Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

ICO-ICS

PRAXI

Per al tractament mèdic i amb irradiació del limfoma B difús de cèl·lula gran

V3: Març 2019

ICO
Institut Català d'Oncologia

Institut Català de la Salut

TÍTOL

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del limfoma B difús de cèl·lula gran

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

La Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és resultat d'un acord estratègic entre dues entitats públiques, l'Institut Català de la Salut (ICS) i l'Institut Català d'Oncologia (ICO), i té com a missió garantir una atenció clínica integral als pacients oncològics i millorar la seva capacitat per afrontar els reptes de la medicina de precisió en el tractament del càncer.

Entre els valors que guien les actuacions de l'ICS i de l'ICO destaquen el posicionament de la ciutadania com a eix central del sistema sanitari, en el qual els professionals constitueixen la peça clau de l'organització; el compromís amb la sostenibilitat econòmica i social; la simplificació organitzativa; el diàleg i la transparència; l'atenció integral a les persones, i la integració activa, respectuosa i amb responsabilitat en el sistema sanitari de Catalunya.

Actualment s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques, per la qual cosa hem d'assegurar la millor utilització dels recursos disponibles sobre la base de la màxima evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència i amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest escenari, entre els objectius de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre els diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per oferir una atenció basada en l'evidència i que ens ajudi a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació de resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen un element fonamental per a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida.

En el nostre àmbit les anomenem guies terapèutiques de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica o ICO-ICSPraxis.

El punt de partida per a les guies conjuntes ICO-ICS són les ICOPraxis, les guies terapèutiques que l'ICO ha desenvolupat durant l'última dècada. L'any 2007, la direcció de l'ICO va decidir començar a elaborar GPC pròpies partint de les oncoguies catalanes. La particularitat de les ICOPraxis és que busquen el consens entre els professionals de l'ICO avalat amb el màxim grau d'evidència disponible. Dos dels seus objectius principals, i també un dels motius pels quals van ser creades, és la disminució de la variabilitat en el tractament dels pacients de l'ICO i, en conseqüència, la possibilitat de comunicar resultats globals al "món real". Des que es van crear, les ICOPraxis han resultat una eina molt bona tant

per a la gestió clínica com per a l'avaluació i la incorporació de noves tecnologies i per a la gestió del coneixement. Gràcies a la implicació de tots els professionals de la institució s'han creat 13 guies amb la participació de més de 200 professionals. Les ICOPraxis han tingut èxit i no només s'han convertit en una eina bàsica dins de la institució, sinó també en una peça clau per a l'orientació a resultats en salut.

Objectius:

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar resultats de la ICO-ICSPraxi del limfoma B difús de cèl·lula gran.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats als diferents centres d'aquesta institució.
- Implementar els resultats de la terapèutica en els pacients amb limfoma B difús de cèl·lula gran tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

DESCRIPCIÓ DE L'ENTITAT CLÍNICA OBJECTE DE LA GPC

Els limfomes no hodgkinians (LNH) són neoplàsies originades en cèl·lules limfoides en diferents estats maduratius, la qual cosa explica la gran heterogeneïtat biològica i clínica d'aquests tumors.
Hi ha diversos sistemes de classificació, però el més utilitzat és la Classificació euroamericana revisada de limfomes de l'Organització Mundial de la Salut (1).

El limfoma 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 ºC 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.

En el cas d'Espanya, segons dades d'incidència i mortalitat del projecte GLOBOCAN i de l'Observatori Europeu del Càncer, es calcula que la taxa bruta d'incidència d'LNH l'any 2018 és de 17,8 nous casos per cada 100.000 homes/any i de 15,9 casos per cada 100.000 dones/any. A Catalunya, 1.270 persones van ser diagnosticades d'LNH l'any 2017. La taxa bruta d'LNH va ser del 17,5 en homes i del 14,1 en dones per cada 100.000 habitants/any a Catalunya (2**,** 3).

El juliol de 2010 es van publicar els resultats del projecte HAEMACARE4, que va ser posat en marxa per la comunitat europea el 2005 i que va incloure, aproximadament, el 30% dels registres de càncer de tota la població europea. La incidència del limfoma difús de cèl·lula gran B suposava 3,81 casos/100.000 hab/any (4,06 homes i 3,57 dones).

Aquesta incidència és la publicada a la Guia ESMO de limfoma difús de cèl·lula gran B el 2015 (5).

Habitualment és una neoplàsia de curs agressiu malgrat que és potencialment curable en alguns casos. En termes de mortalitat associada, s'estima que el 2018 els limfomes van ser l'onzena causa de mort per càncer a la Unió Europea i, més concretament, 21.848 homes i 17.606 dones van morir a causa d'un LNH. Pel que fa a Espanya, l'any 2012 aquestes xifres van ser de 1.266 homes i 1.071 dones (2,27%) (6).

Com que es tractar de l'entitat anatomoclínica més freqüent entre els limfomes agressius de l'adult, aquesta guia se centrarà exclusivament en el tractament del limfoma B difús de cèl·lula gran (LBDCG), que constitueix del 30 al 40% del total dels LNH. Pot aparèixer en qualsevol edat, però la màxima incidència es produeix entre la cinquena i la setena dècades de la vida, amb un lleuger predomini en els homes. Un 40-50% dels casos es diagnostiquen en estadis precoços, però progressen si no reben tractament ràpidament. Un 30% dels pacients presenten simptomatologia sistèmica en el moment del diagnòstic. Encara que aquest limfoma generalment s'inicia als ganglis limfàtics, pot créixer en altres àrees com ara el tracte intestinal, l'os, el cervell o el moll de l'os. El pronòstic varia àmpliament depenent dels factors de risc del pacient.

IDENTIFICACIÓ DE LA POBLACIÓ D'ESTUDI

Pacients adults diagnosticats de limfoma B difús de cèl·lula gran.

EQUIP DE DESENVOLUPAMENT DE LA GUIA

Integrants del grup:

Dr. Pau Abrisqueta Costa. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Dra. Carme Auñón Sanz. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona.

Dra. Lourdes Escoda Teigell. Servei d'Hematologia. ICO-Tarragona.

Dra. Anna Farriols Danés. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. Rafael Fuentes Raspall. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona.

Dra. Elena García Alonso. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dr. Tomás García Cerecedo. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dra. Eva González Barca. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Sílvia Guerra Prió. Servei de Farmàcia. ICO Girona.

Dra. Esther Julián Ávila. Servei de Farmàcia. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.

Dra. Anna Lucas Calduch. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Irene Mangues Bafalluy. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dra. Carme Muñoz Sánchez. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Marta Rodríguez Luaces. Servei d'Hematologia. ICO-Terres de l'Ebre.

Dr. Josep Maria Roncero Vidal. Servei d'Hematologia. ICO-Girona.

Dr. Juan Manuel Sancho Cia. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Badalona.

Dra. Victòria Tuset Bertran. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Badalona.

Dra. Maria Vuelta. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

Coordinació: Consuelo Jordán de Luna. Servei de Farmàcia. ICO.

Revisors externs:

Dr. Alejandro Martín García-Sancho. Servei d'Hematologia. Hospital Universitario de Salamanca.

Dra. Yolanda López Sánchez. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus."

Col·laboradors:

Serveis de diagnòstic per la imatge. Membres: Dra. Elda Balliu Collgròs. Servei de Radiodiagnòstic. IDI Girona. Dra. Teresa Canela Coll. Servei de Medicina Nuclear. IDI-Centre Lleida. Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Dra. Montserrat Cortés Romera. Servei de Medicina Nuclear. IDI Metro Sud. Dr. Javier Hernández Gañán. Servei de Radiodiagnòstic. IDI Metro Sud. Dr. Sergio Lafuente Carrasco. Servei de Medicina Nuclear. IDI Metro Nord. Dra. Glòria Moragas Freixa. Cap de Servei. Servei de Medicina Nuclear. IDI Metro Nord. Dra. Montserrat Negre Busó. Unitat de Medicina Nuclear. IDI Girona. Dr. Marc Simó Perdigó. Medicina Nuclear. IDI HVH.

- Grup d'Atenció Farmacèutica de la Xarxa Oncològica. Membres: 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 d'Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Institut d'Assistència Sanitària (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 Corporatiu (Dra. Clopés, Dra. Fontanals, Dra. Jordán, Dr. Soler), Pla director d'oncologia (Dr. Espinàs, Dr. Borrás), Servei Català de la Salut (Dra. Campanera, Dra. Casas, Dr. Llop, Dr. Ortín, Dra. Palacios, Dr. Peláez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig).

Responsables de l'àrea d'evidència

Dra. Anna Clopés Estela. Adjunta a la Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Dr. Josep Ramon Germà Lluch. Direcció d'Estratègia Clínica. Institut Català d'Oncologia.

Dr. Josep Tabernero. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Direcció

Dra. Candela Calle Rodríguez. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

DECLARACIÓ DE CONFLICTE D'INTERÈS I INDEPENDÈNCIA EDITORIAL

Els autors han fet una declaració de conflicte d'interès.

No hi ha hagut finançament extern i ni els finançadors de l'ICO ni del ICS han influït en les recomanacions emeses en aquesta guia.

REVISIÓ DE LA LITERATURA: FONTS CONSULTADES

Fonts per localitzar altres 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 dades

Cochrane Library
Medline
Pubmed

METODOLOGIA DE REVISIÓ SISTEMÀTICA DE L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA I GRADACIÓ DE L'EVIDÈNCIA

En general, es descriuen els fonaments de les recomanacions en dues escales, una que descriu el nivell d'evidència i una altra sobre el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons ESMO

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència de, com a mínim, un assaig clínic de qualitat metodològica aleatoritzat, controlat, de baix potencial de biaix o metanàlisi d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metanàlisis d'aquest tipus d'assaigs o d'assaigs amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions d'experts.

Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt per eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia, però amb benefici clínic limitat, generalment recomanat.
C	Evidència insuficient respecte a l'eficàcia o el benefici no compensa el risc o els inconvenients (esdeveniments adversos, costos…), opcional.
D	Poca o cap evidència empírica sistemàtica.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

La metodologia utilitzada per a l'elaboració de la guia es recull en el ***Manual per al desenvolupament de guies de pràctica clínica i avaluació de resultats en el malalt oncològic*** ***(Manual ICO-ICSPraxi).***

ÍNDEX

A. Tractament de la malaltia localitzada **9**

B. Tractament del LBDCG extranodal **16**

C. Tractament de la malaltia avançada **20**
C.1. Tractament sistèmic dels LBDCG disseminats 20
C.2. Tractament radioteràpic dels LBDCG disseminats 22

D. Tractament de la malaltia resistent o en recaiguda **28**
D.1. Pacients candidats a quimioteràpia a altes dosis seguida de trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH) 28

E. Quimioteràpia intensiva i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics en recaiguda quimiosensible **42**

F. Tractament de l'LBDCG en pacients infectats per VIH i en altres situacions d'immunosupressió **51**
F.1. LBDCG en pacients infectats per VIH 51
F.2. Síndromes limfoproliferatives posttrasplantament 53

G. Profilaxi i tractament de la infiltració del sistema nerviós central **56**
G.1. Profilaxi de la infiltració del sistema nerviós central 56
G.2. Diagnòstic i tractament de la meningosi limfomatosa 59

H. Subtipus específics d'interès **61**
H.1. Tractament del limfoma B difús de cèl·lula gran primari de mediastí 61
H.2. Limfoma plasmablàstic 69
H.3. Tractament del limfoma B d'alt grau amb reordenament de MYC i bcl2 i/o bcl6 (doble hit/triple hit) 77

I. Diagnòstic **76**

Annex 1. Esquemes de tractament 81
Annex 2. Recomanacions per a la profilaxi amb altes dosis de metotrexat (MTX) intravenós (IV). 82

Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats **84**
Bibliografia **86**

A. TRACTAMENT DE LA MALALTIA LOCALITZADA

Fins fa uns 25 anys, la radioteràpia (RDT) era l'estàndard de tractament per a l'LBDCG de baix risc (estadis I i II) i aconseguia taxes de supervivència lliure de malaltia (SLM) als 5 anys inferiors al 50% (7). Posteriorment, amb la finalitat de controlar la malaltia sistèmica no palpable i de reduir la zona irradiada, es va afegir la quimioteràpia (QT) als règims d'RDT focal (IFRT). Alguns investigadors, però, van explorar la idea que la QT sola pogués permetre la curació dels limfomes agressius localitzats.

A partir d'aquí, en el tractament de la malaltia localitzada de baix risc es van utilitzar tant la quimioradioteràpia (QRT) com la QT sola, fins que Miller *et al.* van demostrar la superioritat de tractar-la amb 3 cicles de CHOP (ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona) seguits d'IFRT respecte a l'esquema de 8 cicles de CHOP sol cada 21 dies (8). En aquest estudi prospectiu, aleatoritzat, del *South West Oncology Group (SWOG 8736)*, dut a terme en 401 pacients amb malaltia localitzada de baix risc, estadis I i II, es va observar que els tractats amb 3 cicles de CHOP associats a RDT presentaven millor supervivència lliure de progressió (SLP) als 5 anys (77% respecte a 64%, p = 0,03) i millor supervivència global (SG) als 5 anys (82% respecte a 72%, p = 0,02) que els pacients assignats al grup de 8 cicles de CHOP. A partir d'aquests resultats, l'esquema de 3 cicles de CHOP més IFRT es va convertir en l'estàndard de tractament per a la malaltia localitzada de baix risc.

En una anàlisi posterior dels pacients de l'estudi del SWOG es va observar que els avantatges de la QRT respecte la QT sola disminuïen als 7-9 anys després de l'aleatorització (9). Aquests resultats van plantejar dubtes sobre els beneficis a llarg termini de la QRT en aquesta població i van afavorir la publicació d'altres estudis més antics, com el de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), portat a terme entre 1984 i 1992 i publicat el 2004 (10). En aquest estudi aleatoritzat amb pacients en estadis I (amb factors de risc) i II, que havien assolit una remissió completa amb 8 cicles de CHOP, es va observar que els tractats posteriorment amb dosis baixes d'IFRT (30 Gy) presentaven millor SLP als 6 anys, que aquells que, després de CHOP, van ser aleatoritzats a observació (73% respecte a 56%, p = 0,05). Els autors concloïen que si bé l'addició d'RDT als pacients en remissió completa després del tractament quimioteràpic suposava un benefici en el control local, no aportava cap avantatge pel que fa a SG. Un estudi publicat el 2017 que randomitzava a R-CHOP ± RT amb SLP com a objectiu principal va concloure que no hi havia diferències entre els grups, tot i que aquest estudi es va fer amb R-CHOP-14 (11).

En aquest mateix sentit, i atès que les edats superiors a 60 anys són considerades un factor pronòstic negatiu, en un assaig clínic posterior a la introducció de l'International Prognostic Index (IPI) com a índex pronòstic en l'LNH, Bonnet *et al.* van aleatoritzar 576 pacients majors de 60 anys, no tractats prèviament, amb limfoma localitzat estadis I i II i sense factors pronòstics adversos d'IPI ajustat per edat (aaIPI), a rebre quatre cicles de CHOP + IFRT o quatre cicles de CHOP sol (12). Amb una mitjana de seguiment de set anys no es van observar diferències entre els dos grups de tractament en supervivència lliure d'esdeveniment (SLE) ni en SG (p = 0,6 i p = 0,5, respectivament). L'SLE als cinc anys va ser del 61% en

el grup de QT sola i del 64% en els pacients tractats amb CHOP + RDT, mentre que l'SG als cinc anys es va situar en el 72% i el 68%, respectivament. Davant dels resultats es va concloure que en pacients majors de 60 anys amb malaltia localitzada de baix risc, l'addició d'RDT a l'esquema de quatre cicles de CHOP cada 21 dies no suposava cap avantatge.

L'any 2005, el Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) va publicar els resultats d'un estudi fet entre 1993 i 2000 en 647 pacients menors de 61 anys amb malaltia localitzada, estadis I i II, sense factors pronòstics negatius i no tractats prèviament, que havien estat aleatoritzats a rebre 3 cicles de CHOP amb RDT o 3 cicles de QT sola amb l'esquema ACVBP (adriamicina/ciclofosfamida/vindesina /bleomicina/prednisona), seguits d'una consolidació seqüencial amb 2 cicles de metotrexat, 4 cicles d'etopòsid i ifosfamida, i 2 cicles de citarabina (7). L'SLE als 5 anys va ser del 82% i del 74% (p > 0,001) en els grups d'ACVBP i CHOP + RDT, respectivament, i l'SG als 5 anys també va ser superior en el grup aleatoritzat a ACVBP (90% respecte a 81%, p = 0,001). Tot i la superioritat del règim de QT intensiva respecte a CHOP + RDT, cal destacar que el primer es va associar a una incidència del 12% de toxicitat grau III-IV, respecte a l'1% del grup CHOP-RDT.

L'aparició de rituximab va representar un canvi en l'abordatge terapèutic dels pacients amb LNH. El punt d'inflexió el van marcar els resultats de l'estudi del GELA (13, 14), que va ser el primer a avaluar l'ús de rituximab, en aquest cas en malaltia avançada. Es va comparar el tractament amb 8 cicles de CHOP cada 21 dies respecte 8 cicles de CHOP + rituximab (R-CHOP) en 399 pacients de més de 60 anys, estadi II o superior. L'addició de rituximab va suposar un increment en l'SLP als 5 anys del 30% al 54% en la cohort sencera, però la superioritat encara va ser més gran en el cas del grup de pacients de baix risc (aaIPI baixos): l'SLP als 5 anys va ser del 69% amb R-CHOP respecte al 34% amb CHOP (p = 0,00013) i l'SG als 5 anys va passar del 62% al 80% (p = 0,023).

Habermann *et al.* van dissenyar un estudi fase III, prospectiu, per determinar els fracassos en el tractament amb CHOP o R-CHOP cada 21 dies en 632 pacients majors de 60 anys amb LBDCG, estadis I-IV (15). Els que van assolir una remissió completa o parcial en la primera fase (n = 415) es van sotmetre a una segona randomització segons la qual es van assignar a rebre rituximab de manteniment o observació. La supervivència lliure de fracàs (SLF) als 3 anys de la primera randomització va ser del 53% respecte el 46% (p=0,04) pels grups R-CHOP i CHOP, respectivament. L'SLF als 2 anys de la segona randomització va ser del 76% respecte al 61% (p = 0,009) en el grup de rituximab de manteniment respecte al grup d'observació i, concretament, les SLF als 2 anys en cada branca de tractament van ser: 77% en el grup R-CHOP + observació, 79% en el grup R-CHOP + rituximab de manteniment, 74% en el de CHOP + rituximab de manteniment, i 45% en el grup CHOP + observació. Per tant, després del tractament d'inducció amb R-CHOP, el rituximab en manteniment no afegeix beneficis addicionals, però es pot afirmar que, ja sigui en la teràpia d'inducció o en la de manteniment en pacients responedors tractats amb CHOP, el rituximab suposa un efecte addicional que produeix una millora significativa de l'SLF (p < 0,001).

Per tal de definir el paper del rituximab en pacients joves amb LBDCG de bon pronòstic, estadis I (*bulky*) o II-IV sense factors de risc, es va dissenyar l'estudi MInT (16). Es van aleatoritzar 824 pacients a rebre 6 cicles de QT tipus CHOP associada a rituximab o 6 cicles de QT tipus CHOP sola i es va registrar una SLE als 3 anys del 79% respecte al 59% (p < 0,0001), una SLP del 85% respecte al 68% (p < 0,0001) i una SG del 93% respecte al 84% (p = 0,0001) per a R-CHOP i CHOP, respectivament. En el subgrup de pacients no *bulky* i IPI 0, l'SLE del grup R-CHOP va ser del 89% respecte al 78% en el grup tractat amb CHOP (p = 0,054), mentre que en el cas de pacients *bulky* i IPI 0, l'SLE va ser del 78% respecte al 61% (p = 0,064) en els grups R-CHOP respecte a CHOP. Amb tot, el rituximab va demostrar que millorava el resultat del tractament en els subgrups de pacients amb LBDCG de bon pronòstic sense incrementar-ne la toxicitat.

Miller va ser el primer que va referir resultats sobre l'addició de rituximab als esquemes de QRT en pacients amb LNH localitzat, en un estudi fase II (S0014 del SWOG) en el qual es van tractar 60 pacients en estadis I, IE, II no *bulky* o IIE, amb tres cicles de CHOP cada 21 dies, associats a rituximab, seguits d'IFRT (40-46Gy) (17,18). Després d'una mediana de seguiment de 5,3 anys, l'SLP als 2 anys va ser del 93% i als 4 anys, del 88%. L'SG als 2 anys es va situar en el 95% i als 4 anys, en el 92%. Aquestes dades van ser comparades amb els d'una cohort similar de 68 pacients de l'estudi del SWOG 8736 comentat prèviament, en el qual s'havien obtingut taxes d'SLP als 4 anys del 78% i d'SG als 4 anys del 88%, amb 3 cicles de CHOP seguits d'IFRT (8). Amb els resultats d'aquest fase II, els autors conclouen que, malgrat el patró de recaigudes, l'addició de rituximab a l'esquema de CHOP x 3 + RDT suposa una millora clínicament significativa en pacients amb malaltia localitzada, alhora que destaquen la necessitat de seguir avaluant aquest esquema davant les modestes millores en termes de supervivència.

En el cas dels pacients amb malaltia localitzada en estadis I-II, però amb masses *bulky*, es considera que presenten un risc excessiu de recaiguda després del tractament amb dosis plenes de R-CHOP (19). L'estudi MInT (16). va registrar taxes de fracàs del 22-26% en pacients *bulky* tractats amb R-CHOP + RDT en masses *bulky*. És per això que l'abordatge terapèutic d'aquests malalts serà similar al de la malaltia avançada. Tot i així, aquesta informació no és suficient per justificar la necessitat d'administrar RDT a tots els malalts, ja que no es disposa de cap assaig clínic aleatoritzat que avaluï la superioritat d'afegir RDT després de 6 cicles de R-CHOP respecte a no afegir-la.

D'altra banda, s'ha avaluat el paper de la tomografia per emissió de positrons/tomografia computada (PET/TC) com a factor predictiu de la resposta. Sehn i cols. (20) el van estudiar per tal de prescindir de l'RDT en pacients amb LBDCG en estadi limitat (estadis I-II, sense símptomes B i sense masses bulky) que obtenien un PET/TC (-) després de tres cicles d'R-CHOP. L'estudi va incloure 134 pacients d'estadis I i II amb una mitjana d'edat de 64 anys. Tots els pacients van rebre R-CHOP x 3 i, si la resposta PET/TC era negativa, van rebre un cicle d'R-CHOP addicional, mentre que si no ho era rebien RDT. Només el 7% dels pacients amb PET/TC (-) van recidivar, de forma local i a distància, mentre que en el cas de PET/TC (+) ho van fer el 30% i tots a distància. Tant l'SLP com l'SG als tres anys van ser més favorables en els pacients amb PET (-). Com a conclusions de l'estudi, els autors indiquen que el subgrup de pacients amb

PET/TC (-) pot ser tractat només amb QT i immunoteràpia per evitar la toxicitat de l'RDT. D'altra banda, els resultats de l'estudi van permetre identificar com a factors predictius de positivitat de la PET/TC l'augment d'LDH, la mida tumoral ≥ 5 cm i l'IPI.

En aquest sentit, i atesa l'evidència disponible, s'acorda la inclusió de la PET/TC per al diagnòstic d'extensió i al final del tractament per avaluar-ne la resposta. Per al seguiment dels pacients, la tècnica d'imatge d'elecció és la TC en els casos amb massa residual posttractament (vegeu apartat I).
Davant la manca d'evidència grau I que doni suport a l'ús de l'RDT en la situació actual, diferent a la de molts dels estudis (rituximab, PET), només resulta possible el suggeriment de valorar individualment cada cas, d'acord amb la situació clínica i les preferències del pacient i segons la relació risc-benefici esperada, tenint en compte factors com la localització o la resposta inicial a la QT, obviant la irradiació en aquells casos en què sigui previsible i no evitable l'administració de dosis superiors a les de tolerància per part dels teixits veïns (19).

RECOMANACIÓ

D'acord amb els factors de risc definits a l'IPI (edat > 60 anys, estadi ≥ III, lactat deshidrogenasa (LDH) elevada, mala situació funcional o ≥ 2 localitzacions extranodals) es recomana tractar els pacients amb malaltia localitzada segons els supòsits següents:

Estadis I-II sense factors de risc: R-CHOP x 3 + ISRT (30-35 Gy) (nivell d'evidència IIA).

Alternativa en estadis I-II sense factors de risc: R-CHOP x 6 (nivell d'evidència II A).

- Si PET3 positiu: R-CHOP x 6 cicles
- Si PET3 negatiu: R-CHOP x 4 cicles

Estadis I-II, bulky (> 7 cm) o amb factors de risc:

- Si PET6 positiu: **R-CHOP x 6 + ISRT (30-40Gy)** (nivell d'evidència VB).
- Si PET6 negatiu: **R-CHOP x 6** (nivell d'evidència VB).

Taula 1. Estudis en el tractament de la malaltia localitzada

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
7	Reyes *et al.* (2005)	Prospectiu, aleatoritzat	647	CHOP x 3 + IFRT (CR) ACVBP (E)	Objectiu principal						
					SLE a 5 a	74%	82%		0,001		
					Objectius secundaris						
					SG a 5a	81%	90%		< 0,001		
					Toxicitat grau III-IV	1%	12%				
8,9	Miller *et al.* (1998) Miller *et al.* (2001)	Prospectiu, aleatoritzat (SWOG 8736)	401	CHOP-21 x 3 + IFRT (CR) CHOP-21 x 8(E)	Objectiu principal					Pacients en estadi I, IE (*bulky* o no), II, IIE. CHOP x 3 + IFRT és superior a CHOP x 8.	
					SLP a 5 a	77%	64%		0,03		
					Objectius secundaris						
					SG a 5 a	82%	72%		0,02		
					(Actualització)	L'avantatge de la QRT disminueix als 7-9 anys de la randomització i planteja dubtes sobre la superioritat de la QRT a llarg termini en termes de supervivència.					
10	Horning *et al.* (2004)	Prospectiu, aleatoritzat	172	IFRT (30 Gy) respecte a observació	Objectiu principal					Pacients en estadi I (amb factors de risc) i II, en remissió completa després de CHOP x 8. En pacients en remissió completa després de CHOP, IFRT prolonga el control local però no afecta directament la supervivència.	
					SLM a 6 a	73%	56% (p = 0,05)		0,05		
					Objectius secundaris						
					SLF a 6 a	75%	56%		0,06		
					SG a 6 a	82%	71%		0,24		
12	Bonnet *et al.* (2007)	Prospectiu, aleatoritzat	576	CHOP x 4 + IFRT respecte a CHOP x 4	Objectiu principal					Pacients > 60 a, estadis I i II sense factors pronòstic adversos a l'IPI. L'addició de RDT al tractament amb CHOP no aporta cap avantatge en pacients ancians amb malaltia localitzada.	
					SLE a 5 a	64%	61%		0,6		
					Objectius secundaris						
					SG a 5 a	68%	72%		0,5		

Taula 1. Estudis en el tractament de la malaltia localitzada

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
13	Coiffier *et al.* (2002)	Prospectiu, aleatoritzat (LNH98-5)	399	CHOP x 8 respecte a R-CHOP x 8	Objectiu principal						Pacients de 60-80 a, estadis II-IV. L'addició de R millora la taxa d'RC i prolonga l'SLE i SG en pacients ancians, sense augment significatiu de toxicitat.
					RC	63%	76%		0,005		
					Objectius secundaris						
					SLE a 2 a	38%	57%		< 0,001		
					SG a 2 a	57%	70%		0,007		
					L'addició de R redueix el risc d'esdeveniment i de mort (RR 0,58 i 0,64)						
14	Feugier *et al.* (2005)	Prospectiu, aleatoritzat	399	Estudi LNH98-5: actualització	Objectiu principal						L'addició de R aporta millores significatives en l'evolució dels pacients ancians, amb beneficis significatius també en termes de supervivència, especialment en el grup de pacients de baix risc.
					SLE a 5 a	29%	47%		0,00002		
					Objectius secundaris						
					SLP a 5 a	30%	54%		< 0,00001		
					SG a 5 a	45%	58%		< 0,0073		
15	Habermann *et al.* (2006)	Fase III Prospectiu, aleatoritzat	632	CHOP respecte a R-CHOP → si RC o RP, randomització a RM respecte a obs.	Objectiu principal						Pacients > 60 a, estadis I-IV. No es van observar diferències significatives en supervivència segons la teràpia d'inducció o de manteniment. Ja sigui inclòs en teràpia d'inducció o en manteniment en pacients responedors tractats amb CHOP, R prolonga significativament l'SLF en ancians.
					SLF a 3 a de la 1a randomització	46%	53%		0,04		
					Objectius secundaris						
					SLF a 2 a de la 2a randomització: Per subgrups: -CHOP R-CHOP	76% 74% 79%	61% 45% 77%		0,009		
16	PfreundschuH *et al.* (2006)	Prospectiu, aleatoritzat	824	R-QT tipus CHOP x 6 respecte a QT tipus CHOP x 6	Objectiu principal						Pacients 18-60 a sense factors de risc, estadis II-IV o estadi I amb malaltia *bulky.* R afegit a 6 cicles de QT tipus CHOP és un tractament efectiu per a pacients joves de bon pronòstic.
					SLE a 3 a	79%	59%		< 0,0001		
					Objectius secundaris						
					SLP a 3 a	85%	68%		< 0,0001		
					SG a 3 a	93%	84%		0,0001		
17 18	Miller *et al.* (2004) Persky *et al.* (2008)	Fase II (SWOG S0014)	60	R-CHOP x 3 + IFRT	Objectiu principal						
					SLP a 2 a	93%					
					SLP a 4 a	88%					
					Objectius secundaris						
					SG a 2 a	95%					
					SG a 4 a	92%					

Taula 1. Estudis en el tractament de la malaltia localitzada

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
20	Sehn *et al.* (2007) i (2011)	Prospectiu	64	R-CHOP x 3 + PET/TC Si PET/TC(+): R-CHOP x 1 (CR) Si PET/TC (-): +RT (E)	Objectiu principal						No és clar quin és l'objectiu principal.
					SLP 3 a	92%	60%				
						85%					
					Objectius secundaris						
					SG 3 a	96%	83%				
						93%					
21	Lamy *et al.*	Fase II Randomitzat Anàlisi de no-inferioritat	334	R- CHOP-14 x 4 o per 6 ± RT	Objectiu principal						Pacients sense pronòstic advers.
					SLP a 5 anys	89% ± 2,9	92% ± 2,4		0,18	0,61[0,3-1,2]	
					Objectius secundaris						
					SG a 5 anys	92% ± 2,5	96% ± 1,7		0,18	0,62[0,3-1,5]	

IPI: *international prognostic index*; IFRT: radioteràpia focal; QRT: quimioradioteràpia; QT: quimioteràpia; Obs: observació; CHOP: ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona; ACVBP: adriamicina/ciclofosfamida/vindesina/bleomicina/prednisona; R: rituximab; RM: rituximab de manteniment ; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; SLM: supervivència lliure de malaltia; SLF: supervivència lliure de fracàs; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; RR: *risk ratio*.

B. TRACTAMENT DE L'LBDCG EXTRANODAL

Els limfomes extranodals comprenen una sèrie d'entitats clíniques de les quals no es disposa d'evidència independent de la resta de limfomes. És per aquest motiu que les recomanacions terapèutiques solen basar-se en extrapolacions dels resultats obtinguts en malaltia no extranodal. Es considera que les recomanacions emeses en aquest apartat provenen del consens d'experts.

Limfomes extranodals

El 25% del total de limfomes que es diagnostiquen s'originen en òrgans extralimfàtics. Els limfomes extranodals constitueixen un grup heterogeni d'entitats ja que, potencialment, qualsevol òrgan pot desenvolupar un limfoma primari (22, 23).

Els criteris per considerar un LNH extranodal es basen en l'existència d'afectació de teixit extranodal amb afectació ganglionar mínima o absent, per tal de no confondre'ls amb els casos de malaltia predominantment ganglionar/esplènica amb afectació de teixit extranodal.

Els teixits que més freqüentment desenvolupen limfomes extranodals són:

- El tracte gastrointestinal, que representa més de la meitat dels LNH extranodals que es diagnostiquen, incloent-hi l'anell de Waldeyer, l'estómac i el budell prim, de manera que entre les tres localitzacions serien responsables del 40% dels casos aproximadament.

- Altres localitzacions com l'òrbita, l'os, el testicle, la pell, el pulmó o el sistema nerviós central (SNC) representen entre el 5 i el 10% de casos. Per la seva particular biologia i història natural, l'LNH de l'SNC mereix una atenció especial a l'hora de valorar l'extensió i orientar el tractament.

Des del punt de vista histològic, la gran majoria d'LNH extranodals són del tipus B, tot i que en algunes localitzacions com la pell predominen els limfomes tipus T. S'ha de tenir en compte que els LNH extranodals d'origen gastrointestinal, que de manera genèrica s'engloben sota el concepte MALT (teixit limfoide associat a mucosa), formen part dels denominats limfomes indolents (zona marginal, extranodal i tipus MALT).

La presència d'immunodeficiències (VIH la més freqüent) pot influir de manera determinant a l'hora de decidir la millor terapèutica en pacients amb LNH extranodal fins al punt que, en alguna localització com en el cas del limfoma cerebral primari, caldrà dividir els pacients entre immunocompetents i immunocompromesos per tal de definir l'abordatge terapèutic corresponent.

Les recomanacions contingudes en aquesta guia només són aplicables a limfomes B difusos de cèl·lula gran extranodals.

Identificació de les possibles intervencions preventives, diagnòstiques i/o terapèutiques utilitzades en el seu abordatge

Els limfomes es tracten habitualment amb QT o immunoquimioteràpia, o bé amb RDT. No obstant això, en algunes localitzacions extranodals la cirurgia també és part important de l'esquema terapèutic.

Principis generals de maneig i tractament quimioteràpic

Molts LNH extranodals es presenten en forma de malaltia localitzada i, per tant, es poden tractar de manera radical i amb intenció curativa.

L'estudi d'extensió és una part fonamental per al maneig dels LNH extranodals. La classificació d'Ann Arbor és la més utilitzada tot i que s'ha proposat una classificació específica per als LNH gastrointestinals. L'aplicació de l'IPI als LNH extranodals s'ha mostrat d'utilitat com a factor pronòstic i Miller *et al*. suggereixen la utilització d'un IPI adaptat als LNH extranodals en estadis I i II (8).

L'estudi anatomopatològic, complementat amb immunohistoquímica i/o citogenètica en els casos que així ho requereixin, és una part fonamental en l'estudi i la valoració d'aquests pacients.

Malgrat ser una malaltia localitzada, les maniobres locals en forma de cirurgia o RDT són rarament curatives i la majoria de pacients requereixen tractament sistèmic. Tot i que la cirurgia no sol ser curativa, és un recurs insubstituïble en els casos que presenten complicacions obstructives, hemorràgia no controlable, perforació gàstrica o intestinal, o per establir el diagnòstic en algunes localitzacions (24, 25, 26).

El tractament estàndard dels pacients amb LBDCG és una combinació del CHOP amb rituximab (anticòs monoclonal anti-CD20) amb la qual s'aconsegueix globalment una supervivència a llarg termini del 60-70% (10, 12, 28).

Recomanacions del tractament radioteràpic segons localitzacions

Són objecte d'aquesta guia els LNH extranodals d'origen digestiu, ossi, testicular i primaris d'SNC. No s'han inclòs altres localitzacions atesa la baixa freqüència que presenten.

1. Limfoma gàstric

S'ha de valorar la indicació de l'RT en cas d'RP parcial a QT. El volum s'ha de valorar individualment (dosis 36-40 Gy) (29, 30).

Els casos de malaltia no localitzada s'han de tractar d'acord amb les recomanacions fetes per al tractament de la malaltia avançada en el capítol C de la present guia.

2. Limfoma ossi

La consolidació quirúrgica pot ser necessària en alguns casos amb risc de fractura (31, 32), lesió única i radioteràpia post-QT (36-44 Gy) en funció de la resposta a QT (ISRT) (evidència 5C) (consens d'experts) (29, 33-35).

3. Limfoma testicular

El limfoma testicular s'ha de tractar inicialment amb orquiectomia. Aquesta localització es considera de pitjor pronòstic que altres, tot i tractar-se d'una malaltia localitzada (estadi I o II). El tractament recomanat és **R-CHOP x 6 cicles + RDT escrotal i testicular** contralateral profilàctica (24-30 Gy) (29, 36-39).

Atès l'elevat risc de recaiguda a l'SNC es recomana administrar profilaxi amb QT (vegeu apartat X). Malgrat la predilecció d'aquest limfoma per l'SNC, la profilaxi no té un paper definit encara que habitualment es fa a la majoria de centres (40, 41) (vegeu apartat H de la present guia).

4. Limfoma primari d'SNC

El limfoma d'SNC representa un percentatge molt petit del total de limfomes i se situa al voltant del 2% del total. L'entitat es defineix com un LNH confinat a l'SNC sense extensió a altres òrgans (44, 45).

La seva història natural i el curs clínic fan que sigui una malaltia que requereix un tractament específic que varia segons que el pacient sigui o no immunocompetent.

Limfoma primari d'SNC: A) Pacient candidat a QT: 1a línia → R-BAM x 6 cicles

Si auto-TPH post-QT → Avaluació de la resposta

Si RC → No RDT: s'ha de considerar l'RT a dosis de 23,4 Gy atès que no ha demostrat deteriorament cognitiu a més de dos anys (29, 33, 42, 43).

Si RP → RDT: RT 36-45 Gy en RP a QT (nivell d'evidència IIB)

Si no auto-TPH post-QT →RDT (nivell d'evidència IIB)

B) Pacient no candidat a QT: RDT 40-50 Gy (nivell d'evidència IVB)

C) Pacient pal·liatiu: RT 30-36 Gy (nivell d'evidència IVB)

5. A la resta de limfomes extranodals localitzats:

- R-CHOP x 3-4 + ISRT (30-36 Gy)
- RCHOP x 6 cicles + ISRT en RP (40 Gy)
- R-CHOP x 6 en *bulky* ± ISRT en funció resposta per PET/TC (30-40 Gy)

RECOMANACIÓ

El tractament estàndard dels pacients amb LBDCG és l'R-CHOP (nivell d'evidència IA).

Recomanacions del tractament radioteràpic per localitzacions

Gàstric: en cas d'RP parcial a QT s'ha de valorar individualment (dosi 36-40 Gy) (nivell d'evidència IVB).

Pel que fa a malaltia no localitzada, vegeu l'apartat de malaltia avançada.

Limfoma ossi: la consolidació quirúrgica pot ser necessària en alguns casos amb risc de fractura. En cas de lesió única, radioteràpia post-QT (36-44 Gy) en funció de la resposta a QT (ISRT) (nivell d'evidència VC).

Limfoma testicular: es tracta inicialment amb orquiectomia. El tractament recomanat és **R-CHOP x 6 cicles** + **RDT escrotal i testicular** contralateral profilàctica (24-30 Gy) (nivell d'evidència IVB).
Atès el risc elevat de recaiguda a l'SNC es recomana administrar profilaxi amb QT.

Limfoma primari de l'SNC: A) Pacients candidats a QT: 1a línia → R-BAM x 6 cicles

Si auto-TPH post QT → s'ha d'avaluar la resposta

Si RC → no RDT: s'ha de considerar l'RT a dosis de 23,4 Gy atès que no ha demostrat deteriorament cognitiu a més de dos anys (nivell d'evidència IIB)

Si RP → RDT: RT 36-45 Gy en RP a QT (nivell d'evidència IIB)

Si no auto-TPH post QT → RDT (nivell d'evidència IIB)

B) Pacients no candidats a QT: RDT 40-50 Gy (nivell d'evidència IVB)

C) Pacients pal·liatius: RT 30-36 Gy (nivell d'evidència IVB)

A la resta de limfomes extranodals localitzats (nivell d'evidència IVB):

- R-CHOP x 3-4 + ISRT (30-36 Gy)
- RCHOP x 6 cicles + ISRT en RP (40 Gy)
- R-CHOP x 6 en *bulky* ± ISRT en funció de la resposta per PET/TC (30-40 Gy)

C. TRACTAMENT DE LA MALALTIA AVANÇADA: 1a línia

C.1. Tractament farmacològic

C.1.1. Pacients 60-80 anys

Durant molts anys, el tractament estàndard dels pacients amb limfoma B difús de cèl·lula gran (LBDCG) ha estat la poliquimioteràpia (CHOP), amb la qual s'aconseguia una supervivència a llarg termini del 40% (28). La combinació del CHOP amb rituximab (anticòs monoclonal anti-CD20) ha millorat la supervivència dels pacients ancians (13, 14). Aquest benefici en la supervivència s'ha mantingut en actualitzacions posteriors de l'assaig: la supervivència global als 5 anys dels pacients tractats amb CHOP respecte a RCHOP va ser del 45% i del 58%; P = 0,0073 (14). L'augment de densitat de dosi administrant RCHOP cada 14 dies va ser valorat inicialment en pacients de 60 a 80 anys pel grup alemany. A l'assaig RICOVER60, l'addició de rituximab a dosis denses de CHOP va millorar de forma significativa la supervivència respecte a CHOP (53), però en els 2 grans assaigs aleatoritzats on es va comparar RCHOP administrat cada 21 dies amb RCHOP administrat cada 14 dies no es va demostrar una millora en la supervivència (53).

C.1.2. Pacients joves < 60 anys amb IPI baix (IPI 0-2, aaIPI 0-1)

El tractament estàndard és sis cicles de la combinació d'RCHOP administrat cada 21 dies, 6-8 cicles (53). L'any 2002, el Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) va publicar un estudi aleatoritzat en què comparava 8 cicles d'RCHOP amb 8 cicles de CHOP on es va demostrar un augment de la supervivència en els pacients tractats amb RCHOP (16, 54).

C.1.2.1.

A l'assaig MInT aquests pacients es van aleatoritzar a tractament amb 6 cicles de CHOP-like o 6 cicles d'RCHOP-like. La supervivència lliure d'esdeveniment (SLE) als 6 anys va ser 55,8% en els pacients tractats amb CHOP i de 74,3% (p < 0,0001) en els pacients tractats *amb RCHOP (16).*

C.1.2.2.

Els pacients amb aaIPI 1 o amb malaltia voluminosa van tenir un pronòstic més dolent comparats amb els pacients amb aaIPI 0, amb una SLO del 71,0% respecte al 84,3% (p = 0,005). Els pacients de l'assaig MInT van rebre radioteràpia a les localitzacions amb malaltia voluminosa en el moment del diagnòstic (16, 54). No obstant això, el grup francès ha publicat resultats similars d'SLP als 3 anys (73%) utilitzant R-CHOP sense RDT (55).

C.1.3. Pacients joves amb IPI elevat (IPI 3-5, aaIPI 2-3).

No hi ha un tractament estàndard en aquest grup de pacients ni tampoc un estudi aleatoritzat que compari CHOP amb RCHOP en aquest subgrup, però sol tractar-se amb 6 a 8 cicles d'RCHOP administrats cada 21 dies. El tractament a dosis denses d'RCHOP cada 14 dies no va demostrar benefici respecte al RCHOP cada 21 dies quan es va analitzar el subgrup de joves amb IPI alt a l'assaig britànic

(56). Atès el mal pronòstic s'han fet estudis d'augment d'intensitat de dosi de la quimioteràpia amb la intenció de millorar els resultats. El grup francès ha utilitzat el règim R-ACVBP (57). En un estudi aleatoritzat en pacients de 18 a 59 anys amb aaIPI 1 es va comparar R-ACVBP seguit de tractament de consolidació amb TPH autòleg amb R-CHOP i es va demostrar benefici en la supervivència als 3 anys del 92% respecte al 84%, tot i que amb un augment de la toxicitat. Però en aquest assaig no es van incloure pacients amb aaIPI 2-3 (58). En un estudi fase II es van tractar pacients d'alt risc (IPI 3-5, aaIPI 2-3) amb DA-EPOCH-R i es va aconseguir una SLO als 10 anys del 47,8% (59) i, d'altra banda, s'esperen els resultats d'un estudi aleatoritzat que compara DA-EPOCH-R amb R-CHOP. Hi ha diversos estudis prospectius on es valora l'eficàcia de la consolidació amb altes dosis de quimioteràpia i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics. Un estudi alemany va comparar R-CHOEP-14 amb R-MegaCHOEP seguit de consolidació amb TPH autòleg en pacients joves amb aaIPI 2-3 i no es va demostrar un benefici de la intensificació del tractament: SLE als 3 anys 69,5% en el grup d'R-CHOEP-14 i 61,4% en el grup d'R-MegaCHOEP (p = 0,14) (60). Es va publicar un assaig en què 397 pacients amb aaIPI 2-3 van rebre cinc cicles de CHOP o RCHOP i es van aleatoritzar a tractament amb tres cicles addicionals de CHOP/RCHOP respecte a un cicle de CHOP/RCHOP seguit d'auto-TPH, i van trobar beneficis de l'auto-TPH en la supervivència lliure de progressió però no en la supervivència global (61). Per tant, la consolidació amb auto-TPH en primera línia encara s'ha de considerar experimental.

C.1.4. Pacients molt ancians > 80 anys

No hi ha tractament estàndard per als pacients majors de 80 anys. Es recomana fer una valoració geriàtrica per identificar els pacients *fit*. La combinació de rituximab i poliquimioteràpia amb adriamicina indueix remissions completes i supervivències prolongades, per la qual cosa es recomana utilitzar sempre que es pugui tractaments convencionals com RCHOP o amb dosis atenuades dels mateixos fàrmacs (R-miniCHOP) (62). En un fase II xinès es registren resultats d'R-GEMOX en primera línia en pacients per sobre de 70 i 80 anys (63). En els pacients que no poden tolerar la adriamicina a causa d'una patologia cardíaca, aquesta es pot ometre (règim RCOP) o substituir per adriamicina liposomal o altres agents com ara etopòsid o gemcitabina (64-66).

Cada vegada coneixem més les característiques biològiques del tumor i s'estan fent assaigs clínics amb nous fàrmacs contra dianes específiques en què es tenen en compte les característiques biològiques diferencials de la cèl·lula limfomatosa i en els quals es tracten pacients amb LBDCG d'un tipus biològic determinat. Hi ha assaigs en marxa en diferents subtipus biològics: LBDCG de centre germinal (inhibidors de l'bcl-2 com el venetoclax), LBDCG amb reordenament o sobreexpressió de C-MYC (inhibidors del C-MYC), LBDCG amb expressió de CD30 (anticossos anti-CD30 com el brentuximab) (68). No obstant això, tots aquests nous fàrmacs encara no s'han incorporat a la pràctica clínica ja que per confirmar-ne l'eficàcia s'han de completar els assajos clínics en marxa.

C.2. Radioteràpia

La radioteràpia és una més de les estratègies emprades per intentar millorar els resultats obtinguts en els pacients amb LBCG avançats després del tractament de primera línia amb R-CHOP. En els inicis de l'era rituximab, l'opció de l'RT consolidativa va ser molt controvertida i es va reservar com a opció en pacients molt seleccionats i amb dubtes sobre els beneficis que podia afegir a les millores ja obtingudes amb l'adició de rituximab. Cal tenir en compte que en aquells moments la literatura de què es disposava en aquest context era referida a l'època prerituximab, amb només dos estudis prospectius (69-73) i, fins i tot, d'abans de l'estandardització de la PET com a mètode d'estadiatge definitiu. Els darrers anys han aportat un increment progressiu de dades publicades (majoritàriament estudis retrospectius) que estudien el paper de l'RT en les formes disseminades d'LBCG, però ja en el context de l'addició de rituximab a l'esquema quimioteràpic inicial:

- Les sèries de l'MDACC (74) i de l'Italian Lymphoma Study Group (75) són retrospectives d'LBCG en tots els estadis. En l'anàlisi del subgrup de formes disseminades confirmen benefici de l'RT consolidativa, bàsicament pel que fa a l'SLP.

- Sèrie de Dorth (Universitat de Duke) (76) retrospectiva de pacients amb estadis III-IV d'LBCG. S'administra RT consolidativa a dosis baixes (dosi mediana de 25 Gy) en aquells pacients que obtenen RC metabòlica. En el segon, alguns pacients reben RT consolidativa, més probablement aquells que presentaven malalties voluminoses en el moment del diagnòstic.

- Metanàlisi de Hu (77). Metanàlisi per avaluar el paper de l'RT consolidativa en l'LBCG a l'època rituximab després d'haver assolit una resposta metabòlica completa amb la quimioteràpia. Concretament, en els estadis III i IV els resultats suggereixen que l'RT millora l'SLP i el CL (HR de 0,19 i 0,12, respectivament), amb tendència a la millora de l'SG.

És coneguda la implicació pronòstica desfavorable de la positivitat de la PET després del tractament sistèmic, amb posterior progressió en més de la meitat dels pacients. Estudis retrospectius publicats orienten a un pronòstic evolutiu més dolent i refereixen un millor control local amb RDT consolidativa (78-81).

El tractament amb radioteràpia sobre malaltia voluminosa o lesions extranodals és controvertit. El RICOVER-60 va ser un estudi portat a terme en pacients de més de 60 anys amb 4 branques que comparaven esquemes diferents de QT. S'administrava RT consolidativa en dosis de 36 Gy sobre les àrees amb malaltia inicialment voluminosa (> 7,5 cm) i/o afectació extralimfàtica. Una esmena al protocol original permetia tractar pacients amb l'esquema R-CHOP-14 x 6 cicles sense RT consolidativa i posterior comparació amb una cohort històrica després de fer una esmena al protocol. En general no es van trobar diferències ni en SLP ni en SG als tres anys, però sí una tendència favorable al tractament amb radiació en el subgrup amb malaltia voluminosa (vegeu taula) (54). Es van observar 19 (6%) i 8

(5%) segones neoplàsies a les branques d'RDT respecte a les que no havien rebut RDT. En general, la toxicitat presentada va ser moderada. La més freqüent va ser la neuropatia, similar en els dos grups (atribuïble a la vincristina). En el grup d'RDT es va observar deficiència exocrina pancreàtica, fibrosi pulmonar i embolisme pulmonar en el 2% de pacients i desordres musculoesquelètics en un 3%, mentre que cap pacient de l'altre grup va experimentar aquestes toxicitats.

L'UNFOLDER TRIAL és un estudi del German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group que està tancat però no ha publicat resultats. Es tracta de pacients amb malaltia *bulky* o extranodal que es randomitzaven a R-CHOP-14 o R-CHOP- 21 i aquells que entraven en RC eren sotmesos a una segona randomització en què s'aleatoritzaven a RT consolidativa o no. Les branques en què es va ometre l'RT van ser tancades prematurament perquè es va observar un excés de recidiva en l'anàlisi *ad interim* (mencionat per Boyle i cols.) (82).

Dosi de radioteràpia:

En l'RT consolidativa amb RC metabòlica després de QT es poden considerar dosis inferiors a les emprades a les formes localitzades de la malaltia, atès que sovint els pacients han rebut més cicles de QT o esquemes més agressius. D'altra banda, és possible que els volums que s'han d'irradiar siguin més extensos i que dosis més baixes suposin menys riscos per als teixits sans circumdants. En aquest context hi ha autors que aconsellen dosis baixes de 18-24 Gy (82), mentre que d'altres s'inclinen més per les dosis de 30 Gy aproximadament, igual que en les formes localitzades. En cas de positivitat de la PET postquimioteràpia sí que s'han d'administrar dosis més altes, de 36-40 Gy aproximadament, atès que es tractaria de malaltia activa i no només subclínica.

Volums de radioteràpia:

S'aconsella seguir les indicacions de les guies publicades de l'International Lymphoma Radiation Oncology Group (83) que, en general, suggereixen delimitar el volum que s'ha de tractar mitjançant la delimitació del tumor prequimioteràpia, excloent-ne els òrgans no clarament afectats per la malaltia i que estaven sent desplaçats pel tumor, i afegint-hi els marges pertinents en cada cas tenint en compte els errors de col·locació i els moviments dels òrgans i del pacient mateix.

Recomanacions per el tractament de primera línia en el limfoma B difús de cèl·lula gran disseminat

1. El tractament recomanat per a pacients de 60 a 80 anys és 6 cicles de la combinació de rituximab-CHOP (RCHOP) administrada cada 21 dies (grau 1A) (nivell d'evidència IA).

2. El tractament recomanat per a pacients menors de 60 anys amb aaIPI 0-1 és 6 cicles de la combinació rituximab-CHOP (RCHOP) administrada cada 21 dies (nivell d'evidència IA).

3. No hi ha un tractament estàndard per als pacients menors de 60 anys amb IPI elevat (aaIPI 2-3) i es recomana incloure'ls en assajos clínics. Per extensió, es poden tractar amb 6 cicles de RCHOP administrats cada 21 dies (nivell d'evidència IIIA). L'ús de règims més intensius encara no s'ha demostrat superior a l'R-CHOP (nivell d'evidència IIC). La consolidació amb auto-TPH en primera línia s'ha de considerar com un procediment experimental (nivell d'evidència IIC).

4. No hi ha tractament estàndard per als pacients majors de 80 anys. Es recomana fer una valoració geriàtrica per identificar els pacients *fit.* Es recomana utilitzar sempre que es pugui tractaments convencionals com RCHOP o amb dosis atenuades dels mateixos fàrmacs (R-miniCHOP) (nivell d'evidència IIA). En els pacients que no poden tolerar la adriamicina a causa d'una patologia cardíaca, aquesta es pot ometre (règim RCOP) o ser substituïda per adriamicina liposomal o altres agents com gemcitabina (R-GEMOX) (nivell d'evidència IIIA).

5. Després del tractament amb quimioteràpia es pot considerar l'RT en els casos següents:

   - Si no s'assoleix l'RC post-QT i el pacient no és candidat a tractament de rescat, es pot considerar l'RDT de consolidació sobre la malaltia residual en cas que sigui una sola localització persistent.
   - Si s'assoleix l'RC post-QT, no s'indica l'RT de forma estàndard. No obstant això, es pot considerar l'RT consolidativa en els casos amb malaltia voluminosa en el moment del diagnòstic, segons valoració individualitzada del risc de recidiva local i previ consens del comitè multidisciplinari (nivell d'evidència IIIB).

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma B difús de cèl·lula gran disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
56	Cunningham	Fase III Aleatoritzat, no emmascarat	1.080	R-CHOP-21 (CR) respecte a R-CHOP-14 (E)	Objectiu principal						Estadi IA *bulky* d'Ann Arbor (diàmetre massa tumoral >10 cm) o estadi IB–IV; PS 0–2.
					SG	82,7% (540)	80,8% (540)		0,3763	0,90, 95[0,70–1,15]	
					Objectius secundaris						
					% SLP a 2 anys	75,4%	74,8%		0,5907	0,94 [0,76–1,17]	
					CR or CRU	58%	63%		0,1830		
					Resposta global	91%	88%		0,1223		
55	Delarue	Fase III Aleatoritzat, no emmascarat	600	R-CHOP-21 (CR) respecte a R-CHOP-14 (E)	Objectiu principal						Pacients de 66-80 anys.
					% SLE a 3 anys	60% (304)	56% (296)		p = 0,7614	1,04 [0,82–1,31]	
					Objectius secundaris						
					% SLP a 3 anys	60%	62%		p = 0,8983	0,99 [0,78–1,26]	
					SG	69%	72%		p = 0,7487	0,96, [0,73–1,26]	
64	Fields	Fase II	62	R-GCVP	Objectiu principal						No tractats prèviament.
					TRG	61,3%					
					Objectius secundaris						
					% SLP a 1 any	53,2%					
					% SLP a 2 anys	49,8%					
					% SG a 1 any	62,9%					
					% SG a 2 anys	55,8%					
28	Fisher	Fase III	899	CHOP (n = 225) A m-BACOD(n = 223) B	Objectiu principal						Més toxicitat graus IV i V per MACOP-B
						A	B	C	D		

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma B difús de cèl·lula gran disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats								Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)		Grup control (n)		RAR	p	HR (IC 95%)	
				ProMACE-CytaBOM (n = 233) C MACOP-B (n = 218)D	% TRG	44	48	56	51				o m-BACOD.
					Objectius secundaris								
					SG	54	52	50	50		0,90		
81	Held	Estudi de cohorts prospectiu	470	6_R-CHOP–14_2R + RDT (E) respecte a no RDT (CR)	Objectiu principal								No hi ha diferències estadísticament significatives globalment ni per ITT. Significatiu en pacients amb massa *bulky* i anàlisi per protocol.
					% SLP a 3 anys	66% (306)		61% (164)			0,109		
					Objectius secundaris								
					% SG a 3 anys	78%		77%			0,0654		
					% SG a 3 anys pacients amb massa *bulky* ITT	78%		63%			0,80		
					% SLP a 3 anys pacients amb massa *bulky* PP	88%		62%			< 0,001		
					% SG a 3 anys pacients amb massa *bulky* PP	90%		65%			0,001		
61	Stiff	Fase II	397	CHOP o RCHOP C/21 D x 6 → TPH (E) respecte a 3 cicles QT (CR)	Objectiu principal								
					% SG a 2 anys	74%		71%			0,30		
					Objectius secundaris								
					% SLP a 2 anys	69%		55%			0,005		
7	Oki	Fase II	80	RCHOP (amb doxorubicina liposomal pegilada)	Objectiu principal								Taxa de resposta similar amb el R-CHOP clàssic.
					Resposta CR CRU PR TRG	71% 8% 8% 86%				Es compara amb altres estudis de manera descriptiva (LNH98-5; RICOVER-60; LNH03-6B)			
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)	Objectiu principal								L'RDT administrada ha estat similar en els 4 grups.
						A	B	C	D				
					% SLE a 3 anys	47,2	53,0	66,5	63,1				
					Objectius secundaris								
					% SG a 3 anys	67,7	66,0	78,1	72,5				
59	Purroy	Fase II	81	DA-EPOCH-R respecte a EPOCH	Objectiu principal								
					Resposta RC	80,2%							

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma B difús de cèl·lula gran disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					Objectius secundaris						
					% SG a 10 anys	63,6% [52,8–74,4]					
					SLE	47,8% [34,2–61,4]					
					SLM	59,0% [44,0–74,0]					
57	Recher LNH03-2B	Fase III Aleatoritzat, obert	380	R-ACVBP (E) respecte a R-CHOP (CR)	Objectiu principal						
					% SLE a 3 anys	81%	67%		0,0035		
					Objectius secundaris						
					% SLP a 3 anys	87%	73%		0,0015		
					TRG	90%	87%		0,47		
					SG	92%	84%		0,0071		
60	Schmitz DSHNHL 2002-1	Fase III Aleatoritzat, obert	275	R-CHOEP-14 respecte a R-MegaCHOEP	Objectiu principal						Les branques sense rituximab es van tancar.
					SLE	61,4% (139)	69,5% (136)		0,14	1,3 [0,9-2,0]	
					Objectius secundaris						
					% SLP a 3 anys	69,8%	73,7%		0,48		
					% SG a 3 anys	77,0%	84,6%		0,08		
63	Shen Q	Fase II	65	R-GEMOX	Objectiu principal						Estudi unicèntric fet a la Xina. ECOG ≥ 2
					% SLP a 3 anys (> 70 a)	42% IC 95%[28-56]					
					% SLP a 3 anys (> 80 a)	67% IC 95% [43-91]					
					% SG a 3 anys(> 70 a)	61% IC 95% [55-77]					
					% SG a 3 anys (> 80 a)	65% IC 95% [53-77]					

Nota: en aquesta taula no s'afegeixen l'estudi MInT ni el de Coiffier *et al.* 2002 perquè ja estan descrits a la taula 1.

QRT: quimioradioteràpia; QT: quimioteràpia; Obs: observació; R: rituximab SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; SLM: supervivència lliure de malaltia; SLF: supervivència lliure de fracàs; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; RR: *risk ratio.ITT: Intenció de tractar* ; CHOP: ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona; m-BACOD: metotrexato, bleomicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona); R-GCVP: rituximab, gemcitabina, ciclofosphamida, vincristina, prednisolona; DA-EPOCH-R, etopòsid + prednisona + vincristina + ciclofosfamida + doxorubicina + rituximab amb dosis ajustades; R-GEMOX : rituximab, oxaliplatí, gemcitabina; cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) with addition of etoposide (CHOEP)

D. TRACTAMENT DE LA MALALTIA RESISTENT O EN RECAIGUDA

D.1. Pacients candidats a quimioteràpia a altes dosis seguida de transplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH)

Entre el 30-40% dels pacients amb LBDCG presenten malaltia refractària o recauen després de la primera línia de tractament. Això suposa una incidència d'1/100.000/any a la Unió Europea (84). En pacients amb sospita de malaltia refractària o en recaiguda basada en proves d'imatge és recomanable repetir la biòpsia tumoral abans de començar el tractament de segona línia a causa de la possibilitat que es produeixin falsos positius de la PET en el cas de pacients que no assoleixin RC metabòlica després de la primera línia (85), o per excloure altres malalties (com ara tuberculosi, sarcoïdosi, infecció fúngica, carcinoma…) o canvis histològics en el cas de pacients en recaiguda (86). L'estudi d'extensió hauria de ser similar al practicat en el moment del diagnòstic.

Els pacients han de rebre un règim de rescat abans del TAPH ja que aquest no està indicat en pacients quimiorefractaris (87). Atesa la utilització de règims de primera línia altament efectius que combinen rituximab i QT, els pacients que són refractaris o recauen són més difícils de rescatar amb els tractaments habituals, tal com es documenta en un estudi retrospectiu multicèntric del grup GELTAMO, que analitza 163 pacients tractats amb R-ESHAP (rituximab, etopòsid, citarabina, cisplatí en infusió, metilprednisolona) en els quals la taxa de resposta (TR) global va ser del 73% (completa en un 45%) i es va observar una SLP (17% respecte a 57% als tres anys) i una SG (38% respecte a 67% als tres anys) significativament pitjors en els pacients pretractats amb rituximab (88).

No hi ha cap règim de rescat que hagi demostrat superioritat sobre la resta i tots han mostrat resultats pobres en pacients pretractats amb rituximab, amb taxes de resposta entre 40-50% i SLP a llarg termini al voltant del 20%. Fins ara, l'elecció de l'un o l'altre s'ha basat en l'experiència clínica del centre, si bé el perfil de toxicitat de cada règim i el patró biològic del limfoma són característiques que s'han de tenir en compte a l'hora de triar el tractament de rescat. S' han fet dos estudis comparatius fase III:

a. L'estudi CORAL, en què 396 pacients amb LBDCG en recaiguda o refractaris es van aleatoritzar a rebre R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatí en infusió) o R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatí, etopòsid) seguit de TAPH en els pacients quimiosensibles i posterior aleatorització a manteniment amb rituximab o observació, en el cas dels pacients responedors al primer esquema. Les variables que van afectar la resposta van ser la recaiguda abans d'un any, un IPI secundari > 1 o l'exposició prèvia a rituximab. L'eficàcia dels dos règims (TR, SLE i SG) va ser similar, però la incidència de trombocitopènia i, sobretot, la toxicitat renal graus 3-4 va ser superior amb R-DHAP (89, 90).

D'altra banda, una subanàlisi d'aquest estudi (91) objectiva que els casos d'LBDCG centre germinal B (CGB) presenten millor SLP quan s'utilitza l'esquema amb cisplatí en infusió. Són dades que cal tenir en compte, si bé han de ser confirmades per més estudis.

b. L'assaig LY.12, en 619 pacients amb limfoma agressiu en recaiguda o refractari (un 71% LBDCG) que van ser aleatoritzats a rebre R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatí) o R-DHAP, seguit de TAPH. De nou, l'eficàcia va ser similar, sense que s'objectivessin diferències en la mobilització de progenitors de sang perifèrica entre els dos esquemes, però R-DHAP es va associar a taxes més altes d'hospitalització (99% i 47%), toxicitat graus 3-4 (61% i 47%), neutropènia febril (23% i 9%), transfusions de plaquetes (47% i 31%) i morts relacionades amb el tractament (sis i dos pacients) (92).

D'altra banda, s'ha constatat que la toxicitat renal del règim ESHAP és superior quan s'administra de forma ambulatòria (14/39 pacients) respecte a 4/35 pacients que el van rebre ingressats, la qual cosa va condicionar l'SG post-TAPH als dos anys: 88% i 50%, p = 0,001, segons que presentessin o no insuficiència renal abans del TAPH (93).

El benefici d'afegir rituximab al tractament de rescat en pacients sense exposició prèvia al fàrmac ha estat demostrat en un estudi aleatoritzat de Vellenga *et al*. (94) amb 225 pacients avaluables (la majoria amb LBDCG), en què es van observar unes taxes d'RC, SLP, SLE i SG significativament superiors en els pacients que havien rebut immunoquimioteràpia respecte als que només van rebre QT. L'anàlisi de regressió logística va demostrar un efecte significatiu de l'addició de rituximab en l'SLF i l'SG als dos anys. Cal assenyalar, però, que la majoria d'aquests pacients no havien rebut prèviament rituximab. Però no hi ha estudis que en demostrin la utilitat en pacients pretractats amb aquest anticòs monoclonal.

L'addició de rituximab al tractament de primera línia amb esquemes CHOP o similars en pacients amb LBDCG ha millorat la supervivència d'aquest grup de pacients. Aquest fet ha comportat que, per extensió, el rituximab s'utilitzi cada vegada més en combinació amb QT en esquemes de rescat, malgrat que de vegades s'ha observat la pèrdua de CD20 després del tractament amb rituximab (95). La informació disponible és, tanmateix, escassa en qualitat i quantitat, amb pocs estudis aleatoritzats rigorosos, de manera que la principal font d'informació correspon a petites sèries, tant pel que fa al nombre de pacients inclosos com als centres participants, amb gran heterogeneïtat en les característiques dels pacients (subtipus histològic, fase de la malaltia, tractaments prèviament administrats, etc.). La majoria d'aquests treballs correspon bàsicament a estudis prospectius no aleatoritzats (en alguns casos no publicats) en els quals es descriuen els resultats de tractaments d'immunoteràpia amb rituximab, en combinació amb pautes de poliquimioteràpia, mentre que en un nombre reduït d'aquests estudis es comparen els resultats amb els obtinguts històricament amb els mateixos esquemes de QT sense rituximab (96-101).

Les directrius de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (27) es fan ressò d'aquesta manca d'evidència i recomanen, com a tractament de segona línia per a pacients amb LBDCG refractaris o en recaiguda, diferents esquemes de QT: DHAP(cisplatí/citarabina/dexametasona), ESHAP (cisplatí/etopòsid/citarabina/metilprednisolona), GDP (gemcitabina/ dexametasona/cisplatí), ICE (ifosfamida/carboplatí/etopòsid) en els casos en què només se suggereix com a opció l'administració conjunta amb rituximab, especialment en els casos de recaiguda més enllà de sis mesos (grau d'evidència i recomanació 2A per a l'administració d'esquemes de rescat ± rituximab), mentre que en els casos primàriament refractaris se suggereix que es podria ometre l'addició de rituximab. A la Taula es resumeixen els resultats d'alguns dels principals estudis.

En general, les sèries retrospectives en què es compara l'administració de rituximab en combinació amb QT respecte a QT sense rituximab descriuen taxes de resposta elevades. Així mateix, la pràctica totalitat de les sèries registren beneficis superiors a la branca de pacients tractats amb la combinació d'immunoquimioteràpia, independentment de l'esquema de QT de rescat utilitzat (102-106).

Kewalramani *et al*. (102) van observar un 53% d'RC en un grup de pacients amb LBDCG refractari o en recaiguda que havien rebut tres cicles d'R-ICE, significativament superior al 27% d'RC observades a la cohort històrica de 147 pacients tractats amb ICE. Malgrat tot, aquest avantatge només es va traduir en una lleugera millora no significativa en termes d'SLP després del TAPH, però sense demostrar impacte en l'SG.

Malgrat tot, un estudi multicèntric del Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (103), de 522 pacients amb LBDCG, va demostrar que l'estat de la malaltia en el moment de la quimioteràpia i l'addició de rituximab van ser els únics factors amb influència pronòstica en l'SG.

D'altra banda, a l'estudi retrospectiu de Lignon *et al*. (104) de 91 pacients amb LNH de tipus B en recaiguda es van observar taxes globals de resposta del 75%, sense diferències pel que fa a resposta entre els pacients tractats prèviament amb rituximab i els que no havien rebut el fàrmac. Un altre estudi retrospectiu que va incloure 47 pacients va trobar taxes similars de resposta i la resposta al tractament va ser l'únic factor associat a una millor SG (105).

Respecte al rituximab, podem concloure que, atès que presenta un perfil de toxicitat adequat i que cal obtenir resposta per poder practicar el trasplantament, sembla recomanable utilitzar-lo, especialment en aquells pacients que han tingut una resposta anterior amb durada superior a sis mesos.

Pel que fa al règim que ha mostrat millor perfil eficàcia/toxicitat en estudis fase III, és el R-GDP, excepte en els LBDCG CGB en què, amb les dades actuals (91), seria recomanable triar un esquema basat en cisplatí en infusió.

Això no obstant, com que els resultats són pobres amb tots els règims esmentats, la millor opció per a aquests pacients sempre ha de ser incloure'ls en assajos clínics amb règims que utilitzin nous fàrmacs. En aquest context, la substitució de rituximab per ofatumumab no ha demostrat cap benefici en un estudi aleatorizat (107). En canvi, la incorporació de lenalidomida al règim de rescat ha mostrat resultats esperançadors en diversos estudis fase I (108, 109)(9, 10), tot i que hi ha d'haver nous estudis amb un nombre més gran de pacients per poder recomanar-ne l'ús fora d'assajos clínics (AC).

La situació del limfoma i l'IPI en el moment de rebre el tractament de rescat són factors pronòstics importants (88, 89, 110) i els pacients amb recaiguda precoç (< 1 any des del diagnòstic) tenen un pronòstic més dolent que els pacients en recaiguda tardana. Aquí, la PET/TC ofereix un valor pronòstic important en pacients amb malaltia refractària, abans de la intensificació i el trasplantament. L'SLP als tres anys en els pacients PET positiu oscil·la entre el 31-41%, mentre que en els pacients amb PET negatiu és del 75-82% (111,112).

Respecte als factors biològics, en una subanàlisi de l'estudi CORAL es va observar que els pacients amb reordenament de C-MYC presentaven pitjors resultats fos quin fos el règim de rescat (29% respecte a 62% d'SG als quatre anys). I, d'altra banda, tal com s'ha assenyalat abans, els casos amb perfil CGB presentaven millor SLP amb R-DHAP que amb R-ICE (100% i 27%), encara que només es va obtenir el perfil d expressió gènica en 39 pacients (91).

Es podria dubtar si el 50-60% de pacients que no responen al tractament de rescat han de ser sotmesos a una tercera línia de tractament, però una anàlisi posterior dels pacients que no van obtenir resposta adequada dins de l'estudi CORAL va demostrar que és factible (39% RG, 27% RC, 31% de pacients trasplantats) tractar-los, si bé els pacients amb IPI terciari superior a 2 o BCL2 translocat presenten una evolució molt desafortunada (113).

Tractament de segona línia per a pacients amb LBDCG refractaris o en recaiguda candidats a TPH

A la llum dels resultats dels estudis disponibles es podria establir la recomanació d'administrar esquemes de QT de rescat associats a rituximab en pacients amb LBDCG en recaiguda o refractaris. Malgrat que no disposem de dades suficients provinents d'aquests estudis que justifiquin l'ús preferent d'un esquema de QT de rescat determinat, afavoriríem l'ús de les pautes amb R-GPD ja que són menys tòxiques. Per aquest motiu, **en els pacients candidats a intensificació amb QT a altes dosis i TAPH** es recomana la utilització de l'esquema R-GPD.

D'altra banda, malgrat que no hi ha consens respecte al nombre de cicles que s'han d'administrar, sobre la base de la bibliografia revisada i la pràctica clínica habitual, aquest es podria fixar en un total de tres (avaluant la resposta després del segon cicle i mobilitzant després del tercer cicle si s'objectiva RP o RC).

RECOMANACIONS

Amb els resultats dels estudis disponibles es podria establir el benefici de l'administració de quimioteràpia de rescat associada a rituximab en pacients amb LBDCG refractaris o en recaiguda, especialment en aquells que han presentat una resposta anterior amb durada de més de 6 mesos (nivell d'evidència IIB).

La pauta de rescat davant d'una eficàcia igual i amb un perfil de toxicitat més adequat és R-GDP, encara que altres règims com R-ESHAP, R-DHAP o R-ICE presenten una eficàcia similar (nivell d'evidència IB).

En cas que s'administri un esquema que inclogui cisplatí en perfusió cal vigilar estretament la funció renal i la hidratació, especialment quan s'administri ambulatòriament.

Els pacients amb LBDCG refractari o en recaiguda s'haurien d'incloure en assajos clínics (AC) amb pautes de rescat que incorporin nous fàrmacs.

D.2. Pacients fràgils i/o no-candidats a quimioteràpia a altes dosis seguida de TAPH

Un grup especial de pacients és el d'aquells que són refractaris o que recauen després d'una primera línia de QT, però que no són candidats a QT a dosis elevades ni a TAPH per motius d'edat o comorbiditat.

Disposem de pocs AC que ens permetin identificar el tractament d'elecció en pacients d'edat avançada amb LBDCG en recidiva o refractari, sobretot en pacients fràgils majors de 80 anys o en aquells que presenten comorbiditats significatives, que són exclosos de forma sistemàtica de la majoria d'estudis. No disposem d'AC comparatius que ens permetin determinar quin és el tractament d'elecció en aquest grup de pacients, però sí que tenim dades d'eficàcia interessants de diversos esquemes de rescat:

GemOx-rituximab: 3 assajos fase II en pacients amb LBDCG en recaiguda/refractaris no candidats a TPH tractats amb gemcitabina més oxaliplatí i rituximab (6 a 8 cicles) indiquen que es tracta d'un esquema eficaç, amb unes RG del 60% aproximadament (43-73%) i unes RC del 40% (34-43%). El perfil de toxicitat és molt acceptable i l'SG y l'SLP a un any varien en els estudis disponibles, tot i que els dos més recents coincideixen amb una SG i una SLP de prop del 45% i el 25%, respectivament (101,114-116). En acabar el tractament, si s'obté una RC o una RP, es podria reconsiderar la possibilitat de practicar un auto-TPH en el cas que la situació del pacient en aquest moment ho permeti. L'exposició prèvia a rituximab i/o una recidiva precoç (< 6-12 mesos) empitjoren aquests resultats.

Bendamustina-rituximab: malgrat la marcada activitat que mostra aquest esquema de tractament en limfomes indolents en situació de recaiguda/refractarietat, els resultats en el LBDCG són molt inferiors i varien de forma notable en els AC fase II disponibles. En tot cas és un règim de tractament atractiu perquè presenta un perfil de toxicitat acceptable i una relativa eficàcia (RG superiors al 30%) en pacients fràgils (117-120).

-R-CHOP-like:

R-GPD: hi ha dos estudis de 50 i 45 pacients, respectivament, amb LBDCG en recaiguda o refractaris no candidats a TAPH que mostren millors respostes (ORR 72% i 48,8%, SLE 48% a dos anys en el primer estudi i mitjana de durada de resposta de 13,59 mesos en el segon) amb toxicitats acceptables en esquemes basats en gemcitabina, dexametasona, cisplatí i rituximab (122-123), per la qual cosa es podrien considerar una opció en pacients seleccionats.

Pixantrona: és una nova aza-antracenodiona indicada a partir de tercera línia però que no ha obtingut benefici més enllà de cinquena línia. L'eficàcia i la seguretat del fàrmac s'han estudiat en un AC aleatorizat fase III (127) (PIX301, EXTEND) que va incloure 140 pacients diagnosticats d'LNH agressius en recaiguda o refractaris que havien rebut una mitjana de línees de tractament, el 55% amb rituximab. Es van comparar els resultats de 70 pacients tractats amb pixantrona 50 mg/m^2 (equivalent a 85 mg/m^2 de pixantrona dimaleat) els dies 1, 8 i 15 de cicles de 28 dies amb els resultats de 70 pacients que van rebre tractament amb un comparador en monoteràpia seleccionat per l'investigador: oxaliplatí (46%), ifosfamida (18%), vinorelbina (16%), etopòsid (13%), mitoxantrona (6%) o gemcitabina (1%). El 20% dels pacients tractats amb pixantrona van assolir una RC en comparació amb el 5,7% del grup comparador (p = 0,021), l'RG va ser del 40% amb pixantrona respecte al 14,3% del braç comparador. L'efecte secundari grau 3-4 més freqüent va ser la neutropènia (41% respecte a 19,4% en el grup comparador), encara que la incidència d'infeccions grau 3-4 va ser similar en ambdós grups (21). Aquestes dades van permetre l'aprovació de pixantrona per l'EMA i l'AEMPS per al tractament en monoteràpia de pacients adults amb LNH de limfòcits B agressius, multirecidivants o resistents al tractament. L'avaluació portada a terme pel NICE, per la Sociedad Italiana d'Hematologia i per un article recent publicat sobre cost-eficàcia donen suport a l'ús de pixantrona en tercera i quarta línia de tractament (127-128). Això no obstant, quan s'analitzen els pacients amb resistència primària, els resultats no són millors que amb altres monoteràpies (130). No disposem de dades d' activitat de pixantrona en combinació o en monoteràpia a partir de la cinquena línia de QT. També s'ha estudiat en l'esquema CPOP on, en casos de recidives tardanes (> 12 mesos) a partir de tercera línia , s'ha estudiat la substitució d'adriamicina per pixantrona a l'esquema CPOP (ciclofosfamida, pixantrona, vincristina i prednisona). No ha demostrat benefici clínic a partir de la cinquena línia en un estudi fase I/II que va incloure 75 pacients diagnosticats d'LNH agressius en recaiguda (se n'exclouen els refractaris) que havien recidivat post-CHOP ± rituximab, en què es va obtenir una taxa d'RG del 74%, amb RC del 47% i SG mitjana de 17,9 mesos (quatre pacients van presentar clínica d'insuficiència cardíaca) (121).

Lenalidomida: en un estudi en què es van incloure 108 pacients amb LBDCG en recaiguda o resistents, la monoteràpia amb lenalidomida va obtenir una taxa d'RG del 28% (129), resultat semblant al d'una sèrie de 60 pacients que havien rebut TAPH previ (130). En un altre estudi amb 40 pacients amb LBDCG que havien rebut una mitjana de 4 tractaments previs es va objectivar una millor resposta en el subgrup de pacients amb LBDCG no-GCB, segons l'algoritme de Hans: les RG van ser del 52,9% en el no-GCB i del 8,7% en el subtipus GCB (p = 0,006) i les RC del 23,5% i el 4,3%. L'SLP també va ser superior (6,2 mesos respecte a 1,7 mesos, p = 0,004), però sense diferències significatives en l'SG (131). Combinant lenalidomida amb rituximab, en un grup de 45 pacients també es van objectivar millors respostes en el subgrup no-GCB, però les diferències no van ser estadísticament significatives (RG 37,5% respecte a 10%, p = 0,19; RC 31,3% respecte a 0%, p = 0,12)(132). Un metaanàlisi recent sobre el paper de lenalidomida, sola o en combinació, en els diferents subtipus d'LBDCG ha conclòs que, malgrat la taxa més alta d'RG en el subtipus no-GCB, no es van detectar diferències en l'SLP ni en l'SG entre els dos subtipus (133).

Altres tractaments en monoteràpia: no disposem d'AC que ens puguin indicar quin tractament en monoteràpia és més adequat en cada cas, encara que alguns d'aquests tractaments sí que han estat utilitzats com a braç comparador en diversos AC fase III, per la qual cosa tenim algunes dades sobre la seva eficàcia, que habitualment és pobre en taxes d'RG (generalment < 20%) però pot aportar un benefici clínic al pacient (reducció del dolor/compressió i estabilització del procés limfoproliferatiu). Aquets serien alguns dels esquemes més freqüents:

- Rituximab 375 mg/m^2 dies 1, 8, 15 en el primer cicle i el dia 1 a partir del segon cicle (cicles de tres setmanes).
- Gemcitabina: 1.000 o 1.250 mg/m^2 dies 1, 8, 15 cada 4 setmanes.
- Oxaliplatí: 100 mg/m^2 dia 1 cada tres setmanes.
- Ifosfamida: 3.000 mg/m^2 dies 1 i 2 cada quatre setmanes.
- Etopòsid: 100 mg/m^2 dies 1, 2, 3, 4 i 5 cada quatre setmanes.
- Etopòsid: oral 50 mg al dia durant 21 dies cada quatre setmanes.
- Mitoxantrona: 14 mg/m^2 dia 1 cada 3 setmanes.
- Vinorelbina: 30 mg/m^2 dies 1, 8, 15 i 22 cada 4 setmanes.

RECOMANACIÓ

En els pacients amb LBDCG refractari o en recaiguda no candidats a trasplantament s'ha d'individualitzar el tractament segons les característiques de cada pacient. S'ha de prioritzar l'assaig clínic sempre que sigui possible.

En context assistencial, les opcions disponibles són: R-GEMOX (d'elecció per consens d'experts), R-bendamustina (en pacients fràgils) o R-GPD (nivell d'evidència IIA).

En els pacients fràgils i/o no-candidats a quimioteràpia a altes dosis seguida de TAPH en 3ª-4ª línia es pot fer servir pixantrona prèvia discussió en la subcomissió de medicaments especials (nivell d'evidència IB). S'hi han de presentar aquells pacients que no han mostrat refractarietat al tractament (recaiguda ≥ 6 mesos després de l'últim tractament).

Taula 3. Estudis d'avaluació de QT en el tractament de l'LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
102	Kewalramani T (2004)	Prospectiu, no aleatoritzat, comparació amb sèrie històrica	36	R-ICE (comparació històrica amb ICE)	RC	53%	27%		0.01	R-ICE indueix taxes d'RC superiors, tot i que en aquest estudi no demostra millora en els resultats després d'auto-TPH (en termes d'SG i SLP).	
					SLP	54%	43%		0,25		
					SG	67%	56%		0,53		
104	Lignon J *et al*. (2010)	Retrospectiu	91	R-DHAX	Objectiu principal						LNH B en recaiguda.
					Toxicitat	La toxicitat de grau III-IV va ser principalment hematològica, incloent-hi anèmia (n = 9), neutropènia (n = 44) i trombocitopènia (n = 47)					
					Objectius secundaris						
					RG RC	75% 57%					
					SLP 2 a	43%					
					SG 2 a	75%					
105	Rigacci *et al*. (2010)	Retrospectiu	70	R-oxaliplatí-dexametasona-HDARA-C	RG RC	73% 43%					47 LBDCG.
					SLP 2 a	44%					
					SG 2 a	71%					
106	Witzig *et al*. 2008	Estudi fase II	57	R-DHAP	Objectiu principal					Malgrat que la taxa de respostes era elevada, el percentatge d'RC era baix. Es considera segura l'addició d'R a l'esquema DHAP.	
					RG RC	82% 33%					
					Objectius secundaris						
					SLE (mesos)	5,3					
					TTP (mesos)	13					

Taula 3. Estudis d'avaluació de QT en el tractament de l'LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					SG (mesos)	30,5					
88	Martin A (2008)	Estudi GELTAMO Retrospectiu	163	R-ESHAP	Objectiu principal						En el grup de pacients tractats amb R, els pacients refractaris tenen taxes molt baixes d'RC i RG després d'R-ESHAP comparats amb els que estaven en RP abans d'iniciar R-ESHAP.
					RG RC RP	73% 45% 28%					
					Objectius secundaris						
					SLP i SG significativament pitjors en pacients exposats prèviament a R.						
89	Hagberg H (2006) i Gisselbrecht *et al*. (2010)	Estudi Cora Aleatoritzat, fase III	396	R-ICE respecte a R-DHAP + auto-TPH (en responedors) + R manteniment respecte a observació	Objectiu principal						Factors amb influència en la resposta (model de regressió): refractarietat/recaiguda precoç i IPI secundari > 1. (L'exposició prèvia a R també és un factor que afecta la taxa de resposta, però només en l'anàlisi univariant.) Factors amb influència en l'SLE: tractament previ amb R, refractarietat/recaiguda precoç i IPI secundari > 1.
					RG 63%	63%					
					Objectius secundaris						
					RC	38%					
					SLE	50% (per a pacients trasplantats 75%)					
					SG	69% (per a pacients trasplantats 89%)					
					SLE 3 a	31%					
					SLP 3 a	37%					
					SG 3 a	49%					
94	Vellenga E (2008)	Fase III Prospectiu, multicèntric, aleatoritzat	225 avaluables	R + DHAP-VIM-DHAP respecte a DHAP-VIM-DHAP (auto-TPH en responedors)	Objectiu principal						
					RG	75%	54%		0,01		
					Objectius secundaris						
					SLF	50%	24%		< 0,001		
					SLP	52%	21%		< 0,002		
130	Vose J (2003)	Prospectiu no aleatoritzat	23	R-ICE (x 2 seguit d'auto-TPH en responedors o x 4 cicles si no candidat a auto-	Objectiu principal						12 LBDCG.
					RG	71%					

Taula 3. Estudis d'avaluació de QT en el tractament de l'LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
				TPH)	Objectius secundaris						
					RC	25%					
					RP	46%					
					SLE (1 any)	60%					
					57% cicles neutropènia grau 4,4% neutropènia febril, 12% trombocitopènia grau 4.						
135	Zelenetz ADl (2003)	Retrospectiu	253	ICE respecte a R-ICE	SG	71,6%	81%	79% LBDCG. L'addició de rituximab millora la taxa d'RC, tot i augmentar la incidència de neutropènia i prolongar la mediana de l'interval de temps entre tractaments.			
					RC	28%	55%				
					RP	42%	26%				
136	Bieker R (2003)	Retrospectiu no aleatoritzat	10	R-ICE respecte a R-DHAP	Objectiu principal						
					RG	60%					
					Objectius secundaris						
					RC	10%					
					SLP (mesos)	3					
					SG (mesos)	3,5					
137	Shrestha S (2004)	Retrospectiu	24	R-ESHAP respecte a ESHAP (retrospectiu)	SLM (a mediana de 48 mesos)	53% en els que reben TPH		15 LBDCG. Mortalitat relacionada amb auto-TPH no diferent entre pacients tractats amb R-ESHAP o ESHAP.			
138	Mey U (2006)	Fase II Prospectiu, multicèntric, no aleatoritzat	53	R-DHAP (seguit d'auto-TPH en responedors)	Objectiu principal						48 LBDCG.
					RG	62,3%					
					Objectius secundaris						
					SLP (mesos)	6,7					
					SG (mesos)	8,5					
92	Crump M (2014)	Fase III Aleatoritzat, multicèntric, obert (LY. 12)	619	GDP ± R respecte a DHAP ± R (seguit d'auto-TPH en responedors)	Objectiu principal						419 LBDCG Mediana de seguiment 53 mesos Toxicitat: R-DHAP es va associar
					RG després de 2 cicles	45,2%	44%		0,005		
					Taxa de TASP	52,1%	49,3%		0,44		
					Objectius secundaris						
					SLE a 4 anys				0,95	0,99 (IC 95% 0,82 a 1,21)	

Taula 3. Estudis d'avaluació de QT en el tractament de l'LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					SG a 4 anys				0,78	1,03 (IC 95% 0,83 a 1,28)	amb més taxes d'hospitalització que R-GDP (99% i 47%), EA greus (61% i 47%), morts relacionades amb tractament (6 i 2 pacients).
107	Van Imhoff GW (2017)	Fase III Randomitzat, obert	447 (445 avaluables)	O-DHAP respecte a R-DHAP (seguit d'auto-TPH en responedors)	Objectiu principal						187 LBDCG.
					SLP a 2 anys	24%	26%		0,33	1,12 (IC 95% 0,89 a 1,42)	
					Objectius secundaris						
					RG després de QTP salvatge RG a 3 mesos TASP	38%(15% RC) 72% (58% RC)	42% (22% RC) 69% (53% RC)		0,41 0,82		
					SLE a 2 anys	16%	18%		0,35	1,1 (IC 95% 0,90 a 1,36)	
					SG a 2 anys	41%	38%		0,38	0,90 (IC 95% 0,70 a 1,15)	
101	El Gnaoui T (2007)	Fase II Obert, no randomitzat	46	R-GEMOX	Objectiu principal						33 LBDCG.
					RG després de 4 cicles	83% (RC/RCnc 50%)					
					Objectius secundaris						
					SLE a 2 anys	43%					
					SG a 2 anys	66%					
114	López A (2008)	Fase II Obert, no randomitzat, multicèntric	32	R-GEMOX	Objectiu principal						
					RG	43% (RC 34%)					
					Objectius secundaris						
					SLP a 12 mesos	29%					

Taula 3. Estudis d'avaluació de QT en el tractament de l'LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					SG a 12 mesos	41%					
116	Mounier N (2013)	Fase II Obert, multicèntric	49 (48 avaluables)	R-GEMOX	Objectiu principal						
					RG (després de 4 cicles)	61% (RC/RCnc 44%)					
					Objectius secundaris						
					SLP a 5 anys	12,8%					
					SG a 5 anys	13,9%					
119	Ohmachi (2013)	Fase II Obert, no comparatiu, multicèntric	63 (59 avaluables)	Bendamustina-rituximab	Objectiu principal						
					RG	62,7%					
					Objectius secundaris						
					RC	37,3%					
					SLP (mesos)	6,7					
120	Vacirca (2014)	Fase II	59	Bendamustina-rituximab	Objectiu principal						A causa del nombre de dades censurades per retirada de pacients durant el seguiment, no es va arribar a la mediana d'SG.
					RG 45,8% (RC 15,3%)						
					Objectius secundaris						
					Durada de resposta (mesos)	17,3					
					SLP (mesos)	3,6					
					SG a 3 anys	Dades no mostrades					
121	Borchmann (2011)	Fase I/II	FI (35) FII (30)	CPOP	Objectius						20 LBDCG (fase II).
					RG	73% (RC/RCnc 47%)					
					SG (med, mesos)	17,9					
					SLP (med, mesos)	8,2					
126	Pettengell R (2012)	Fase III Obert,	140	Pixantrona respecte a comparador (vinorelbina,	Objectiu principal						104 LBDCG.
					RC/RCsc	20%	5,7%		0,021		

Taula 3. Estudis d'avaluació de QT en el tractament de l'LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
		multicèntric, randomitzat		oxaliplatí, ifosfamida, etopòsid, mitoxantrona o gemcitabina)	Objectius secundaris						
					RG	37,1%	14,3%		0,003		
					SLP (med, mesos)	5,5	2,6		0,005	0,60 (IC 95% 0,42 a 0,86)	
					SG (med, mesos)	10,2	7,6		0,251	0,79 (IC 95% 0,53 a 1,18)	
132	Wang M (2013)	Fase II	45	Lenalidomida -rituximab	Objectiu principal						32 LBDCG.
					RG	33%(RC 22%)					
					Objectius secundaris						
					SG (mesos)	10,7					

R: rituximab; ICE: ifosfamida/carboplatí/etopòsid; DHAP: cisplatí/citarabina/dexametasona; ESHAP: cisplatí/etopòsid/citarabina/metilprednisolona; VIM: ifosfamida/metotrexat/etopòsid. GEMOX: gemcitabina/oxaliplatí. CPOP: ciclofosfamida/pixantrona/vincristina/prednisona; Auto-TPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; RG: resposta global; RC: resposta completa; RC: resposta completa sense confirmar; RP: resposta parcial; SLP: supervivència lliure de progressió; SLF: supervivència lliure de fracàs; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; SLM: supervivència lliure de malaltia; SG: supervivència global; nCGB no centrogerminal B; CGB: centrogerminal B.

E. QUIMIOTERÀPIA INTENSIVA I TRANSPLANTAMENT AUTÒLEG DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS EN RECAIGUDA QUIMIOSENSIBLE

Pràcticament un 50% dels pacients amb LBDCG recauen després d'una teràpia convencional, fet que comporta que aquesta sigui actualment la segona indicació més freqüent d'auto-TPH. El principi bàsic sobre el qual es fonamenta la QT intensiva en pacients amb LBDCG en aquesta situació és la relació existent entre les dosis d'agents citotòxics i la resposta obtinguda.

Actualment està plenament acceptat que la QT a altes dosis seguida d'auto-TPH, en pacients amb LBDCG que recauen i continuen sent sensibles a la QT, és el tractament estàndard (nivell d'evidència IA per a pacients que assoleixen una RC després de la recaiguda i 2A per a l'RP segons les guies de la NCCN) (27). Així ho demostra l'estudi aleatoritzat PARMA, (110, 139, 140), en què els pacients amb LNH en recaiguda quimiosensible que van rebre un auto-TPH van presentar una SLM als cinc anys i una SG significativament superiors a les del grup amb tractament convencional: 46% i 12%, p = 0,001, i 53% i 32%, p = 0,038, respectivamen). Aquest estudi és l'únic aleatoritzat que ha investigat el paper de l'auto-TPH en comparació amb l'administració de QT sola, malgrat que es va dur a terme en l'època pre-rituximab.

En un estudi recent de Smith *et al*. (141) es van comparar els resultats de l'auto-TPH en pacients amb LBDCG en recaiguda segons que haguessin rebut o no tractament previ amb rituximab (161 pacients sense rituximab en primera línia i 65 amb rituximab). Tant l'SG com l'SLR van ser similars en ambdós grups. Els autors conclouen que l'auto-TPH hauria de continuar sent l'estàndard de tractament dels pacients amb LBDCG en recaiguda.

L'estat del pacient en el moment del trasplantament i la sensibilitat a la QT convencional són dos factors que tenen relació directa amb la supervivència. El principal factor pronòstic és la situació del limfoma en el moment del trasplantament valorada mitjançant PET/TC. Els pacients en RC metabòlica obtenen resultats significativament millors que els pacients en RP (SLM del 72-87% respecte al 18-49%) (112, 142-144).

En actualitzacions posteriors de l'estudi PARMA s'han identificat com a factors pronòstics negatius la resposta de curta durada (inferior a 12 mesos) (139) i la correlació inversa amb l'IPI (140), de manera que els pacients amb IPI ≥ 1 tenen més bon pronòstic si reben teràpia d'intensificació, mentre que els pacients amb IPI = 0 no es beneficien del tractament. D'altra banda, el perfil d'expressió gènica semblava tenir, en pacients no tractats amb rituximab, valor pronòstic independent de l'IPI. Malgrat això, aquest no es manté en pacients tractats amb immunoteràpia, com ha demostrat recentment l'estudi de Zinzani *et al*. (145). Val a dir, però, que aquest treball només incloïa pacients amb LBDCG trasplantats en primera línia.

La taula 3 resumeix els resultats dels principals estudis que han analitzat el valor de l'auto-TPH en l'LBDCG refractari o en recaiguda (110, 139-140, 146-165).

Pel que fa al règim de condicionament utilitzat, l'impacte de cadascun dels esquemes possibles continua sent controvertit ja que no es disposa d'estudis aleatoritzats, hi ha pocs estudis comparatius entre règims i no hi ha cap esquema que hagi demostrat superioritat respecte a un altre. BEAM (BCNU, etopòsid, citarabina, melfalan) és el règim més freqüentment utilitzat a Europa. La mortalitat relacionada amb aquest règim és < 5% (157). La Taula 4. recull estudis que han avaluat els diferents règims de condicionament (151-158).

Entre les noves estratègies de QT intensiva trobem la bendamustina i disposem d'un estudi italià de fase I-II que proposa l'ús d'aquest fàrmac com a alternativa al règim de condicionament més utilitzat habitualment, el BEAM. Els resultats de l'estudi suggereixen la seguretat i eficàcia del fàrmac malgrat que necessitem dades més madures que ens ajudin a definir el seu paper com a esquema de condicionament (152). La incorporació de radioimmunoteràpia al règim de condicionament no ha demostrat superioritat sobre els règims convencionals en un assaig fase III (153). El rituximab de manteniment posteriorment a l'auto-TPH tampoc ha demostrat un benefici a l'assaig fase 3 CORAL (154).

Un grup de pacients que suscita controvèrsia és el d'aquells que mai assoleixen una remissió completa, amb medianes de supervivència que, en general, són inferiors a l'any. Clàssicament s'ha considerat que l'increment de dosi que permetia el trasplantament de medul·la no era suficient per aconseguir revertir la resistència primària a la QT en aquests pacients. En un estudi de Vose *et al*. (155) on s'avaluaven els resultats de l'auto-TPH en pacients amb LNH difús d'alt grau de malignitat, en primera recaiguda o en segona RC, es va observar que la probabilitat d'SLP als tres anys era significativament superior en aquells pacients que van rebre l'auto-TPH en segona RC respecte als que el van rebre en situació de recaiguda (38% [IC 95% 30%-46%] respecte a 28% [IC 95% 22%-33%], p < 0,001). Aquests resultats són comparables als obtinguts per altres autors (156, 165-167).

Atesos els resultats superiors de l'auto-TPH en pacients que arriben al trasplantament en situació d'RC respecte als que assoleixen només resposta parcial (RP) o no arriben a obtenir resposta, diversos estudis han explorat el paper de la QT de rescat de més poder citotòxic basant-se en esquemes d'administració seqüencial (166-169) que, com a contrapartida, comporten un augment de la toxicitat. En aquests estudis es constata de nou el fet que la quimiosensibilitat és el factor més important en el pronòstic d'aquests pacients.

Finalment, diversos estudis retrospectius han mostrat que el trasplantament al·logènic pot ser eficaç en pacients en recaiguda o progressió posteriorment a múltiples línies de tractament, incloent l'auto-TPH (170-174).

La taxa de mortalitat no deguda a recaiguda és elevada (40-50%) quan s'utilitza un règim mieloablatiu, raó per la qual sembla més recomanable l'ús de règims d'intensitat reduïda, amb taxes de mortalitat no deguda a recaiguda del 20-30% aproximadament, excepte en pacients molt joves que no han rebut un

auto-TPH previ. Igual que en l'auto-TPH, la situació del limfoma en el moment del trasplantament és el factor pronòstic més important, amb resultats molt descoratjadors en pacients amb malaltia quimiorefractària (170, 174).

Malgrat això, l'impacte de no haver obtingut una RC metabòlica no sembla tan determinant com en l'auto-TPH (175), raó per la qual el trasplantament al·logènic podria ser una alternativa a l'auto-TPH en pacients d'alt risc en RP posterior al tractament de rescat.

RECOMANACIÓ

En pacients amb LBDCG que recauen però continuen sent sensibles a la quimioteràpia (almenys amb resposta parcial) es recomana l'administració de quimioteràpia a altes dosis seguida de trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (IIA).

L'esquema de condicionament utilitzat habitualment a l'Institut Català d'Oncologia és el BEAM (IIIB).

En el cas de pacients amb malaltia resistent, el trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics no està indicat (vegeu apartat D de la present guia).

El trasplantament al·logènic està indicat en pacients en què no és possible la mobilització de progenitors hematopoètics o que recauen posteriorment a l'auto-TPH, sempre que **NO** hi hagi malaltia resistent (IC) i també es pot considerar com a alternativa a l'auto-TPH en pacients d'alt risc (IPI elevat, recaiguda o progressió precoç) en RP metabòlica posterior al tractament de rescat (IIC).

Taula 4. Estudis que analitzen el valor de l'auto-TPH en l'LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
110	Philip *et al*. (1995)	Estudi PARMA: Prospectiu aleatoritzat	215	QT + RDT respecte RDT + auto-TPH (BEAC) (E)	Objectiu principal						109 aleatoritzats. Auto-TPH en pacients amb LNH en recaiguda quimiosensible (comparat amb QT convencional) incrementa SLM i SG.
					Resposta	84%	44%				
					Objectius secundaris						
					SLM	46%	12%		0,001		
					SG	53%	32		0,038		
139	Guglielmi *et al*. (1998)	Estudi PARMA (actualització)	215		Objectiu principal						188 en primera recaiguda. El temps fins a la recaiguda té valor pronòstic independent per a l'SG (p < 0,0001) i l'SLP (p = 0,005).
					RG	40% en recaigudes precoces (<1 any) respecte a 69% en recaigudes tardanes			0,00007		
					Objectius secundaris						
					SG	29%	13%		0,00001		
140	Blay *et al*. (1998)	Estudi PARMA (actualització)	215		En pacients aleatoritzats a auto-TPH, l'IPI no es correlaciona amb l'SG. Els pacients amb IPI > 0 tenen millor SG amb auto-TPH que amb QT convencional.						204 amb IPI disponible. IPI es correlaciona amb la resposta i SG en pacients amb LNH agressiu en recaiguda.
155	Vose *et al*. (2004)	Retrospectiu	429	Auto-TPH en primera recaiguda o segona RC	Objectiu principal						Factors predictius adversos de supervivència: quimioresistència, LDH elevada al diagnòstic, recaiguda precoç, edat ≥ 40 anys i ús de G-CSF per accelerar recuperació hematopoètica.
					SG	44%					
					Objectius secundaris						
					SLP	31% (38% en pacients en 2a RC respecte a 28% en pacients que no estaven en remissió)					
156	Mills *et al*. (1995)	Retrospectiu	107	Auto-TPH (BEAM)	Objectiu principal						
					RG	73%					
					Objectius secundaris						
					RC	41%					
					SG	41%					
					SLP	35%					

Taula 4. Estudis que analitzen el valor de l'auto-TPH en l'LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					MRT	7%					
165	Vose *et al.* (2001)	Retrospectiu (registre ABMTR)	184	Auto-TPH en pacients que mai han assolit RC amb QT convencional	Objectiu principal						Factors predictius adversos d'SG: quimioresistència, Karnosfy < 80%, edat ≥ 55 anys, 3 o més règims QT previs i absència d'RDT focal (pre o post-TPH).
					RC o RCu	44%					
					RP	19%					
					no resposta	31%					
					Objectius secundaris						
					Mortalitat precoç	6%					
					SLP	31%					
					SG	37%					
166	Josting *et al.* (2005)	Estudi fase II multicèntric	57	QT seqüencial + auto-TPH (BEAM)	RG	43%					LNH d'alt grau. SG i SLP inferiors en pacients primàriament refractaris que en pacients en recaiguda.
					RC	32%					
					SLP	25%					
					SG	47%					
167	Ferrara *et al.* (2006)	Retrospectiu	40	IEV o DHAP + auto-TPH (BEAM/BCV) resistent (E) respecte a RP (CR)	Objectiu principal						Taxa de recaigudes, SLR i SG significativament pitjors en pacients trasplantats amb malaltia refractària que en els trasplantats en situació d'RP.
					Recaigudes:	88%	39%				
					Objectius secundaris						
					Mediana SLR (mesos)	6	34				
168	Johnston *et al.* (2000)	Prospectiu (estudi pilot)	20	QT seqüencial + auto-TPH (mitoxantrona + melfalan)	Objectiu principal						Diverses histologies agressives. Alta toxicitat. Només 11 van completar el tractament, sense MRT, però amb toxicitats importants.
					SLE	55%					
					Objectius secundaris						
					SG	70%					
169	Oyan *et al.* (2006)	Assaig clínic fase II	40	QT seqüencial + auto-TPH (mitoxantrona + melfalan)	Objectiu principal						22 LNH i 18 LH. Són factors predictius d'SG la resposta a QT seqüencial i l'estat de la malaltia previ a la QT seqüencial.
					RC	90%					
					Objectius secundaris						
					SLP	70%					
					SG	69%					
					MRT	2,5%					
146	Cortelazzo *et al.* (2001)	Retrospectiu	9.2 (61 LBD	Quimioteràpia seqüencial + TAPH	Objectiu principal						La quimiosensibilitat va ser el factor predictiu més important per a la supervivència.
					RC	90%					
					Objectius secundaris						

Taula 4. Estudis que analitzen el valor de l'auto-TPH en l'LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
			CG)		MRT	4%					
					SG 3 a	47%					
					SLE 3 a	64%					
					SLE 3 a	44%					
147	Olivieri *et al.* (2004)	Prospectiu (estudi pilot)	23	DHAP x 2 + TAPH	SG	35%				LNH agressiu.	
					SLP	40%					
148	Jantunen *et al.* (2008)	Retrospectiu	2.612	Quimioteràpia de rescat + TAPH	SLP 51% en > 60 anys i 62% en joves SG 60% en > 60 anys i 70% en joves					Registre d'EBMT. 465 > 60 anys	
149	Kewalramani *et al.* (2000)	Retrospectiu	85	ICE + auto-TPH	Objectiu principal					L'afectació de més d'una localització extranodal o un IPI ajustat per edat de 3-4 previ a ICE van ser predictius de pitjor supervivència.	
					Resposta a ICE	50,6%					
					Objectius secundaris						
					Auto-TPH en 42 pacients	SLE 44% SG 52%					

*Entre parèntesi, esquema de condicionament emprat (si només s'ha utilitzat un esquema) en l'auto-TPH.

IPI: *international prognostic index*; LDH: lactat-deshidrogenasa; LNH: limfoma no-Hodgkin; LH: limfoma de Hodgkin; QT: quimioteràpia; RDT: radioteràpia; auto-TPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; BEAM: carmustina/etopòsid/citarabina/melfalan; BEAC: carmustina/etopòsid/citarabina/ciclofosfamida; ICE: ifosfamida/carboplatí/etopòsid; IEV: ifosfamida/etopòsid/epirubicina; DHAP: cisplatí/citarabina/dexametasona; BCV: carmustina/ciclofosfamida/etopòsid; G-CSF: factor estimulant de colònies granulocítiques. RG: resposta global; RC: resposta completa; RCu: resposta completa incerta o no confirmada; RP: resposta parcial; SLP: supervivència lliure de progressió; SLR: supervivència lliure de recaiguda; SLM: supervivència lliure de malaltia; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; SG: supervivència global; MRT: mortalitat relacionada amb el trasplantament.

Taula 5. Estudis d'avaluació de diversos règims de QT de condicionament per a auto-TPH en LBDCG refractari o en recaiguda

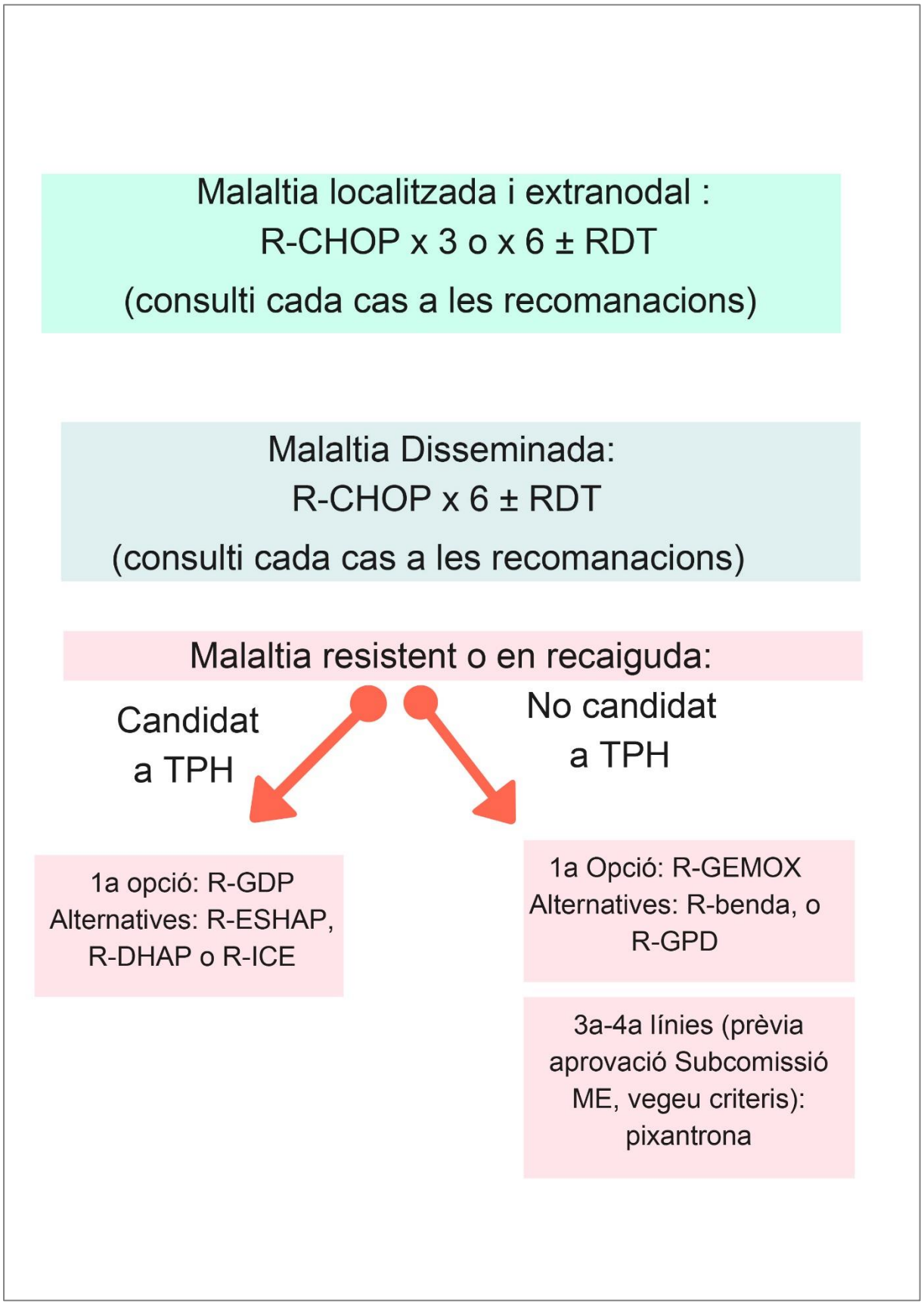
Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
158	Petersen F (1990)	En recaiguda o refractaris. No aleatoritzat	101	QT + TBI respecte a BUCY (12 règims diferents)	Objectiu principal						
									No hi ha diferències entre els diferents règims		
					Objectius secundaris						
159	Crilley P (1993)	Comparació de diferents esquemes	100	BCNU + VP16 + CDDP respecte a Busul + VP16 + CTX	Objectiu principal						Tots dos es consideren útils.
					RC	76%	72%				
					Objectius secundaris						
160	Vose JM. (1993)	En recaiguda o refractaris		Règim amb TBI respecte a no TBI	Objectiu principal						Model per identificar pacients amb diferent pronòstic.
					Objectius secundaris						
161	Rapoport A (1993)	En recaiguda o refractaris	96	BEAC	Objectiu principal						Mediana de seguiment de 29 mesos.
					SLE actuarial a 3 a	40%					
					Objectius secundaris						
					Taxa mortalitat	< 5% (amb malaltia mínima)					
						25% (amb malaltia *bulky)*					
162	Stockerl-Goldstein KE (1996)	En recaiguda o refractaris. No aleatoritzat	221	TBI + VP16 + CTX (CR) BCNU + VP16 + CTX (E)	Objectiu principal						
					SLE	46%	52%		0,08		
					Objectius secundaris						

Taula 5. Estudis d'avaluació de diversos règims de QT de condicionament per a auto-TPH en LBDCG refractari o en recaiguda

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					SG	53%	61%		0,02		
					RR	41%	41%				
					MRT	7%	13%		0,30		
164	Salar A (2001)	Comparació de diferents esquemes. No aleatoritzat	395	BEAM, BEAC, CBV, CTX-TBI (E)	Recuperació de granulòcits:	14 dies	12 dies		0,003		
					Recuperació de plaquetes:	20 dies	14 dies		0,017		
					Temps a l'alta:	25 dies	19 dies		0,004		
					SG estimada a 8 a	31% CTX-TBI	58% BEAM o BEAC, 40% CBV	Els esquemes que només contenen QT semblen més eficaços que CTX-TBI.			
150	Kim JG (2007)	En recaiguda o refractaris	64	CTX-Busul-VP16	Mitjana de dies per a l'empelt de neutròfils:		12				
					Mitjana de dies per a l'empelt de plaquetes:		13				
					Malaltia venooclusiva:		4/64				
					Als 16,4 mesos de seguiment:						
					recaiguda o progressió		23,4%				
					Èxitus		20,3%				
					SG estimada a 3 anys:		72,1%				
					SLP estimada a 3 anys:		70,1%				
151	Shipp MA (1999)	International Consensus Conference			En absència d'estudis aleatoritzats que comparin diferents règims es conclou que no hi ha un esquema superior a un altre.						

QT: quimioteràpia; TBI: irradiació corporal total; BCNU: carmustina; VP16: etopòsid; CDDP: cisplatí; Busul: busulfan; CTX: ciclofosfamida; BUCY: busulfan/ciclofosfamida; BEAC: carmustina/etopòsid/citarabina/ciclofosfamida; BEAM: carmustina/etopòsid/citarabina/melfalan; CBV: carmustina/ciclofosfamida /etopòsid.
RG: resposta global; RC: resposta completa: SLP: supervivència lliure de progressió; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; SG: supervivència global; MRT: mortalitat relacionada amb el trasplantament; RR: taxa de resposta.

Figura 1. Algoritme de tractament



F. TRACTAMENT DE L'LBDCG EN PACIENTS INFECTATS PER VIH I EN ALTRES SITUACIONS D'IMMUNODEPRESSIÓ

F.1. LBDCG en pacients infectats per VIH

L'LBDCG és una neoplàsia definitòria de sida i la segona més freqüent en pacients amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH). Igual que en la població immunocompetent, l'LBDCG és el limfoma més freqüent en els pacients infectats per VIH, tot i que des de la introducció generalitzada del tractament antiretroviral (TAR) s'ha observat una disminució en la seva incidència. De fet, el desenvolupament de limfoma en pacients infectats està relacionat amb recomptes baixos de limfòcits CD4 i absència de TAR (176). Les maniobres diagnòstiques i d'estadiatge en aquests pacients han de ser similars a les dels pacients no infectats.

El pronòstic dels pacients amb LBDCG en l'era prèvia al TAR era dolent, amb mitjanes de supervivència de 2-13 mesos, i els principals factors referents al pronòstic estaven associats a característiques dels pacients (edat, ús de drogues per via parenteral), a la infecció mateixa (com ara presència de sida prèvia o un recompte baix de limfòcits CD4) i a les característiques del limfoma (LDH sèrica, estadi i afectació extraganglionar) (177-179). En l'era del TAR, particularment des de la introducció del TAR de gran activitat (TARGA), la supervivència és similar a la dels pacients no infectats per VIH (180, 181) i el pronòstic depèn més de les característiques del limfoma. Encara que l'índex pronòstic internacional (IPI) ha demostrat ser vàlid en pacients infectats per VIH (182-184), recentment s'ha proposat un índex pronòstic específic per a aquest grup de malalts atès que alguns factors relacionats amb la infecció per VIH hi continuen tenint influència (185). Aquest índex inclou l'IPI ajustat a edat (se sumen 2 punts per cadascun dels tres factors), el nombre de localitzacions extraganglionars (un punt per cada localització, fins a un màxim de 3 punts per a tres o més localitzacions extraganglionars) i l'índex VIH, que inclou la història prèvia de sida, la càrrega viral del VIH (categoritzada en tres grups, fins a un màxim de 2 punts) i el recompte de limfòcits CD4 (categoritzada en quatre grups, fins a un màxim de 3 punts). Aquest índex identifica tres grups pronòstics independents per a l'SG: baix risc (puntuació 0-6), amb SG a cinc anys del 78% (IC 95% 46%-93%), risc intermedi (puntuació 7-10), amb SG del 60% (IC 95% 40% -75%) i alt risc (puntuació 11-15), amb SG del 50% (IC 95% 23% -72%).

Prèviament al TAR, el tractament amb dosis estàndard de quimioteràpia resultava excessivament tòxic. La introducció del TAR ha portat a un millor control de la infecció viral, així com a una millora de la reconstitució immune i, a més, la introducció dels factors de creixement hematopoètic, com G-CSF, ha permès l'administració de pautes mielotòxiques amb resultats clínics equiparables als dels pacients sense infecció per VIH (180, 181). Les pautes més utilitzades en primera línia han estat R-CHOP i R-EPOCH-DA. Amb la primera, dos estudis fase 2 (186,187) van observar taxes d'RC en un 69-77% dels casos i SG a dos i tres anys en el 75% i el 56%, respectivament. Un fet controvertit en aquests pacients és la utilització de rituximab. En aquest sentit, un estudi nord-americà fase 3 (188) que va comparar R-

CHOP seguit de manteniment amb rituximab davant CHOP va observar un augment de la mortalitat infecciosa en la branca d'R-CHOP en pacients amb un recompte de limfòcits CD4 < 50 cèl·lules/ml, tot i que també va registrar tendència a una millor resposta, menys resistència primària a la quimioteràpia i una mortalitat més baixa per limfoma en els pacients tractats amb immunoquimioteràpia. Un altre estudi fase 2 aleatoritzat del mateix grup (189), en el qual es va utilitzar la pauta infusional EPOCH en combinació amb rituximab (administrat simultàniament amb la quimioteràpia o posteriorment a la quimioteràpia amb periodicitat setmanal durant sis setmanes), va observar una gran eficàcia amb les dues pautes de rituximab (RC 73% i 55% , respectivament, SLP a dos anys del 64% i el 60% i SG del 63% i el 66%) i un lleuger increment (no significatiu) de mortalitat infecciosa en pacients amb un recompte de limfòcits CD4 < 50 cèl·lules/ml tractats amb la pauta concurrent de rituximab i EPOCH (mortalitat infecciosa als 30 dies de la fi del tractament del 9,8% en la pauta simultània i del 7,3% en la seqüencial). Sobre l'elecció de la pauta de quimioteràpia més eficaç per combinar amb rituximab, alguns estudis han assenyalat que les pautes infusionals com EPOCH semblen oferir, almenys en comparació amb controls històrics, millors resultats que R-CHOP pel que fa a taxa de resposta, supervivència i mortalitat per infecció (189-191), encara que no s'han comparat les dues pautes en un estudi aleatoritzat. De fet, en pacients no infectats per VIH, cap estudi aleatoritzat ha demostrat superioritat a R-CHOP (176), per la qual cosa aquesta ha estat considerada la pauta estàndard. En aquests pacients és important considerar una profilaxi antiinfecciosa i antimicrobiana adequada i l'ús de G-CSF com a profilaxi primària de la neutropènia febril, així com una vigilància clínica estreta, especialment en pacients amb un recompte de limfòcits CD4 < 50 cèl·lules/ml (176). L'administració de TAR ha demostrat una millora tant de la resposta com de la supervivència (192, 193), tot i que és important portar a terme un maneig multidisciplinari d'aquests pacients amb participació d'especialistes en infecció per VIH a fi de triar pautes de TAR que no suposin un augment de la toxicitat (176). Una altra qüestió controvertida ha estat l'administració o no de profilaxi en la infiltració neuromeníngia, ja que en l'era prèvia a l'ús generalitzat de TAR algun estudi suggeria més incidència d'infiltració a l'SNC en comparació amb els pacients no infectats per VIH (194), que podria estar en relació amb la presentació més freqüent en estadis avançats o amb factors de risc (176). En aquest sentit, un estudi espanyol (195) va demostrar una disminució d'aquesta infiltració en pacients que rebien TARGA en comparació amb els pacients que no rebien aquest tractament (0/30 i 12/8, p = 0,023). En línia amb aquests resultats, un consens publicat per autors espanyols (196) recomana guiar l'administració de profilaxi de la recaiguda en SNC segons els mateixos criteris que en els pacients immunocompetents.

Respecte a les recaigudes, diversos estudis (197-200) han assenyalat que és factible i eficaç una estratègia similar a la dels pacients no infectats per VIH, basada en pautes intensives i consolidació amb trasplantament autogènic en pacients responedors, amb resultats similars als dels pacients immunocompetents, com han demostrat un assaig fase II (201) i dos estudis retrospectius de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (202, 203).

- Es recomana tractament amb immunoquimioteràpia en pacients infectats per VIH (nivell d'evidència IB). No hi ha estudis aleatoritzats que hagin demostrat una eficàcia més gran de les pautes infusionals com R-EPOCH-DA amb relació a les pautes convencionals, com R-CHOP, per la qual cosa es recomana la utilització preferent de pautes estàndard perquè presenten una toxicitat més baixa (nivell d'evidència IIB).

- Es recomana tractament antiretroviral i maneig multidisciplinari del pacient per tal de definir la pauta òptima de tractament antiretroviral (nivell d'evidència IIB).

- Es recomana profilaxi de la infiltració de l'SNC en presència dels mateixos factors de risc que en pacients immunocompetents (nivell d'evidència IIC).

- En pacients en recaiguda quimiosensible es recomana l'administració de tractaments de rescat similars als dels pacients immunocompetents, seguits de consolidació amb TAPH (nivell d'evidència IIA).

F.2. Síndromes limfoproliferatives posttrasplantament

Les síndromes limfoproliferatives posttrasplantament (SLPT) constitueixen una de les complicacions més greus que poden patir els pacients sotmesos a un trasplantament d'òrgan sòlid o a un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics, amb una incidència global que oscil·la entre l'1 i el 20%. Entre els factors que augmenten el risc de patir SLPT destaquen el tipus i la intensitat del tractament immunosupressor, el tipus de trasplantament (més freqüent en el trasplantament de progenitors hematopoètics haploidèntics i en els trasplantaments multiviscerals i de cor/pulmó), l'edat del pacient (més freqüent en joves) i la primoinfecció per VEB. En el 80% dels pacients amb SLPT es troba el VEB en els limfòcits proliferants. La immunodepressió emprada per evitar el rebuig fa que els limfòcits T no controlin de forma adequada la proliferació dels limfòcits B infectats per VEB, la qual cosa augmenta la possibilitat d'errors en el reordenament dels gens, l'activació d'oncogens o la inactivació de gens supressors i el desenvolupament del limfoma.

En la classificació de les SLPT de l'OMS es reconeixen com una entitat clinicopatològica específica i se'n descriuen tres tipus: les lesions primerenques, com la hiperplàsia plasmacítica reactiva, que solen ser policlonals; les SLPT polimorfes, i les SLPT monomorfes, similars als limfomes convencionals i que solen ser monoclonals. La majoria d'SLPT monomorfes són limfomes B de cèl·lula gran, encara que també s'han descrit limfomes T i limfomes de Hodgkin (204).

Aproximadament, la meitat de les SLPT apareixen en el primer any del trasplantament. Aquests casos s'associen amb més freqüència a la presència del VEB en els limfòcits i molts d'ells són policlonals. Alguns d'aquests pacients presenten una síndrome mononucleòsica, amb febre i adenopaties, mentre que d'altres presenten un quadre de disfunció de l'òrgan trasplantat per afectació de l'empelt. Els casos d'aparició tardana es presenten de forma similar a un limfoma clàssic, tot i que amb més freqüència tenen afectació extranodal, sobretot gastrointestinal.

El diagnòstic d'SLPT s'ha de fer preferentment mitjançant biòpsia d'una adenopatia o d'altres teixits que puguin estar afectats. Si la biòpsia no es pot practicar a causa del mal estat del pacient, el diagnòstic es podria assumir en pacients amb una càrrega de VEB elevada i una PET/TC compatible. Es recomana fer l'estadiatge de les SLPT mitjançant PET/TC ja que es tracta d'una patologia amb avidesa per la glucosa.

Quan se sospita una SLPT, la primera mesura que s'ha d'adoptar és la reducció de la immunodepressió, sense arribar a posar en perill la viabilitat de l'empelt (205). Amb això s'obtenen entre un 20% i un 50% de respostes, més freqüents en els casos d'SLPT polimorfa. Les SLPT localitzades es poden eradicar mitjançant resecció quirúrgica o radioteràpia. En el cas de les SLPT disseminades en què la reducció de la immunosupressió fracassa, el tractament d'elecció no està clarament establert. Les quimioteràpies que s'utilitzen habitualment en altres limfomes són molt tòxiques en aquests pacients i la seva supervivència és baixa (30% als cinc anys) (206). El tractament amb rituximab en monoteràpia en els casos que expressen CD20 ha demostrat eficàcia i poca toxicitat. En un assaig fase II amb quatre o vuit dosis de rituximab a dosis estàndard es van aconseguir el 60% de remissions completes. Els pacients que no van aconseguir una remissió es van tractar amb R-CHOP o R-CHOP-like. La supervivència en aquest assaig va ser del 47% als dos anys (207). En un altre assaig fase II, els pacients es van tractar amb quatre dosis de rituximab seguides de quatre cicles d'R-CHOP i es van aconseguir un 68% de remissions completes amb una mitjana de supervivència de 6,6 anys (208). Recentment s'ha publicat un altre assaig similar utilitzant la infusió de limfòcits T citotòxics al·logènics específics contra el VEB en pacients que havien fracassat amb altres tractaments i es va obtenir un 45% de remissions completes (209, 210). Són uns resultats molt prometedors, però aquesta estratègia no es pot aplicar en tots els centres perquè té un cost elevat i requereix una infraestructura per poder preparar la infusió de limfòcits T.

En els pacients trasplantats amb alt risc d'SLPT (trasplantament de progenitors hematopoètics haploidèntics, trasplantaments multiviscerals i de cor/pulmó, pacients VEB negatiu abans del TPH...) es recomana un seguiment setmanal de les còpies del VEB durant els primers sis mesos per poder iniciar un tractament anticipatori. No hi ha un llindar estàndard a partir del qual s'hagi d'iniciar el tractament: alguns autors recomanen començar-lo si hi ha més de 1.000 còpies i d'altres si n'hi ha més de 10.000 o fins i tot més de 40.000. En els casos en què el nombre de còpies vagi en augment i amb uns llindars que localment es considerin significatius, el tractament anticipatori per disminuir la immunosupressió i amb rituximab setmanal, d'una a quatre dosis en funció de l'evolució de la càrrega viral, prevé el

desenvolupament de l'SLPT en una proporció molt elevada de casos (211, 212). Quan se sospita una SLPT, la primera mesura que s'ha d'adoptar és la reducció de la immunodepressió, però sense arribar a posar en perill la viabilitat de l'empelt (grau 1B).

RECOMANACIÓ

1. Quan se sospita una SLPT, la primera mesura que s'ha d'adoptar és la reducció de la immunodepressió, però sense arribar a posar en perill la viabilitat de l'empelt (nivell d'evidència IV B).
2. Les SLPT localitzades es poden eradicar mitjançant resecció quirúrgica o radioteràpia.
3. Les SLPT disseminades que no responen a la disminució de la immunosupressió i són CD20 positives s'han de començar a tractar amb rituximab setmanal (de quatre a vuit dosis) i, si no s'aconsegueix una remissió completa, s'ha de continuar amb 3-4 cicles de R-CHOP (nivell d'evidència IIB).
4. En els pacients trasplantats amb alt risc de desenvolupar una SLPT s'ha de fer un seguiment setmanal de les còpies del VEB durant, com a mínim, els primers sis mesos posttrasplantament, i administrar el tractament anticipatori si les còpies augmenten i assoleixen un llindar que es consideri significatiu. El tractament anticipatori consisteix en la disminució de la immunosupressió i d'una a quatre dosis de rituximab en funció de la resposta de la càrrega viral (nivell d'evidència IIC).

G. PROFILAXI I TRACTAMENT DE LA INFILTRACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

G1. Profilaxi de la infiltració del sistema nerviós central

La recaiguda neuromeníngia en pacients amb LDCBG és una complicació que es produeix aproximadament en un 5% dels casos i s'associa a mal pronòstic, per la qual cosa resulta essencial identificar aquests pacients per decidir quan i com administrar-los profilaxi i, en cas de recaiguda, administrar-los el tractament adequat. Aquests aspectes han estat revisats i publicats recentment pel grup GELTAMO (213) i a la present ICO-ICSPraxi s'assumeixen les seves recomanacions.

Factors de risc de recaiguda a l'SNC

Diversos estudis (214-219) i una metaanàlisi recent (220) han descrit una disminució de la incidència de recaiguda a l'SNC en l'era postrituximab (probablement a causa d'un millor control sistèmic del limfoma), a més d'un canvi en el patró de recaiguda, amb predomini de la recaiguda parenquimatosa respecte a la recaiguda leptomeníngia, de les recaigudes aïllades en detriment de les combinades (SNC i sistèmiques) i de les recaigudes majoritàriament tardanes.

Pel que fa als factors de risc clàssics clinicobiològics associats a recaiguda a l'SNC, diversos grans estudis retrospectius de l'era prèvia a la introducció de rituximab van descriure taxes més elevades de recaiguda neuromeníngia en pacients amb LDH elevada i/o més d'una localització extraganglionar, encara que en més de la meitat dels casos de recaiguda aquests factors es trobaven absents (221-224). L'IPI ha estat un altre factor independent relacionat amb aquesta recaiguda (222), tal com va demostrar un estudi de l'era postrituximab; en aquest estudi, en què es va excloure l'IPI, un valor d'LDH elevat i l'estat general (*performance status* [PS] > 1) es van identificar com a factors de risc de recaiguda a l'SNC (225). Així mateix, a l'estudi RICOVER-60, la combinació d'LDH elevada, més d'una localització extraganglionar i un PS > 1 (presents en un 4,8% dels pacients) es van associar a una probabilitat de recaiguda a l'SNC del 33,5% , en comparació amb només un 2,8% a la resta de pacients (224). Els valors d'LDH elevats, la presència de més d'una localització extraganglionar o un valor d'IPI elevat s'han citat com a factors de risc de recaiguda neuromeníngia en altres estudis i revisions (216, 218, 220, 226-228).

Amb relació a la infiltració extraganglionar com a factor de risc de recaiguda neuromeníngia, hi ha evidència àmplia que la infiltració testicular (primària o secundària) i de mama (sobretot com a infiltració primària) s'associen de manera clara a una incidència més elevada de recaigudes a l'SNC (229-232). De la mateixa manera, hi ha dades cada vegada més evidents de més incidència de recaigudes en casos d'infiltració renal i suprarenal (232-235). No obstant això, el valor de la infiltració epidural com a factor de risc de recaiguda neuromeníngia en pacients amb LDCBG procedeix d'estudis antics (236), però la proximitat anatòmica indica que aquests pacients haurien de ser considerats per a profilaxi tal com suggereixen les guies britàniques (237), al contrari que la infiltració extraganglionar craniofacial, en la qual dos estudis de l'era postrituximab no van trobar un risc més alt de recaiguda a l'SNC (238, 239).

Recentment, el grup alemany de limfomes agressius, en col·laboració amb el grup canadenc de la British Columbia Cancer Agency (BCCA), ha proposat un model pronòstic (CNS-IPI) per avaluar el risc de recaiguda a l'SNC (234, 235) que inclou els cinc factors de l'IPI i la infiltració renal/suprarenal. Aquest índex CNS-IPI estratifica els pacients en tres grups de risc: baix (0-1 factors, risc de recaiguda a l'SNC a dos anys del 0,6%), intermedi (2-3 factors, risc del 3,4%) i alt risc (4-6 factors, risc del 10,2%).

Respecte a la influència de la biologia de l'LDCBG en la recaiguda a l'SNC, diversos estudis retrospectius han descrit una alta taxa de recaiguda neuromeníngia (9-45%) en casos amb MYC reordenat, en particular si s'associa a BCL-2/BCL-6 reordenat (denominats ara limfomes B agressius doble/triple hit) (227). Un altre estudi (240) va descriure una incidència més alta de recaiguda neuromeníngia en pacients amb doble expressió de MYC (≥ 40% positivitat) i BCL-2 (≥ 50% positivitat) determinada per immunohistoquímica. Aquest estudi també va mostrar un risc augmentat en els pacients amb limfoma de perfil de cèl·lula B activada o de no-centre germinal, però aquesta associació no es va observar en l'anàlisi multivariant.

RECOMANACIÓ

Es recomana considerar d'alt risc de recaiguda a l'SNC les situacions següents, en les quals s'ha de practicar per tant el cribratge d'infiltració de l'SNC mitjançant punció lumbar i portar a terme profilaxi en absència d'infiltració:

- LDH elevada i més d'una localització extraganglionar (nivell d'evidència IB).
- Una de les següents infiltracions extraganglionars: testicular (nivell d'evidència IB), mama (nivell d'evidència IIB), renal o suprarenal (nivell d'evidència IIC) o epidural (nivell d'evidència IID).
- CNS-IPI d'alt risc (4-6 factors de risc) (nivell d'evidència IIB).
- MYC associat a BCL2 i/o BCL6 reordenats (nivell d'evidència IIC).

Profilaxi de la recaiguda a l'SNC

Històricament, la profilaxi de la recaiguda a l'SNC s'ha fet majoritàriament per via intratecal (IT), utilitzant metotrexat (MTX) o citarabina, o combinacions d'aquests fàrmacs amb corticoides com dexametasona o hidrocortisona (213). El metotrexat per via intratecal ha estat el més àmpliament utilitzat i generalment es recomana en cada cicle de quimioteràpia, fins a un total de 4-8 dosis; la dosi més freqüentment utilitzada és la de 12 mg, que arriba a concentracions terapèutiques (> 1 mmol/L) al líquid cefaloraquidi (LCR) durant 24-48 hores (237, 241). No obstant això, els estudis que avalen la utilització d'aquest tipus de profilaxi tenen diverses limitacions, entre les quals destaquen la petita grandària de les sèries, l'absència d'un braç control o l'administració simultània de MTX sistèmic (222, 237, 242-245). Per contra, diversos estudis no han demostrat benefici en la prevenció de recaigudes

neuromeníngies amb la profilaxi IT (214, 226, 246), a excepció del limfoma primari testicular (244). A Espanya, la triple teràpia intratecal (TIT) s'ha utilitzat com a profilaxi de la recaiguda neuromeníngia en pacients amb LDCBG, probablement per extensió de l'ampli ús que se'n fa en la leucèmia aguda limfoblàstica, tot i que no hi ha estudis que hagin comparat el MTX IT amb la TIT (247). Altres fàrmacs per via IT com ara citarabina liposomal o erituximab s'han utilitzat en el context d'estudis prospectius amb un nombre escàs de pacients, però actualment no tenen indicació formal per a la profilaxi de la recaiguda a l'SNC.

Una altra aproximació per a la profilaxi de la recaiguda neuromeníngia consisteix en la utilització de quimioteràpia sistèmica per via intravenosa (IV) amb fàrmacs amb capacitat de travessar la barrera hematoencefàlica, generalment MTX i citarabina a dosis elevades, el benefici potencial dels quals prové de la informació dels estudis en leucèmia aguda limfoblàstica. La dosi apropiada d'MTX IV per assolir concentracions terapèutiques a l'SNC és controvertida, però sembla que dosis de 3 g/m^2 podrien assolir nivells terapèutics al líquid cefaloraquidi i al parènquima. Diversos estudis de l'era postrituximab han examinat aquesta estratègia amb dosis d'MTX IV entre 3 g/m^2 i 3,5 g/m^2, amb bons resultats, encara que amb variacions pel que fa al tractament sistèmic i el nombre de cicles (248, 250). Abramson *et al.* només van descriure dues recaigudes neuromeníngies en una sèrie de 65 pacients amb LDCBG d'alt risc que van rebre una mitjana de tres cicles d'MTX a dosis de 3,5 g/m^2 (extrems 1-8 cicles), administrats el dia 15 de cicles alterns d'R-CHOP (Abramson *et al.* 2010). Els efectes adversos de les dosis altes de MTX inclouen mucositis, mielodepressió, neurotoxicitat i nefrotoxicitat, raó per la qual cal extremar les precaucions respecte a la hidratació adequada, alcalinització prèvia de l'orina i rescat amb àcid folínic després de l'administració d'MTX. Davant del potencial benefici de les dosis altes d'MTX IV en la profilaxi de la recaiguda a l'SNC, les dosis altes de citarabina IV no han demostrat una disminució de les recaigudes, segons els resultats d'un petit estudi prospectiu (250). Finalment, una revisió retrospectiva (251) en la qual es comparaven tres estratègies de profilaxi de la recaiguda neuromeníngia (MTX IT; MTX IT per via IV a dosis altes; quimioteràpia intensiva amb hyperCVAD o CODOX-M/ IVAC amb MTX IT/IV) va descriure recaigudes a l'SNC en un 24%, 8%, i 2,3% dels casos, respectivament, cosa que suggereix un benefici de la profilaxi sistèmica per via IV sobre la IT.

RECOMANACIÓ

- Els pacients amb LDCBG i risc elevat de recaiguda a l'SNC haurien de rebre profilaxi en prevenció d'una possible recaiguda (nivell d'evidència IIA).

- La profilaxi recomanada en pacients amb LDCBG i risc de recaiguda a l'SNC s'ha de basar en dosis altes d'MTX IV (nivell d'evidència IIB). Es recomanen dosis de MTX 3 g/m^2, alterns amb esquemes d'immunoquimioteràpia, preferiblement segons pautes referides a la bibliografia. Cal prestar atenció a l'estat general i la funció renal i s'ha de procurar que la profilaxi amb MTX IV no endarrereixi la immunoquimioteràpia estàndard (a l'annex 2 detallem el protocol recomanat. Nivell d'evidència VB).

- La profilaxi amb MTX IT (a dosis de 12-15 mg en cada cicle d'immunoquimioteràpia) o amb TIT (combinació de metotrexat 15 mg, citarabina 40 mg i hidrocortisona 20 mg, en cada cicle d'immunoquimioteràpia) pot ser una opció raonable de profilaxi de la recaiguda a l'SNC en aquells pacients amb LDCBG i alt risc de recaiguda neuromeníngia en què no es puguin administrar dosis altes de MTX IV (nivell d'evidència IVB).

- Els pacients amb limfoma primari testicular han de rebre profilaxi amb MTX IT en cada cicle de immunoquimioteràpia (nivell d'evidència IA).

- El tractament amb MTX IV a dosis altes s'ha de fer en centres amb disponibilitat de determinar nivells de metotrexat i hematòleg de guàrdia.

G.2. Tractament de les recaigudes a l'SNC

La infiltració secundària de l'SNC es pot produir en el moment del diagnòstic del limfoma o en algun moment al llarg de l'evolució del procés, en aquest últim cas a vegades associat o anticipant-se a una recaiguda sistèmica, de manera que moltes vegades el tractament ha de considerar tant el limfoma a l'SNC com el sistèmic. Hi ha diverses estratègies de tractament dirigides contra el limfoma d'SNC, entre les quals cal citar la radioteràpia cranial o cranioespinal, la quimioteràpia sistèmica a dosis altes i la quimioteràpia IT.

La utilitat de la radioteràpia holocranial està limitada per la toxicitat que presenta, especialment en pacients d'edat avançada, de manera que en el moment actual està reservada sobretot com a tractament de rescat després del fracàs de les dosis altes d'MTX o a pacients no candidats a aquestes dosis altes (252-254).

Les dosis altes d'MTX IV són actives en limfoma primari i secundari d'SNC, tot i que les dosis òptimes no estan del tot ben definides. Les dosis ≥1 g/m^2 arriben a nivells tumoricides al parènquima; les dosis de 8 g/m^2 arriben a nivells citotòxics al sèrum i l'LCR superiors als de MTX IT, i les dosis de 3 g/m^2 semblen ser suficients per tractar la infiltració cerebral i meníngia sense associar MTX IT (254). No hi ha consens sobre el nombre de cicles que s'han d'administrar, però sembla que es necessiten un mínim de quatre cicles. Atesa la toxicitat de les dosis altes d'MTX IV, aquesta aproximació terapèutica no s'hauria de considerar en pacients d'edat avançada, o en aquells que presenten mal estat general o insuficiència renal o hepàtica.

Les pautes de poliquimioteràpia amb MTX IV a dosis altes associades a citarabina a dosis altes o altres fàrmacs que creuen la barrera hematoencefàlica com ara procarbacina o ifosfamida han demostrat ser factibles i oferir bons resultats pel que fa a la utilització d'esquemes basats només en MTX (254-257), igual que pautes d'immunoquimioteràpia amb rituximab, temozolamida oral i dosis altes d'MTX (258). La intensificació amb trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics sembla millorar encara més aquests resultats (259-263). Així, un estudi fase 2 del grup alemany (259) va descriure RC en un 50%, amb SG del 68%, després d'un tractament basat en MTX i ifosfamida seguit de citarabina i tiotepa i de trasplantament autòleg. En un altre estudi italià, les dosis altes d'MTX IV i citarabina, seguides de la pauta R-HDS (rituximab, ciclofosfamida, citarabina i etopòsid) i trasplantament autòleg es van associar amb un 63% d'RC i una probabilitat d'SG a cinc anys del 68% en els pacients trasplantats (260). De la mateixa manera, un estudi retrospectiu internacional (261) ha descrit supervivències a llarg termini en pacients trasplantats.

La quimioteràpia IT constitueix una altra aproximació terapèutica en els pacients amb LDCBG i infiltració a l'SNC. Davant la vida mitjana curta d'MTX, citarabina i tiotepa IT, que requereix almenys dues administracions setmanals, la citarabina liposòmica aconsegueix concentracions terapèutiques a l'LCR durant almenys 14 dies, la qual cosa repercuteix en una pauta d'administració més còmoda per al pacient i més eficaç, tal com han demostrat un estudi aleatoritzat i diversos estudis retrospectius (264-266). La utilització de citarabina liposòmica comporta certes mesures que afecten la seguretat (267, 268), entre les quals la recomanació d'administrar dexametasona de forma concomitant, mantenir l'interval adequat entre les dosis de citarabina liposòmica i evitar l'administració concomitant d'altres fàrmacs potencialment neurotòxics, especialment les dosis altes de citarabina IV o MTX IV. L'administració de rituximab IT o intraventricular (a dosis de 10-25 mg), sol o en combinació amb MTX intraventricular, pot ser útil en casos d'infiltració neuromeníngia recurrent (269, 270), encara que aquesta no constitueix de moment una indicació aprovada.

RECOMANACIÓ

- Els pacients amb LDCBG sistèmic i infiltració parenquimatosa i/o leptomeníngia a l'SNC en el moment del diagnòstic s'haurien de tractar amb immunoquimioteràpia i dosis altes d'MTX IV (nivell d'evidència IIB). En casos amb infiltració neuromeníngia es pot considerar l'associació amb tractament intratecal (nivell d'evidència IB).

- En pacients no candidats a dosis altes d'MTX IV per edat o comorbiditats s'ha de considerar el tractament intratecal (nivell d'evidència IB).

- Els pacients joves amb recaiguda a l'SNC i bon estat general haurien de rebre tractament amb pautes que continguin dosis altes d'MTX IV seguides, en cas de resposta, de consolidació amb trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (nivell d'evidència IB). La pauta de condicionament hauria d'incloure BCNU i tiotepa (nivell d'evidència IC).

- En pacients amb infiltració leptomeníngia oculta (detectable només mitjançant citofluorometria) es recomana considerar el tractament amb dosis altes d'MTX IV o tractament IT (nivell d'evidència IIC).
- En casos de refractarietat o recaiguda precoç després de dosis altes d'MTX IV es recomana la inclusió en un assaig clínic o radioteràpia holocranial (nivell d'evidència VB).

- El tractament amb MTX IV a dosis altes s'ha de practicar en centres amb disponibilitat per determinar nivells de metotrexat i hematòleg de guàrdia.

H. Subtipus específics d'interès

H.1. Tractament del limfoma B difús de cèl·lula gran primari de mediastí

El limfoma B difús de cèl·lula gran primari de mediastí (LCBPM) és una entitat amb característiques clíniques, patològiques i genètiques diferenciades, de manera que en la classificació de l'OMS (OMS 2008) és reconegut com un subtipus específic d'LBDCG. Constitueix aproximadament el 2-4% de tots els LNH i un 6-10% dels LBDCG. Afecta de manera predominant adults joves, preferiblement dones, al voltant de la tercera o quarta dècades de la vida i es manifesta habitualment com una massa voluminosa mediastínica, sovint amb vessament pleural o pericàrdic i síndrome de vena cava superior. Amb menys freqüència pot afectar altres territoris ganglionars fora del mediastí, així com territoris extraganglionars com el pulmó, el ronyó, el tracte gastrointestinal o el cervell. L'origen cel·lular en el LCGPM està relacionat amb la cèl·lula B tímica, amb un origen tardà en la maduració i diferenciació en el centre germinal i postcentre germinal (271-273). Estudis de perfils d'expressió gènica han demostrat

un patró propi, diferenciat de la resta d'LBDCG (274-275). Molts d'aquests gens estan relacionats amb les vies de senyalització NFkB i JAK-STAT, de manera que l'activació constitutiva d'aquestes vies sembla un dels mecanismes fonamentals en la linfomagènesi de l'LCGPM. Entre les troballes moleculars fonamentals de l'LCGPM hi ha les mutacions de BCL-6, encara que en una regió diferent de la de l'LBDCG i el limfoma fol·licular, així com mutacions en el gen de les cadenes pesants de les immunoglobulines i amplificació del protooncogèn REL i el gen de la tirosina cinasa JAK-2. Així mateix, s'ha demostrat que l'LCGPM comparteix alguns trets genètics i moleculars amb el limfoma de Hodgkin clàssic, a més de característiques clíniques i biològiques, particularment amb la variant del limfoma de Hodgkin amb esclerosi nodular (271-273).

L'Índex Pronòstic Internacional (IPI) és l'emprat habitualment en l'avaluació del pronòstic de l'LCGPM, encara que la seva utilitat es pot veure limitada per l'absència en molts dels casos de dos factors com l'edat i l'estadi (273). Un estudi multicèntric japonès (276) va demostrar, no obstant això, la utilitat de l'IPI com a factor predictiu de supervivència en una sèrie de 345 pacients amb LCGPM (187 tractats amb R-CHOP), a més de la presència de vessament pleural o pericàrdic. En aquest estudi, els pacients sense cap d'aquests factors de risc tenien una probabilitat d'SLP i SG a 4 anys del 89% i el 97% davant del 44% i el 72% en presència dels dos factors ($p < 0,001$).

Hi ha pocs estudis prospectius de l'LCGPM, per la qual cosa és difícil establir un tractament estàndard. Entre els escassos estudis prospectius, existeix un estudi del grup i MInT (277) que va analitzar l'addició de rituximab a pautes CHOP-like en 824 pacients amb LBDCG i factors de bon pronòstic. En el subgrup de pacients amb LCGPM (un 11% [n = 87]), l'addició de rituximab a la pauta CHOP o CHOEP va augmentar de forma significativa la taxa d'RC (84% i 50%, $p = 0,03$), va disminuir la taxa de progressió (2,5% i 24%, $p = 0,006$) i va augmentar les probabilitats d'SLP (78% i 52%, $p = 0,01$) a tres anys, encara que no la d'SG (88,5 % i 78,2%, $p = 0,15$), possiblement a causa de l'escàs nombre d'LCGPM, ja que a la sèrie global sí que hi va haver diferències en l'SG. D'altra banda, l'anàlisi multivariant va confirmar que la immunoquimioteràpia basada en rituximab i l'absència de massa voluminosa eren factors que van influir en l'RG, la supervivència lliure d'esdeveniment (SLE) i l'SG. Altres estudis retrospectius han comparat la pauta R-CHOP amb CHOP, amb resultats favorables per a la primera, amb una SLP a cinc anys del 68-77% i una SG del 79-90% (276, 278-281).

Malgrat aquests relatius bons resultats, un percentatge significatiu de pacients recauen després de la immunoquimioteràpia convencional de primera línia basada en R-CHOP, especialment en casos amb factors pronòstics desfavorables (276, 278), amb probabilitats d'SLP i de fracàs als quatre i cinc anys del 44% i el 63%, respectivament, i d'SG del 72-75% fins i tot si són primàriament refractaris (280). Aquests resultats han motivat l'ús en primera línia de pautes de quimioteràpia més intensiva, sobretot en pacients amb factors pronòstics desfavorables. En l'era prèvia a rituximab, un gran estudi internacional multicèntric retrospectiu que va incloure 426 pacients (282) va demostrar la superioritat dels règims intensius de tercera generació (com MACOP-B i VACOP-B) respecte a CHOP i similars, en línia amb altres estudis (283-285).

Amb aquestes pautes més intensives (MACOP-B i VACOP-B), alguns estudis retrospectius han fracassat en l'intent de demostrar benefici de l'addició de rituximab en termes d'RC i supervivència lliure de recaiguda (286, 287). No obstant això, un estudi prospectiu fase 2 del National Cancer Institute (288) en el qual es va administrar la pauta infusional DA-EPOCH en combinació amb rituximab a 51 pacients (65% amb massa voluminosa ≥ 10 cm, LDH sèrica elevada en un 78% i estadi IV en el 29%) va donar lloc a RC en 48/51 pacients, amb probabilitats d'SLE del 93% i SG del 97% i una mitjana de seguiment de cinc anys. Només dos pacients van requerir radioteràpia i en el moment de la publicació dels resultats tots els pacients es mantenien lliures de recaiguda. Els resultats d'aquesta sèrie van ser verificats amb els d'una altra sèrie retrospectiva de la Universitat de Stanford de 16 pacients tractats amb la mateixa pauta de immunoquimioteràpia, en els quals, després d'una mitjana de seguiment de 37 mesos, l'SLE va ser del 100%, sense radioteràpia en cap pacient. Aquests resultats van ser superiors així mateix als d'una sèrie de 18 pacients tractats amb DA-EPOCH sense rituximab del mateix grup, en els quals, amb una mitjana de seguiment de 16 anys, es van observar una SLE i una SG significativament pitjors (67% [p = 0,007] i el 78% [p = 0,01], respectivament) (288). Altres pautes intensives d'inspiració en protocols pediàtrics i que inclouen metotrexat a dosis elevades (289) han demostrat bons resultats tant abans de la incorporació de rituximab (RG superior al 90%, SLP 85% i SG 82%) com després de l'addició de rituximab (SLP i SG a cinc anys del 93,3% i el 100%, respectivament) (290), superiors als obtinguts amb R-CHOP segons un altre estudi retrospectiu (291). Amb tot, no hi ha estudis en els quals aquestes pautes d'immunoquimioteràpia més intensiva hagin estat comparades amb R-CHOP de manera prospectiva, a més de la toxicitat més alta de les pautes més intensives en comparació amb R-CHOP.

La utilització de la radioteràpia és controvertida a causa dels efectes secundaris a llarg termini. La radioteràpia en l'era prèvia a la incorporació de rituximab sembla augmentar la taxa d'RC, però no millora la supervivència (282). Després de la incorporació de rituximab a la quimioteràpia convencional, persisteix la controvèrsia. A la sèrie de la British Columbia (274), que incloïa pacients tractats amb R-CHOP però també pacients tractats amb CHOP i amb pautes intensives com MACOP-B i VACOP-B, no es van trobar diferències en SLP ni SG amb la utilització o no de radioteràpia, igual que en un altre gran estudi retrospectiu poblacional de 258 pacients tractats amb immunoquimioteràpia (294). No obstant això, un altre estudi recent retrospectiu (295) similar a l'anterior que va incloure 250 pacients en estadi I-II tractats amb immunoquimioteràpia estàndard i un 55% dels quals van rebre radioteràpia, va observar millor SG en els tractats amb radioteràpia (SG a cinc anys del 79% i del 90%), troballa que es va mantenir en l'anàlisi multivariant. D'altra banda, la utilització d'immunoquimioteràpia amb pautes de quimioteràpia intensiva ofereix bons resultats sense necessitat de radioteràpia, com va demostrar l'estudi de l'NCI abans esmentat (288), en el qual només dos (4%) dels 51 pacients van rebre radioteràpia, o un estudi del grup MSKCC (293) en què els pacients van ser tractats amb una pauta seqüencial de dosis denses d'R-CHOP i R-ICE, sense radioteràpia, en el qual la l'SLP i l'SG a tres anys van ser del 78% i el 88%, respectivament.

Possiblement, les estratègies basades en la utilització de PET/TC tinguin utilitat per guiar l'administració de radioteràpia una vegada acabada la immunoquimioteràpia, tant en pacients tractats amb immunoquimioteràpia estàndard R-CHOP com amb immunoquimioteràpia més intensiva basada en esquemes de tercera generació, i podrien obviar la necessitat de radioteràpia en els pacients que han arribat a l'RC metabòlica (276, 287, 296). Així, un estudi italià retrospectiu en 74 pacients amb LCGPM tractats amb rituximab en combinació amb MACOP-B (287) no va demostrar diferències en supervivència lliure de malaltia (SLO) entre els pacients que al final de la quimioteràpia presentaven una PET positiva i rebien radioteràpia i els que presentaven una PET negativa i només eren observats (SLO a 10 anys del 90,7% i del 90%, p = 0,85). El valor pronòstic de la PET en pacients tractats amb rituximab i quimioteràpia amb antraciclines ha estat demostrat recentment a l'estudi IELSG-26 de l'International Extranodal Lymphoma Study Group (297), en el qual l'obtenció d'una RC metabòlica o la captació residual (< 3 a l'escala de 5 punts de Deauville) es van associar a una probabilitat més baixa de fracàs respecte a la resta de pacients, amb una SLP a cinc anys del 99% respecte al 68% (p < 0,001) i una SG del 100% respecte al 83% (p < 0,001). En una publicació posterior (298) es va establir així mateix el valor pronòstic de la TLG (*total lesion glycolysis*) en la PET basal sobre l'SG i l'SLP. El paper definitiu de la radioteràpia guiat pels resultats de la PET podria quedar dilucidat quan es coneguin els resultats de l'estudi de l'IELSG (IELSG-37) en què els pacients que arribin a una resposta metabòlica completa seran aleatoritzats a radioteràpia o observació (www.clinicaltrials. gov; NCT01599559).

La refractarietat i la recaiguda s'associen, generalment, a un pronòstic desfavorable, tot i que han disminuït en l'era de la immunoquimioteràpia basada en rituximab. Les recaigudes solen ser precoces i acostumen a afectar territoris extraganglionars (273). El tractament sol basar-se en immunoquimioteràpia de rescat similar a l'emprada en LBDCG i consolidació amb TAPH, encara que amb pitjors resultats que en el LBDCG (299). La utilització de TAPH en primera línia com a consolidació ha estat descrita per alguns grups (300), però no sembla aportar benefici si s'utilitzen esquemes intensius en primera línia (273, 282). L'estat de la malaltia previ al TAPH sembla un dels principals factors pronòstics, amb pitjors resultats en els pacients primàriament refractaris i els millors en pacients en RC prèvia al TAPH (300).

RECOMANACIÓ

- El tractament dels pacients amb LBPM s'ha de basar en immunoquimioteràpia amb rituximab (nivell d'evidència IA).

- En casos amb factors de risc desfavorables, pautes més intensives com ara R-EPOCH-DA podrien ser més eficaces malgrat que no hi ha estudis aleatoritzats que hagin demostrat més eficàcia que les convencionals com R-CHOP (nivell d'evidència IIB).

- En pacients tractats amb R-EPOCH-DA que no hagin arribat a remissió completa metabòlica no és clar el paper de l'administració de radioteràpia complementària. Es recomana valorar cada cas en comitè atesa l'elevada taxa de falsos positius i el valor limitat de la PET/TC. En cas que es practiqui una nova biòpsia i aquesta demostri persistència de malaltia s'ha d'administrar radioteràpia (nivell d'evidència IIB).

Taula 7. Tractament del limfoma B difús de cèl·lula gran primari de mediastí

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
286	Zinzani *et al.* (2009)	Retrospectiu	45	MACOP-B o VACOP-B + rituximab + RDT mediastínica	Objectiu principal						Alta taxa de respostes comparables a les registrades amb aquest règim sense rituximab.
					RC	80%					
					Objectius secundaris						
					SG 5 a estimada	80%					
287	Zinzani (2014)	Retrospectiu	74	MACOP-B + rituximab + PET PET positiva: RDT (E) respecte a no-RDT (CR)	Objectius						Resultats similars als obtinguts sense rituximab. PET com a guia de la indicació d'RDT.
					SG 10 a	82%					
					SLP 10 a	87,6%					
					SLM PET. PET positiva: RDT (E) respecte a no-RDT (CR)	90,7%	90%		0,85		
288	Dunleavy (2013)	Prospectiu, FII, grup únic	51	DA-EPOCH-R respecte a retrospectiu històric	Objectius						Alta taxa de respostes que avalen obviar la radioteràpia.
					Mesos	63 (51)	36 (16)				
					SLE	93%	100%				
					SG	97%	100%				
289	Fietz *et al.* (2009)	Prospectiu, multicèntric	44	QT alternant basada en metotrexat AD + RDT	Objectius						Toxicitat que requereix l'hospitalització del malalt.
					RC	63%					
					RP	30%					
					SG 3 a	82%					
290	Pohlen (2011)	Retrospectiu	15	QT alternant basada en metotrexat AD + rituximab	Objectius						Resultats superiors a CHOP-R però manquen estudis prospectius.
					RG	100%					
					RC	80%					
					RP	20%					
					SLP 5 a	93,3%					
					SG 5 a	100%					

Taula 7. Tractament del limfoma B difús de cèl·lula gran primari de mediastí

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
292	Savage (2006)	Retrospectiu	153	MACOPB/VACOPB (47) CHOP (67) CHOP-R (19) +/- RDT	Objectiu principal						L'aaIPI no és predictor de resposta. Millor SLP en els LCBPM que en els LDCGB. Diferència no significativa estadísticament per a RDT en SLP ni en SG.
					SG 5 a segons règim	87% (47) / 71% (67)	81% (19)	p 0,016 entre MACOPB i CHOP			
					Objectius secundaris						
					SLP 5 a RDT (E) respecte a sense RDT (CR)	74%	62%		P = 0,09		
					SG RDT (E) respecte a sense RDT (CR)	78%	69%		0,14		
294	Giri *et al.* (2015)	Retrospectiu SEER database	258	QT + rituximab ± RDT	Objectiu principal						L'ús d'RDT no influeix en l'SG en l'era del rituximab.
					SG 5 a RDT (E) respecte a sense RDT (CR)	82,5%	78,6%		0,47	0,83 (0,43-1,59)	
295	Jackson *et al.* (2015)	Retrospectiu SEER database	250	Immunoquimioteràpia ± RDT	Objectiu principal						Malalts en estadi I-II. La radioteràpia i la raça blanca estan associades amb millor SG.
					SG 5 a RDT (E) respecte a no-RDT (CR)	90%	79%		p = 0,018	0,414 [0,200-0,859]	
297 298	Martelli *et al.* (2014) IELSG-26 Ceriani *et al.* (2015)	Fase II	125	QT amb antraciclines + rituximab i PET d'avaluació	Objectiu principal						La resposta metabòlica completa prediu SG. Els resultats de la PET podrien guiar el tractament amb RDT. *51 de 54 malalts van rebre RDT. Valor pronòstic del TLG en la PET basal.
					Resposta metabòlica completa (RMC) després de QT	47%					
					Objectius secundaris						
					SLP 5 a RMC/captació residual respecte a no-resposta metabòlica	99%*	68%				
					SG 5 a RMC/captació residual respecte a no-resposta metabòlica	100%*	83%				
					Anàlisi dels paràmetres de la PET: SUVmax, MTV TLG						

Taula 7. Tractament del limfoma B difús de cèl·lula gran primari de mediastí

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					SG 3 a baix respecte a alt TLG	100%	80%			0,0001	
					SLP 3 a Baix respecte a alt TLG	99%	64%			< 0,0001	
293	Moskowitz *et al.* (2010)	Retrospectiu	54	RCHOP + R-ICE dosis denses sense RDT	Objectius						
					SG 3 a	88%					
					SLP 3 a	78%					
300	Rodríguez *et al.* (2008)	Retrospectiu Regitre GELTAMO	71	Auto-TPH en RC 1 (n 35) (E) respecte a auto-TPH en fracàs d'inducció (n 36) (CR)	Objectius						Règims basats en antraciclines + autoTPH ± RDT pre-TASP o post-TASP
					SG 4 a	84 %	49%			< 0,001	
					SLP 4 a	81%	42%			< 0,001	

RG: resposta global; RC: resposta completa; RCu: resposta completa incerta o no confirmada; RP: resposta parcial; SLP: supervivència lliure de progressió; SLR: supervivència lliure de recaiguda; SLM: supervivència lliure de malaltia; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; SG: supervivència global; aaIPI: *international prognostic index* ajustat per edat; LDH: lactat-deshidrogenasa; LNH: limfoma no-Hodgkin; QT: quimioteràpia; RDT: radioteràpia; auto-TPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; ABCVP: adriamicina/ciclofosfamida/vincristina/vindesina/bleomicina/prednisona; CHOP: ciclofosfamida/adriamicina/vincrisitna/prednisona; MACOP-B: metrotrexat/leucovorin/doxorrubicina/ciclofosfamida/vincristina/prednisona/bleomicina; VACOP-B: etopòsid/leucovorin/doxorrubicina/ciclfosfamida/vincristina/prednisona/bleomicina. DA-EPOCH-R: etopòsid dosi ajustada/doxorrubicina/ciclofosfamida/vincristina/prednisona/rituximab. R-ICE: rituximab/ifosfamida/carboplatí/etopòsid. MTV: *metabolic tumor volume*; TLG: *total lesion glycolisis.*

H.2. Limfoma plasmablàstic

És una entitat clinicopatològica descrita per primera vegada el 1997 (301) i reconeguda actualment (302) com un subtipus de l'LBDCG. S'associa principalment a la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), en la qual representa fins a un 2% de tots els limfomes, encara que també s'observen casos en pacients amb altres tipus d'immunodepressió (com els receptors de trasplantament d'òrgans sòlids) i fins i tot en pacients immunocompetents. En la patogènia del limfoma plasmablàstic es troben implicats tant la infecció pel virus d'Epstein-Barr com reordenaments del gen MYC. Una revisió recent (303) ha identificat fins ara 590 casos des de la primera publicació, l'any 1997, 369 (63%) dels quals havien estat diagnosticats en pacients amb infecció per VIH, 164 (28%) en pacients sense infecció per VIH, 37 (6%) en pacients receptors de trasplantament i 20 (3%) com a limfoma plasmablàstic transformat. La presentació habitual és l'afecció extraganglionar, particularment a la cavitat oral en pràcticament la meitat dels casos, seguida del tracte gastrointestinal i la pell. En pacients amb infecció per VIH és freqüent que el limfoma estigui en un estadi avançat.

El pronòstic del limfoma plasmablàstic és extremament dolent, amb mitjanes de supervivència de 8-15 mesos a les diferents sèries publicades (304-306). Per subgrups, el pitjor pronòstic sembla associar-se al limfoma plasmablàstic posttrasplantament, mentre que els pacients immunocompetents semblen tenir supervivències lleugerament més prolongades (306). Entre els factors que semblen influir en el pronòstic es troben l'IPI (307-309), especialment per la presència freqüent d'estadi avançat i mal estat general, i hi ha dades contradictòries sobre el significat pronòstic de l'edat o els valors d'LDH (307-309). Per contra, sembla clar que la presència de reordenaments o guanys de MYC (presents en alguna sèrie fins al 40% dels casos) empitjora el pronòstic (306, 307).

No hi ha un estàndard de tractament clar per als pacients amb limfoma plasmablàstic. Atesa la baixa freqüència d'aquest tipus de limfoma, l'evidència respecte a l'eficàcia dels tractaments es desprèn d'estudis de casos i de sèries retrospectives. En pacients amb infecció per VIH s'ha descrit algun cas anecdòtic de regressió espontània del limfoma després de l'inici del tractament antiretroviral (310). Sense tractament, la mitjana de supervivència és de 3-4 mesos (312). Actualment, el tractament consisteix en l'administració de quimioteràpia, amb o sense radioteràpia, mentre que la intensificació amb trasplantament autogènic de progenitors hematopoètics (TAPH) en primera línia és motiu de controvèrsia. A causa de la falta d'expressió de CD20, l'administració de rituximab no aporta benefici, encara que segons alguns autors es podria considerar administrar-lo en pacients amb expressió parcial de CD20 (313). Pel que fa a la pauta de quimioteràpia, en algunes revisions i recomanacions de grups científics es desaconsellen les pautes de quimioteràpia estàndard com ara CHOP (303,304), en favor de l'administració de pautes més intensives com EPOCH, CODOX-M/IVAC o hyperCVAD altern amb dosis altes de metotrexat i citarabina, sobretot tenint en compte el paper de les alteracions MYC en la patogènesi del limfoma.

No obstant això, dos estudis retrospectius no van trobar benefici en la supervivència en pacients tractats amb pautes intensives pel que fa a la utilització de CHOP (307, 312). El primer (312) va incloure 70 pacients amb limfoma plasmablàstic infectats per VIH tractats amb CHOP o CHOP-like en la meitat dels casos, amb règims més intensius en un 23% i altres pautes en un 27%. La taxa de respostes va ser del 77% (RC en el 46%) i la mitjana d'SG de 14 mesos, sense diferències entre l'estratègia de quimioteràpia intensiva respecte a l'estratègia de quimioteràpia basada en CHOP. En aquest estudi es va observar que l'obtenció de resposta s'associava a una millor supervivència. Un altre estudi posterior (312) en el qual es van incloure 50 pacients infectats per VIH procedents de 15 institucions, 40 dels quals van ser tractats amb quimioteràpia, va observar una taxa d'RG del 71% (RC 66%) i una mediana d'SLP de sis mesos i d'SG d'11 mesos, de nou sense diferències entre els tractats amb CHOP/CHOP-like (n = 25) i els que van rebre altres pautes (n = 15), entre les quals EPOCH i hyperCVAD. Novament, en aquest estudi l'obtenció de resposta (en aquest cas RC) es va associar a millor supervivència (mitjana d'SG de 48 respecte a tres mesos, $p < 0,001$), mentre que l' ECOG ≥ 2, l'edat avançada o els reordenaments MYC es van associar a SLP i SG més curtes.

La utilització de profilaxi davant la recaiguda al sistema nerviós central (SNC) no s'ha avaluat de manera sistemàtica, però sembla aconsellable atesa la freqüent afecció extraganglionar, l'associació amb la infecció per VIH, l'alt índex proliferatiu i la presència de reordenaments MYC en molts casos (312). La radioteràpia local o locoregional ha estat utilitzada en alguns casos, sense que es pugui establir el seu paper en el tractament d'aquests malalts (312). De fet, en un estudi de 114 pacients no infectats per VIH, l'addició de radioteràpia en els estadis I no va demostrar benefici en SG (315). Pel que fa al TAPH, una revisió recent (316) suggereix considerar el TAPH en primera línia en presència de factors de risc com un IPI ajustat a edat (aaIPI) > 2, negativitat per VIH, reordenament MYC, deleció TP53 o absència d'RC, atesa la descripció de casos aïllats amb supervivències prolongades després de quimioteràpia i consolidació amb TAPH (309, 315).

Recentment s'han publicat resultats esperançadors amb la incorporació de nous fàrmacs a pautes de quimioteràpia, particularment bortezomib, talidomida i lenalidomida (317).

S'han comunicat dues anàlisis retrospectives amb l'inhibidor de proteasoma bortezomib a una dosi d'1,3 mg/m^2 administrada els dies 1, 4, 8 i 11 en combinació amb DA-EPOCH cada 21 dies. L'últim, amb 16 casos, inclou l'actualització de casos publicats en estudis previs (318). Dos pacients amb malaltia localitzada van rebre quatre cicles i radioteràpia a la zona afectada i els pacients amb malaltia avançada van rebre sis cicles de mitjana (de quatre a sis cicles). 15 pacients van presentar resposta completa i un resposta parcial. Amb 48 mesos de seguiment, la mediana d'SG és de 48 mesos i l'IC del 95%[17-NA]. En un estudi en tres pacients (dos d'ells amb infecció per VIH) (319) es van registrar remissions duradores que en el moment de la comunicació arribaven a 12, 18 i 24 mesos. En un altre estudi (320), tres pacients amb limfoma plasmablàstic i infecció per VIH van ser tractats amb bortezomib (1,3 mg/m^2 administrat els dies 1, 4, 8 i 11) i CHOP i es va aconseguir una remissió completa. A tots tres se'ls va practicar posteriorment un TAPH i, tot i que un d'ells va morir després a causa d'una leucoencefalopatia

multifocal progressiva, els dos restants continuaven vius després al cap de 22 i 14 mesos. En algun estudi s'han descrit respostes amb l'administració d'immunomoduladors com talidomida i lenalidomida (321-322) o amb l'anticòs anti-CD30 brentuximab vedotin (323), sense que s'hagin establert la dosi ni el règim òptim de quimioteràpia per ser combinats. Entre les futures vies de tractament es podrien trobar nous agents antivírics, immunoteràpia cel·lular contra el VEB, utilització de CAR-T que tingui com a diana l'antigen CD30 (present en fins al 30% dels limfomes plasmablàstics) o fàrmacs que tinguin com a diana el gen MYC (303).

RECOMANACIÓ

- Es recomana CHOP. En cas de reordenament de MYC es recomanen pautes més intensives com ara EPOCH-DA (nivell d'evidència IVB).
- Es recomana fer una avaluació específica del risc de recaiguda a l'SNC i administrar profilaxi de l'SNC en casos de risc elevat (nivell d'evidència IC).
- No hi ha dades suficients per recomanar TAPH en primera línia (nivell d'evidència IIC).

H3. Tractament del limfoma B d'alt grau amb reordenament de MYC i bcl2 i/o bcl6 (doble hit/triple/hit).

El limfoma doble hit (*double hit lymphoma*, DHL) és un limfoma B agressiu que es caracteritza pel reordenament del gen MYC i reordenaments addicionals del gen BCL-2, del BCL-6 o de tots dos (en presència de les tres anomalies citogenètiques s'utilitza el terme de limfoma triple hit). La seva freqüència se situa entre el 2-11% dels LBDCG. Però la definició d'aquest tipus de limfoma ha anat evolucionant i actualment també inclou limfomes amb doble sobreexpressió de les proteïnes MYC i BCL-2 ("dobles expressadores", *double-protein-expression lymphomas,* DPL), encara que el seu perfil d'expressió gènica sembla diferir i mentre que el DHL té majoritàriament un perfil de centre germinal, el DPL correspon majoritàriament a perfil No-centre germinal. Això reflecteix que tant MYC com BCL-2 poden ser activats per altres mecanismes que porten a la sobreexpressió de les corresponents proteïnes-producte. Clínicament, el DHL es comporta com un limfoma agressiu d'evolució ràpida que sol ser refractari a la immunoquimioteràpia convencional; el limfoma amb doble expressió de MYC i BCL-2 (DPL) sembla tenir així mateix un comportament i un pronòstic pitjors que el LBDCG estàndard, tot i que no tan dolent com el DHL (324-327).

Quant als factors pronòstics, l'IPI té una rellevància escassa ja que la presentació d'aquest tipus de limfoma sol ser en edats avançades, amb afectació extraganglionar freqüent i LDH elevada. Un dels factors que podria influir de manera adversa en el pronòstic és la presència de la translocació MYC-IGH en comptes de la translocació de MYC amb un gen no codificant per immunoglobulina, com han demostrat alguns estudis (328-329), així com una morfologia inclassificable. Per contra, en la sèrie de

l'MD Anderson (330) les dues úniques variables que van resultar significatives per a l'SG van ser un ECOG ≥ 2 i la infiltració a la medul·la òssia; ni la translocació acompanyant de la translocació MYC ni la morfologia van tenir influència en la supervivència. Finalment, un altre gran estudi multicèntric nord-americà amb 311 casos de DHL va identificar com a factors pronòstics un recompte de leucòcits > 10x109/L, una LDH elevada més de tres vegades al límit superior de la normalitat, un estadi III/IV i la infiltració a l'SNC (325, 331). En aquest mateix estudi, el tractament amb R-CHOP en comptes de tractaments més intensius va ser una altra variable que va afectar la supervivència, com es discutirà posteriorment.

És difícil establir quin és el tractament apropiat del DHL, ja que la major part de l'evidència procedeix d'estudis retrospectius que inclouen en molts casos pacients amb DHL o només amb reordenament MYC. El que sembla clar és que la immunoquimioteràpia estàndard basada en la pauta R-CHOP ofereix resultats pobres en comparació amb la resta d'LBDCG, amb taxes d'RC en un 40% (330) i SG a dos anys al voltant del 35% -41% (330-332) i a cinc anys del 27% (333), molt similars als observats en altres estudis (329, 334-337). Sorprenentment, l'estudi britànic (338) que va comparar R-CHOP-21 i R-CHOP-14 en 1.080 pacients amb LBDCG > 60 anys no va trobar diferències en l'SG en funció de la presència o no d'MYC reordenat, ni tampoc en funció de la presència de DHL (MYC i BCL-2 reordenats).

Pel que fa als DPL, també s'han descrit resultats desfavorables amb immunoquimioteràpia estàndard. Un estudi danès (339) de 193 pacients amb LBDCG tractats amb R-CHOP va trobar que un 29% dels casos corresponien a DPL, els quals van presentar SLP i SG inferiors a les de la resta de la sèrie (SLP a tres anys del 39% respecte a 75% [p < 0,001] i SG del 43% respecte a el 86% [p < 0,001]), però similars a les dels pacients DHL (6% de la sèrie). A més, dins del grup DPL, no hi va haver diferències en resultats entre aquells pacients amb MYC i BCL-2 reordenats i els DPL sense MYC i BCL-2 reordenats. Una altra troballa interessant d'aquest estudi va ser l'observació que el DHL corresponia majoritàriament a un perfil de centre germinal (CG, 91%), mentre que la major part (73%) dels DPL presentaven un perfil de no-centre germinal (no -CG), encara que el significat pronòstic advers del DPL es donava tant en CG com en no-CG. Un altre estudi canadenc en 167 pacients també tractats amb R-CHOP (328) va observar que el 21% dels casos corresponien a DPL i que en aquests l'SG va ser inferior, igual que en altres estudis (340-343). És controvertit si l'expressió de MYC per immunohistoquímica sembla conferir per si sola un pronòstic advers, com es va observar en un estudi espanyol (344), a diferència del que s'ha observat a l'estudi canadenc esmentat prèviament (328) en el qual l'expressió de MYC només es va associar a pitjors SG i SLP en presència d'expressió simultània de BCL-2. En qualsevol cas, hi ha dubtes en el moment actual respecte a si els limfomes DPL, al contrari que els DHL, han de tenir una aproximació terapèutica diferenciada a causa de la manca de reproductibilitat de les tècniques d'immunohistoquímica (327).

Atesa la importància del gen MYC en la patogènia d'aquest subtipus de limfoma i el mal pronòstic de la immunoquimioteràpia estàndard s'han descrit aproximacions terapèutiques basades en l'administració de règims de quimioteràpia més intensius, similars a les emprades en el limfoma de Burkitt, amb resultats

una mica millors que la pauta estàndard R-CHOP. En la sèrie retrospectiva del MD Anderson de 56 DHL (330) tractats amb R-CHOP, R-hyperCVAD o R-EPOCH-DA, el tractament basat en R-CHOP va produir una taxa més baixa d'RC (20%) que R-hyperCVAD/MA (70%, p = 0,003) i R-EPOCH-DA (68%, p = 0,008). El tractament amb R-hyperCVAD/MA no va prolongar l'SLE ni l'SG, mentre que el tractament amb R-EPOCH-DA sí que va augmentar l'SLE (*hazard ratio* [HR] 0,37, IC 95% 0,18-0,77, p = 0,008) amb tendència a una millor SG (HR 0,47, IC 95% 0,19-1,14, p = 0,096). El trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) no va millorar l'SLE en els pacients que havien arribat a l'RC. Per contra, un altre estudi retrospectiu (345) en què el tractament d'inducció es va basar en R-CHOP o R-hyperCVAD/MA no va trobar diferències en SG entre les dues pautes, ni tampoc amb el TPH. A la sèrie (també retrospectiva) del BCCA canadenc, publicada recentment (346), de 25 pacients amb DHL tractats de manera uniforme amb R-CODOX-M/IVAC i TPH, la taxa d'RG va ser del 80%, amb una taxa d'RC del 36% després de la inducció (i menys refractarietat primària en comparació amb l'ús d'altres pautes). L'SLP i l'SG a dos anys per al global de la sèrie van ser del 41% i el 53%, respectivament, i del 60% i el 82%, respectivament, per als pacients que van ser trasplantats. Un gran estudi multicèntric retrospectiu nord-americà (326)que va incloure 311 pacients amb DHL (32% tractats amb R-CHOP, el 21% amb R-HyperCVAD/MA, el 21% amb R-EPOCH-DA i el 14% amb R-CODOX-M/IVAC) va observar una taxa més alta d'RC (significativament) amb la pauta R-EPOCH-DA que amb qualsevol de les altres. Així mateix, l'administració de pautes intensives (en conjunt) va repercutir en una SLP més elevada en comparació amb R-CHOP (21,6 respecte a 7,8 mesos, p = 0,001), diferència que es va mantenir significativa respecte a R-CHOP per a qualsevol de les pautes intensives, però no hi va haver diferències entre aquestes. En els pacients que van assolir RC no hi va haver diferències en l'SG entre aquells que van rebre consolidació amb TPH i els que no (mitjana d'SG no aconseguida respecte a 103 mesos, p = 0,14). Aquesta possible superioritat de les pautes de quimioteràpia més intensives, particularment de la pauta R-EPOCH-DA, s'ha comprovat de manera retrospectiva en un estudi prospectiu del National Cancer Institute (NCI) i el Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (347), amb SLE similars en pacients amb i sense MYC reordenat (SLE a quatre anys 83% respecte a 76%, p = 0,46). Un altre estudi prospectiu dels mateixos autors (348) que va incloure 52 pacients amb limfoma B agressiu i MYC reordenat (45% tenien MYC reordenat més BCL-2) va observar una SLP del 79% i una SG del 77%, tot i que amb un seguiment curt (14 mesos); en el grup DHL, l'SLP va ser del 87%. Finalment, una revisió sistemàtica i una metaanàlisi (349) d'11 estudis, amb un total de 394 pacients tractats amb R-CHOP (n = 180), R-EPOCH (n = 91) o R -hyperCVAD/R-MA o R-CODOX-M/R-IVAC (n = 123) va observar mitjanes d'SLP del 12,1, 22,2 i 18,9 mesos, respectivament. El tractament amb R-EPOCH va reduir de manera significativa el risc de progressió en comparació amb R-CHOP (reducció del 34%, p = 0,03), encara que no hi va haver diferències en l'SG entre les tres estratègies (mitjanes d'SG del 21,4, 31,4 i 25,2 mesos, respectivament).

Pel que fa als DLP, un estudi (350) va trobar resultats no inferiors en el grup de pacients amb doble expressió MYC i BCL-2 tractats amb R-EPOCH-DA. No obstant això, tal com s'ha esmentat abans, hi ha controvèrsia sobre si els DLP s'han de tractar d'una manera diferenciada. El fet que una gran part d'aquests limfomes tinguin un perfil d'expressió gènica de no-GC/cèl·lula B activada fa atractiu incloure

aquests pacients en assajos clínics amb fàrmacs dirigits contra NF-kB i altres dianes terapèutiques pròpies dels limfomes B de cèl·lula B activada (324).
Una qüestió important que s'ha de considerar en aquest subtipus de limfomes és la freqüència elevada d'infiltració a l'SNC, ja sigui en el moment del diagnòstic o com a recaiguda (324). Dos treballs han demostrat un benefici de l'administració de profilaxi de l'SNC. D'una banda, la sèrie de l'MD Anderson (330) va observar una taxa inferior de progressió a l'SNC (incidència a tres anys del 5% respecte a 15%, p = 0,017) mitjançant profilaxi amb metotrexat (MTX) intratecal; la segona evidència procedeix de l'estudi de Petrich *et al.* (331), en què els pacients que presentaven infiltració de l'SNC en el moment del diagnòstic van tenir una SG inferior (sis respecte a 36 mesos, p < 0,0001), però en els pacients sense infiltració de l'SNC l'ús de profilaxi de l'SNC basada en MTX intratecal o intravenós va mostrar tendència a presentar una millor SG que en els pacients que no la van rebre (mitjana de 45 respecte a 14 mesos, p = 0,06). La guia GELTAMO (351) sobre profilaxi, diagnòstic i tractament de la infiltració de l'SNC en pacients amb LBDCG recull, entre els criteris de risc per administrar profilaxi de l'SNC, la presència de reordenament MYC.

En pacients que fracassen o recauen després del tractament inicial, els resultats de les teràpies convencionals de rescat són dolents. En la sèrie anteriorment esmentada (331), la mitjana de supervivència després del tractament de rescat, que consisteix en la pauta R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatí i etopòsid), va ser de 17 mesos.

És evident que, atès el mal pronòstic dels DHL, és important investigar nous tractaments, particularment els que interfereixin en els mecanismes derivats de MYC i BCL-2. Entre els primers hi hauria els inhibidors de la via PIK/AKT, ja que una activació constitutiva d'aquesta via sembla estar implicada en la sobreregulació MYC a través de la pèrdua del supressor de tumors PTEN (352) o els inhibidors de BET (*bromodomain and extraterminal domain proteins*), aquests últims, en combinació amb inhibidors d'histona deacetilasa, han demostrat induir mort cel·lular en models preclínics mediats per MYC (327). Entre els inhibidors de BCL-2 destaca ABT-199 (Venetoclax), investigat en estudis en fase 1 en monoteràpia i combinació en limfomes en recaiguda. Atès que l'expressió aberrant de la proteïna MYC indueix expressió de l'auroracinasa A i B, podria ser interessant investigar el paper dels inhibidors d'auroracinasa com Alisertib, un inhibidor de auroracinasa A que ha demostrat activitat en models preclínics de limfoma DHL i fins i tot resposta en algun pacient (324, 325, 327). Un altre fàrmac prometedor és el Selinexor, un inhibidor del transport nuclear que s'uneix a la proteïna XPO1 i força la retenció i activació de proteïnes supressores de tumors, que ha demostrat activitat prometedora en models preclínics i pacients amb DHL en recaiguda (353).

RECOMANACIÓ

- Atès el mal pronòstic dels pacients amb doble reordenament es recomana, sempre que sigui possible, incloure'ls en assaigs clínics. En un context assistencial es recomana el tractament amb immunoquimioteràpia basada en pautes intensives com DA-EPOCH-R o, en pacients de menys de 55 anys, altres pautes intensives com les utilitzades en el tractament del limfoma de Burkitt en comptes d'R-CHOP (nivell d'evidència IVB).

- No hi ha dades que hagin demostrat el benefici de la consolidació amb TPH autogènic en primera línia en pacients que hagin aconseguit una resposta completa (nivell d'evidència IVB).

- Atesa l'elevada freqüència d'infiltració/recaiguda al sistema nerviós central es recomana l'administració de profilaxi de l'SNC (nivell d'evidència IIB).

I. DIAGNÒSTIC DE L'LBCG

I.1. Proves d'imatge

ESTADIS AVANÇATS (TRACTAMENT NOMÉS AMB QTP)

- PET pretractament.
- PET després de tres cicles de tractament (entre els dies 14-21).
- PET al final del tractament (vuit setmanes a partir de l'últim cicle de QT).

ESTADIS AVANÇATS (TRACTAMENT AMB QTP I RDT)

- PET pretractament.
- PET després de tres cicles de tractament (entre els dies 14-21).
- PET al final del tractament (vuit setmanes a partir de l'últim cicle de QT).

• Si la PET3 és negativa, la PET de final de tractament s'ha de fer després de la QMT + RDT.

• Si la PET3 és positiva, s'ha de fer una PET prèvia en començar la radioteràpia. (> 21 dies després de l'últim cicle i prèvia a RDT). Si la PET pre-RDT és negativa no s'ha de repetir; si és positiva s'ha de repetir una PET al cap de tres mesos d'haver acabat l'RDT.

ESTADIS LOCALITZATS (TRACTAMENT AMB UN NOMBRE REDUÏT DE CICLES DE QTP + RDT)

- PET pretractament.
- PET en acabar la tanda curta de QTP abans de l'RDT. Si és negativa no s'ha de repetir; si és positiva s'ha de repetir una PET al cap de tres mesos d'haver acabat l'RDT.

ESTADIS LOCALITZATS AMB FACTORS DE RISC (tractament amb tanda llarga de QT)

- PET pretractament.
- PET després de tres cicles de tractament(entre els dies 14-21).
- PET al final del tractament.

• Si la PET6 és positiva, s'ha de repetir una PET al cap de tres mesos d'haver acabat l'RDT.

SEGUIMENT

Durant el seguiment no s'han de practicar proves d'imatge; el pacient ha de ser controlat mitjançant exploració física. Els pacients que presenten una massa residual PET negativa toràcica o abdominal s'han de sotmetre a una TC toràcica o abdominal al cap d'un any d'acabar el tractament.

I.2. Estadiatge revisat Lugano 2014

Sistema d'estadificació revisat per a limfomes nodals primaris.		
Estaditge	*Implicació*	*Estat extranodal (E)*
Limitat I II	Un gangli o un grup de ganglis adjacents 2 o més grups nodals en el mateix costat del diafragma	Lesions simples de lesions E sense implicació ganglionar Estadi I o II amb extensió nodal i implicació extranodal limitada als gangliscontigus
II voluminós	II com a dalt en malaltia voluminosa	n/a
Avançat III IV	Ganglis als dos costats del diafragma amb implicació esplènica Afectació extralimfàtica no contigua	n/a n/a

I.3.Escala de cinc punts de Deauville per a la Valoració de la PET

Negatiu	1. Sense captació. 2. Captació ≤ mediastí.
3. Captació > mediastí però ≤ fetge (es considera positiu en estadis localitzats, en cas de plantejar una reducció de cicles de QT o un tractament amb RDT).	
Positiu	4. Captació moderadament > el fetge, en qualsevol localització. 5. Increment notable de la captació en qualsevol localització i en noves localitzacions.

Criteris Deauville 5 PS

CD 1, 2, 3 < fetge i CD 4, 5 > fetge

Interim		Final tractament	
Valoració	Interim PET	Valoració	PET final tractament
CMR	CD 1, 2, 3	CMR CMRr	CD 1, 2, 3 CD 1, 2, 3 Amb massa residual
PMR	CD 4, 5 Captació inferior a la PET basal	PMR	CD 4, 5 Amb massa residual No hi ha lesions noves
NMR/PMD	CD 5 No hi ha canvis de captació Lesions noves	PMD	CD 4, 5 Captació més gran Lesions noves

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. Criteris de resposta Lugano 2014

Revised Criteria for Response Assessment		
Response and Site	*PET-CT–Based Response*	*CT-Based Response (Actualment en els assaigs clínics)*
Complete Lymph nodes and extralymphatic sites	*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*	*Complete radiologic response (all of the following)* *Target nodes/nodal masses must regress to <1.5 cm in LDi* *No extralymphatic sites of disease*
Nonmeasured lesion	*Not applicable*	*Absent*
Organ enlargement	*Not applicable*	*Regress to normal*
New lesions	*None*	*None*
Bone marrow	*No evidence of FDG-avid disease in marrow*	*Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative*
Partial	*Partial metabolic response*	*Partial remission (all of the following)*
Lymph nodes and extralymphatic sites	*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*	*>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*
Nonmeasured lesions	*Not applicable*	*Absent/normal, regressed, but no increase*
Organ enlargement	*Not applicable*	*Spleen must have regressed by 50% in length beyond normal*
New lesions	*None*	*None*
Bone marrow	*Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake*	*Not applicable*

Revised Criteria for Response Assessment		
Response and Site	*PET-CT–Based Response*	*CT-Based Response* *(Actualment en els assaigs clínics)*
	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.	
No response or stable disease *Target nodes/nodal masses,* *extranodal lesions*	*No metabolic response* *Score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline* *at interim or end of treatment*	*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*
Nonmeasured lesions	*Not applicable*	*No increase consistent with progression*
Organ enlargement	*Not applicable*	*No increase consistent with progression*
New lesions	*None*	*None*
Bone marrow	*No change from baseline*	*Not applicable*
Progressive disease *Individual target nodes/nodal masses* *Extranodal lesions*	*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-oftreatment assessment*	*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*
Nonmeasured lesions	*None*	*New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions*
New lesions	*New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than* *another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain* *regarding etiology of new lesions,*	*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,* *its presence must be unequivocal and*

Revised Criteria for Response Assessment		
Response and Site	*PET-CT–Based Response*	*CT-Based Response* *(Actualment en els assaigs clínics)*
	biopsy or interval scan may be considered	*must be attributable to lymphoma* *Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma*
Bone marrow	*New or recurrent FDG-avid foci*	*New or recurrent involvement*

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.

*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).

†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.

ANNEX 1. Esquemes de tractament

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
R-CHOP	Rituximab: 375 mg/m^2; ciclofosfamida: 750 mg/m^2; doxorrubicina: 50 mg/m^2; vincristina: 1,4 mg/m^2; metilprednisolona: 80 mg (dia 1); prednisona: 100 mg (dies 1-4).	C/21 DIES
R-GDP	Rituximab: 375 mg/m^2, dia 1; gemcitabina: 1.000 mg/m^2 EV, dia 1; cisplatí: 75 mg/m^2 EV, dia 1; dexametasona: 40 mg OR, dies 1-4.	C/21 DIES
DA-REPOCH	Rituximab: 375 mg/m^2, dia 1 IV; doxorrubicina: X mg/ m^2; vincristina: 0,4 mg/m^2; etopòsid: Y mg/m^2/dia en infusió contínua durant 4 dies. Ciclofosfamida: Z mg/m^2 dia 5. G-CSF: a partir del dia 6 durant 5 dies.	C/21 DIES x 6-8 cicles
R-GEMOX	Rituximab: 375 mg/m^2; gemcitabina 1.000 mg/m^2; oxaliplatí: 100 mg/m^2, dia 1.	C/15 DIES
R-ESHAP	Rituximab: 375 mg/m^2 EV, dia 1; etopòsid: 40 mg/m^2 EV, dies 1-4; cisplatí: 25 mg/m^2 EV, dies 1-4; ARA-C: 2.000 mg/m^2, dia 5; metilprednisolona 250-500, dies 4, 5.	C/28 DIES
R-BENDA	**Rituximab: 375 mg/m^2/dia EV dia 1: benda 90 mg/m^2/dia EV, dies 1-2.**	**C/28 DIES**
R-ICE	Rituximab **375 mg/**m^2**, dia 1; CBDCA: 5AUC, dia 2; etopòsid: 100 mg/m^2 , dies 1-3; ifosfamida: 5.000 mg/**m^2 **durant 24 hores, dia 2; dexametasona: 40 mg/dia EV, dies 1-4.**	C/21 DIES
MTX dosis altes	**MTX 3.000** mg/m^2 (vegeu annex 2)	
Tractament intratecal		
TIT	MTX12 mg + ara-C 30 mg + hidrocortisona 20 mg	
MTX IT	MTX12 mg	

ANNEX 2. Recomanacions per a la profilaxi amb dosis altes de metotrexat (MTX) intravenós (IV)

PACIENTS CANDIDATS:

- Edat < 75 anys
- Criteris d'alt risc de recaiguda a l'SNC:
  - LDH elevada i > 1 localització extraganglionar.
  - Infiltració extraganglionar de testícul o mama.
    Metotrexat: dosi de 3 g/m^2/IV en perfusió de 4 hores administrat aproximadament el dia 14 dels cicles parells amb R-CHOP (cicles 2, 4 i 6) en règim d'ingrés hospitalari (en cas d'immuquimioteràpia amb R-EPOCH es recomana una dosi després del cicle 3, administrada el dia 14 del cicle, i dues dosis addicionals després del cicle 6, després de la recuperació hematoperifèrica) renal, suprarenal o epidural.
  - CNS-IPI d'alt risc (4-6 factors de risc).
  - MYC associat a BCL2 i/o BCL6 reordenats (recomanació grau 2C).
- Funció renal adequada (aclariment de creatinina) > 60 ml/min.
- Funció hepàtica correcta (AST/ALT o bilirubina total < 2 vegades el límit superior de normalitat).
- Absència de vessament pleural, ascites o signes de sobrecàrrega hídrica (edemes EEII...).
  Metotrexat: dosi de 3 g/m^2/IV en perfusió de 4 hores administrat aproximadament el dia 14 dels cicles parells amb R-CHOP (cicles 2, 4 i 6) en règim d'ingrés hospitalari (en cas d'immunoquimioteràpia amb R-EPOCH es recomana una dosi després del cicle 3, administrada el dia 14 del cicle, i dues dosis addicionals després del cicle 6, després de la recuperació hematoperifèrica).

  - Modificació de dosi segons funció renal:

Aclariment creatinina (ml/min)	Dosi MTX
≥ 100	100%
85-100	85%
60-85	60%
< 60	No s'ha d'administrar

- En els cicles en què s'administri MTX IV s'ha de fer suport amb filgrastim 5 mcg/kg/24 h, començant després del cicle d'R-CHOP.
- Altres mesures complementàries per a la profilaxi amb MTX IV:
  - Pre-tractament: hemograma, bioquímica i control del pH urinari (el tractament amb MTX no s'ha d'iniciar si el pH urinari < 7).
  - Hidratació (s'ha de començar 12 hores abans de l'inici de l'administració d'MTX):
    - Sèrum glucosalí: 500 cc cada 4 hores (3 litres/dia) + 10 mEq CLK
    - Bicarbonat sòdic: 1/6 M 500 cc cada 6 hores (2 litres/dia)
    - Bicarbonat sòdic: 1 M (10mEq) EV cada 6 hores si pH urinari < 7

- Furosemida: 20 mg EV a les 6 i 12 hores de l'inici de l'MTX.

- Durant el tractament amb MTX: control del pH urinari cada 6 hores, bioquímica diària (creatinina, electròlits), control estricte de diüresi i balanç hídric cada 12 hores.

- Rescats amb àcid folínic:
  - 24 hores després de l'inici de la infusió d'MTX (o 20 hores després d'acabar-la): 15 mg/m^2/EV cada 6 hores.
  - Nivells de metotrexat a partir de les 24 hores de l'inici de la infusió de MTX (o 20 hores després d'acabar-la). S'han de continuar practicant controls diaris de nivells d'MTX fins que siguin < 0,2 micromol/L.
  - Medicació complementària: profilaxi antiemètica segons cada centre.
  - S'ha d'evitar la medicació concomitant que pugui interaccionar amb l'MTX (tant pel que fa a desplaçament de proteïnes com eliminació hepàtica o renal): cotrimoxazol, AINE, inhibidors de la bomba de protons (pantoprazol, omeprazol...).

PROPOSTA D'INDICADORS PER AVALUAR EL SEGUIMENT DELS RESULTATS

A partir de la data inicial d'aplicació de la ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del limfoma B difús de cèl·lula gran s'estableixen els indicadors de qualitat citats a continuació. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment dels indicadors fossin duts a terme pels mateixos membres responsables de l'elaboració de la present ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas *(data manager*, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors de resultat. Valoració dels resultats clínics en els pacients diagnosticats d'LBDCG i tractats segons les recomanacions de la ICO-ICSPraxi a partir d'aquests paràmetres:

- Nombre i percentatge de pacients tractats segons les recomanacions de l'ICO-ICSPraxi. Aquesta avaluació hauria de ser duta a terme per un comitè d'avaluació extern, independent dels membres responsables del tractament i del seguiment d'aquests pacients, i també independent dels membres implicats en l'elaboració i aprovació d'aquesta guia.
- Taxa de remissions completes, parcials i resposta global.
- Percentatge de pacients amb malaltia refractària.
- Supervivència lliure de malaltia, supervivència lliure de progressió i supervivència global.

Es considera que caldrà dur a terme una revisió i actualització de les recomanacions de la present ICO-ICSPraxi amb una periodicitat de tres anys, o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària, per part dels responsables d'elaborar-la. En la revisió i actualització s'hauran d'aplicar els mateixos criteris utilitzats en crear-la.

PROFESSIONALS ALS QUALS VA DIRIGIDA LA GUIA

Professionals de la Xarxa ICO-ICS, hematòlegs clínics, oncòlegs radioteràpics i farmacèutics, tant dels quatre centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

DATA D'EDICIÓ O DE L'ÚLTIMA ACTUALITZACIÓ

Primera edició: abril 2009.

Segona edició: novembre 2012.

Tercera edició: març 2019.

PREVISIÓ SOBRE L'ACTUALITZACIÓ DE LA GUIA

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta guia, segons els criteris emprats en el moment d'elaborar-la, cada dos anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària.

BIBLIOGRAFIA

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 chmeotherapy 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 lmited-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 ans 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 bon 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 Compatative 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 (MyocetTM) 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, Hagemeister 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. Rübe 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, V*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 lassification. 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, Iriondo 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, Arnan 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 Ferra 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 clemotherapy with autograft for high-risk folicular 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 oxaliplaton) ± rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or retractory 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 Orcharrd 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 ofsalvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome ofpatients 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 andMarrow 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 agressive 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 transplantion 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 follo wed 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 aefcción 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 or 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 Innnovative 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.europe.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 favor- able 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 lympho-ma: 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 chemo- therapy. 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 medias- tinal 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 institu- tion: 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 refrac- tory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with dif- fuse 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: 10.111/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 lmphomas. 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-Salzmann 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-analyisis. 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 doublé-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: pendent

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

ICO
Institut Català d'Oncologia

Institut Català de la Salut

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