 or 5† with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size. At interim, these findings suggest responding disease At end of treatment, these findings indicate residual disease</i>	<i>>50% decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm 5 mm as the default value When no longer visible, 0 0 mm For a node 5 mm 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation</i>
<i>Nonmeasured lesions</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Absent/normal, regressed, but no increase</i>
<i>Organ enlargement</i>	<i>Not applicable</i>	<i>Spleen must have regressed by 50% in length beyond normal</i>
<i>New lesions</i>	<i>None</i>	<i>None</i>
<i>Bone marrow</i>	<i>Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake)</i>	<i>Not applicable</i>

Revised Criteria for Response Assessment		
<i>Response and Site</i>	<i>PET-CT–Based Response</i>	<i>CT-Based Response (Actualment en els assaigs clínics)</i>
	<i>compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan.</i>	
<i>No response or stable disease Target nodes/nodal masses, extranodal lesions</i>	<i>No metabolic response Score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment</i>	<i>Stable disease <50% decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met</i>
<i>Nonmeasured lesions</i>	<i>Not applicable</i>	<i>No increase consistent with progression</i>
<i>Organ enlargement</i>	<i>Not applicable</i>	<i>No increase consistent with progression</i>
<i>New lesions</i>	<i>None</i>	<i>None</i>
<i>Bone marrow</i>	<i>No change from baseline</i>	<i>Not applicable</i>
<i>Progressive disease Individual target nodes/nodal masses Extranodal lesions</i>	<i>Progressive metabolic disease Score 4 or 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment</i>	<i>Progressive disease requires at least 1 of the following PPD progression: An individual node/lesion must be abnormal with: LDi >1.5 cm and Increase by >50% from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions <2 cm 1.0 cm for lesions >2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by >50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to >16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly</i>
<i>Nonmeasured lesions</i>	<i>None</i>	<i>New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions</i>
<i>New lesions</i>	<i>New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain</i>	<i>Regrowth of previously resolved lesions A new node >1.5 cm in any axis A new extranodal site >1.0 cm in any axis; if <1.0 cm in any axis,</i>

Revised Criteria for Response Assessment		
<i>Response and Site</i>	<i>PET-CT–Based Response</i>	<i>CT-Based Response (Actualment en els assaigs clínics)</i>
	<i>regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered</i>	<i>its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma</i>
<i>Bone marrow</i>	<i>New or recurrent FDG-avid foci</i>	<i>New or recurrent involvement</i>
<p>Abbreviations: 5PS, 5-point scale; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; IHC, immunohistochemistry; LDI, longest transverse diameter of a lesion; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PPD, cross product of the LDI and perpendicular diameter; SDI, shortest axis perpendicular to the LDI; SPD, sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions.</p> <p>*A score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment). Measured dominant lesions: Up to six of the largest dominant nodes, nodal masses, and extranodal lesions selected to be clearly measurable in two diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs (eg, liver, spleen, kidneys, lungs), GI involvement, cutaneous lesions, or those noted on palpation. Nonmeasured lesions: Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant or measurable or that do not meet the requirements for measurability but are still considered abnormal, as well as truly assessable disease, which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses, and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites (eg, GI tract, liver, bone marrow), FDG uptake may be greater than in the mediastinum with complete metabolic response, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake (eg, with marrow activation as a result of chemotherapy or myeloid growth factors).</p> <p>†PET 5PS: 1, no uptake above background; 2, uptake mediastinum; 3, uptake mediastinum but liver; 4, uptake moderately liver; 5, uptake markedly higher than liver and/or new lesions; X, new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma.</p>		

ANEXO 1. Esquemas de tratamiento

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
R-CHOP	Rituximab: 375 mg/m ² ; ciclofosfamida: 750 mg/m ² ; doxorubicina: 50 mg/m ² ; vincristina: 1,4 mg/m ² ; metilprednisolona: 80 mg (día 1); prednisona: 100 mg (días 1-4).	C/21 DÍAS
R-GDP	Rituximab: 375 mg/m ² , día 1; gemcitabina: 1.000 mg/m ² EV, día 1; cisplatino: 75 mg/m ² EV, día 1; dexametasona: 40 mg OR, días 1-4.	C/21 DÍAS
DA-REPOCH	Rituximab: 375 mg/m ² , día 1 IV; Doxorubicina: X mg/ m ² ; vincristina: 0,4 mg/m ² ; etopósido: Y mg/m ² /día en infusión continua durante 4 días. Ciclofosfamida: Z mg/m ² día 5. G-CSF: a partir del día 6 durante 5 días.	C/21 DÍAS x 6-8 ciclos
R-GEMOX	Rituximab: 375 mg/m ² ; gemcitabina 1.000 mg/m ² ; oxaliplatino: 100 mg/m ² , día 1.	C/15 DÍAS
R-ESHAP	Rituximab: 375 mg/m ² EV, día 1; etopósido: 40 mg/m ² EV, días 1-4; cisplatino: 25 mg/m ² EV, días 1-4; ARA-C: 2.000 mg/m ² , día 5; metilprednisolona 250-500, días 4, 5.	C/28 DÍAS
R-BENDA	Rituximab: 375 mg/m ² /día EV día 1; benda 90 mg/m ² /día EV, días 1-2.	C/28 DÍAS
R-ICE	Rituximab 375 mg/m ² , día 1; CBDCA: 5AUC, día 2; etopósido: 100 mg/m ² , días 1-3; y fosfamida: 5.000 mg/m ² durante 24 horas, día 2; dexametasona: 40 mg/día EV, días 1-4.	C/21 DÍAS
MTX dosis altas	MTX 3.000 mg/m ² (ver anexo 2)	
<i>Tratamiento intratecal</i>		
TIT	MTX12 mg + ara-C30 mg + hidrocortisona 20 mg	
MTX IT	MTX12 mg	

ANEXO 2. Recomendaciones para la profilaxis con dosis altas de metotrexato (MTX) intravenoso (IV)

PACIENTES CANDIDATOS:

- Edad < 75 años
- Criterios de alto riesgo de recaída en el SNC:
 - LDH elevada y 1 > localización extraganglionar.
 - Infiltración extraganglionar de testículo o mama.
- Metotrexato: dosis de 3 g/m²/IV en perfusión de 4 horas administrado aproximadamente el día 14 de los ciclos pares con R-CHOP (ciclos 2, 4 y 6) en régimen de ingreso hospitalario (en caso de inmunoterapia con R-EPOCH se recomienda una dosis después del ciclo 3, administrada el día 14 del ciclo, y dos dosis adicionales después del ciclo 6, después de la recuperación hematoperiférica), renal, suprarrenal o epidural.
- CNS-IPI de alto riesgo (4-6 factores de riesgo).
- MYC asociado a BCL2 y/o BCL6 reordenados (recomendación grado 2C).
- Función renal adecuada (aclaramiento de creatinina) > 60 ml/min.
- Función hepática correcta (AST/ALT o bilirrubina total < 2 veces el límite superior de normalidad).
- Ausencia de derrame pleural, ascites o signos de sobrecarga hídrica (edemas EEII...).

Metotrexato: dosis de 3 g/m²/IV en perfusión de 4 horas administrado aproximadamente el día 14 de los ciclos pares con R-CHOP (ciclos 2, 4 y 6) en régimen de ingreso hospitalario (en caso de inmunoterapia con R-EPOCH se recomienda una dosis después del ciclo 3, administrada el día 14 del ciclo, y dos dosis adicionales después del ciclo 6, después de la recuperación hematoperiférica).

- Modificación de dosis según función renal:

Aclaramiento creatinina (ml/min)	Dosis MTX
≥ 100	100%
85-100	85%
60-85	60%
< 60	No administrar

- En los ciclos en los que se administre MTX IV debe apoyarse con filgrastim 5 mcg/kg/24 h, empezando después del ciclo de R-CHOP.
- Otras medidas complementarias para la profilaxis con MTX IV:
 - o Pretratamiento: hemograma, bioquímica y control del pH urinario (el tratamiento con MTX no debe iniciarse si el pH urinario < 7).
 - o Hidratación (tiene que empezar 12 horas antes del inicio de la administración de MTX):
 - Suero glucosalino: 500 cc cada 4 horas (3 litros/día) + 10 mEq CLK
 - Bicarbonato sódico: 1/6 M 500 cc cada 6 horas (2 litros/día)
 - Bicarbonato sódico: 1 M (10 mEq) EV cada 6 horas si pH urinario < 7
 - Furosemida: 20 mg EV a las 6 y 12 horas del inicio del MTX.
 - o Durante el tratamiento con MTX: control del pH urinario cada 6 horas, bioquímica diaria (creatinina, electrolitos), control estricto de diuresis y balance hídrico cada 12 horas.
 - o Rescates con ácido folínico:
 - 24 horas después del inicio de la infusión de MTX (o 20 horas después de finalizarla): 15 mg/m²/EV cada 6 horas.
 - o Niveles de metotrexato a partir de las 24 horas del inicio de la infusión de MTX (o 20 horas después de finalizarla). Hay que seguir practicando controles diarios de niveles de MTX hasta que sean < 0,2 micromol/L.
 - o Medicación complementaria: profilaxis antiemética según cada centro.
 - o Hay que evitar la medicación concomitante que pueda interactuar con el MTX (tanto respecto al desplazamiento de proteínas como a la eliminación hepática o renal): cotrimoxazol, AINE, inhibidores de la bomba de protones (pantoprazol, omeprazol...).

PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS

A partir de la fecha inicial de aplicación de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del linfoma B difuso de célula grande se establecen los indicadores de calidad citados a continuación. Sería deseable que la evaluación y el seguimiento de los indicadores fueran realizados por los mismos miembros responsables de la elaboración de la presente ICO-IPraxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de resultado. Valoración de los resultados clínicos en los pacientes diagnosticados de LBDCG y tratados según las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis a partir de estos parámetros:

- Número y porcentaje de pacientes tratados según las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis. Esta evaluación debería ser realizada por un comité de evaluación externo, independiente de los miembros responsables del tratamiento y del seguimiento de dichos pacientes, y también independiente de los miembros implicados en la elaboración y aprobación de esta guía.
- Tasa de remisiones completas, parciales y respuesta global.
- Porcentaje de pacientes con enfermedad refractaria.
- Supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Por último, se considera que habrá que realizar una revisión y actualización de las recomendaciones de la presente ICO-ICSPraxis con una periodicidad de tres años, o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria, por parte de los responsables de su elaboración. En la revisión y actualización se tendrán que aplicar los mismos criterios utilizados al crearla.

PROFESIONALES A LOS QUE VA DIRIGIDA LA GUÍA

Profesionales de la Red ICO-ICS, hematólogos clínicos, oncólogos radioterápicos y farmacéuticos, tanto de los cuatro centros de referencia como de la Red Comarcal.

FECHA DE EDICIÓN O DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

Primera edición: abril 2009.

Segunda edición: noviembre 2012.

Tercera edición: marzo 2019.

PREVISIÓN SOBRE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de elaborarla, cada dos años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A., *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390
2. Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Consultat a : http://cancer.gencat.cat/web/.content/mery/documents/Pla-contra-el-cancer-a-Catalunya_vs-14-abril-2015.pdf
3. <http://cancer.gencat.cat/web/ca/professionals/estadistiques/2017-LNH.pdf>
4. Milena Sant, Claudia Allemani, Carmen Tereanu, *et al.* Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. *Blood*, 2010, Vol 116, Num 19. 3724:3734.
5. H. Tilly, M. Gomes da Silva, U. Vitolo, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015
6. European Cancer Observatory. Country: Spain. Most frequent cancers by sex: men [pàgina a Internet]. Lyon (France): ECO; 2012 [consultat febrer 2018]. Disponible a: <http://eu-cancer.iarc.fr>
7. Reyes F, Lepage E, Ganem G, *et al.* ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352:1197-1205.
8. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, *et al.* Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high grade non hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21-6.
9. Miller TP, Leblanc M, Spier CM, *et al.* CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage sggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 2001; 98:742a (abstr).
10. Horning SJ, Weller E, Kim K, *et al.* Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-hodgkin's lymphoma: eastern cooperative oncology group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; 22:3032-3038.
11. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, *et al.* LYSA Group. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):174-181. doi: 10.1182/blood-2017-07-793984. Epub 2017 Oct 23.
12. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, *et al.* CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25:787-792.
13. 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.
14. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005 Jun 23;18:4117-26.

15. Habermann TM, Weller E, Morrison V, *et al.* Rituximab- CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:3121-3127.
16. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the Mabthera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379-91.
17. Miller TP, Unger JM, Spier C, *et al.* Effect of adding rituximab to three cycles of CHOP plus involved field radiotherapy for limited-stage aggressive diffuse B-cell lymphoma (SWOG-0014). *Blood* 2004; 104:48a (abstract 158).
18. Persky DO, Unger JM, Spier CM, *et al.* Phase II study of Rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-Cell lymphoma: Southwest oncology group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26(14):1-6.
19. Wirth A. The rationale and role of radiation therapy in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era. *Leukemia & Lymphoma* 2007;48(11):2121-36.
20. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P, *et al.* Limited stage diffuse large B-cell lymphoma patients with a negative PET scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviated chemoimmunotherapy alone [abstract]. *Blood*. 2007;110:242a. Resultats actualitzats presentats al 11th International Conference on Malignant Lymphomas, Lugano, Juny 2011 (Abs nº28,).
21. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, *et al.* LYSA Group. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):174-181. doi: 10.1182/blood-2017-07-793984.
22. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, *et al.* Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and Neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol* 1999;10:1023-3.
23. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, *et al.* Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1:Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8:727-37.
24. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, *et al.* Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type cure of Helicobacter pylori infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-4.
25. Shchepotin IB, Evans SR, Shabahang M, *et al.* Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: three radical modalities of treatment in 75 patients. *Ann Surg Oncol* 1996;3:277-84.
26. Bozetti F, Audisio RA; Giardini R, *et al.* Role of surgery in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma: an old problem revisited. *Br J Surg* 1993; 80:1101-6.
27. NCCN. Non Hodgkin's Lymphoma Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, Inc. <http://www.nccn.org> (consultada juny 2017).
28. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, *et al.* Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-6.

29. Yahalom J, Illige T, Specht L *et al.* Modern Radiation Therapy for extranodal lymphomas: Field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 11-31
30. Aleman B, Has R, Van der Masszen R. Role of Radiotherapy in the treatment of lymphomas of the gastrointestinal tract. *Best practice and Research clinical Gastroenterology* 2010; 24: 27-34
31. Baar J, Burkes RL, Bell R, *et al.* Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. A clinicopathologic study. *Cancer* 1994; 15849:1194-9.
32. Barbieri E, Cammelli S, Nauro F, *et al.* Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 760-4.
33. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M *et al.* Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 00: 1-12
34. Tao R, Allen P, Rodriguez A *et al.* Benefit of consolidative radiation therapy for primary bone diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 122-129
35. Cai L, Stauder M, Zhang Y *et al.* Early-stage primary bone lymphoma: A retrospective, multicenter rare cancer network (RCN) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 284-291.
36. Charlotte L Brouwer, Esther M Wiesendanger, Peter C Van der Hulst, Scrotal irradiation in primary testicular lymphoma: Review of the literature and in Silico Planning Comparative Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 298-308.
37. Delgado P, Abad J, Bono A *et al.* Primary testicular lymphoma. Report of two cases and bibliographic review. *Arch Esp Urol* 2008;61:527-31.
38. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:183-9.
39. Park BB, Kim JG, Sohn SK *et al.* Consideration of aggressive therapeutic strategies for primary testicular lymphoma. *Am J Hematol* 2007;82:840-5.
40. Zouhair A, Weber D, Belkacémi Y, *et al.* Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:652-6.
41. Darby S, Hancock BW. Localised non-Hodgkin lymphoma of the testis: the Sheffield Lymphoma Group experience. *Int J Oncol* 2005; 26:1093-9.
42. Shah GD, Yahakin H, Correa DD, *et al.* Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4730-4735
43. Christopher J Schultz and Joseph Bovi. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 666-678
44. Bessell EM, Hoang-Xuan, Ferreri AJ, *et al.* Primary central nervous system lymphoma: biological aspects and controversies in management. *Eur J Cancer* 2007; 43:1141-52.
45. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, *et al.* Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model. *J Clin Oncol* 2006; 24:5711-5.
46. Bessell EM, Lopez Guillermo A, Villa S, *et al.* Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: An analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002; 20:231-6.

47. Shenkier T, Voss N, Chhanabhai M, *et al.* The Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma in 122 Immunocompetent Patients. A Population-Based Study of Successively Treated Cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Cancer* 2005; 103:1008-17.
48. Graus F, Canales MA, Villà S, *et al.* Guía Clínica Asistencial para el tratamiento del linfoma cerebral primario en pacientes sin inmunodeficiencia. GELTAMO-Grupo de Linfomas Agresivos. Dic 2008.
49. Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F, *et al.* High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008; 93: 147-148.
50. Hoang-Xuan K, Taillander L, Chinot O, *et al.* Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:2726-31.
51. Panageas KS, Elkin EB, Ben-Porat L *et al.* Patterns of treatment in older adults with primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2007;110:1338-44.
52. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, *et al.* Human Immunodeficiency Virus-Related Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancer* 2004;100:2627-36.
53. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, *et al.* German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-16.
54. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, *et al.* MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-22.
55. Delarue R, Tilly H, Mounier N, *et al.* Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:525-33.
56. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, *et al.* Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381:1817-26.
57. Récher C, Coiffi B, Haioun C, *et al.* for the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet*; London 378.9806 (Nov 26-Dec 2, 2011): 1858-67.
58. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, *et al.* Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol* 2014;32:3996-4003.

59. Purroy N, Bergua J, Gallur L, *et al.* Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *British J Haematol* 2015;169:188–198.
60. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, *et al.* German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL). Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012;13:1250-9.
61. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, *et al.* Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369:1681-90.
62. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, *et al.* Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators. 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;12:460-8.
63. Shen, Qiu-Dan *et al.* Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*, Volume 5, Issue 6, e261 - e269
64. Fields PA, Townsend W, Webb A, *et al.* De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol* 2014;32(4):282-7.
65. Luminari S, Montanini A, Caballero D, . Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Ann Oncol* 2010;21:1492-9.
66. Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, Fisch MJ, Hagemester FB, Fanale M, Romaguera J, Pro B, Fowler N, Younes A, Astrow AB, Huang X, Kwak LW, Samaniego F, McLaughlin P, Neelapu SS, Wang M, Fayad LE, Durand JB, Rodriguez MA. Pegylated liposomal doxorubicin replacing conventional doxorubicin in standard R-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: an open label, single arm, phase II trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:152-8.
67. Rashidi A, Oak E, Carson KR, Wagner-Johnston ND, Kreisel F, Bartlett NL. Outcomes with R-CEOP for R-CHOP-ineligible patients with diffuse large B-cell lymphoma are highly dependent on cell of origin defined by Hans criteria. *Leuk Lymphoma.* 2016 May;57(5):1191-3.
68. 20. John P. Leonard, Kathryn Kolibaba, James A. Reeves, Anil Tulpule, Ian W. Flinn, Tatjana Kolevska, Robert Robles, Christopher Flowers, Robert Collins, Nicholas J. DiBella, Steven W. Papish, Parameswaran Venugopal, Andrew Horodner, Amir Tabatabai, Julio Hajdenberg, George Mulligan, Rachel Neuwirth, Kaveri Suryanarayan, Dixie-Lee Esseltine, Sven de Vos. Randomized Phase 2 Open-Label Study of R-CHOP ± Bortezomib in Patients (Pts) with Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like (Non-GCB) Subtype Diffuse Large Cell Lymphoma (DLBCL): Results from the Pyramid Trial (NCT00931918). 57th ASH Annual Meeting, Orlando. *Blood* 2015 126:811
69. Avilés A, Fernandez R, Perez F, *et al.* Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large B cell lymphoma improves outcome. *Leuk and Lymph* 2004; 45(7):1385-9

70. Rube C, Nguyen TP, Klöss M, *et al.* Consolidation radiotherapy to bulky disease in aggressive NHL. First results of the NHL B-94 trial of the DSHNHL. *Ann Hematol* 2001; 80(suppl 3):B84-5
71. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL, *et al.* Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(4):1107-10.
72. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M, *et al.* Consolidation Radiotherapy to Bulky or Semibulky Lesions in the Management of Stage III-IV Diffuse Large B Cell Lymphomas. *Oncology* 2000; 58:219-26.
73. Avilés A, Neri N, Delgado S, *et al.* Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma: the role of radiotherapy. *Med Oncol.* 2005; 22(4):383-7.
74. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, *et al.* Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4170-6. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3441.
75. Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, *et al.* Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2011 Oct;52(10):1867-72. doi: 10.3109/10428194.2011.585526.
76. Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, *et al.* Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 1;84(3):762-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.067.
77. Hu C, Deng C, Zou W, Zhang G, Wang J. The Role of Consolidative Radiotherapy after a Complete Response to Chemotherapy in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era: Results from a Systematic Review with a Meta-Analysis. *Acta Haematol.* 2015;134(2):111-8
78. Dorth JA, Chino JP, Prosnitz LR, *et al.* The impact of radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma with positive post-chemotherapy FDG-PET or gallium-67 scans. *Ann Oncol.* 2011 Feb;22(2):405-10. doi: 10.1093/annonc/mdq389
79. Halasz LM, Jacene HA, Catalano PJ, *et al.* Combined modality treatment for PET-positive non-Hodgkin lymphoma: favorable outcomes of combined modality treatment for patients with non-Hodgkin lymphoma and positive interim or postchemotherapy FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Aug 1;83(5):e647-54. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.060
80. Sehn LH, Klasa R, Shenkier T, *et al.* Long-term experience with PET-guided consolidation radiation therapy (XRT) in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-CHOP. *Hematol Oncol* 2013;31:96–150
81. Held G, Murawski N, Ziepert M, *et al.* Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-8
82. Boyle J, Beaven AW *et al.* Improving outcomes in advanced DLBCL: systemic approaches and radiotherapy. *Oncology* 2014; 28(12):1074-81)
83. Illidge T, Specht L, Yahalom J, *et al.* International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 May 1;89(1):49-58. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.006.

84. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, *et al*: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v116–v125.
85. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, *et al*: Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014[cited 2014 Aug 12];32.
86. Armitage JO, Dc W: How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110:29–36.
87. Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriando A, *et al*: High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: Results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish cooperative group. *Ann Oncol* 2003;14:140–151.
88. Martin A, Conde E, Arnán M, *et al*. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica*. 2008;93:1829-36.
89. Hagberg H, Gisselbrecht C; CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 4:iv31-2.
90. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, *et al*. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.
91. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, *et al*: The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol* 2011;29:4079–87.
92. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, *et al*: Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490–3496.
93. Sorigue M, Sancho JM, Pineda A, Garcia O, Lopez D, Moreno M, Tapia G, Batlle M Ferrá C, Vives S, Ibarra G, Evarist F, Ribera JM. Incidence and prognostic significance of nephrotoxicity in patients receiving eshap as salvage therapy for lymphoma. *Leukemia Research* 2017;<http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2017.05.001>.
94. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, *et al*. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008;111(2):537-43.
95. Kennedy GA, Tey SK, Cobcroft R, *et al*. Incidence and nature of CD20-negative relapses following rituximab therapy in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective review. *Br J Haematol*. 2002;119:412-416.
96. Emmanouilides C, Lill M, Telatar M, *et al*. Mitoxantrone/Ifosfamide/Etoposide salvage regimen with rituximab for in vivo purging in patients with relapsed lymphoma. *Clinical Lymphoma* 2002;3:111-116.

97. Hicks L, Buckstein R, Piliotis E, *et al.* Rituximab + ESHAP as salvage chemotherapy for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A phase II trial. *Blood* 2004;104:392b (abstract 5230).
98. Harting R, Venugopal P, Gregory SA, *et al.* Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP chemotherapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7:406-12.
99. Sieniawski M, Staak O, Glossmann JP, *et al.* Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2007;86:107-15.
100. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, *et al.* Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Ann Oncol* 2006;17 (suppl 4):iv18-iv24.
101. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, *et al.* Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol.* 2007;18:1363-8.
102. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, *et al.* Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103(10):3684-8.
103. Tarella C, Zanni M, Magni M, Benedetti F, Patti C, Barbui T, *et al.* Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei linfomi survey. *J Clin Oncol* 2008;26:3166-3175
104. Lignon J, Sibon D, Madelaine I, Brice P, Franchi P, Briere J, *et al.* Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.
105. Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, Chitarrelli I, Chiappella A, Vitolo U, *et al.* Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) ± rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579.
106. Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, *et al.* Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1074-1080
107. van Imhoff GW Van, Mcmillan A, Matasar MJ, *et al.* Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma : The Orchard Study. *J Clin Oncol* 2016; 35:544-551.
108. Feldman T, Mato AR, Chow KF, *et al.* Addition of lenalidomide to rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide (RICER) in first-relapse/primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2014;166:77–83.
109. Martin A, Redondo AM, Dlouhy I, *et al.* Lenalidomide in combination with R-ESHAP in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A phase 1b study from GELTAMO group. *Br J Haematol* 2016;173:245–252.

110. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-1545.
111. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, *et al.* Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:53-59
112. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, *et al.* Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood*. 2007; 109:486–491
113. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *BoneMarrow Transplant* 2016;[Epub ahead of print].
114. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, *et al.* GEMOX-R régimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Hematol* 2008;80:127-132.
115. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, *et al.* Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-celllymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907–16.
116. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, *et al.* Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II lymphomastudy Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726–1731.
117. Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, *et al.* Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol* 2012; 91:1013–22.
118. Horn J, Kleber M, Hieke S, *et al.* Treatment option of bendamustine in combination with rituximab in elderly and frail patients with aggressive B-non-Hodgkin lymphoma : rational , efficacy , and tolerance. *Ann Hematol* 2012; 91:1579-1586.
119. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, *et al.* Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2103–2109.
120. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara I a., *et al.* Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:403–409.
121. Borchmann P, Herbrecht R, Wilhelm M, *et al.* Phase I/II study of pixantrone in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:620–8.
122. Ghio F, Cervetti G, Cecconi N, Pelosini M, Galimberti S, Morganti R, Ferrari P, Nicolini A, Petrini M. Prognostic factors and efficacy of GDP-R therapy in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphomas not eligible for high-dose therapy. *J Cancer Metastasis Treat* 2016;2:59-63.
123. Hou Y, Wang HQ, Ba Y. Rituximab, gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone in patients with refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma. *Med Oncol* 2012;29:2409-16.
124. Landells LJ, Prescott C, Hay N, *et al.* NICE guidance on pixantrone monotherapy for multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Oncol* 2014;15:381–382.

125. Zinzani PL, Corradini P, Martelli M, *et al*: Critical concepts, practice recommendations, and research perspectives of pixantrone therapy in non-Hodgkin lymphoma: a SIE, SIES, and GITMO consensus paper. *Eur J Haematol* 2016 [Epub ahead of print].
126. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, *et al*: Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial *Lancet Oncol* 2012;13:696–706.
127. Muszbek N, Kadambi A, Lanitis T, *et al*: The Cost-effectiveness of Pixantrone for Third/Fourth-line Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Ther* 2016; 38:503–515.
128. Eyre TA, Linton KM, Rohman P, *et al*: Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;173:896–904.
129. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, *et al*: An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:1622–1627.
130. Vose JM, Habermann TM, Czuczman MS, *et al*: Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162:639–47.
131. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, *et al*: Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer* 2011;117:5058–5066.
132. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, *et al*: Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902–9.
133. Fang C, Zhu D, Dong H, *et al*: Lenalidomide alone or in combination with chemotherapy treatment for subtypes of diffuse large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:10705–10713.
134. Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i17-20.
135. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, *et al*. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i5-10.
136. Bieker R, Kessler T, Berdel WE, *et al*. Rituximab in combination with platinum-containing chemotherapy in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Rep* 2003;10:1915-1917.
137. Shrestha S, Johnson C, Jain S, *et al*. ESHAP+/- Rituximab as Salvage Therapy for Relapsed Lymphoma Prior to Stem Cell Transplant: Single Institution Experience. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104: 4601.
138. Mey U, Orlopp K, Flieger D, *et al*. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Investigation* 2006; 24:593-600.

139. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, *et al.* Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:3264-3269.
140. Blay J, Gomez F, Sebban C, *et al.* The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998; 92:3562-3568
141. Smith SD, Bolwell BJ, Rybicki LA, Kang T, Dean R, Advani A, *et al.* Comparison of outcomes after auto-SCT for patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma according to previous therapy with rituximab. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:262-266.
142. Derenzini E, Musuraca G, Fanti S, *et al.* Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 113:2496–2503, 2008
143. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, *et al.* Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 125:2579–2582, 2015
144. Terasawa T, Dahabreh IJ, Nihashi T: Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and metaanalysis. *Oncologist* 15:750–759, 2010
145. Zinzani PL, Broccoli A, Stefoni V, *et al.* Immunophenotype and intermediate-high international prognostic index score are prognostic factors for therapy in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Cancer* 2010
146. Cortelazzo S, Rambaldi A, Rossi A, *et al.* Intensification of salvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001;114:333-341.
147. Olivieri A, Brunori M, Capelli D, *et al.* Salvage therapy with an outpatient DHAP schedule followed by PSpC transplantation in 79 lymphoma patients: an intention to mobilize and transplant analysis. *Eur J Haematol* 2004;72:10-17.
148. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, *et al.* Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> or =60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica* 2008;93:1837-1842.
149. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE, *et al.* High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood* 2000; 96; 2399-2404.
150. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, *et al.* Multicenter study of intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Nov;40(10):919-24.
151. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, *et al.* International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury. *J Clin Oncol*. 1999 Jan;17(1):423-9.
152. Visani G, Malerba L, Stefan P. A Novel High Dose Chemotherapy Strategy with Bendamustine In Adjunct to Etoposide, Cytarabine and Melphalan (BeEAM) Followed by Autologous Stem Cell

- Rescue Is Safe and Highly Effective for the Treatment of Resistant/Relapsed Lymphoma Patients: a Phase I-II Study on 44 Patients. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. Dec 2011.
153. Vose JM, Carter S, Burns LJ, *et al*. Phase III Randomized Study of Rituximab/Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan (BEAM) Compared With Iodine-131 Tositumomab/BEAM With Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results From the BMT C. *J Clin Oncol*. 2013; 31:1662-1668
 154. Gisselbrecht C: Is there any role for transplantation in the rituximab era for diffuse large B-cell lymphoma?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2012:410–6
 155. Vose J, Rizzo DJ, Tao-Wu J, *et al*. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in first relapse or second remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10:116-27.
 156. Mills W, Chopra R, McMillan A, *et al*. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 588-95.
 157. Martin A, Caballero MD, Perez-Simon JA, *et al*: Results of autologous transplantation in lymphoma are not improved by increasing the dose of etoposide in the BEAM regimen: a single-centre sequential-cohort study. *Bone Marrow Transpl*. 2004; 34:675–682
 158. Petersen FB, Appelbaum FR, Hill R, *et al*. Autologous marrow transplantation for malignant lymphoma: a report of 101 cases from Seattle. *J Clin Oncol* 1990; 8: 638-647.
 159. Crilley P, Lazarus H, Topolsky D, *et al*. Comparison of preparative transplantation regimens using carmustine/etoposide/cisplatin or busulfan/etoposide/cyclophosphamide in lymphoid malignancies. *Semin Oncol* 1993; 20:50-4.
 160. Vose JM, *et al*. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1846-1851.
 161. Rapoport AP, Rowe JM, Kouides PA, *et al*. One hundred autotransplants for relapsed or refractory Hodgkin's disease and lymphoma: value of pretransplant disease status for predicting outcome. *J Clin Oncol* 1993;11:2351-2361.
 162. Stockerl-Goldstein KE, Horning SJ, Negrin RS, *et al*. Influence of preparatory regimen and source of hematopoietic cells on outcome of autotransplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996; 2:76-85.
 163. Mounier N, Gisselbrecht C. Conditioning regimens before transplantation in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9 Suppl 1:S15-21.
 164. Salar A, Sierra J, Gandarillas M, *et al*. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:405-12.
 165. Vose J, Zhang M-J, Rowlings P, *et al*. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry. *J Clin Oncol* 2001; 19: 406-413.
 166. Josting A, Sieniawski M, Glossmann JP, *et al*. High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2005; 16(8):1359-1365.

167. Ferrara F, Viola A, Copia C, *et al.* Therapeutic results in patients with relapsed diffuse large B cell Non-Hodgkin's lymphoma achieving complete response only after autologous stem cell transplantation 2006;24(2):73-7.
168. Johnston LJ, Stockerl-Goldstein KE, Hu WW, *et al.* Toxicity of high-dose sequential chemotherapy and purged autologous hematopoietic cell transplantation precludes its use in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 555-62.
169. Oyan B, Koc Y, Ozdemir E, *et al.* High dose sequential chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory lymphoma. Leuk Lymphoma 2006; 47(8):1545-52.
170. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, *et al.* Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity?. Blood. 2012. 120:4256–4262
171. Escalón MP, Champlin RE, Saliba RM, *et al.* Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: A promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. J Clin Oncol. 2004; 22:2419–2423
172. Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T, *et al.* Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre experience. Br J Haematol. 2008; 143:395–403,
173. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, *et al.* T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2010; 28:3695–3700
174. van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, *et al.* Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol. 2011; 29:1342–8
175. Ulaner GA, Goldman DA, Sauter CS, *et al.* Prognostic Value of FDG PET/CT before Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Aggressive Lymphoma. Radiology 277:518–526, 2015
176. BHIVA Writing Group. Systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma (ARL). HIV Medicine 2014;15:1-92.
177. Straus DJ, Huang J, Testa MA *et al.* Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142–low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. J Clin Oncol 1998; 16: 3601–3606.
178. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, *et al.* Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. Cancer 1991; 68: 2466–2472.
179. Navarro JT, Ribera JM. Nuevos índices pronósticos para los linfomas asociados a la infección por VIH. AIDS Cyber J 2015;18:67-71.
180. Diamond C, Taylor TH, Im T, *et al.* Presentation and outcomes of systemic non-Hodgkin's lymphoma: a comparison between patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) treated with highly active antiretroviral therapy and patients without AIDS. Leuk Lymphoma 2006; 47: 1822–1829

181. Navarro JT, Lloveras N, Ribera JM, et al. The prognosis of HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is similar to that of HIV-negative patients receiving chemotherapy. *Haematologica* 2005; 90: 704–706
182. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. International Prognostic Index is the best prognostic factor for survival in Patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematologica* 1998; 83: 508-513.
183. Rossi G, Donisi A, Casari S, et al. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1999; 86: 2391-2397. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8477-8482.
184. Lim ST, Karim R, Tulpule A, et al. Prognostic factors in HIV-related diffuse large- cell lymphoma: before versus after highly active anti- retroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005; 28: 2373-2380.
185. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the rituximab era. *Haematologica* 2014; 99: 1731-1737.
186. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4123–4128.
187. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *B J Haematol* 2008; 140: 411–419.
188. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV- associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005; 106: 1538–1543.
189. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 115: 3008–3016.
190. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2011; 118: 3977–3983.
191. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose- dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 115: 3017–3024.
192. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *B J Haematol* 2001; 112: 909–915.
193. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival—results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006; 106: 1560–1568.
194. Sarker D, Thirlwell C, Nelson M, et al. Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2003; 17: 861-865.

195. Navarro JT, Vall-Llovera F, Mate JL, et al. Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. *Haematologica* 2008;93:149-50.
196. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, en representación del grupo de estudio de la afección del sistema nervioso central en linfomas asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la infiltración del sistema nervioso central por linfoma no hodgkiniano en pacientes infectados por VIH. *Med Clin (Barc)* 2010;135:417-422.
197. Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2005; 33: 487–494.
198. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV- associated lymphomas. *Blood* 2005; 105: 874–878.
199. Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, et al. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica* 2004; 89: 1100–1108.
200. Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4423–4427.
201. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y. Et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the (BMT CTN) 0803/(AMC) 071 Trial. *Blood* Jan 2016, blood-2015-08-664706; DOI: 10.1182/blood-2015-08-664706
202. Diez-Martin JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 6011–6014.
203. Balsalobre P, Diez-Martin JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2192–2198.
204. Swerdlow SH, Weber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post transplant lymphoproliferative disorders. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL: *WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: IARC Press;2008:343-49.
205. R. Reshef, S. Vardhanabhuti, M. R. Luskin, D. F. Heitjan, D. Hadjiliadis, S. Goral, K. L. Krok, L. R. Goldberg, D. L. Porter, E. A. Stadtmauer and D. E. Tsai. Reduction of Immunosuppression as Initial Therapy for Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant* 2011;11:336-47.
206. S Choquet, R Trappe, V Leblond, U Jäger, F Davi, S Oertel. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007;92: 273-4
207. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bailen A, Ribera JM, López A, Briones J, Muñoz A, Encuentra M, de Sevilla AF; GEL/TAMO (Grupo Español de Linfomas); GELCAB (Grupo para el Estudio de los Linfomas Catalano-Balear); GOTEL (Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas). Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007;92:1489-94.

208. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, Neuhaus R, Lehmkuhl H, Horst HA, Salles G, Morschhauser F, Jaccard A, Lamy T, Leithäuser M, Zimmermann H, Anagnostopoulos I, Raphael M, Riess H, Choquet S; German PTLD Study Group; European PTLD Network. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:196-206
209. Icheva V, Kayser S, Wolff D, Tuve S, Kyzirakos C, Bethge W, Greil J, Albert MH, Schwinger W, Nathrath M, Schumm M, Stevanovic S, Handgretinger R, Lang P, Feuchtinger T. Adoptive transfer of epstein-barr virus (EBV) nuclear antigen 1-specific t cells as treatment for EBV reactivation and lymphoproliferative disorders after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:39-48,
210. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, Burns D, McAulay K, Turner M, Bellamy C, Amlot PL, Kelly D, MacGilchrist A, Gandhi MK, Swerdlow AJ, Crawford DH. Allogeneic cytotoxic T cell therapy for EBV-positive post-transplant lymphoproliferative disease: results of a phase II multicentre clinical trial. *Blood* 2007;110:1123-31.
211. Choquet S, Varnous S, Deback C, Golmard JL, Leblond V. Adapted treatment of Epstein-Barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(4):857-66.
212. H. Omar, H. Hägglund, Å. Gustafsson-Jernberg, K. LeBlanc, J. Mattsson, M. Remberger, O. Ringdén, E. Sparrelid, M. Sundin, J. Winiarski, Z. Yun and P. Ljungman. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein–Barr virus polymerase chain reaction. *Transpl Infect Dis* 2009;11:393-99
213. Peñalver FJ, Sancho JM, de la Fuente A, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica* 2017;102:235-245.
214. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood.* 2009;113(17):3896–3902.
215. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: The impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol.* 2009;21(5):1046–1052.
216. Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: Prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol.* 2009;89(5):577–583.
217. Mitrovic Z, Bast M, Bierman PJ, et al. The addition of rituximab reduces the incidence of secondary central nervous system involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;157(3):401–403.
218. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B, et al. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1267–1273.

219. Wilson WH, Bromberg JEC, Stetler-Stevenson M, et al. Detection and outcome of occult leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Haematologica*. 2014;99(7):1228–1235.
220. Zhang J, Chen B, Xu X. Impact of rituximab on incidence of and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(3):509–514.
221. van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood*. 1998;91(4):1178–1184.
222. Haioun C, Besson C, Lepage E, et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: A GELA study on 974 patients. *Ann Oncol*. 2000;11(6):685–690.
223. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: A risk model. *Ann Oncol*. 2002;13(7):1099–1107.
224. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*. 2007;18(1):149–157.
225. Feugier P, Virion JM, Tilly H, et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: Influence of rituximab. *Ann Oncol*. 2004;15:129–133.
226. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. *Cancer*. 2012;118:2944–2951.
227. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1–13.
228. Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R, et al. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2010;85:6–10.
229. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):20–27.
230. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, et al. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci*. 2012;103(2):245–251.
231. Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP, et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2014;165(3):358–363.
232. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: Outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica*. 2011;96(7):1002–1007.

233. Tai WM, Chung J, Tang PL, et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): Pre- and post-rituximab. *Ann Hematol.* 2011;90(7):809–818.
234. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. A new prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2013;31(S1):96–150.
235. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016;34. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520
236. MacKintosh FR, Colby T V, Podolsky WJ, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer.* 1982;49(3):586–95.
237. McMillan A, Ardeshna KM, Cwynarski K, Lyttelton M, Mckay P, Montoto S. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2013;163(2):168–181.
238. Murawski N, Held G, Ziepert M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood.* 2014;124(5):720–728.
239. Lee G, Go S, Kim S, et al. Clinical outcome and prognosis of patients with primary sinonasal tract diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-cyclophosphamide , doxorubicin , vincristine and prednisone chemotherapy : a study by the Consortium for Improving Survival of Lym. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):1020–1026.
240. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood.* 2016;127:2182–2188.
241. Ghose A, Kundu R, Latif T. Prophylactic CNS directed therapy in systemic diffuse large B cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;91(3):292–303.
242. Arkenau H-T, Chong G, Cunningham D, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2007;18(3):541–545.
243. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;102(13):4284–4289.
244. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2766–2772.
245. Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2002;95(3):576–580.
246. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 - the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):114–119.
247. Sancho JM, Morgades M, Alonso N, et al. Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain. *Med Clin (Barc).* 2008;131(12):441–446.

248. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(18):4283–4290.
249. Holte H, Leppä S, Björkholm M, et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: Results of a phase II Nordic lymphoma group study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1385–1392.
250. Adde M, Enblad GG, Hagberg H, Sundstrom C, Laurell A, Sundström C. Outcome for young high-risk aggressive B-cell lymphoma patients treated with CHOEP-14 and rituximab (R-CHOEP-14). *Med Oncol*. 2006;23(2):283–293.
251. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1072–1079.
252. Graber JJ, Omuro A. Primary central nervous system lymphoma: is there still a role for radiotherapy? *Curr Opin Neurol*. 2011;24(6):633–640.
253. Fischer L, Korfel A, Pfeiffer S, et al. CXCL13 and CXCL12 in central nervous system lymphoma patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):5968–5973.
254. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, LaMarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood*. 2013;122(14):2318–2330.
255. Fischer L, Korfel A, Kiewe P, Neumann M, Jahnke K, Thiel E. Systemic high-dose methotrexate plus ifosfamide is highly effective for central nervous system (CNS) involvement of lymphoma. *Ann Hematol*. 2009;88(2):133–139.
256. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512–1520.
257. Bokstein F, Lossos A, Lossos IS, Siegal T. Central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment based on high-dose methotrexate combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(3):587–593.
258. Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer*. 2004;101(1):139–145.
259. Korfel A, Elter T, Thiel E, et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica*. 2013;98(3):364–370.
260. Ferreri AJM, Donadoni G, Cabras MG, et al. High doses of antimetabolites followed by high-dose sequential chemoimmunotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with systemic B-cell lymphoma and secondary CNS involvement: Final results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3903–3910.
261. Bromberg JE, Doorduijn JK, Illerhaus G, et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation - An international primary central nervous system lymphoma study group project. *Haematologica*. 2013;98(5):808–813.

262. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3061–3068.
263. Tarella C, Zanni M, Magni M, et al. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi survey. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3166–3175.
264. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3110–3116.
265. Garcia-Marco JA, Panizo C, Garcia ES, et al. Efficacy and safety of Liposomal cytarabine in lymphoma Patients with central nervous system involvement from lymphoma. *Cancer.* 2009;115(9):1892–1898.
266. Gökbuget N, Hartog CM, Bassan R, et al. Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. *Haematologica.* 2011;96(2):238–244.
267. DepoCyte: Summary of product characteristics [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2016 Apr 1]. Available from: www.ema.europa.eu/ema/
268. Sanchez-Gonzalez B, Llorente A, Sancho JM, et al. A new modified prophylactic scheme against liposomal cytarabine-induced arachnoiditis in adult patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(4):892–893.
269. Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, Zeelen U, Germing U, Engert A. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica.* 2004;89(6):753–754.
270. Rubenstein JL, Li J, Chen L, et al. Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma. *Blood.* 2013;121(5):745–751.
271. Gaulard P, Harris NL, Pileri SA, et al. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. En: *Who Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th Edition. International Agency for research on Cancer, Lyon 2008
272. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2013;368:1408-1416.
273. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9:273-283.
274. Savage K, Monti S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:3871–9.
275. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198:851–62.

276. Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, et al. Novel prognostic model of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL): a multicenter cooperative retrospective study in Japan. *ASH Annual Meet Abstr.* 2013;122(21):638.
277. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B- cell lymphoma treated with CHOP- like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011;22:664–70.
278. Vassilakopoulos TP, Pangalis G, Katsigiannis A, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Oncologist.* 2012;17:239–49.
279. Savage KJ, Yenson PR, Shenkier T, et al. The outcome of primary mediastinal large B cell lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP treatment era. *ASH Annual Meet Abstr.* 2012;120(21):303.
280. Soumerai JD, Hellmann MD, Feng Y, et al. Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone is associated with a high rate of primary refractory disease. *Leuk Lymphoma.* 2014;55: 538–43.
281. Xu LM, Fang H, Wang WH, et al. Prognostic significance of rituximab and radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma receiving doxorubicin-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1684–90.
282. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica.* 2002;87:1258–64.
283. Hamlin PA, Portlock CS, Strauss DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol.* 2005;130:691–9.
284. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B- cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer.* 2004;90:372–6.
285. Massoud M, Koscielny S, Lapusan S, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphomas treated with dose-intensified CHOP alone or CHOP combined with radiotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1510–5.
286. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:381–5.
287. Zinzani PL, Broccoli A, Casadei B, et al. The role of rituximab and positron emission tomography in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: experience on 74 patients. *Hematol Oncol* 2014 Sep 25. doi: 10.1002/hon.2172
288. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH- rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;368:1408–16.
289. Fietz T, Knauf WU, Haenel M, et al. Treatment of primary mediastinal large B cell lymphoma with an alternating chemotherapy regimen based on high dose methotrexate. *Ann Hematol.* 2009;88:433–9.

290. Pohlen M, Gerth HU, Liersch R, et al. Efficacy and toxicity of a rituximab and methotrexate based regimen (GMALL B-ALL/NHL 2002 protocol) in Burkitt's and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2011;86(12):E61–4.
291. Dabrowska-Iwanicka A, Giza A, Jurczak W, et al. Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma – a multicenter retrospective analysis on behalf of the Polish Lymphoma Research Group. *Ann Oncol.* 2011;22(s4):195. abstr. 338.
292. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol.* 2006;17: 122–30.
293. Moskowitz C, Hamlin PA, Maragulia J, et al. Sequential Dose-Dense RCHOP Followed by ICE Consolidation (MSKCC protocol 01–142) without Radiotherapy for Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *ASH Annual Meet Abstr.* 2010;116(21):420.
294. Giri S, Bhatt VR, Pathak R, et al. Role of radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma in rituximab era: A US population-based analysis. *Am J Hematol* 2015;90:1052-1054.
295. Jackson MW, Rusthoven CG, Jones BL, et al. Improved survival with radiation therapy in stage I-II primary mediastinal B-cell lymphoma: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.017
296. Savage KJ, Yenson PR, Shenkier T, et al. The outcome of primary mediastinal large B cell lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP treatment era. *ASH Annual Meet Abstr.* 2012;120(21):303.
297. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1769-1775.
298. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood* 2015;126:950-956.
299. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1329–36.
300. Rodriguez J, Conde E, Gutiérrez A, et al. Primary mediastinal large cell lymphoma (PMBCL): frontline treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT). The GEL-TAMO experience. *Hematol Oncol.* 2008;26:171–8.
301. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89:1413-1420.
302. Stein H, Harris HL, Campo E. Plasmablastic lymphoma. En: *Who Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th Edition. International Agency for research on Cancer, Lyon 2008.
303. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015;125:2323-2330.
304. Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Haematol* 2008;83:804-809.

305. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. HIV-negative plasmablastic lymphoma: not in the mouth. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:185-189.
306. Morscio J, Dierickx D, Nijs J, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in hiv-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:875-886.
307. Castillo JJ, Furman, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012;118:5270-5277.
308. Schommers P, Wyen C, Hentrich M, et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. *AIDS* 2013;27:842-845.
309. Cattaneo C, Re A, Ungari M, et al. Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center's experience. *Leuk Lymphoma* 2015;56:267-279.
310. Nasta SD, Carrum GM, Shahab I, et al. Regression of a plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. *Leuk Lymphoma* 2002;43:423-426.
311. Armsrong R, Bradrick J, Liu YC. Spontaneous regression of an HIV-associated plasmablastic lymphoma in the oral cavity: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1361-1364.
312. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2047-2053.
313. Elyamany G, Al Mussaed E, Alzahrani AM. Plasmablastic Lymphoma: a review of current knowledge and future directions. *Advances in Hematology* 2015. Doi.org/10.1155/2015/315289
314. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated plasmablastic lymphoma. *Oncologist* 2010;15:293-299.
315. Liu M, Liu B, Liu B, et al. Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma: A comprehensive analysis of 114 cases. *Oncology Reports* 2015;33:1615-1620.
316. Al-Malki MM, Castillo, JJ, Sloan JM, et al. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1877-1884.
317. Liu JJ, Zhang L, Ayala E, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: a single institutional experience and literatura review. *Leuk Res* 2011;35:1571-1577.
318. Castillo JJ, Guerrero-Garcia T, Baldini F, et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Mar 12. doi: 10.1111/bjh.15156.
319. Castillo JJ, Reagan JL, Sikov WM, et al. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol* 2015. Doi: 10.1111/bjh.13300.
320. Fernandez-Alvarez R, Gonzalez-Rodriguez AP, Rubio-Castro A et al. Bortezomib plus CHOP for the treatment of HIV-associated plasmablastic lymphoma: clinical experience in three patients. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun 18:1-4.
321. Bibas M, Grisetti S, Alba L, et al. Patients with HIV-associated plasmablastic lymphoma responding to bortezomib alone and in combination with dexamethasone, gemcitabine, oxaliplatin, cytarabine, and pegfilgrastim chemotherapy and lenalidomide alone. *J Clin Oncol* 2010;28:e704-708.

322. Cao C, Liu T, Zhu H, et al. Bortezomib-contained chemotherapy and thalidomide combine with CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone) play promising roles in plasmablastic lymphoma: a case report and literatura review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:e145-150.
323. Holderness BM, Malhotra S, Levy NB, et al. Brentuximab vedotin demonstrates activity in a patient with plasmablastic lymphoma arising from a background of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:e197-e199.
324. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. *Lancet Oncol* 2015;16:e555-e567.
325. Cheah CY, Oki Y, Westin JR, et al. A clinician's guide to double hit lymphomas. *Br J Haematol* 2015;168:784-795.
326. Petrich AM, Nabhan C, Smith SM, et al. MYC-associated and double-hit lymphomas: A review of pathobiology, prognosis, and therapeutic approaches. *Cancer* 2014;120:3884-3495.
327. Dunleavy K. Double-hit lymphomas: current paradigms and novel treatment approaches. *American Society of Hematology. Hematology* 2014;107-112.
328. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood* 2009;114:2273-2279.
329. Pedersen MO, Gang AO, Poulsen TS, et al. MYC translocation partner gene determines survival of patients with large B-cell lymphoma with MYC- or double-hit MYC/BCL2 translocations. *Eur J Haematol* 2014;92:42-48.
330. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166:891-901.
331. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361.
332. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010;28:3360-3365.
333. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459.
334. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica* 2007; 92:1335-1342.
335. Klapper W, Stoecklein H, Zeynalova S, et al, & German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis independent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated within randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Leukemia* 2008; 22:2226-2229.
336. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, et al. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia* 2009;23:777-783.
337. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt

- lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *American Journal of Surgical Pathology* 2010; 34:327–340.
338. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381:1817-1826.
339. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30:3460- 3467.
340. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab- CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013;121:4021-4031.
341. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Br J Haematol*. 2014;165:382-391.
342. Yan LX, Liu YH, Luo DL, et al. MYC expression in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *PLoS One* 2014;9:e104068.
343. Zhou M, Wang J, Ouyang J, et al. MYC protein expression is associated with poor prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients treated with RCHOP chemotherapy. *Tumour Biology* 2014;35:6757–6762.
344. Valera A, López-Guillermo, Cardesa-Salzman T, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2013;98:1554-1562.
345. Li S, Lin P, Fayad LE, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol*. 2012;25:145-156.
346. Sun H, Savage KJ, Karsan A, et al. Outcome of patients with non-Hodgkin lymphomas with concurrent MYC and BCL-2 rearrangements treated with CODOX-M/IVAC with rituximab followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015;15:341-348.
347. Dunleavy K, Pittaluga S, Wayne A, et al. MYC+ aggressive B-cell lymphomas: novel therapy of untreated Burkitt lymphoma (BL) and MYC+ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with DA-EPOCH-R [abstract]. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 4):71.
348. Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, et al. Preliminary report of a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R in MYC-rearranged aggressive B-cell lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014; 12:4. 395.

349. Howlett C, Snedecor SJ, Landsbug DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2015;170:504-514.
350. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Concurrent expression of MYC/BCL2 protein in newly diagnosed DLBCL is not associated with an inferior survival following EPOCH-R therapy [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2013;122;3029.
- Guía de diagnóstico, prevención y manejo terapéutico de la afectación del sistema nervioso central en pacientes con linfoma B difuso de célula grande (GELTAMO, 2015).
351. Garzón R, Wang M, Kuruvilla J, et al. Selinexor shows activity in double-hit diffuse large B-cell lymphoma in pre-clinical models and in patients with relapsed/refractory double-hit DLBCL. *Hematol Oncol* 2015;33:179. [abstract 146]
352. Pfeifer M, Grau M, Lenze D, et al. PTEN loss defines a PI3K/AKT pathway-dependent germinal center subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:12420-12425.
353. Hagberg H, Gisselbrecht C; CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 4:iv31-2.

ISBN: pendiente



ICO L'Hospitalet
Hospital Duran i Reynals
Granvia de L'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat

ICO Badalona
Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet s/n
08916 Badalona

Hospital Arnau de Vilanova
Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

ICO Girona
Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre
Hospital Joan XXIII
Carrer Dr. Mallafrè Guasch, 4
43005 Tarragona

Hospital Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

<http://ico.gencat.cat>
Twitter: @ICOnoticies
www.facebook.com/ICOnoticies