
ICO-ICS

PRAXI

per al tractament mèdic i amb irradiació del limfoma difús de cèl·lules B grans

Actualització febrer de 2025

Revisió interna: febrer de 2025

Revisió externa: març de 2025

ISBN: 978-84-128170-2-7

Creative Commons:



Professionals a qui va dirigida la Guia

Professionals de l'ICO i de l'ICS, hematòlegs, oncòlegs radioteràpics, facultatius de pal·liatius, professionals d'infermeria, farmacèutics, tant dels centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

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 de la seva elaboració, cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi rellevant en la pràctica clínica diària.

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

Justificació i objectius

La Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és el resultat d'un acord estratègic entre dues entitats públiques: l'Institut Català de la Salut (ICS) i l'Institut Català d'Oncologia (ICO), que té com a objectiu garantir una atenció clínica integral als pacients oncològics i millorar-ne la seva capacitat per tal d'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 què els professionals constitueixen la peça clau de l'organització; el compromís amb la sostenibilitat econòmica i social; la simplificació organitzativa; el foment del diàleg i la transparència; l'atenció integral a les persones; així com la integració activa, respectuosa i responsable 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 aquest motiu, cal garantir la millor utilització possible dels recursos disponibles, basada l'evidència científica més sòlida. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència, i amb un esforç continuat d'anàlisi dels resultats.

En aquest escenari, entre els objectius de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica, és clau aconseguir un lideratge clínic sòlid mitjançant un model basat en el consens professional i en 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 per ajudar a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implementació i l'avaluació de resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica d'una atenció sanitària basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen un element essencial per al diàleg terapèutic amb el pacient i afavorir una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit, aquestes guies s'anomenen guies terapèutiques de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica, o ICO-ICSPraxis.

El punt de partida de les guies conjuntes ICO-ICS són les ICOPraxis, les guies terapèutiques que l'ICO va desenvolupar entre els anys 2007 i 2016. L'any 2007, la direcció de l'ICO va decidir començar a elaborar GPC pròpies a partir de les oncoguies catalanes. La particularitat de les ICOPraxis és que buscaven el consens entre els professionals de l'ICO, avalat pel màxim grau d'evidència disponible. Dos dels seus objectius principals —i també un dels motius pels quals van ser creades— eren la disminució de la variabilitat en el tractament dels pacients de l'ICO i, en conseqüència, la possibilitat de comunicar resultats globals en la pràctica clínica habitual. Des de la seva creació, les ICOPraxis han resultat una eina molt útil tant per a la gestió clínica com per a l'avaluació i la incorporació de noves tecnologies, així com per a la gestió de coneixement. L'any 2016, s'hi van incorporar els centres de l'ICS, i a partir d'aleshores les guies van passar a anomenar-se ICO-ICSPraxis. Des de l'any 2021, altres hospitals de Catalunya s'han anat incorporant progressivament a l'elaboració de les guies, fet que ha reforçat el consens i enriquit els acords assolits. En algunes guies, s'ha arribat a abastar fins al 80 % de l'àrea d'atenció oncològica i hematològica de Catalunya.

Gràcies a la implicació de tots i totes les professionals de la institució i dels altres centres participants, s'han creat 17 guies i s'han realitzat diverses actualitzacions, amb la participació de més de 400 professionals.

Les guies ICO-ICSPraxis han tingut una gran acollida i no només han esdevingut una eina bàsica dins de la institució, sinó també s'han convertit en una peça clau per tal d'orientar els resultats en salut.

Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats de limfoma difús de cèl·lules B grans.

Equip de desenvolupament de la Guia

Autors

Pau Abrisqueta Costa. Hematòleg Clínic. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

María Alcalde Rodrigo. Farmacèutica especialista. Servei de Farmàcia. ICO-Badalona. Badalona.

Leyre Asiain Azcarate. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Carmen Auñón Sanz. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona. Girona.

José María Crespo Bernabeu. Farmacèutic especialista. Servei de Farmàcia. Hospital Verge de la Cinta de Tortosa. Tarragona.

Lourdes Escoda Teigell. Hematòloga Clínic. Servei d'Hematologia. ICO-Tarragona. Tarragona.

Anna Maria Farriols Danes. Farmacèutica especialista. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Ainara Ferrero Campos. Hematòloga Clínic. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Mireia Franch Sarto. Hematòloga Clínic. Servei d'Hematologia. ICO-Badalona. Badalona.

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

Eva González Barca. Hematòloga Clínic. Servei d'Hematologia. ICO-L'Hospitalet. Hospitalet de Llobregat.

Nicholas Kelleher. Hematòleg Clínic. Servei d'Hematologia. ICO-Girona.

María López Brunso. Farmacèutica especialista. Servei de Farmàcia. ICO-Girona. Girona.

Carmen Muñoz Sánchez. Farmacèutica especialista. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Marc Poch Martell. Hematòleg Clínic. Servei d'Hematologia. Hospital Santa Tecla. Tarragona.

Victoria Magdalena Reyes López. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Judith Rius Perera. Farmacèutica especialista. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

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

Jordina Rovira Solé. Hematòloga Clínic. Servei d'Hematologia. ICO-Tarragona. Tarragona.

Victoria Tuset Bertran. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Badalona. Badalona

María Vuelta Arce. Farmacèutica especialista. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona.

Coordinació

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del projecte ICO-ICSPraxi. Farmacèutica especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Eva González Barca. Referent transversal en limfomes. Hematòloga clínica. Servei d'Hematologia. Institut Català d'Oncologia.

Lourdes Escoda Teigell. Hematòloga Clínica. Servei d'Hematologia. ICO-Tarragona. Tarragona.

Suport editorial

Marta Fontanet Bassas. Suport tècnic i de gestió. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Col·laboradors

Xarxa d'Atenció Farmacèutica

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Silvia Armengol i Núria Bosacoma. **Hospital de Figueres:** Virginia Gol i Ferran Bosacoma. Corporación **Blanes-Calella:** Julia García, P Pena i Eva Martínez. **IAS:** Dolores Malla i Rosa Sacrest. **ICO-Girona:** Jordi Rubió, David Gallardo, María López, Nuri Quer i Gemma Viñas. **Hospital d'Olot:** Irina Aguilar i Pilar Alemany. **Hospital Municipal de Badalona:** Nieves Muro i Begoña Pascua. **Hospital Esperit Sant:** E. Fernández i Míriam Maroto. **Hospital de Mataró:** M. Plensa, Laia Pérez i Laura Puntí. **ICO-Badalona:** Javier Grau, Marta Munné, Juan Manuel Sancho i Elisabeth Mompradé. **Hospital Garraf i Hospital Vilafranca:** M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Gloria Alba i Marcel·la Camps. **Hospital d'Igualada:** Silvia Mendiola i Fermí Capdevila. **CSI:** Ferran Losa i Berta Gracia. **ICO DiR:** Maica Galán, Sandra Fontanals, Mercedes Martínez Villacampa i Elena Cabezudo. **Hospital de Martorell:** Mónica Estelrich, Eva Sánchez i Marta Martí. **Hospital Joan XXIII:** María Vuelta, Laura Canadell i Josep Sarrà. **Hospital de Tortosa:** Esther Julián. **Hospital Pius de Valls:** Josep Torrent. **Hospital Santa Tecla:** Laia Martínez i Adrià Riera.. **El Vendrell:** Cristina Gómez. **Pla Director d'Oncologia:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Míriam Vidal, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Josep Llop, Mònica Palacios i Miquel Cotaina. **ICO Corporatiu:** Agustí Albalat, Francesc Soler, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Olalla Montero i Montse Rey.

Grup de diagnòstic per la imatge

Elda Balliu Collgrós. Radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Marta Barios Profitós.** Especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. **Eva-Isabel Castella Fierro.** Radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. **Nancy Magalí Diaz Fusi.** Radiòloga. Servei de Radiologia. IDI Metropolitana Sud. **Liliana María Quintero Caicedo.** Especialista en Medicina Nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. IDI Lleida.

Revisors externs

Carlos Manuel Panizo Santos. Hematòlego Clínico. Servei d'Hematologia. Hospital Universitario de Donostia. Guipúscoa.

Yolanda López Sánchez. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Tarragona.

Responsables de l'àrea d'evidència

Francesc Soler Rotllant. Cap de Gestió Clínica de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Cap del Servei Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia. ICO–Badalona.

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

Responsables de Direcció

Joan María Brunet Vidal. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Maica Galán Guzmán. Directora clínica. Xarxa de L'Hospitalet, Tarragona i Terres de l'Ebre. Institut Català d'Oncologia.

Xavier Grau Cat. Director Clínic. Xarxa de Badalona. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Rubió Casadevall. Director Clínic. Xarxa de Girona. Institut Català d'Oncologia.

Conflicte d'interessos

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

No hi ha hagut cap finançament extern i les entitats que financen l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta Guia.

Revisió de la literatura. Fonts consultades.

National Guideline Clearinghouse	Enllaç a National Guideline Clearinghouse
Guíasalud	Enllaç a Guíasalud
Guidelines International Network (GIN)	Enllaç a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enllaç a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enllaç a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enllaç a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enllaç a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enllaç a Cancer Care Ontario
ESMO	Enllaç a l'ESMO
ASCO	Enllaç a l'ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	Enllaç a l'Agency for Health Research and Quality
Guia de GELTAMO per al LDCBG 2022	Enllaç a Geltamo

Bases de dades

Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

Les diferents preguntes clíniques de la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, es prefereix distribuir els fonaments de les recomanacions en dues escales: el nivell d'evidència i el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons ESMO¹

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència com a mínim d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metanàlisi d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metanàlisi d'aquests 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 quant a l'eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat quant a l'eficàcia, però amb un benefici clínic limitat. Generalment recomanat.
C	Evidència insuficient quant a l'eficàcia o el benefici no compensa els riscos o els desavantatges (esdeveniments adversos i costos). Opcional.
D	Nivell d'evidència moderat (o evidència no consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no recomanat.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

Llistat d'abreviatures

aaIPI	Índex pronòstic internacional ajustat a l'edat
AcBs	Anticossos biespecífics
ADNtc	ADN tumoral circulant
Axi-cel	Axicabtagen ciloleucel
BEAM	Carmustina + etopòsid + citarabina + melfalan
BTK	Tirosina-cinasa de Bruton
CALGB	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CBA	Cèl·lula B activada
CGB	Centre germinal de cèl·lula B
DHL	Limfoma de <i>doble hit</i>
EBMT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
EMA	Agència Europea de Medicaments
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Hibridació <i>in situ</i> per fluorescència
GELA	<i>Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte</i>
GPC	Guies de Pràctica Clínica
HCT-GI	Índex de comorbiditat del TPH
HGBCL, NOS	Limfoma de cèl·lules B d'alt grau no especificat d'una altra manera
HGBCL-DH	Limfoma de cèl·lules B d'alt grau de <i>doble hit</i>
ICC	<i>International Consensus Classification</i>
ICE	Ifosfamida, carboplatí i etopòsid
ICO	Institut Català d'Oncologia
ICS	Institut Català de la Salut
IFRT	Radioteràpia del camp afectat
IHQ	Immunohistoquímica
iPET-TC	PET-TC intermèdia
IPI	Índex Pronòstic Internacional
IQT	Immunoquimioteràpia
IT	Via intratecal
IV	Via intravenosa
LCP	Limfoma cerebral primari
LCS	Limfoma cerebral secundari
LDCBG	Limfoma difús de cèl·lules B grans
LDCBG-NOS	Limfoma difús de cèl·lules B grans no especificat

Llistat d'abreviatures

LDCBGPM	limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic
LDH	Lactat deshidrogenasa
Liso-cel	Lisocabtagen maraleucel
LNH	Limfoma no Hodgkin
MATRix	Metotrexat + citarabina + tiotepa + rituximab
MTX	Metotrexat
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NOS	No especificat
OMS	Organització Mundial de la Salut
PET	Tomografia per emissió de positrons
PET-TC	Tomografia per emissió de positrons-Tomografia computada
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioteràpia
R-BAM	Carmustina + metotrexat + citarabina + rituximab
RC	Resposta completa
R-CHOP	Rituximab + ciclofosfamida + doxorubicina, vincristina + prednisona
R-ICE	Rituximab + ifosfamida + carboplatí + etopòsid
R-IPI	Índex Pronòstic Internacional revisat
RM	Ressonància magnètica
RMC	Resposta metabòlica completa
R-MP	Rituximab + metotrexat + procarbicina
R-MPVA	Rituximab + metotrexat + procarbicina + vincristina + citarabina
RP	Resposta parcial
RT	Radioteràpia
SG	Supervivència global
SLC	Síndrome de l'alliberament de citocines
SLE	Supervivència lliure d'esdeveniment
SLM	Supervivència lliure de malaltia
SLP	Supervivència lliure de progressió
SLPT	Síndromes limfoproliferatives posttrasplantament
SLR	Supervivència lliure de recaiguda
SNS	Sistema Nacional de Salut
SUV	Valor d'absorció normalitzat
TAR	Tractament antiretroviral

Llistat d'abreviatures

THL	Limfoma de <i>triple hit</i>
Tisa-cel	Tisagenlecleucel
TPH	Trasplantament de progenitors hematopoètics
TPHa	Trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics
TRC	Taxa de resposta completa
TRG	Taxa de resposta global
TRP	Taxa de resposta parcial
VEB	Virus d'Epstein-Barr
VHH-8/VHKS	Virus de l'herpes humà tipus 8
VIH	Virus de la immunodeficiència humana
VMT	Volum metabòlic tumoral

Índex

A. Introducció	14
B. Tractament de la malaltia localitzada	16
C. Tractament de la malaltia avançada	20
C.1 Tractament de primera línia	20
C.2 Tractament de segona línia	32
C.2.1 Tractament dels pacients amb malaltia refractària o en recaiguda abans dels 12 mesos després de completar immunoteràpia de primera línia	33
C.2.2 Tractament dels pacients amb malaltia refractària o en recaiguda després dels 12 mesos una vegada completada la immunoteràpia de primera línia	40
C.2.3 Tractament de tercera línia i línies posteriors	56
D. Profilaxi i tractament de la infiltració del sistema nerviós central	64
D.1 Profilaxi de la infiltració del sistema nerviós central	64
D.2 Tractament de l'afectació del SNC	71
D.2.1 Limfoma cerebral primari	71
D.2.2 Limfoma cerebral secundari	74
E. Subtipus específics d'interès	80
E.1 Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic	80
E.2 Limfoma plasmablastic	93
E.3 Tractament del limfoma de cèl·lules B d'alt grau amb reordenament dels gens MYC i BCL2 i/o BCL6 (doble hit o triple hit)	96
E.4 Síndromes linfoproliferatives posttrasplantament	100
E.5 Tractament del LDCBG en pacients amb infecció pel VIH i en altres situacions d'immunodepressió	103
E.5.1 LDCBG en pacients amb infecció pel VIH	103
E.6 Localitzacions immunoprivilegiades	105
E.6.1 Tractament del LDCBG amb presentació testicular	105
E.6.2 Tractament del LDCBG amb presentació vitreoretinal	105
E.7 Tractament del LDCBG amb presentació cutània tipus cama	106
E.8 Tractament del LDCBG amb presentació intravascular	106
E.9 Tractament del LDCBG amb presentació en cavitats	106
Anenex I. Esquemes de tractament	107
Annex II. Criteris per a la realització de la profilaxi del SNC amb MTX a dosis altes per via intravenosa o amb MTX intratecal	110
Annex III. Recomanacions per a l'administració de MTX per via intravenosa a altes dosis	111
Annex IV. Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats	113
Bibliografia	114

A. Introducció

El limfoma difús de cèl·lules B grans (LDCBG), amb una incidència anual de 150.000 casos al món, representa gairebé el 30 % dels casos de limfoma no Hodgkin (LNH).² Els pacients poden presentar limfadenopaties progressives, malaltia extranodal o ambdues manifestacions, i poden requerir tractament. Tot i que la majoria són diagnosticats en estadi avançat, més del 60 % es curen amb immunoquimioteràpia (IQT) basada en l'esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina i prednisona). Els pacients refractaris o amb recaiguda precoç amb aquest esquema terapèutic presenten, en general, un pronòstic desfavorable, tot i que alguns poden assolir respostes duradores o fins i tot curació mitjançant línies terapèutiques posteriors.

Els avenços en el coneixement de l'epidemiologia, els factors pronòstics i l'heterogeneïtat biològica han permès una reclassificació de la malaltia i han impulsat el desenvolupament de nous tractaments.

Per a un diagnòstic correcte, és necessari un examen detallat d'una mostra, preferiblement obtinguda mitjançant biòpsia per excisió (o, si no és possible, mitjançant una core-biòpsia), avaluada per un hematopatòleg expert.

A més de les característiques morfològiques, per tal d'aconseguir una classificació precisa, cal dur a terme proves addicionals, com ara IHQ, citometria de flux, hibridació *in situ* per fluorescència (FISH) i biologia molecular.

L'any 2022 es van actualitzar tant la classificació de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) com la nova *International Consensus Classification* (ICC), sent el limfoma difús de cèl·lules B grans no especificat (LDCBG-NOS, per les seves sigles en anglès) la entitat més freqüent.

Característiques patològiques i classificació molecular

El diagnòstic del LDCBG es basa en l'examen detallat del teixit tumoral, preferentment aconseguit mitjançant biòpsia per excisió i valorat per un hematopatòleg expert.³

L'anàlisi del perfil d'expressió gènica ha permès distingir dos subtipus moleculars de LDCBG: centre germinal de cèl·lula B (CGB) i cèl·lula B activada (CBA). Tanmateix, entre un 10 % i un 15 % dels casos romanen no classificables i deriven de diferents estats de diferenciació limfoide (és a dir, de la cèl·lula d'origen), amb mecanismes oncogènics subjacents diferenciats. En aquest context, el fenotip activat presenta habitualment un pronòstic desfavorable.⁴⁻⁶

Donat que aquests estudis moleculars no es realitzen habitualment en la pràctica clínica habitual, s'han desenvolupat algorismes basats en IHQ, com el classificador de Hans, que permeten una aproximació diagnòstica diferenciant entre CGB i no CGB (incloent-hi la CBA).

Més enllà de la heterogeneïtat molecular, mitjançant FISH es poden identificar reordenaments genètics recurrents de rellevància clínica. El reordenament de MYC es detecta en aproximadament un 12 % dels casos, i es pot presentar de forma concurrent amb el reordenament de BCL2, BCL6, o ambdós, en un 4-8 % dels casos (la majoria dels quals corresponen al subtipus CGB). Aquestes alteracions genètiques s'associen a un pronòstic desfavorable amb tractament de tipus R-CHOP.⁷⁻⁸

No obstant això, la sobreexpressió de proteïnes mesurada per IHQ és més freqüent: s'observa sobreexpressió de MYC en un 45 % dels casos, de BCL2 en un 65 %, i d'ambdues simultàniament en un 30 %. Aquests darrers casos també s'associen a un pronòstic desfavorable i poden aparèixer tant en el subtipus CGB com en el CBA, tot i que són més freqüents en aquest darrer).⁸⁻⁹

Característiques epidemiològiques

L'edat mitjana en el moment del diagnòstic és de 65 anys, amb un 30 % de pacients majors de 75 anys. Tot i que la majoria són *de novo*, alguns poden derivar de limfomes de baix grau subjacents.

Els estudis epidemiològics evidencien un origen complex i multifactorial del LDCBG, amb factors de risc que inclouen característiques genètiques, condicions clíniques i disregulació del sistema immunitari, així com factors vírics, ambientals i laborals.^{2,10}

Estadiatge i valoració de la resposta

L'estadiatge s'ha de realitzar d'acord amb els criteris d'Ann Arbor i de Lugano.^{3,11-12} En els darrers anys, a causa de la seva major sensibilitat en la detecció d'adenopaties i, especialment, de localitzacions extraganglionars, la tomografia per emissió de positrons (PET) amb 18-fluorodesoxiglucosa ha substituït la tomografia computada (TC) com a tècnica d'elecció.^{3,11-14}

El volum metabòlic tumoral total en el moment del diagnòstic s'ha identificat com un potencial factor pronòstic prometedor.¹⁵

La biòpsia de medul·la òssia és positiva en un 15–20 % dels casos durant l'estadiatge. Actualment, no és obligatori realitzar-la si s'ha dut a terme una PET-TC, ja que es considera que la captació compatible amb afectació medul·lar en la PET-TC és suficient per tal de definir la malaltia com a avançada.¹⁶⁻¹⁷

Tanmateix, es recomana realitzar una biòpsia òssia en aquells casos en què no s'observi captació en la PET, amb l'objectiu de descartar una infiltració per limfoma de baix grau.

La reavaluació al final del tractament també s'ha de realitzar mitjançant PET-TC.

Factors pronòstics

L'Índex Pronòstic Internacional (IPI), així com l'Índex Pronòstic Internacional Revisat (R-IPI, per les seves sigles en anglès), continuen sent eines clíniques de referència per a la predicció de resultats i l'estratificació dels pacients en els assaigs clínics.¹⁸⁻²⁰

Tot i que s'han proposat altres índexs clínics i diversos factors biològics s'han correlacionat amb el pronòstic, aquests encara no s'han integrat de forma sistemàtica en models pronòstics validats.

B. Tractament de la malaltia localitzada

Tractament dels estadis localitzats

Aproximadament el 30 % dels pacients presenten malaltia localitzada, definida com a estadi I d'Ann Arbor o estadi II d'Ann Arbor amb afectació d'un únic camp d'irradiació, tumor no voluminós (< 7,5 cm) i absència de símptomes sistèmics. El pronòstic en aquests casos acostuma a ser favorable, tot i que s'han descrit casos de recaigudes tardanes.

Fins a la dècada del 1990, la radioteràpia (RT) era l'estàndard de tractament per al LDCBG de baix risc (estadis I i II), però aconseguia taxes de supervivència lliure de malaltia (SLM) als 5 anys inferiors al 50 %.²¹ Posteriorment, amb l'objectiu de controlar la malaltia sistèmica no detectable i de reduir la zona irradiada, es va incorporar la quimioteràpia (QT) als règims de RT focal (IFRT, per les seves sigles en anglès).

Abans de la introducció del rituximab, el tractament d'elecció consistia en l'administració de 3 cicles de CHOP seguits de RT en el camp afectat. Aquest esquema va demostrar una millor supervivència global (SG) en comparació amb els 8 cicles de CHOP, que eren l'estàndard de tractament anterior, segons l'estudi de Fase III realitzat pel grup SWOG.²² No obstant això, aquest avantatge es perdia amb el seguiment a llarg termini, a causa de recaigudes tardanes (principalment fora del camp irradiat) en el braç del tractament combinat i segones neoplàsies potencialment relacionades amb la radiació, fet que va portar a considerar que la QT en monoteràpia podria ser suficient.

Amb una SG als 5 anys del 85–95 %, els esforços actuals se centren a reduir el nombre de cicles de QT o a eliminar la RT.^{23(p14)}

L'estudi FLYER de Fase III, prospectiu i aleatoritzat va demostrar que 4 cicles de R-CHOP seguits de 2 cicles de rituximab no eren inferiors a 6 cicles de R-CHOP, i presentaven una menor toxicitat en pacients amb LDCBG localitzat no voluminós, d'edats compreses entre 18 i 60 anys i amb un IPI 0. La supervivència a llarg termini va ser superior al 90 % (amb una mediana de seguiment de 66 mesos, la supervivència lliure de progressió (SLP) als 3 anys va ser del 96 % en el braç de R-CHOP × 4 cicles + 2 cicles de rituximab, i del 93 % en el braç de R-CHOP × 6 cicles).²⁴

També s'ha avaluat el tractament guiat per PET-TC. En un estudi de l'any 2018 es van reclutar 334 pacients amb LDCBG localitzat no voluminós, que van rebre 4 cicles de R-CHOP-14 (si l'IPI era 0) o 6 cicles (si l'IPI era ≥ 1), amb o sense RT en el camp afectat (40 Gy). Tots els pacients van ser avaluats mitjançant PET-TC a l'inici de l'estudi, després de 4 cicles i al final del tractament. En pacients amb resposta parcial (RP) després de 4 cicles (només el 12 %), es van recomanar 2 cicles addicionals seguits de RT, tot i que inicialment no estava prevista. La SLP i la SG estimades als 5 anys van ser al voltant del 90 %, sense diferències significatives entre el grup tractat només amb R-CHOP i el grup tractat amb R-CHOP + RT, fet que demostra que els pacients amb resposta metabòlica completa (RMC) per PET-TC després de 4 cicles de R-CHOP no es beneficien de RT addicional.²³

Posteriorment, els resultats d'un assaig de Fase II de l'intergrup americà i una anàlisi poblacional van mostrar que 4 cicles de R-CHOP eren suficients en pacients amb LDCBG en estadi localitzat no voluminós que es trobaven en RMC per PET-TC després de 3 cicles de R-CHOP.²⁵

El tractament òptim dels pacients amb PET-TC positiu després de 3 cicles de R-CHOP, amb un IPI d'alt risc o amb característiques biològiques d'alt risc encara no ha estat ben definit.

Recomanacions

D'acord amb els factors de risc definits per l'IPI (edat > 60 anys, estadi $\geq$ III, nivells elevats de lactat deshidrogenasa (LDH), mala estat funcional o $\geq$ 2 localitzacions extranodals), es recomana adaptar el tractament dels pacients amb LDCBG localitzat segons els següents escenaris:

Estadis I-II sense factors de risc (Nivell d'evidència IIA): R-CHOP x 3 cicles + PET-TC3

- Si la PET-TC3 és positiva*:
 - R-CHOP X 6 cicles $\pm$ ISRT (segons resultat de la PET final).
 - R-CHOP x 4 cicles + ISRT (36–40 Gy).
- Si la PET-TC3 és negativa: R-CHOP x 4 cicles.

Estadis I-II, voluminós (> 7 cm) o amb factors de risc (Nivell d'evidència VB):

- Si la PET-TC6 és positiva*: R-CHOP x 6 cicles + ISRT (36–40 Gy).
- Si la PET-TC6 és negativa: R-CHOP x 6 cicles.

*Entenent lesió residual, i no resistència o progressió.

Taula 1. Estudis en el tractament de la malaltia localitzada

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
21	Reyes et al. 2005	Prospectiu i aleatoritzat.		ACVBP-14 x 3 cicles + consolidació (n = 318) CHOP-21 x 3 cicles + IFRT (n = 329)	Objectiu primari					Pacients < 61 anys. Estadi I o II (sense factors de risc). No tractats prèviament. Mediana de seguiment: 7,7 a. Toxicitat grau III-IV: infeccions
					SLE a 5 anys	82 %	74 %	< 0,001		
					Objectius secundaris					
					SG a 5 anys	90 %	81 %	0,001		
					Toxicitat grau III-IV	12 %	1 %			
24	Poeschel et al. FLYER 2019	Fase III, obert, prospectiu, aleatoritzat, anàlisi de no inferioritat.	592	R- CHOP-21 x 4 cicles + Rituximab x 2 cicles (n = 295) R-CHOP-21 x 6 cicles (n = 295)	Objectiu primari					Pacients entre 18-60 anys. Estadi I-II (sense factors de risc). Sense malaltia Bulky. No tractats prèviament. Mediana de seguiment: 66 m.
					SLP a 3 anys	96 %	94 %	Diferència SLP a 3 anys: 2 % Límit inferior (IC95%: 0-5,5) = no inferioritat		
					Objectius secundaris					
					SLE a 3 anys	89 %	89 %			
					SG a 3 anys	99 %	98 %			
					EA hematològics grau I-IV	294	426			
					EA no hematològics grau I-IV	1.036	1.280			
					23	Lamy et al. 2018	Prospectiu, aleatoritzat, anàlisi de no inferioritat.	334	R-CHOP-14 x 4 o 6 cicles + RT (n = 169) R-CHOP-14 x 4 o 6 cicles (n = 165)	
SLP a 5 anys	92 %	89 %	0,18	0,61 (0,3-1,2)						
Objectius secundaris										
SG a 5 anys	96 %	92 %	0,28	0,62 (0,3-1,5)						

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
25	Persky et al. S1001 2020	Fase II		R-CHOP-21 x 3 cicles + iPET-TC Si iPET-TC (-): R-CHOP x 1 cicle (n = 110) Si iPET-TC (+): IFRT + ibritumomab tiuxetan (n = 18)	Objectiu primari					Pacients ≥ 18 anys. Estadi I-II. Sense malaltia Bulky. No tractats prèviament. Mediana de seguiment: 4,92 anys
					SLP a 5 anys	89 %	86 %			
					Objectiu secundari					
					SG a 5 anys	91 %	85 %			

EA = esdeveniments adversos; IFRT = radioteràpia de camp afectat; iPET-TC = tomografia per emissió de positrons combinada amb tomografia computada intermèdia; IPI = Índex Pronòstic Internacional; SG = supervivència global; SLE = supervivència lliure d'esdeveniments; SLP = supervivència lliure de progressió.

C. Tractament de la malaltia avançada

C.1 Tractament de primera línia

Durant molts anys, el tractament estàndard dels pacients amb LDCBG ha estat la poliquimioteràpia amb CHOP, amb la qual s'assolia una supervivència a llarg termini del 40 %.²⁶ La combinació de CHOP amb rituximab (un anticòs monoclonal anti-CD20) ha suposat una millora significativa de la supervivència en pacients d'edat avançada.²⁷⁻²⁸

L'any 2002, el *Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte* (GELA) va publicar un estudi aleatoritzat que comparava 8 cicles de R-CHOP amb 8 cicles de CHOP, i va demostrar un augment de la supervivència en els pacients tractats amb R-CHOP.²⁹ Aquest benefici s'ha mantingut en actualitzacions posteriors de l'estudi: la SG als 5 anys dels pacients tractats amb CHOP en comparació amb R-CHOP va ser del 45 % i del 58 %, respectivament; ($p = 0,0073$).²⁷⁻²⁸

En l'assaig MInT, els pacients menors de 60 anys es van aleatoritzar per rebre tractament amb 6 cicles d'un règim similar a CHOP o 6 cicles similars a R-CHOP. La supervivència lliure d'esdeveniment (SLE) als 6 anys va ser del 55,8 % en els pacients tractats amb CHOP i del 74,3 % en els pacients tractats amb R-CHOP ($p < 0,0001$).²⁹ Els pacients amb un índex pronòstic internacional ajustat a l'edat (aaIPI) 1 o amb afectació tumoral voluminosa van presentar un pronòstic més desfavorable, en comparació amb els pacients amb un aaIPI 0, amb una SLE del 71,0 % versus el 84,3 % ($p = 0,005$). Els pacients de l'assaig MInT van rebre radioteràpia a les localitzacions amb afectació tumoral voluminosa en el moment del diagnòstic.²⁹ No obstant això, el grup francès ha publicat resultats similars de SLP als 3 anys (73 %) en pacients tractats amb R-CHOP sense RT.²⁰ A partir d'aquests estudis, l'esquema R-CHOP administrat cada 21 dies durant 6-8 cicles es considera el tractament estàndard dels pacients amb LDCBG amb malaltia disseminada.

L'increment de la densitat de dosi administrant R-CHOP cada 14 dies es va estudiar inicialment en pacients entre 60 i 80 anys per part del grup alemany en l'estudi RICOVER60. L'addició de rituximab a CHOP a dosi intensiva va millorar significativament la supervivència en comparació amb CHOP.³⁰ Tanmateix, en els dos grans assaigs aleatoritzats que comparaven R-CHOP administrat cada 21 dies amb R-CHOP administrat cada 14 dies, no es va demostrar una millora en la supervivència, ni tan sols en pacients joves amb IPI alt.³¹⁻³²

Atès el mal pronòstic en determinats subgrups, s'han desenvolupat estratègies basades en l'increment d'intensitat de dosi de la quimioteràpia amb la intenció de millorar els resultats. El grup francès ha estudiat el règim R-ACVBP. En un estudi aleatoritzat en pacients entre 18 i 59 anys amb aaIPI 1 es va comparar R-ACVBP + tractament de consolidació amb transplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TPH autòleg) amb R-CHOP. Es va demostrar un benefici en la supervivència als 3 anys del 92 % en el grup R-ACVBP enfront del 84 % en el grup R-CHOP, tot i un augment de la toxicitat. Cal destacar que aquest estudi no incloïa pacients amb un aaIPI 2-3.³³⁻³⁴

En un estudi de Fase II es van tractar pacients d'alt risc (IPI 3-5, aaIPI 2-3) amb DA-R-EPOCH, amb una SLE i una SG als 10 anys del 47,8 % i 63,6 %, respectivament.³⁵ Tanmateix, recentment s'han publicat els resultats d'un estudi aleatoritzat en què es comparava el tractament amb R-CHOP enfront de DA-R-EPOCH (assaig ALLIANCE/CALGB50303).³⁶ Es van reclutar 524 pacients, i amb una mediana de seguiment de 5,2 anys no es van observar diferències en termes de SLP (SLP a 5 anys amb R-CHOP del 66 % i amb DA-R-EPOCH del 68 %). En una anàlisi *post hoc*, els pacients amb IPI 3-5 presentaven una

millor SLP amb l'esquema DA-R-EPOCH, tot i que el disseny de l'estudi no estava calculat per a aquesta comparació. La toxicitat de DA-R-EPOCH va ser més elevada, especialment pel que fa a la toxicitat hematològica.

Diversos estudis prospectius han avaluat l'eficàcia de la consolidació amb altes dosis de quimioteràpia seguida de TPH autòleg. 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 amb la intensificació del tractament: la SLE als 3 anys va ser del 69,5 % en el grup de R-CHOEP-14 i del 61,4 % en el grup de R-MegaCHOEP ($p = 0,14$).³⁷

Es va publicar un assaig en què 397 pacients amb aaIPI 2-3 van rebre 5 cicles de CHOP o R-CHOP i es van aleatoritzar a tractament amb tres cicles addicionals de CHOP/R-CHOP, en comparació amb un cicle de CHOP/R-CHOP seguit de TPH autòleg. Els resultats van mostrar benefici del TPH autòleg en la SLP, però no en la SG.³⁸ Per tant, la consolidació amb TPH autòleg en primera línia encara s'ha de considerar experimental.

Entre les estratègies per millorar els resultats de R-CHOP s'han dissenyat estudis amb l'objectiu d'identificar de forma precoç els pacients que no responen al tractament en primera línia. En l'estudi PETAL, es van incloure 862 pacients amb limfoma d'alt grau (majoritàriament LDCBG) als quals se'ls va realitzar una PET-TC intermèdia (iPET-TC) després de 2 cicles de R-CHOP. Es considerava PET-TC positiva si la reducció del valor d'absorció normalitzat (SUV, per les seves sigles en anglès) era inferior al 66 %. Un 12,5 % dels casos van presentar una iPET-TC positiva i van ser aleatoritzats per tal de mantenir el mateix tractament amb R-CHOP o canviar a un tractament més intensiu tipus "Burkitt". No es van observar beneficis en el grup amb tractament intensificat, per la qual cosa actualment no es recomana intensificar el tractament de manera precoç.³⁹

Una altra línia d'investigació ha estat modificar l'anticòs monoclonal del règim CHOP. A l'estudi GOYA de Fase III, aleatoritzat, es va comparar R-CHOP amb obinutuzumab-CHOP en 1.418 pacients. La SLP va ser del 63,8 % en el braç experimental i del 62,6 % en el braç R-CHOP ($p = 0,48$), sense demostrar un benefici clínic d'aquesta nova combinació.⁴⁰

El polatuzumab és un anticòs anti-CD79b conjugat amb monometil auristatina E, un agent antitubulina. En l'assaig POLARIX de Fase III, aleatoritzat, es va comparar el tractament amb 6 cicles de R-CHOP amb 6 cicles de polatuzumab + R-CHP en primera línia en pacients amb LDCBG i IPI 2-5. Es van aleatoritzar 879 pacients, obtenint una SLP als 2 anys del 76,7 % (IC95%: 72,7–80,8) en el braç experimental enfront del 70,2 % (IC95%: 65,8–74,6), amb un HR = 0,73 (IC95%: 0,57–0,95; $p = 0,02$). La SG va ser similar entre ambdós braços de tractament, però un nombre superior de pacients del braç control van necessitar un tractament de rescat. La toxicitat va ser similar en ambdós braços.⁴¹ Aquesta és la primera vegada que una combinació comparada amb R-CHOP mostra una millora en els resultats de supervivència.

Actualment, la combinació de polatuzumab + R-CHP no està finançada pel Sistema Nacional de Salut espanyol.

La radioteràpia és una altra estratègia emprada per millorar els resultats obtinguts després del tractament de primera línia amb R-CHOP en pacients amb LDCBG avançat. Durant els primers anys després de la introducció de rituximab, l'opció de la RT consolidativa va ser motiu de controvèrsia i es va reservar per a casos molt seleccionats, amb dubtes sobre el benefici afegit a les millores ja obtingudes amb rituximab.

El tractament amb radioteràpia en pacients amb afectació tumoral voluminosa o lesions extranodals continua sent motiu de controvèrsia. En l'estudi RICOVER-60, esmentat anteriorment, es va administrar RT consolidativa (36 Gy) en les àrees amb afectació tumoral voluminosa (> 7,5 cm) i/o amb afectació extralinfàtica. Una esmena al protocol original va permetre tractar un grup de pacients amb l'esquema R-CHOP-14 x 6 cicles sense RT consolidativa, i posteriorment, es va fer una comparació amb una cohort històrica. En general, no es van observar diferències significatives en la SLP ni en la SG als tres anys, però es va identificar una tendència favorable al tractament amb RT en el subgrup amb afectació tumoral voluminosa (vegeu la Taula 2).²⁹

Es van notificar un total de 19 segones neoplàsies (6 %) en els pacients del braç de RT i 8 (5 %) en el grup que no va rebre RT. En general, la toxicitat associada al tractament va ser moderada. L'esdeveniment advers més freqüent va ser la neuropatia, amb incidència similar en ambdós grups i atribuïda principalment a la vincristina. En el grup tractat amb RT es van registrar altres toxicitats específiques, com ara insuficiència pancreàtica exocrina, fibrosi i embòlia pulmonars en el 2 % dels pacients, així com trastorns musculoesquelètics en un 3 %; aquestes toxicitats no es van observar en el grup que no va rebre RT.

En un estudi recentment publicat, el grup de Vancouver va analitzar de forma retrospectiva 723 pacients amb LDCBG tractats amb 6 cicles de R-CHOP. Els pacients amb afectació tumoral voluminosa amb una PET-TC negativa en finalitzar el tractament amb R-CHOP no van rebre RT, i la seva supervivència va ser equivalent a la dels pacients sense afectació tumoral voluminosa. Aquests resultats recolzen la hipòtesi que la RT podria no ser necessària en pacients amb estadis avançats i afectació tumoral voluminosa que assoleixen una RC amb PET-TC negativa després de la QT.

Dosis de radioteràpia

Cal tenir en consideració la RT en els casos d'afectació tumoral voluminosa inicial o en els casos amb RP després del tractament sistèmic, especialment si hi ha una única localització persistent. En situacions de RC metabòlica després de QT, es recomana administrar dosis de 30-36 Gy. En el cas de PET-TC positiva després de la quimioteràpia, es recomana administrar dosis més elevades, entre 36-40 Gy, per tal d'assegurar el control local d'una possible afectació residual activa.⁴²

Volums de radioteràpia

Es recomana seguir les indicacions de les guies publicades per l'*International Lymphoma Radiation Oncology Group*, que proposen delimitar els volums que cal tractar a partir de la definició tumoral prèvia a la quimioteràpia, excloent-ne els òrgans que no estiguin clarament afectats per la malaltia, encara que poguessin haver estat desplaçats pel tumor, i afegint-hi els marges pertinents en cada cas, tenint en compte els errors de posicionament i els moviments fisiològics i del mateix pacient.⁴³

Cada vegada es coneixen millor les característiques biològiques del limfoma, i es duen a terme assaigs clínics amb nous fàrmacs dirigits a dianes específiques, en què es tenen en compte les característiques biològiques diferencials de la cèl·lula limfomatososa i es tracten pacients amb LDCBG d'un subtipus biològic determinat. En aquest sentit, l'assaig PHOENIX de Fase III va comparar la combinació de R-CHOP amb ibrutinib-R-CHOP en pacients amb LDCBG del subtipus activat, determinat per IHQ. Amb un total de 838 pacients aleatoritzats i una mediana de seguiment de 34,8 mesos, no es van observar diferències en la SLE. En l'anàlisi per subgrups, els pacients de > 60 anys del braç experimental presentaven una evolució més desfavorable, atribuïble a un augment de la toxicitat i major taxa de discontinuació del tractament. Per contra, en els pacients < 60 anys, es va observar una millora significativa en la SLE, SLP i SG; tot i que l'estudi no estava dissenyat ni disposava del poder estadístic

suficient per tal d'extreure conclusions sòlides segons les franges d'edat.⁴⁴

En una línia similar, un assaig de Fase III comparava R-CHOP amb bortezomib-R-CHOP segons la cèl·lula d'origen determinada per expressió gènica, sense evidenciar diferències en la SLP.⁴⁵

En l'assaig de Fase III ROBUST es va comparar R-CHOP amb lenalidomida-R-CHOP en pacients amb LDCBG del tipus CBA determinat per expressió gènica, sense demostrar diferències en termes de SLP.⁴⁶

El venetoclax és un inhibidor selectiu de *BCL2*. L'estudi CAVALLI, un assaig de Fase II, va incloure 206 pacients amb LDCBG tractats en primera línia amb venetoclax-R-CHOP, realitzant una anàlisi comparativa amb controls seleccionats entre els pacients de l'assaig GOYA. La taxa de resposta completa (TRC) al final del tractament va ser del 69 %. Amb una mediana de seguiment de 32 mesos, es va observar una tendència favorable a la millora de la SLP en comparació amb la combinació R-CHOP (HR = 0,61; IC95%: 0,43–0,87), tot i que amb un augment de la toxicitat hematològica.⁴⁷ Cal confirmar aquests resultats en un assaig de Fase III aleatoritzat.

Recentment, també s'han publicat resultats d'un assaig de Fase I/II que combina brentuximab amb R-CHP com a tractament de primera línia en limfomes CD30+, amb una tolerància adequada i una eficàcia prometedora, tot i que la majoria dels pacients presentaven limfomes primaris mediastítics.⁴⁸

Pacients d'edat molt avançada (> 80 anys)

No hi ha un estàndard de tractament establert per als pacients de més de 80 anys. Es recomana dur a terme una valoració geriàtrica integral per identificar aquells pacients amb bon estat funcional. La combinació de rituximab amb poliquimioteràpia que inclogui adriamicina pot induir respostes completes i supervivències prolongades. Per aquest motiu, sempre que sigui possible, es recomana utilitzar tractaments convencionals com R-CHOP o bé versions amb dosis reduïdes (R-miniCHOP).⁴⁹

En pacients amb patologia cardíaca que contraindiqui l'ús de l'adriamicina, aquesta es pot ometre (règim R-COP) o bé substituir per l'adriamicina liposomal o per altres agents com ara l'etopòsid o la gemcitabina.⁵⁰⁻⁵²

En un estudi de Fase II realitzat a la Xina es van registrar resultats prometedors amb R-GEMOX com a tractament de primera línia en pacients majors de 70 i 80 anys.⁵³

Finalment, en pacients molt fràgils s'ha de prioritzar un enfocament pal·liatiu, amb l'objectiu principal de controlar-ne els símptomes i millorar-ne la qualitat de vida.

Recomanacions

- El tractament de primera línia recomanat és 6 cicles de la combinació de rituximab + CHOP (R-CHOP) administrada cada 21 dies (*Nivell d'evidència IA*).

No hi ha un estàndard de tractament per als pacients de més de 80 anys. Es recomana fer una valoració geriàtrica per identificar els pacients en bon estat general. Es recomana, sempre que sigui possible, utilitzar tractaments convencionals com R-CHOP o dosis atenuades dels mateixos fàrmacs (R-miniCHOP) (*Nivell d'evidència IIA*). En pacients que no poden tolerar l'adriamicina a causa d'una patologia cardíaca, aquesta es pot ometre (règim R-COP) o substituir per adriamicina liposomal o per d'altres agents com la gemcitabina (R-GEMOX) (*Nivell d'evidència IIIA*).

- Després del tractament amb quimioteràpia, es pot considerar la RT en els casos en què no s'aconsegueixi una RC després de la QT i el pacient no sigui candidat a tractament de rescat. En aquests casos, si la malaltia residual es limita a una única localització persistent, es pot administrar RT de consolidació amb una dosi de 36-40 Gy (*Nivell d'evidència IVB*).

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma difús de cèl·lules B grans disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions			
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)		Grup control (n)			p	HR (IC95%)	
27	Coiffier et al. 2002	Prospectiu, aleatoritzat. (LNH98-5)	399	R-CHOP-21 x 8 c. (n = 202) CHOP-21 x 8 c. (n = 197)	Objectiu primari						Pacients de 60-80 anys amb estadis II-IV. No tractats. Mediana de seguiment: 2 anys		
					SLE a 2 anys		57 %		38 %			< 0,001	0,58 (0,44–0,77)
					Objectius secundaris								
					RC		76 %		63 %			0,005	
					SG a 2 anys		70 %		57%			0,007	0,64 (0,45–0,89)
28	Feugier et al. 2005	Prospectiu, aleatoritzat.	399	Estudi LNH98-5: actualització (ampliació seguiment)	Objectiu primari						Mediana de seguiment: 5 anys		
					SLE a 5 anys		47 %		29 %			0,00002	
					Objectius secundaris								
					SLP a 5 anys		54 %		30 %			< 0,00001	
					SG a 5 anys		58 %		45 %			< 0,0073	
26	Fisher et al. 1993	Fase III	899	(A) CHOP (n = 225) (B) m-BACOD (n = 223) (C) ProMACE-CytaBOM (n =233) (D) MACOP-B (n = 218)	Objectius primaris						Més toxicitat graus IV i V per m-BACOD.		
						A	B	C	D				
					% TRG	44	48	56	51				
					Objectius secundaris								
					SG	54	52	50	50	0,90			

Salut/  **ICO**
Institut Català d'Oncologia

S/  Institut Català
de la Salut

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma difús de cèl·lules grans disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
31	Delarue et al. 2013	Fase III, aleatoritzat, no emmascarat.	600	R-CHOP-21 (Ctrl.) vs. R-CHOP-14 (Exptal.)	Objectiu primari					Pacients de 66 a 80 anys.
					% SLE a 3 anys	56 % (304)	60 % (298)	0,7614	1,04 (0,82–1,31)	
					Objectius secundaris					
					% SLP a 3 anys	60 %	62 %	0,8983	0,99 (0,78–1,26)	
					SG a 3 anys	69 %	72 %	0,7487	0,96 (0,73–1,26)	
32	Cunningham et al. 2013	Fase III, aleatoritzat, no emmascarat.	1.080	R-CHOP-21 (Ctrl.) vs. R-CHOP-14 (Exptal.)	Objectiu primari					Estadi IA Bulky d'Ann Arbor (diàmetre massa tumoral >10 cm) o estadi IB–IV; PS: 0–2.
					SG a 2 anys	82,7 % (540)	80,8 % (540)	0,3763	0,90 (0,70–1,15)	
					Objectius secundaris					
					% SLP a 2 anys	75,4 %	74,8 %	0,5907	0,94 (0,76–1,17)	
					RC o CRU	58 %	63 %	0,1830		
					RG	91 %	88 %	0,1223		
33-34	Recher LNHO3-2B 2011 Molina TJ, et al. 2014	Fase III, obert, aleatoritzat.	380	R-ACVBP (n = 196) R-CHOP (n = 184)	Objectiu primari					Pacients entre 18-59 anys. aaIPI 1. No tractats prèviament. 229 tumors van ser avaluables per a la subclassificació de CGB/no CGB segons l'algorisme de Hans. R-ACVBP mes reaccions adverses.
					% SLE a 3 anys	81 %	67 %	0,0035	0,56 (0,38–0,83)	
					Objectius secundaris					
					SLP a 3 anys	87 %	73 %	0,0015	0,48 (0, 30–0,76)	
					CGB	ND	ND	0,84	ND	
					No-CGB	93 %	74 %	0,0074	ND	
					TRG	90 %	87 %	0,0019	0,39 (0,21–0,72)	
					SG a 3 anys	92 %	84 %	0,0071	0,44 (0,28–0,81)	
CGB	ND	ND	0,33	ND						
No-CGB	97 %	83 %	0,0067	ND						

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma difús de cèl·lules B grans disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
35	Purroy et al. 2015	Fase II	81	DA-R-EPOCH vs. EPOCH	Objectiu primari					
					RC (64 mesos)	80,2 % (75,8 %-84,6 %)				
					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)				
36	Bartlett NL, et al. ALLIANCE/ CALGB 50303 2019	Fase III, aleatoritzat.	524	DA-R-EPOCH 21 x 6 c. (n = 241) R-CHOP-21 x 6 c. (n = 250)	Objectiu primari					Pacients ≥ 18 anys. Estadi II-IV. No tractats prèviament. Mediana de seguiment: 5,2 anys Més EA grau 3-4, en el braç DA-R-EPOCH (p < 0,001): infecció, neutropènia febril, mucositis, neuropatia.
					SLP a 5 anys	68 %	66 %	0,65	0,93 (0,68–1,27)	
					Objectius secundaris					
					TRG	86,7 %	88 %	0,67		
					SG a 5 anys	77,5 %	78,5 %	0,64	1,09 (0,75–1,59)	
					37	Schmitz DSHNHL 2002-1 2012	Fase III, aleatoritzat, obert.	275	R-MegaCHOEP vs. R-CHOEP-14	
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							
38	Stiff et al. 2013	Fase II	397	CHOP o R-CHOP c/21 dies x 6 c. TPH (Exptal.) vs. 3 cicles QT (Ctrl.)						Objectiu primari
					% SG a 2 anys	74 %	71 %	0,30	1,26 (0,82–1,94)	
					Objectiu secundari					
					% SLP a 2 anys	69 %	55 %	0,005	1,72 (1,18–2,51)	

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma difús de cèl·lules B grans disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
39	Dürsen U, et al. PETAL 2018	Fase III, aleatoritzat, prospectiu.	862	R-CHOP x 2 cicles + iPET-TC Si iPET-TC (+) (n = 108): R-CHOP x 6 cicles (n = 52) vs. Tractament intensiu tipus Burkitt x 6 cicles (n = 56) Si iPET-TC (-) (n = 754): R-CHOP x 4 cicles (n = 129) vs. R-CHOP x 4 cicles + Rituximab x 2 cicles (n = 126)	Objectius primaris					Pacients entre 18-80 anys. No tractats prèviament. iPET-TC (+): Mediana seguiment: 44,1 mesos iPET-TC (-): Mediana seguiment: 54,1 mesos
					SLE a 2 anys					
					Si iPET-TC (+)	42 %	31,6	0,1229	1,501 (0,896–2,514)	
					Si iPET-TC (-)	76,4 %	73,5 %	0,8305	1,048 (0,684–1,606)	
					Objectius secundaris					
					SG a 2 anys					
					Si iPET-TC (+)	63,6 %	55,4 %	0,3085	1,349 (0,756–2,406)	
					Si iPET-TC (-)	88,2 %	87,2 %	0,6341	0,876 (0,508–1,513)	
40	Sehn LH, et al. GOYA 2020	Fase III, aleatoritzat, obert.	1.418	G-CHOP-21 x 8 cicles (n = 704) R-CHOP-21 x 8 cicles (n = 710)	Objectiu primari					Pacients ≥ 18 anys. IPI alt, alt-intermedi o baix-intermedi. No tractats prèviament. Mdna. de seguiment: 48/47,4 mesos
					SLP a 5 anys	63,8 %	62,6 %	0,48	0,94 (0,78–1,12)	
					Objectius secundaris					
					SG a 5 anys	77,0 %	77,7 %	0,84	1,02 (0,81–1,29)	
					SLE a 5 anys	60,6 %	58,9 %	0,53	0,95 (0,80–1,12)	
41	Tilly H, et al. POLARIX 2022	Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo.	879	Pola-R-CHP-21 x 6 cicles + Rituximab x 2 cicles (n = 440) R-CHOP-21 x 6 cicles + Rituximab x 2 cicles (n = 439)	Objectiu primari					Pacients entre 18-80 anys. IPI 2-5. No tractats prèviament. Mdna. de seguiment: 28,2 mesos
					SLP a 2 anys	76,7 %	70,2 %	0,02	0,73 (0,57–0,95)	
					Objectius secundaris					
					SLE a 2 anys	75,6 %	69,4 %	0,02	0,75 (0,58–0,96)	
					SLM a 2 anys	62 %	79 %		0,7 (0,5–0,98)	
					SG a 2 anys	88,7 %	88,6 %	0,75	0,7 (0,5–0,98)	
					Tractament posterior	22,5 %	30,3 %			

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma difús de cèl·lules B grans disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
54	Freeman CL, et al. 2021	Retrospectiu	723	R-CHOP-21 x 6-8 cicles + EOT PET-TC Si PET-TC (-) (n = 517): observació Si PET-TC (+) (n = 206): RT consolidació	Objectius primaris					Pacients ≥ 18 anys. Mediana de seguiment: 4,3 anys
					TTP a 3 anys	83 %	56 %	< 0,001		
					PET-TC-POS + RT (n = 109)	–	76 %	0,3		
					PET-TC-POS no RT (n = 97)	–	34 %	< 0,001		
					Objectius secundaris					
					SG a 3 anys	87 %	64 %	< 0,001		
44	Younes A, et al. 2019	Fase III, aleatoritzat, doble cec.	838	Ibrutinib + R-CHOP (n = 419) vs. R-CHOP (n = 419)	Objectiu primari					
					SLE			0,5906	0,934 (0,726–1,200)	
					Objectius secundaris					
					SLP			0,5027	0,917 (0,710–1,183)	
					SG			0,9593	0,991 (0,712– 1380)	
45	Davies A, et al. 2019	Fase III, aleatoritzat, obert.	819	Bortezomib + R-CHOP (n = 459) vs. R-CHOP (n = 459)	Objectiu primari					
					SLP (2,5 anys)	74,3 % (69,3–78,7)	70,1% (65–74,7)	0,28	0,86 (0,65–1,13)	
					Objectiu secundari					
					SG (2,5 anys)	83,6 % (79–87,3)	82,7 % (78,2–86,3)	0,52	0,89 (0,62–1,28)	
46	Nowakowski GS, et al. 2021	Fase III, aleatoritzat, doble cec.	570	Lenalidomida + R-CHOP (n = 285) vs. R-CHOP (n = 285)	Objectiu primari					
					SLP a 2 anys	67 %	64 %	0,29	0,85 (0,63–1,14)	
					Objectiu secundari					
					SG a 2 anys	79 %	80 %			

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma difús de cèl·lules B grans disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
47	Morschhauser F, et al. GOYA 2021	Fase II, obert.		Venetoclax + R-CHOP vs. R-CHOP Mdna. seguiment: 32,2 mesos	Objectius primaris					Anàlisi comparativa utilitzant control estudi GOYA.
					TRC					
					- Global	69 %				
					- BCL2 IHC	64 %				
					- DEL	66 %				
					Objectius secundaris					
					SLP (població global) a 2 anys	80 %	67 %		0,61 (0,43–0,87)	
49	Peyrade F, et al. 2011	Fase II, braç únic.		R-miniCHOP (> 80 anys)	Objectiu primari					En anàlisis multivariants, la SG només es va veure afectada per la concentració d'albumina sèrica de 35 g/L o menys (ràtio de perillositat 3,2; IC95%: 1,4–7,1; p = 0,0053).
					SG mediana	29 mesos				
					Objectius secundaris					
					SG (2 anys)	59% (49–67)				
					SLP (2 anys)	47% (38–56)				
50	Fields et al. 2014			R-GCVP	Objectiu primari					No tractats prèviament. Pacients amb comorbiditats cardíaques.
					TRG	61,3 % (49,2–73,4)				
					Objectius secundaris					
					% SLP a 1 any	53,2 % (40,8–65,7)				
					% SLP a 2 anys	49,8 % (37,3–62,3)				
					% SG a 1 any	62,9 % (50,8–74,9)				
					% SG a 2 anys	55,8 % (43,3– 68,4)				

Taula 2. Tractament de primera línia en el limfoma difús de cèl·lules B grans disseminat

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
51	Luminari S, et al. 2010	Fase II	75	R-CHOP (doxorubicina liposomal "Myocet") Pacients ancians.	Objectius primaris					Neutropènia (54 %)
					TR	71 %				
					RC	57 % (43–67)				
					RP	14 % (7–24)				
					Objectius secundaris					
					SG (3 anys)	72 % (58–82)				
					SFF (3 anys)	39 % (28–51)				
					SLP (3 anys)	69 % (56–79)				
52	Oki, et al. 2015	Fase II	80	R-CHOP (amb doxorubicina liposomalpegilada)	Objectius primaris					Taxa de resposta similar amb R-CHOP clàssic.
					Resposta:					
					RC	71 %	Es compara amb altres estudis de manera descriptiva. (LNH98-5; RICOVER-60; LNH03-6B)			
					CRU	8 %				
					RP	8 %				
					TRG	86 %				
					RC/CRU	78 %				
53	Shen Q, et al. 2018	Fase II	65	R-GEMOX	Objectiu primari					Estudi unicèntric fet a la Xina. ECOG ≥ 2
					% SLP a 3 anys	49 % (35–63)				
					% SLP a 3 anys (> 70 anys)	42 % (28–56)				
					% SLP a 3 anys (> 80 anys)	49 % (24–74)				
					Objectius secundaris					
					% SG a 3 anys	65 % (53–77)				
					% SG a 3 anys (> 70 anys)	61 % (55–77)				
				% SG a 3 anys (> 80 anys)	67 % (43–91)					

c. = cicle; RC = resposta completa; CGB = centre germinal de cèl·lules B; CRU = resposta completa no confirmada, Ctrl. = control; EA = esdeveniments adversos; Exptal. = experimental; iPET-TC = tomografia per emissió de positrons intermèdia-tomografia computada; IPI = Índex Pronòstic Internacional; ND = no disponible; PS = estat funcional; RC/CRU = resposta completa/resposta completa no confirmada; SG = supervivència global; SLE = supervivència lliure d'esdeveniments; SLF = supervivència lliure de fracàs; SLM = supervivència lliure de malaltia; SLP = supervivència lliure de progressió; TRC = taxa de resposta completa; TRG = taxa de resposta global; TTP = temps fins a la progressió.

C.2 Tractament de segona línia

Entre el 30–40 % dels pacients amb LDCBG presenten malaltia refractària o recauen després de la primera línia de tractament. Això suposa una incidència estimada d'1/100.000 habitants/any a la Unió Europea.¹⁶ En pacients amb sospita de malaltia refractària o amb recaiguda basada en proves d'imatge, es recomana repetir la biòpsia tumoral abans d'iniciar el tractament de segona línia, a causa de la possibilitat que es produeixin falsos positius en la PET-TC en pacients que no assoleixin una resposta completa metabòlica després de la primera línia, o bé per excloure altres malalties (com ara tuberculosi, sarcoïdosi, infeccions fúngiques, carcinoma, etc.) o canvis histològics en cas de recaiguda.⁵⁵ En cas que no es pugui realitzar la biòpsia, es pot optar per repetir la PET-TC al cap d'1 o 2 mesos. L'estudi d'extensió hauria de ser similar a l'estudi dut a terme en el moment del diagnòstic.

C.2.1 Tractament dels pacients amb malaltia refractària o en recaiguda abans dels 12 mesos després de completar immunoteràpia de primera línia

La majoria de les recaigudes es produeixen durant els dos primers anys, mentre que aproximadament un 10-15 % dels pacients es consideren primàriament refractaris al tractament. Aquesta condició es defineix habitualment com la no consecució d'una resposta completa o la recaiguda durant els primers 3–6 mesos després del tractament inicial.⁵⁵

L'estudi observacional SCHOLAR-1 va confirmar el pronòstic desfavorable dels pacients amb LDCBG refractari —definit en aquest estudi com una malaltia progressiva o estable com a millor resposta a qualsevol línia de quimioteràpia, o una recaiguda en menys de 12 mesos després d'un TPH autòleg— amb una TRG en les línies terapèutiques posteriors del 20 %, una TRC del 3 %, i una mediana de SG de 7,1 mesos en els pacients primàriament refractaris.⁵⁶

Tant l'estudi CORAL com l'estudi LY.12 van identificar la recaiguda precoç després del tractament de primera línia com un dels principals factors amb impacte negatiu en la resposta al tractament de rescat i en l'èxit de la posterior consolidació mitjançant TPH autòleg.⁵⁷⁻⁵⁸

En l'estudi CORAL, 396 pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda van ser aleatoritzats per tal de rebre R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina i cisplatí en infusió) o R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatí i etopòsid) seguit de TPH autòleg en els pacients quimiosensibles. Posteriorment, els pacients que van respondre al primer esquema de tractament van ser aleatoritzats a rebre manteniment amb rituximab o bé seguiment en observació. En aquest estudi es va identificar una població d'alt risc, constituïda per pacients amb exposició prèvia a rituximab i amb malaltia refractària o en recaiguda durant els 12 mesos posteriors al diagnòstic, amb una SLP als 3 anys del 23 %.⁵⁷

En l'assaig LY.12, que va incloure 619 pacients amb limfoma agressiu refractari o en recaiguda (el 71 % dels quals amb LDCBG), aleatoritzats per tal de rebre R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona i cisplatí) o R-DHAP, seguits també d'un TPHa, es va observar, de manera similar, una evolució desfavorable en els pacients amb malaltia refractària primària o amb una durada de resposta inicial inferior a 12 mesos.⁵⁸

Per tant, aquests estudis posen de manifest que el benefici d'una estratègia basada en el TPHa és limitat en pacients amb malaltia refractària o en recaiguda precoç després del tractament en primera línia.

Tres estudis aleatoritzats —ZUMA-7 (axicabtagen ciloleucel o *axi-cel*), BELINDA (tisagenlecleucel o *tisa-cel*) i TRANSFORM (lisocabtagen maraleucel o *liso-cel*)— van comparar l'estàndard de tractament de segona línia, basat en quimioimmunoteràpia de rescat seguida de TPHa, amb la teràpia amb cèl·lules CAR-T.⁵⁹⁻⁶¹

Els tres estudis van incloure una població de pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda durant els primers 12 mesos després de completar la primera línia de tractament, que eren candidats a TPHa. Els criteris d'inclusió van ser similars, amb l'excepció del límit d'edat, que en l'estudi TRANSFORM es va fixar en 75 anys.

Tant en l'estudi BELINDA com en l'estudi TRANSFORM, la limfoafèresi es va realitzar abans de l'aleatorització, ja que en ambdós estudis es permetia el creuament. En canvi, en l'estudi ZUMA-7 no es va permetre la possibilitat de creuament entre braços. Els règims de quimioimmunoteràpia utilitzats van ser els mateixos en els tres estudis: R-DHAP, R-ICE, i R-GDP.

Tant en l'estudi BELINDA com en el TRANSFORM es va permetre l'ús de teràpia pont abans de la infusió de CAR-T, seguint els mateixos esquemes emprats en el braç de tractament estàndard. No obstant això, mentre que en l'estudi TRANSFORM només es va permetre un únic cicle de teràpia pont, en l'estudi BELINDA es van permetre diversos cicles i, fins i tot, el canvi a un segon règim de quimioimmunoteràpia. En canvi, en l'estudi ZUMA-7 no es va permetre l'ús de quimioteràpia com a teràpia pont, i únicament es van poder administrar corticoesteroides amb aquesta finalitat.

L'objectiu primari dels tres estudis era la SLE, tot i que la seva definició variava lleugerament entre els estudis.

L'estudi ZUMA-7 va incloure un total de 359 pacients, dels quals un 70 % presentava malaltia primàriament refractària. El 94 % dels pacients van rebre la teràpia CAR-T prevista, mentre que només el 36 % dels pacients del braç de tractament estàndard van ser consolidats amb TPHa.

Les TRG i TRC van ser superiors en el braç d'*axi-cel* (83 % i 65 %, respectivament) en comparació amb el braç de tractament estàndard (50 % i 32 %, respectivament). En l'anàlisi de l'objectiu primari de l'estudi, amb una mediana de seguiment de 24,9 mesos, es va objectivar una millora significativa en la mediana de la SLE en el braç d'*axi-cel*, en comparació amb el braç del tractament estàndard, (8,3 mesos vs. 2 mesos).⁵⁹

Una anàlisi posterior, amb una mediana de seguiment de 47,2 mesos, va confirmar també un benefici en termes de SG en el braç d'*axi-cel* en comparació amb el braç de tractament estàndard, amb una SG estimada als 4 anys del 54,6 % i del 46 %, respectivament, (HR = 0,73; IC95%: 0,54–0,98; $p = 0,03$). Aquest benefici en la SG es va observar tot i que el 56 % dels pacients del braç de tractament estàndard van rebre una línia següent de tractament amb teràpia CAR-T fora de l'estudi.⁶²

Actualment, l'*axi-cel* té aquesta indicació aprovada en la seva fitxa tècnica i està finançat pel Sistema Nacional de Salut (SNS) segons les condicions establertes en el corresponent protocol farmacoclinic.⁶³

L'estudi BELINDA va incloure un total de 322 pacients, dels quals un 65 % presentava malaltia primàriament refractària. En el braç de *tisa-cel*, el 83 % dels pacients va rebre teràpia pont, dels quals un 48 % va rebre > 1 cicle de tractament i un 12 % > 1 règim de quimioimmunoteràpia. En aquest estudi no es van observar diferències en les TRG ni TRC entre el braç de *tisa-cel* (46 % i 28 %, respectivament) i el braç de tractament estàndard (43 % i 28 %, respectivament). Amb una mediana de seguiment de 10 mesos, la mediana de SLE va ser de 3 mesos en ambdós braços de l'estudi.⁶⁰

Finalment, l'estudi TRANSFORM va incloure un total de 184 pacients, dels quals el 70 % presentava malaltia primàriament refractària. En el braç de liso-cel, el 63 % dels pacients va rebre 1 cicle de teràpia pont i el 97,8 % va rebre la teràpia CAR-T prevista. En el braç de tractament estàndard, el 45,6 % dels pacients va rebre TPHa. Les TRG i les TRC van ser superior en el braç de liso-cel (86 % i 66 %, respectivament), en comparació amb el braç de tractament estàndard (48 % i 39 %, respectivament). En l'anàlisi inicial de l'estudi, amb una mediana de 6,2 mesos, la mediana de SLE va ser superior en el braç de liso-cel (10,1 mesos), en comparació amb 2,3 mesos en el braç de tractament estàndard.⁶¹ En l'anàlisi primari de l'estudi, amb una mediana de seguiment de 17,5 mesos, la mediana de SLE no s'havia assolit en el braç de liso-cel, mentre que en el braç de tractament estàndard era de 2,4 mesos. La mediana de SG tampoc s'havia assolit en el braç de liso-cel, mentre que en el braç de tractament estàndard va ser de 29,9 mesos (HR = 0,72; IC95%: 0,44–1,18; $p = 0,0987$).⁶⁴ Actualment, liso-cel no es troba comercialitzat a Espanya.

La toxicitat de grau ≥ 3 es va observar en la majoria dels pacients (90 %) en els 3 estudis i en ambdós braços del tractament, tot i que amb diferències en el tipus d'esdeveniments adversos (EA) observats. En els braços de CAR-T es van registrar casos de síndrome d'alliberament de citoquines (CRS, per les seves sigles en anglès) i esdeveniments neurològics amb freqüències similars a les descrites prèviament en els estudis pivotals dels respectius productes CAR-T. En canvi, la toxicitat hematològica i la incidència d'infeccions van ser superiors en els braços de tractament estàndard.

Més enllà d'aquests estudis, la teràpia CAR-T també ha estat avaluada com a tractament de segona línia en pacients considerats no candidats a TPHa, a través de dos estudis de Fase II: l'estudi PILOT, amb liso-cel, i l'estudi ALYCANTE, amb axi-cel.⁶⁵⁻⁶⁶

L'estudi PILOT va incloure 61 pacients considerats no candidats a TPHa per complir almenys un dels següents criteris: edat ≥ 70 anys, puntuació ECOG ≥ 2 , capacitat de difusió de monòxid de carboni (DLCO) $\leq 60\%$, fracció d'ejecció ventricular esquerra $< 50\%$, aclariment de creatinina < 60 mL/min, o valors de transaminases > 2 vegades el límit superior de la normalitat. En aquesta població, que incloïa un 54 % de pacients amb malaltia primàriament refractària i un 21 % en pacients amb recaiguda en els primers 12 mesos després de la primera línia de tractament, liso-cel va mostrar una TRG i TRC del 80 % i 54 %, respectivament, amb una mediana de SLP de 9 mesos.⁶⁵

Per altra banda, l'estudi ALYCANTE, va incloure 62 pacients també considerats no candidats a TPHa, per presentar un dels següents criteris: edat ≥ 70 anys, una puntuació ≥ 3 a l'escala de l'Índex de comorbiditat del TPH (HCT-CI per les seves sigles en anglès), o haver rebut un TPHa com a part de la primera línia de tractament. En aquest estudi, el tractament amb axi-cel va aconseguir una TRC del 71 % als 3 mesos amb una mediana de la SLP de 11,8 mesos.

Ambdós estudis donen suport a l'ús de la teràpia CAR-T amb liso-cel o axi-cel com a tractament de segona línia en una població de pacients més àmplia que la inclosa en els tres estudis aleatoritzats inicials, incloent-hi pacients no candidats a TPHa.

S'ha descrit experiència en l'ús de la RT com a teràpia pont abans de la infusió de CAR-T en pacients seleccionats, sent una opció potencialment eficaç i amb baixa toxicitat.⁶⁷⁻⁶⁸

Recomanacions

Amb els resultats positius dels estudis aleatoritzats, es pot establir el benefici de la teràpia CAR-T (axi-cel) com a tractament de segona línia en pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda precoç durant els primers 12 mesos després de la finalització del tractament inicial de primera línia (*Nivell Evidència IA*).

Els pacients que es podrien beneficiar de la teràpia CAR-T pot ser més àmplia que la dels pacients candidats a TPH autòleg. (*Nivell de Evidència IIIA*).

En pacients no candidats a teràpia CAR-T, es recomana seguir les indicacions descrites en l'apartat corresponents a pacients refractaris o amb recaiguda després dels 12 mesos una vegada finalitzat el tractament inicial.

Taula 3. Estudis que analitzen el tractament de pacients amb malaltia avançada que recauen abans dels 12 mesos.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
59	Locke FL, et al. 2022	Fase III, aleatoritzat.	359	Axicabtagen ciloleucel (n = 180) vs. Tractament estàndard (QT + TPHA) (n = 179)	Objectiu primari					
					SLE (mdna.) (mesos)	8,3 (4,5–15,8)	2 (1,6–2,8)	< 0,001	0,40 (0,31–0,51)	
					Objectiu secundari					
					SLE (24 mesos)	41 % [33–48]			41 % (axi-cel) (33 vs. 48) 16 % (tract. estàndard) (11–22)	
60	Bishop MR, et al. 2022	Fase III, aleatoritzat.	322	Tisagenlecleucel (n = 162) vs. Tractament estàndard (QT + TPHA) (n = 160)	Objectiu primari					
					SLE (mdna.) (mesos)	3 (2,9–4,2)	3 (3–3,5)	0,61	1,07 (0,82–1,4)	
61	Kamdar M, et al. 2022	Fase III LDCBG en 2L refractaris o en recaiguda precoç. Pacients candidats a THP.	184	Lisocabtagen maraleucel (n = 92) vs. Tractament estàndard (+TPH) (n = 92)	Objectiu primari					La mediana de seguiment va ser de 6,2 mesos.
					SLE (mdna.) (mesos)	10,1 (6,1–NA)	2,3 (2,2–4,3)	< 0,0001	0,35	
					Objectius secundaris					
					RC n (%)	61 (66 %)	n = 36 (39 %)	< 0,0001		
					SLP (mdna.)	14,8 (6,6–NA)	5,7 (3,9–9,4)	< 0,0001		
					SG (mdna.)	NA (15,8–NA)	16,4 (11–NA)	0,0257		

Taula 3. Estudis que analitzen el tractament de pacients amb malaltia avançada que recauen abans dels 12 mesos.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
62	Westin JR, et al. 2023	Fase III LDCBG en 2L refractari o en recaiguda precoç. Pacients candidats a trasplantament.	359	Axicabtagen ciloleucel (axi-cel) (n = 180) vs. Estàndard de tractament (+TPH) (n = 179)	Objectiu primari					Dades de SG de l'estudi ZUMA-7.
					SG	NA (28,6–NA)	31,1 (17,1–NA)	0,03	0,73 (0,54–0,98)	
					SG (4 anys)	55 %	46 %		0,73 (0,54–0,98)	La mediana de seguiment va ser de 47,2 mesos.
64	Abramson JS, et al. 2023	Fase III LDCBG en 2L refractari o en recaiguda precoç. Pacients candidats a trasplantament.	184	Lisocabtagen maraleucel (n = 92) vs. Tractament estàndard (+TPH) (n = 92)	Objectiu primari					La mediana de seguiment va ser de 17,5 mesos.
					SLE (mesos), (mdna.)	NA (9,5–NA)	2,4 (2,2–4,9)		0,35 (0,24–0,52)	
					Objectius secundaris					
					RC n (%)	68 (74); 63,7–82,5	40 (43);33,2–54,2	< 0,0001		
					SLP (mdna.)	NA (12,6– NA)	6,2 (4,3–8,6)	< 0,0001	0,40 (0,26–0,61)	
					SG (mdna.)	NA (29,5–NA)	29,9 (17,9–NA)	0,0987	0,72 (0,44–1,18)	
65	Sehgal A, et al. 2022	Fase II LDCBG en 2L. Pacients no candidats a trasplantament.	61	Lisocabtagen maraleucel	Objectiu primari					
					TRG n (%)	49 (80 %) (68–89)		< 0,0001		
					Objectius secundaris					
					RC n (%)	33 (54 %) (41–67)				
					SG estimada 12 m (%)	68 %				

Taula 3. Estudis que analitzen el tractament de pacients amb malaltia avançada que recauen abans dels 12 mesos.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
66	Houot R, et al. 2023	Fase II LDCBG en 2L refractari o en recaiguda precoç. Pacients no candidats a trasplantament.	62	Axicabtagen ciloleucel	Objectiu primari					RMC a 3 mesos.
					RMC	71,0 % (58,1–81,8)				
					Objectius secundaris					
					TRG	90,3 %				
					RC	79,0 %				
					SG estimada 12 m (%)	78,3 % (64,7–87,1)				

2L = segona línia; LDCBG = limfoma difús de cèl·lules B grans; mdna. = mediana; NA = no assolida; QT = quimioteràpia; RC = resposta completa; RMC = resposta metabòlica completa; SG = supervivència global; SLE = supervivència lliure d'esdeveniments; SLP = supervivència lliure de progressió; TPHa = trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; TRG = taxa de resposta global.

C.2.2 Tractament dels pacients amb malaltia refractària o en recaiguda després dels 12 mesos una vegada completada la immunoteràpia de primera línia

C.2.2.1 Pacients candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

El TPH autòleg va consolidar-se com a tractament de referència en pacients amb LDCGB refractari o en recaiguda després del tractament de primera línia, arran dels resultats d'un assaig clínic aleatoritzat de Fase III realitzat abans de la introducció de rituximab, que en va demostrar la superioritat en comparació amb la quimioteràpia de consolidació.⁶⁹

Tot i l'absència d'estudis aleatoritzats en el context actual, en què el rituximab forma part del tractament de primera línia, el TPH autòleg continua sent considerat l'estàndard de tractament en pacients amb LDCGB en recaiguda tardana i malaltia quimiosensible, amb taxes de SLP que oscil·len entre el 40–50 %.^{70–73}

L'eficàcia del TPH autòleg depèn principalment de la resposta obtinguda en el tractament de rescat administrat i de l'estat de la malaltia abans del procediment. En aquest sentit, els pacients que assoleixen una RC abans del TPH autòleg presenten una supervivència significativament superior en comparació amb aquells que es troben en RP (SLP a 3 anys 77 % vs. 49 %; $p < 0,001$).

Par contra, no es considera indicat procedir al TPH autòleg en pacients que no mostren resposta o progressen després del tractament de rescat, atesa la seva escassa probabilitat de benefici.⁷⁴ A més, els resultats del TPH autòleg són considerablement inferiors en pacients amb malaltia refractària al tractament de primera línia o en recaiguda precoç (abans dels 12 mesos), en comparació amb els pacients amb recaiguda tardana (després dels 12 mesos del tractament inicial).^{73,75}

Així doncs, l'administració de quimioteràpia a dosis altes seguida de TPH autòleg està indicada en pacients amb recaiguda de LDCGB que hagin assolit una RC o RP després del tractament de rescat, i que siguin considerats candidats a rebre el procediment segons el seu estat general, les comorbiditats i l'edat (habitualment fins als 70 anys). Addicionalment, es pot considerar la utilització de RT local, abans o després del TPH autòleg, sobre lesions prèviament afectades, si es considera adequat.⁷⁶

En pacients quimiosensibles amb mobilització insuficient de progenitors hematopoètics per al TPH autòleg, es podria valorar de manera individualitzada la possibilitat d'un TPH autòleg.

Tractament de rescat en pacients candidats a TPH autòleg

Actualment, cap règim quimioteràpic de rescat ha demostrat superioritat clara respecte als altres. Tots els esquemes disponibles han mostrat resultats limitats en pacients pretractats amb rituximab, amb taxes de resposta entre el 40–50 %, taxes de consolidació amb el TPH autòleg entre el 35–50 % i una SLP a llarg termini del 20–25 %.

L'elecció del règim de rescat es basa principalment en l'experiència clínica del centre, considerant el perfil de toxicitat de cada esquema i el patró biològic del limfoma. Sempre que sigui possible, cal valorar la inclusió d'aquests pacients en assaigs clínics.

Els estudis comparatius de Fase III dels diferents règims de rescat en pacients candidats a TPH autòleg són els següents:

- L'estudi CORAL va incloure un total de 469 pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda, els quals van ser aleatoritzats a rebre R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina i cisplatí en infusió) o bé R-ICE seguit de TPH autòleg en pacients quimiosensibles. Els pacients que responien al tractament inicial van ser posteriorment aleatoritzats a manteniment amb rituximab o bé a observació.

No es van observar diferències significatives pel que fa a l'eficàcia dels 2 règims de tractament: la TRG va ser del 64 % amb R-DHAP i del 63% amb R-ICE; la SLE als 4 anys va ser del 34 % i del 26 %, respectivament, ($p = 0,2$); i la SG als 4 anys va ser del 51 % amb R-DHAP i del 43 % amb R-ICE ($p = 0,3$). Tanmateix, la incidència de trombocitopènia i, especialment, la toxicitat renal de graus 3-4 va ser més elevada amb R-DHAP.

Els factors associats a una menor probabilitat de resposta van ser la recaiguda precoç (< 12 mesos des del moment del diagnòstic, un IPI secundari > 1 i l'exposició prèvia a rituximab).^{57,77} D'altra banda, una subanàlisi de l'estudi va suggerir que els casos de LDCBG de tipus CGB tractats amb R-DHAP presenten una millor SLP, tot i que la mida de la mostra analitzada era limitada i aquests resultats haurien de confirmar-se en estudis posteriors.⁷⁸

Finalment, el subgrup de pacients amb reordenament de MYC va mostrar resultats clínicament desfavorables, independentment del tractament administrat.⁷⁹

- L'assaig LY.12 va incloure 619 pacients amb limfoma agressiu refractari o en recaiguda (el 71 % presentaven LDCBG). Els pacients van ser aleatoritzats per tal de rebre tractament amb R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona i cisplatí) o bé R-DHAP, seguit d'un TPH autòleg. L'eficàcia dels 2 règims va ser comparable, sense diferències significatives en la TRG (45 % vs. 44 %, respectivament), la SLE ($p = 0,95$), la SG ($p = 0,78$), ni en la taxa de consolidació amb el TPH autòleg (52 % vs. 49 %, respectivament). Tampoc es van observar diferències en la capacitat de mobilització de progenitors hematopoètics. Tanmateix, el règim amb R-GDP es va associar a una toxicitat significativament inferior ($p < 0,01$), incloent-hi menor toxicitat de graus 3-4, toxicitat hematològica i neutropènia febril i necessitat d'hospitalització.⁵⁸
- En l'assaig ORCHARRD no es va demostrar cap benefici clínic afegit amb la utilització d'ofatumumab en comparació amb rituximab amb l'esquema DHAP.⁸⁰

Un dels esquemes de quimioteràpia de rescat emprat amb freqüència en el nostre entorn és R-ESHAP (rituximab, etopòsid, citarabina, cisplatí en infusió i metilprednisolona). Un estudi retrospectiu multicèntric del grup GELTAMO va analitzar 163 pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda tractats amb aquest règim. La TRG va ser del 73 % i la RC del 45 %. Aproximadament el 60 % dels pacients van ser consolidats amb un TPH autòleg. La SLP i la SG a 5 anys van ser del 38 % i del 50%, respectivament.

Tanmateix, en els pacients prèviament tractats amb rituximab, els resultats van ser significativament inferiors en comparació amb els pacients que no havien rebut prèviament rituximab, amb una SLP a 3 anys del 17 % vs. 57 %, i una SG a 3 anys del 38 % vs. 67 %, respectivament.⁸¹

En cas que es realitzi l'administració ambulatoria del tractament de rescat, cal tenir present el perfil de toxicitat del tractament emprat. En aquest sentit, s'ha observat una incidència superior de toxicitat renal associada a l'administració ambulatoria del règim ESHAP (14/39 pacients), en comparació amb els pacients que van rebre el tractament de règim d'ingrés (4/35 pacients). Aquesta toxicitat va impactar negativament en la SG posterior al TPH autòleg, amb una SG als 2 anys del 88 % en els pacients sense insuficiència renal prèvia al TPH autòleg, en comparació amb el 50 % en aquells amb deteriorament de la funció renal ($p = 0,001$).⁸²

El benefici d'afegir rituximab al règim de rescat en pacients que no l'havien rebut prèviament es va demostrar en un estudi aleatoritzat.⁸³ Tanmateix, no existeixen estudis que demostrin la seva utilitat en pacients prèviament tractats amb rituximab. En general, es recomana l'administració de rituximab amb el règim de rescat en aquells pacients amb una durada de la resposta superior als 6 mesos. Per contra, en pacients amb malaltia primàriament refractària o amb progressió precoç (abans dels 6 mesos), l'eficàcia del rituximab com a part del tractament de rescat probablement és limitada.

En conclusió, es recomana l'administració d'un règim de quimioteràpia de rescat associat a rituximab en pacients amb LDCBG en recaiguda després dels 12 mesos del tractament inicial, sempre que es considerin candidats a rebre un TPH autòleg. Tot i que no es disposa d'evidència suficient per establir la superioritat d'un règim de rescat específic, es considera que l'esquema R-GDP representa el millor balanç eficàcia-toxicitat. Per aquest motiu, en pacients candidats a intensificació amb quimioteràpia d'altres dosis i TPH autòleg, es recomana l'ús de l'esquema R-GDP com a tractament de rescat.

Malgrat que no hi ha consens establert pel que fa al nombre òptim de cicles de quimioteràpia de rescat, habitualment se n'administren tres. Un cop completats, es procedeix a la mobilització i recollida de progenitors hematopoètics, i posteriorment al TPH autòleg, sempre que s'hagi assolit una RP o RC amb el tractament.

Règim de condicionament

No existeixen estudis aleatoritzats que demostrin la superioritat d'un règim de condicionament previ al TPH autòleg en comparació amb cap altre. Malgrat això, el règim de condicionament més utilitzat a Europa per al tractament del LDCBG és el BEAM (carmustina, etopòsid, citarabina i melfalan). Aquest règim presenta una mortalitat associada al voltant del 5 %.⁸⁴⁻⁸⁵

Recomanacions

Cal considerar la inclusió dels pacients amb LDCBG en recaiguda en assaigs clínics, sempre que sigui possible.

- L'administració de quimioteràpia d'altres dosis està indicada en pacients amb recaiguda tardana (> 12 mesos després de la finalització del tractament inicial) de LDCBG, sempre que es considerin candidats a rebre aquest procediment segons el seu estat general, comorbiditats i edat (habitualment fins als 70 anys). En aquells pacients que presentin una RC (Nivell d'evidència IA) o RP (Nivell d'evidència IIA) després del tractament de rescat, es procedirà a realitzar el TPH autòleg.
- El TPH autòleg no està indicat en pacients que no presentin una resposta o presentin una progressió de la malaltia després del tractament de rescat.
- L'esquema de condicionament previ al TPH autòleg utilitzat habitualment és el BEAM (Nivell d'evidència IIIB).
- En els pacients candidats a TPH autòleg, es recomana la utilització de l'esquema de rescat R-GDP, ja que presenta la millor relació entre eficàcia i toxicitat. Tanmateix, altres règims de quimioteràpia de rescat (R-ESHAP, R-DHAP, R-ICE) han demostrat una eficàcia similar i poden ser utilitzats en funció de l'experiència i preferència de cada centre (Nivell d'evidència IB).
- En cas d'administrar un esquema que inclogui cisplatí en perfusió, cal una vigilància estreta de la funció renal i assegurar una hidratació adequada, especialment si el tractament s'administra en règim ambulatori.

Taula 4. Estudis en el tractament de la malaltia avançada en pacients que recauen després dels 12 mesos.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
57	Gisselbrecht, et al. 2010	Estudi CORAL, Fase III, aleatoritzat. Pacients en 1a recaiguda o primàriament refractaris tractats amb rituximab. Varen incloure pacients: - QT o no QT sensibles. - Tractats amb rituximab. - Temps fins a la recaiguda < o > 12 mesos.	396	R-DHAP vs. R-ICE + TPHa (pacientes QT-sensibles) (+ R manteniment vs. observació)	Objectiu primari					Factors amb influència en la SG: IPI en el moment de la recaiguda, tractament previ amb rituximab. Incidència de trombopènia (transfusions de plaquetes 57 % vs. 34 %) i toxicitat renal grau 3-4 (6 % vs. 1 %) va ser major amb R-DHAP. Factors que varen afectar taxes de resposta (p < 0,001): - Refractaris/amb recaiguda < o > 12 mesos després del diagnòstic. - IPI > 1 o entre 0-1. - Tractament previ amb o sense rituximab. Pacients amb recaiguda > 12 mesos després del diagnòstic, el tractament previ amb rituximab no afecta la SLP. Pacients amb recaigudes < 12 mesos després de 1L amb rituximab, presenten mal pronòstic, sense diferències en els resultats entre R-ICE i R-DHAP.
					RG	62,8 %	63,5 %			
					Objectiu secundari					
					SLP a 3 anys	42 %	31 %		0,4	
58	Crump M., et al. 2014	Fase III, obert, aleatoritzat, multicèntric. (LY.12)	619	GDP ± R vs. DHAP ± R (seguit de TPHa en responedors). 419 LDCBG mdna. de seguiment 53 m.	Objectius primaris					Toxicitat: R-DHAP es va associar a més taxes d'hospitalització en comparació amb R-GDP (99 % i47 %, respectivament), EA greus (61 % i 47 %, respectivament), morts relacionades amb tractament (6 i 2 pacients).
					TR després de 2 cicles	45,1 %	44,0 %	0,005		
					Taxa de TPHa	52,1 %	49,3 %	0,44		
					Objectius secundaris					
					SLE a 4 anys			0,95	0,99 (0,82–1,21)	
	SG			0,78	1,03 (0,83–1,28)					

Taula 4. Estudis en el tractament de la malaltia avançada en pacients que recauen després dels 12 mesos.

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)		
69	Philip, et al. 1995	Estudi PARMA: prospectiu, aleatoritzat, comparatiu, LNH QT-sensible en recaiguda.		QT+RT (n = 54) vs. RT+QT intensiva (BEAC)+ TPHA en pac. LNH QT-sensible en recaiguda (n = 55) N = 109	Objectiu primari: (mediana de temps de seguiment: 63 mesos)					Conclusió: Auto-TPH vs. QT convencional (DHAP) incrementa SLM i SG en pac. Amb LNH QT-sensibles en recaiguda.	
					RG	84 %	44 %				
					Objectius secundaris: (als 5 anys)						
					SLM	46 %	12 %	0,001			
					SG	53 %	32 %	0,038			
70	Mounier N, et al. 2012	Estudi retrospectiu, comparatiu, SLM en RC2 post TPHA vs. Durada de la RC1 pre-TPHa. Inclou només pacients QT-sensibles en RC2 pre-TPHa Exclusió pacients Post-2L: resposta parcial, malaltia estable, progressió.	470 TPHa QT Condic. TPHA BEAM (67 %)	351 (74 %) no van rebre rituximab pre-TPHa 119 (25 %) varen rebre rituximab pre-TPHa Mediana de la durada CR1 = 11 mesos Mediana del temps des del diagnòstic fins al TPHA = 24 m.	Objectius primaris					Augment significatiu en SLM post-TPHa vs. durada RC1. Augment significatiu en pacients prèviament tractats amb rituximab amb SLM post-TPHa. Augment significatiu en pacients amb recaiguda <12 mesos. Globalment, el TPHA incrementa significativament la SLM vs. durada RC1 en pacients amb LDCBG en recaiguda.	
					SG post-TPHa a 5 anys	63 % (IC95, 58-67 %)					
					SLM post TPHA a 5 anys	48 % (IC95, 43-53 %)					
					Objectius secundaris						
					SLM post-TPHa	51 mesos		< 0,001			
					Durada RC1 pre TPHA	11 mesos					
					Prèviament tractats amb Rituximab SLM post-TPHa durada RC1 pre-TPHa	No assolida 10 mesos		< 0,001			
					Pacients amb recaiguda < 12 mesos SLM post-TPHa durada RC1 pre-TPHa	47 mesos 6 mesos		< 0,001			
Objectius primaris					TPHa: menor taxa de recaiguda i major SG en pacients LDCBG en RP post-QT salvatge. Pacients amb ≤ 2 línies de tractament, no es van observar diferències en SG o SLP entre TPHA o CAR-T. TPHa continua sent tract. elecció en subgrups de pacients amb LDCBG en recaiguda amb RP post-QT salvatge.						
SLP a 2 anys	CAR-T 42 %		0,1	1,49							
SG a 2 anys	CAR-T 47 %		0,004								
Objectius secundaris					1,63						
Mortalitat no relacionada amb recaiguda al dia +100	CAR-T 2 %	TPHa 4 %	0,3								
Taxa recaiguda/progressió Anàlisi multivariant: menor risc de recaiguda/progressió TPHA vs. CAR-T SG TPHA vs CAR-T	CAR-T 53 %	TPHa 40 %	0,05 Anàlisi multivariant: 0,01 0,008								
72	Shadam M, et al. 2022	Estudi retrospectiu, comparatiu. TPHa vs. CAR-T (axi-cel) en pac. RP post-QT salvatge.	411 LDCBG	TPHa (2013-2019) TPHa (n = 266) CAR-T (axi-cel) (2018-2019) CAR-T (n = 145)							

Taula 4. Estudis en el tractament de la malaltia avançada en pacients que recauen després dels 12 mesos

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions					
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)						
76	Hoppe BS, et al. 2008	Estudi retrospectiu. Pacients LDCBG r/r tractats amb RT en camp compromès (IFRT) pre-QT altes dosis i TPHa.	164 LDCBG r/r	IFRT en localitzacions afectades ≥ 5 cm o localitzacions amb malaltia residual ≥ 2 cm. IFRT = 1,5 Gy dues vegades/dia fins a dosi total: 30 Gy Mdna. de seguiment: 60 (2-187) mesos.	Objectius primaris					La RT intensiva de camp pre-QT a altes dosis i TPHa, com a règim de rescat en pacients LDCBG r/r, va presentar mínimes mortalitat i morbiditat relacionades amb el tractament. Aquest esquema de QT+RT de rescat va generar baixa taxa de recaigudes locals i podria suposar millores en el resultat global d'aquests pacients.					
					SLP a 2 i 5 anys SG a 2 i 5 anys		62 % i 53 % 67 % i 58 %								
					Objectius secundaris										
					Pacients amb recaiguda. Toxicitat curt termini (NCI CTC versió 2.0). Toxicitat llarg termini (NCI CTC versió 2.0).		67 (10 RC en el camp de la RT) 7 morts relacionades amb RT 11 càncers secundaris (4 SMD)								
77	Gisselbretch C, et al. 2012	Fase III, aleatoritzat, multicèntric. El tract. estàndard LDCBG en recaiguda = QT salvatge i TPHa. Anàlisi d'impacte de rituximab en manteniment post-TPHa.	477 LDCBG CD20+ en R1 o refractaris assignats a 2 QT salvatges x 3 cicles: R-ICE o R-DHAP	TPHa (n = 242) Post-TPHa aleatorització a: Rituximab (n = 122) Rituximab cada 2 m. x 1 any vs. Observació (n = 120) Mdna. de seguiment: 44 mesos.	Objectius primaris					Factors que afecten a SLE post-TPHa (p < 0,05): - Malaltia en recaiguda a < o > 12 mesos = 46 % vs. 56 % - aaIPI > o < 1 = 37 % vs. 61 % - Tractament previ amb o sense rituximab = 47 % vs. 59 % - En grup rituximab, diferència significativa de SLE entre dones vs. homes = 63 % vs. 46 % En LDCBG en racaiguda, no s'observen diferències entre el grup de manteniment amb rituximab i el grup control d'observació. No es recomana manteniment amb rituximab post-TPHa.					
					SLE a 4 anys post-TPHa Rituximab vs. Observació		52 % 53 %		0,7						
					Risc atribuïble a AA greus després del dia +100 Morts atribuïbles		15 % 6								
					Objectius secundaris										
					TRC SLP a 4 anys post-TPHa SG a 4 anys post-TPHa Toxicitat a < 100 dies post-TPHa Toxicitat a > 100 dies post-TPHa		57 % 52 % 61 % 47 % 30 %		50 % 56 % 65 % 42 % 17 %		0,8 0,7				

Taula 4. Estudis en el tractament de la malaltia avançada en pacients que recauen després dels 12 mesos

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
78	Thieblemont C, et al. 2011	Retrospectiu. Avaluar valor pronòstic d'origen cel·lular en LDCBG r/r tractats prospectivament amb R-DHAP vs. R-ICE seguit de TPHa. Segons OMS fins a 15 subtipus diferents LDCBG. Segons classificació molecular 3 subtipus: - CGB - CBA - LDCBGMP	396 Material histològic (n = 249) En el diagnòstic (n = 189) I/o en la recaiguda (n = 147)	Anàlisi immunohistoquímica CD10, BCL6, MUM1, FOXP1 i BCL2 en punts trencament BCL2, BCL6 i c-MYC. Avaluació si biologia tumoral és factor predictiu de resposta a R-ICE o R-DHAP en LDCBG r/r seguit de TPHa ± rituximab manteniment.	Objectius primaris					Objectiu primari: Presència reordenament gen c-MYC únic paràmetre amb correlació significativa amb pitjor SG (p = 0,04). LDCBG CGB es va associar a una millor SLP en el braç R-DHAP. Factors amb rellevància pronòstica independent per al tractament són: - Fenotip CGB/no CGB (p = 0,04) - Exposició prèvia a rituximab (p = 0,0052) - aaIPI secundari (p = 0,039) - Expressió de FoxP1 (p = 0,047)
					Reordenament c-MYC Pitjor SLP Pitjor SG LDCBG CGB millor SLP amb R-DHAP			0,02 0,04		
79	Cuccini W, et al. 2012	Estudi retrospectiu, comparatiu. 5-10 % LDCBG presenten reordenament MYC+	477 Anàlisi biològica Estudi Coral LDCBG r/r Determina ció de presència o absència de MYC	Material histològic (n = 161) R-DHAP (n = 83) R-ICE (n = 78) 28 de 161 (17 %) MYC+: -75 % ≥ 1 Translocacions concomitants (doble hit o triple hit) (MYC/BCL2, MYC/BCL6 i MYC/BCL2/BCL6)	Objectius primaris					Pacients LDCBG MYC+ presenten major concentració de LDH i aaIPI més elevat. Els esquemes R-DHAP o R-ICE no varen influir en la supervivència dels pacients MYC+ El reordenament MYC+ es presenta precoçment en LDCBG i suposa un pronòstic significativament inferior vs. MYC-. El tractament de rescat emprat no va influir en el seu pronòstic.
					TRG inferior en MYC+ vs. MYC- TRC després R-ICE o R-DHAP Pac. amb TPHa MYC+ vs. MYC- SLP a 4 anys MYC+ vs. MYC- SG MYC+ vs. MYC-	50 % 25 % 43 % 18 % 29 %	69 % 45 % 60 % 42 % 62 %	0,0519 0,0497 0,0928 0,0322 0,0113		

Taula 4. Estudis en el tractament de la malaltia avançada en pacients que recauen després dels 12 mesos

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia		Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p		HR (IC95%)
80	Gustaff W. van Imhoff	Fase III, aleatoritzat, obert.	447 (445 avaluables)	O-DHAP vs. R- DHAP (seguit de TPHa en responedors)	Objectiu primari					187 LDCBG.	
					SLP a 2 anys		24 %	26 %	0,33		1,12 (0,89-1,42)
					Objectius secundaris						
					RG post-QT salvatge RG a 3 mesos TPHa		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 (0,90-1,36)
					SG a 2 anys		41 %	38 %	0,38		0,90 (0,70-1,15)
81	Martin A. 2008	Estudi GELTAMO Retrospectiu	163	R-ESHAP Es van diferenciar 2 grups segons si rituximab abans de R-ESHAP (n = 94, grup "R +") o no (n = 69, grup "R-"). En QT-sensibles es procedia a TPHa.	Objectius primaris					En pacients "R +" RC = 37,2 % i RG = 67%.	
					RG RC RP		73 % 45 % 28 %				
					Objectius secundaris					En "R +", els pacients refractaris primaris presenten taxes de RC (8 %) i RG (33 %) molt baixes després de R-ESHAP vs. pacients amb recaiguda o en primera RP.	
					SLP i SG significativament pitjors en pacients pretractats amb R: SLP (17 % vs. 57 % als 3 anys) i SG (38 % vs. 67 % als 3 anys).						

Taula 4. Estudis en el tractament de la malaltia avançada en pacients que recauen després dels 12 mesos

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
83	Vellenga E. 2008	Fase III, aleatoritzat, prospectiu, multicèntric.	225	R + DHAP-VIM-DHAP vs. DHAP-VIM-DHAP En QT-sensibles es procedia a TPHa.	Objectiu primari					
					RG	75 %	54 %	0,01		
					Objectius secundaris					
					SLF a 24 mesos	50 %	24 %	< 0,001		
					SLP a 24 mesos	52 %	31 %	< 0,002		
84	Mills et al. 1995	Retrospectiu no aleatoritzat. TPHa (BEAM) en LNH r/r de grau moderat/alt.	107	TPHa (BEAM)	Objectiu primari (temps mig de seguiment: 6 mesos)					Pacients QT-sensibles presenten major benefici amb TPHa. A més, els pacients que reben TPHa de forma precoç post-RP aconsegueixen major taxa de curació.
					RG (a 3 mesos)	73 %				
					RC	41 %				
					RP	35 %				
					Objectius secundaris					
					SG (a 5 anys) Malaltia QT sensible vs. No QT sensible	41 % 49 % vs. 13 %		< 0,001		
					SLP (a 5 anys) Malaltia QT-sensible: Pacients amb RP vs. recaiguda	35 % 69 % vs. 32 %		< 0,003		
					MRT (a 5 anys)	6,5 %				

aaPI = índex pronòstic internacional ajustat a l'edat; CBA = cèl·lula B activada; CGB = centre germinal de cèl·lula B; EA = esdeveniment adversos; IFRT = radioteràpia del camp afectat; LDCBGPM = limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic; LH = Limfoma de Hodgkin; LNH AG = Limfoma no Hodgkin alt grau; LNH BG = Limfoma no Hodgkin baix grau; mdna. = mediana; MRT = mortalitat relacionada amb el tractament; RC = resposta completa; RG = resposta global; RP = resposta parcial; SG = supervivència global; SLE = supervivència lliure d'esdeveniments; SLP = supervivència lliure de progressió; SMD = síndrome mielodisplàsica; TPHa r/r = trasplantament de progenitors hematopoètics autòleg en recaiguda/refractari; TR = taxa de resposta.

C.2.2.2 Pacients no candidats a trasplantament de progenitors hematopoètics

No existeix un tractament d'elecció per als pacients amb LDCBG que recauen després d'una primera línia de tractament i que no són considerats candidats a rebre un TPH autòleg, ja sigui per edat avançada, per l'estat general o per comorbiditats.

En aquest context, l'objectiu del tractament se centra principalment en obtenir un control temporal de la malaltia, atès que les respostes duradores són poc freqüents en aquests pacients. Generalment, caldrà optar per règims de quimioteràpia que presentin un perfil de tolerància adequat per a aquest tipus de pacients. També, cal considerar la possibilitat d'incloure aquests pacients en assaigs clínics, sempre que sigui possible, tot i que sovint els pacients amb edat avançada i amb comorbiditats significatives són exclosos dels criteris d'inclusió.

Els règims de tractament més utilitzats en aquests casos han estat els següents:

- **R-GEMOX (rituximab, gemcitabina i oxaliplatí):** aquest esquema ha estat un dels més utilitzats per a aquests pacients en el nostre entorn. Tres estudis de Fase II han explorat la utilitat d'aquest règim de quimioteràpia en pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda, no candidats a TPH autòleg.⁸⁶⁻⁸⁸

Els cicles de tractament s'administren cada 15 dies, fins a un total de 6-8 cicles en cas d'obtenir resposta. Es van assolir TRG del 43-61 % i de TRC del 34-44 %, amb una durada mediana de la resposta de 10 mesos. La SLP i la SG als 5 anys va ser del 12,8 % i del 13,9 %, respectivament. Així mateix, es van documentar pitjors resultats en pacients amb recaiguda o progressió precoç (< 12 mesos) i en pacients prèviament tractats amb rituximab.

Pel que fa a la tolerància, va ser considerada acceptable. La toxicitat més freqüent va ser l'hematològica: neutropènia i trombopènia de grau ≥ 3 del 73 % i 44 %, respectivament, amb requeriment de suport transfusional en un 33 % dels pacients. Es va observar neutropènia febril en un 4 % dels cicles administrats i toxicitat neurològica de grau ≥ 3 en un 8 %.⁸⁸

- **R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona i cisplatí):** en un estudi realitzat en pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda, no candidats a TPH autòleg, es va administrar tractament segons l'esquema R-GDP amb cicles cada 21 dies, fins a un total de 4 cicles. Les TRG i TRC van ser del 48,8 % i del 33,3 %, respectivament, amb una durada mediana de la resposta de 10,5 mesos. La SLE i la SG als 2 anys va ser del 43 % i 70 %, respectivament.

En general, el tractament va ser ben tolerat. Es va observar neutropènia i trombopènia de grau ≥ 3 en el 6,6 % i el 8,8 % dels casos, respectivament, i neurotoxicitat de grau 2 en un 2,2 %. No es van detectar casos de neutropènia febril.⁸⁹

- **R-Bendamustina (BR):** s'han realitzat 2 estudis amb aquest esquema en pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda. El tractament es va administrar cada 3 setmanes, fins a un total de 6 cicles, amb bendamustina a una dosi de 120 mg/m². Les TRG i TRC obtingudes van ser del 45,8-62,7 % i del 15,3-37,3 %, respectivament, amb una mediana de SLP de 3,6-6,7 mesos. La tolerància al tractament es va considerar acceptable, sent la toxicitat més freqüent l'hematològica de graus 3-4.⁹⁰⁻⁹¹

Recentment, l'Agència Europea de Medicaments (EMA, per les seves sigles en anglès) ha aprovat dues noves combinacions per al tractament del LDCBG refractari o en recaiguda en pacients no candidats a TPH autòleg:

- **R-Bendamustina-polatuzumab vedotin (Pola-BR):** el polatuzumab vedotin és un immunoconjugat dirigit a CD-79b, combinat amb auristatina E. Es va dur a terme un assaig clínic de Fase II en què 80 pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda, no candidats a TPH autòleg, van ser aleatoritzats per tal de rebre Pola-BR *versus* BR.

L'eficàcia de la combinació Pola-BR va demostrar ser superior a BR, amb una TRC del 40 % *versus* 17,5 % ($p = 0,026$), una mediana de SLP de 9,5 *versus* 3,7 mesos ($p < 0,001$) i una mediana de SG de 12,4 *versus* 4,7 mesos ($p = 0,002$), respectivament.

Pola-BR es va associar a una major toxicitat hematològica, amb una incidència superior de neutropènia de graus 3-4 (46,2 % vs. 33,3 %), anèmia (28,2 % vs. 17,9 %) i trombopènia (41 % vs. 23 %). Tanmateix, la incidència d'infeccions de grau 3-4 va ser similar entre els dos grups (23,1 % vs. 20,5 %), en comparació amb BR. El 43,6 % dels pacients tractats amb Pola-BR va presentar neuropatia de grau 1-2, que, en general, es va resoldre.⁹²

Posteriorment, es van publicar els resultats de l'estudi d'extensió d'aquest mateix assaig clínic, en què es van incloure 106 pacients tractats amb Pola-BR cada 21 dies, fins a un total de 6 cicles. En aquest estudi, es va confirmar l'eficàcia del tractament, amb una TRC del 38,7 % i una mediana de SLP i SG de 6,6 i 12,5 mesos, respectivament, sense identificar-se noves toxicitats.⁹³ No obstant això, cal esmentar, que l'ús de bendamustina podria estar desaconsellat en pacients candidats a rebre teràpia CAR-T, a causa del seu efecte de limfodepleció.⁹⁴

Actualment, l'ús d'aquest esquema està regulat per un protocol farmacoclínic publicat pel Ministeri de Sanitat.⁹⁵

- **Tafasitamab-lenalidomida:** tafasitamab és un anticòs monoclonal humanitzat dirigit a CD19. En un assaig clínic de Fase II, d'un sol braç de tractament, es va administrar la combinació de tafasitamab + lenalidomida a 81 pacients amb LDCBG refractari o en recaiguda, no candidats a TPH autòleg.

Els cicles de tractament es van administrar cada 28 dies, fins a un total de 12 cicles, seguits de tafasitamab en monoteràpia fins a la progressió de la malaltia. Es van obtenir unes TRG i TRC del 60 % i 43 %, respectivament. La toxicitat més freqüentment observada va ser l'hematològica, amb una incidència de neutropènia i trombopènia de graus ≥ 3 del 48 % i del 17 %, respectivament, i un 12 % d'incidència de neutropènia febril.⁹⁶

En una actualització d'aquest mateix estudi, amb ≥ 35 mesos de seguiment, es va documentar una mediana de la durada de resposta de 43,9 mesos i una mediana de la SLP i la SG de 11,6 i 33,5 mesos, respectivament, sense detectar-se noves toxicitats.⁹⁷

Actualment, l'ús d'aquesta combinació de fàrmacs està aprovada per la CFT-SISCAT, amb criteris d'ús recollits en l'acord corresponent.⁹⁸

Finalment, cal destacar la possibilitat que, properament, estigui disponible la utilització de la teràpia CAR-T com a segona línia de tractament en pacients amb LDCBG que presentin recaiguda després de 12 mesos del tractament inicial i que no siguin candidats a TPH autòleg. En aquest sentit, cal mencionar la recent aprovació per part de la FDA de lisocabtagen maraleucel per a pacients amb

LDCBG refractari o en recaiguda, no candidats a TPH autòleg. En un estudi de Fase II en pacients amb aquestes característiques, es va observar una TRG del 80 % amb aquest tractament.⁶⁵

Recomanacions

Cal considerar la inclusió dels pacients amb LDCBG que presentin recaiguda en assaigs clínics, sempre que sigui possible.

- En pacients amb recaiguda tardana (> 12 mesos des de la finalització del tractament inicial) de LDCBG, que no siguin candidats a rebre quimioteràpia a dosi alta i TPH autòleg, a causa de l'edat avançada, l'estat general o la presència de comorbiditats, cal utilitzar un règim terapèutic amb un perfil de tolerància adequat per a aquest grup de pacients.
- Els règims de quimioteràpia que es poden considerar inclouen: R-GEMOX, tafasitamab-lenalidomida o polatuzumab-RB (Nivell d'evidència IIB).
- La selecció del règim terapèutic s'ha d'individualitzar segons les característiques específiques de cada pacient.

Tabla 5. Estudis en el tractament de la malaltia avançada en pacients no candidats a trasplantament

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
86	López A. 2008	Fase II, obert, no aleatoritzat, multicèntric.	32	R-GEMOX	Objectiu primari					
					RG	43 % (RC 34 %)				
					Objectius secundaris					
					SLP a 1 any	29 %				
					SG a 1 any	41 %				
87	Corazzelli G, et al. 2009	Aleatoritzat, multicèntric.	62	R-GEMOX (n = 32) vs. GEMOX (n = 32)	Objectius primaris					
					RG	78 %	57 %	0,103		
					RC n (%)	16 (50 %; IC95%: 32–68)		0,127		
88	Mounier N. 2013	Fase II, obert, multicèntric.	49 (48 avaluables)	R-GEMOX	Objectiu primari					
					TRG (després de 4 cicles)	61 % (RC 44 %)				
					Objectius secundaris					
					SLP a 5 anys	12,8 %				
					SG a 5 anys	13,9 %				

Tabla 5. Estudis en el tractament de la malaltia avançada en pacients no candidats a trasplantament

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
89	Ghio F, et al. 2016	Fase II, obert, braç únic, multicèntric.	45	R-GDP	Objectiu primari					
					RG	48,8 %				
					Objectius secundaris					
					RC	33,3 %				
					SLE (2 anys)	43 %				
					SG (2 anys)	70 %				
90	Ohmachi 2013	Fase II, obert, braç únic, multicèntric.	63 (59 avaluables)	Bendamustina-rituximab	Objectiu primari					
					RG	62,7 %				
					Objectius secundaris					
					RC	37,3 %				
					SLP (mesos)	6,7				
91	Vacirca 2014	Fase II	59	Bendamustina-rituximab	Objectiu primari					A causa del nombre de dades censurades per retirada de pacients durant el seguiment, no es va arribar a la mediana de la 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				

Tabla 5. Estudis en el tractament de la malaltia avançada en pacients no candidats a trasplantament

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
93	Sehn LH, et al. 2020	Fase II		Pola-BR vs. BR	Objectiu primari					
					RC	40 %	17,5 %	0,026		
					Objectius secundaris					
					SLP	9,5		< 0,001	0,36 (0,21–0,63)	
					SG	12,4		0,002	0,42 0,24–0,75)	
93	Sehn LH, et al. 2022	Cohort d'extensió, braç únic.		Pola-BR (fins a un total de 6 cicles)	Objectius primaris					Cohort d'extensió de l'assaig clínic Sehn LH et al. 2020
					TRG	41,5 %				
					TRC	38,7 %				
					SLP mdna. (mesos)	6,6 mesos				
				SG mdna. (mesos)	12,5 mesos					
96,97	Salles G, et al. L-MIND 2020 Duell J et al. 202 Seguiment ≥ 35 mesos	Fase II, obert, braç únic, multicèntric.	80	Tafasitamab + Lenalidomida	Objectius primaris					156 pacients inclosos (81 van rebre només un dels dos fàrmacs, 80 pacients van rebre almenys 1 dosi dels 2 fàrmacs) Mediana de seguiment:13,2 m.
					Mdna. seguiment: 13,2 m.					
					TRG	60 %				
					TRC	43 %				
					TRP	18 %				
					Seguiment ≥ 35 mesos					
					TRG	57,5 %				
					TRC	40 %				
					TRP	17,5 %				
					Objectius secundaris					
Seguiment ≥ 35 mesos										
Durada de resposta (mesos)	43,9 % (IC95%: 26,1–NA)									
SLP (mesos)	11,6 (IC95%: 18,3–NA)									
SG (mesos)	33,5 (IC95%: 6,3–45)									

mdna. = mediana; RC = resposta completa; RG = resposta global; RP = resposta parcial; SG = supervivència global; SLE = supervivència lliure d'esdeveniments; SLP = supervivència lliure de progressió; TRC = taxa de resposta completa; TRG = taxa de resposta global; TRP = taxa de resposta parcial.

C.2.3 Tractament de tercera línia i línies posteriors

Teràpia CAR-T

La teràpia amb cèl·lules CAR-T es considera actualment el tractament d'elecció per a la majoria de pacients en tercera línia o posteriors, sempre que no l'hagin rebuda prèviament. Actualment, es disposa de diversos productes CAR-T aprovats per al tractament del LDCBG refractari o en recaiguda, després de dues o més línies de tractament sistèmic.

En l'assaig clínic pivotal de Fase II ZUMA-1 amb axi-cel, es van incloure 111 pacients diagnosticats de LDCBG-NOS, LDCBG primari mediastínic, i limfoma fol·licular transformat, amb una mitjana d'edat de 58 anys (interval: 23-76 anys), i amb una mediana de tres línies prèvies de tractament. Les cèl·lules CAR-T es van infondre a 101 pacients. La TRG va ser del 83 % i la TRC del 58 %.⁹⁹ La síndrome d'alliberament de citocines (SLC) i els esdeveniments neurològics de grau 3-4 es van observar en el 13 % i el 28 % dels pacients, respectivament. Altres EA de grau 3-4 van incloure neutropènia (78 %), anèmia (43 %) i trombocitopènia (38 %). Els resultats de seguretat i eficàcia d'axi-cel s'han anat actualitzant progressivament. Les dades publicades més recentment, amb una mediana de seguiment de 63 mesos, mostren una SG a 5 anys del 42,6 %, sense aparició de nous EA inesperats. Aquestes dades donen suport al potencial curatiu d'axi-cel en un subgrup de pacients amb pronòstic molt desfavorable.¹⁰⁰

En l'assaig pivotal de Fase II JULIET es van incloure 165 pacients amb LDCBG i limfoma fol·licular transformat, dels quals 111 (67 %) van ser tractats amb tisa-cel. La mitjana d'edat dels pacients va ser de 56 anys (interval: 22-76 anys); el 49 % havia rebut un TPH autòleg previ i el 52 % havia estat sotmès a 3 o més línies de tractament sistèmic. Entre els 93 pacients inclosos en l'anàlisi d'eficàcia, la TRG va ser del 52 %, i la TRC del 40 %. La SG a 1 any va ser del 49 %; en els pacients que van assolir un RC, la SG va ser del 90 %. Els EA de grau 3-4 més freqüents van ser les citopènies (32 %), la SLC (22 %), les infeccions (20 %) i els esdeveniments neurològics (12 %).¹⁰¹

Un tercer producte, liso-cel, es va utilitzar en l'assaig de Fase II pivotal TRANSCEND. Aquest estudi va mostrar una eficàcia aparentment comparable a la dels productes CAR-T comercialitzats prèviament. Es van reclutar 256 pacients amb una mitjana d'edat de 63 anys. Es va observar una taxa de resposta del 73 % amb una RC del 53 %, tot reportant una incidència més baixa de SLC i de toxicitat neurològica de grau 3-4 (amb valors del 2 % i 10 %, respectivament).¹⁰² Inicialment, l'EMA el va designar com a medicament orfe per al tractament del limfoma B primari mediastínic. Actualment, liso-cel disposa de l'aprovació per part de l'EMA per al tractament del LDCGB, del LDCBG primari mediastínic i del limfoma fol·licular de grau 3B. Tanmateix, actualment no es troba comercialitzat a Espanya.

Diversos grups europeus i nord-americans han publicat la seva experiència amb la teràpia CAR-T, i els resultats obtinguts són comparables als observats en assaigs clínics.¹⁰³⁻¹⁰⁴

Malgrat els resultats excel·lents de la teràpia CAR-T, no tots els pacients en són candidats i, entre els que la reben, almenys un 50 % són refractaris o presenten una recaiguda després d'una resposta inicial. Valors elevats de LDH, un volum metabòlic tumoral (VMT) total > 80 mL, un estat general deteriorat o l'afectació de ≥ 2 àrees extranodals podrien constituir factors predictius de recaiguda precoç després de la teràpia CAR-T.¹⁰⁵

Anticossos biespecífics

En estudis recents s'han utilitzat anticossos biespecífics (AcBs) com a tractament de rescat en pacients que no són candidats a la teràpia CAR-T o que progressen després d'aquesta. Els AcBs utilitzats tenen estructura d'immunoglobulina i combinen dues regions de reconeixement antigènic: una dirigida contra l'antigen CD20 dels limfòcits B i una altra contra el CD3 dels limfòcits T. Els seus EA són similars als observats amb la teràpia CAR-T, però generalment de menor intensitat.

Entre els AcBs en desenvolupament, destaquen aquells amb desenvolupament clínic més avançat: mosunetuzumab, glofitamab, epcoritamab i odronextamab. Les dades més consolidades en el context del LDCBG han estat publicades recentment amb glofitamab i epcoritamab.

En un assaig de Fase II es van tractar amb glofitamab per via endovenosa 154 pacients amb LDCBG r/r amb una mediana de 3 línies prèvies de tractament. D'aquests, 90 pacients (58 %) eren refractaris primaris i 46 (30 %) havien fracassat amb la teràpia CAR-T. El règim de tractament preveia un màxim de 12 cicles, administrats cada 3 setmanes, exceptuant-ne el primer cicle, que seguia una pauta d'escalada setmanal de dosis. Amb una mediana de seguiment de 12,6 mesos, el 39 % dels pacients van aconseguir una RC, i el 78 % d'aquests van mantenir la RC al finalitzar l'any de seguiment. Entre els pacients que havien fracassat amb la teràpia CAR-T, la TRC va ser del 35 %, similar a la de la població global de l'estudi. El glofitamab es va suspendre per EA en el 9 % dels pacients. La toxicitat de grau ≥ 3 més rellevant va ser la SLC en un 4 %, i la toxicitat neurològica d'un 3 %.¹⁰⁶

En un altre assaig de Fase II, es van tractar amb epcoritamab per via subcutània 157 pacients amb LDCBG r/r, amb una mediana de 3 línies prèvies de tractament. D'aquests, 96 pacients (61 %) eren refractaris primaris i 61 (38,9 %) havien fracassat amb la teràpia CAR-T. El tractament es va planificar com a indefinit, fins a la progressió de la malaltia o aparició de toxicitat inacceptable. Amb una mediana de seguiment de 10,7 mesos, el 38,9 % dels pacients van aconseguir RC, sense diferències entre els pacients que havien fracassat prèviament amb la teràpia CAR-T. La mediana de la durada de la resposta va ser de 12 mesos en la cohort global, mentre que en els pacients en RC no s'havia assolit. La SLC de grau ≥ 3 es va produir en el 2,5 % dels pacients, i un 6,4 % va presentar toxicitat neurològica.¹⁰⁷

Aquests resultats prometedors suggereixen que els AcBs podrien esdevenir una opció terapèutica rellevant per a pacients que no són candidats o que fracassen amb la teràpia CAR-T. L'EMA ha aprovat l'ús de glofitamab i epcoritamab en pacients amb LDCBG r/r després d'haver rebut ≥ 2 línies de tractament sistèmic. Tanmateix, actualment només epcoritamab disposa de finançament públic, mentre que glofitamab ha estat exclòs del finançament per part del Sistema Nacional de Salut espanyol.

Actualment, s'estan duent a terme assaigs per avaluar-ne l'eficàcia en línies més precoces.

A la **Taula 6** es resumeixen els resultats d'eficàcia dels diferents assaigs clínics amb AcBs i amb teràpia CAR-T en pacients amb LDCBG tractats en tercera línia o línies posteriors.

Tabla 6. Resultats del tractament amb teràpia CAR-T i amb AcBs en pacients amb LDCBG tractats en tercera línia o línies posteriors.

Font: elaboració pròpia.

	Axi-cel ZUMA-1 (n = 101)*	Tisa-cel JULIET (n = 111)	Liso-cel TRANSCEND (n = 154)	Glofitamab (n = 154)	Epcoritimab (n = 157)
Edat (mitjana i interval)	58 (23-76)	56 (22-76)	63 (54-70)	66 (21-90)	64 (20-83)
Línies prèvies (mediana i interval)	3 (1-10)	3 (1-6)	3 (2-4)	3 (2-7)	3 (2-11)
Refractarietat primària	26 %	-	-	58 %	61 %
CAR-T prèvia	-	-	-	30 %	39 %
TRG	83 %	52 %	73 %	52 %	63 %
TRC	58 %	40 %	53 %	39 %	39 %
SLP (mediana)	5,9	2,9	6,8	4,9	4,4
SG (mediana)	26	11,1	27,3	11,5	18,5

RG = resposta global; RC = resposta completa; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; TRC = taxa de resposta completa; TRG = taxa de resposta global.

*Nombre de pacients tractats amb teràpia CAR-T

Selinexor

El selinexor és un inhibidor de l'exportina 1, una proteïna del canal de la membrana nuclear que facilita el transport de proteïnes des del nucli al citoplasma. La seva inhibició comporta un augment de les proteïnes supressores de tumors i una disminució de producció d'oncoproteïnes, tot afavorint l'apoptosi i la mort cel·lular. La *Food and Drug Administration* (FDA) dels EE. UU. va aprovar l'ús de selinexor en monoteràpia per a pacients amb LDCBG r/r després de com a mínim 2 línies prèvies de tractament. Aquesta aprovació es va basar en els resultats, encara que modestos, d'un assaig de Fase II, en què es van incloure 127 pacients amb LDCBG r/r d'alt risc. En aquest estudi, es va observar una TRG del 28 % i una TRC del 12 %, amb una mediana de SG de 9 mesos.¹⁰⁸ Actualment, el selinexor no està aprovat a Europa per a aquesta indicació.

Loncastuximab tesirina

El loncastuximab tesirina és un anticòs monoclonal humanitzat dirigit al CD19, conjugat amb tesirina, una citotoxina de la família de les pirrolobenzodiazepines. En l'assaig de Fase II LOTIS-2, es van tractar 145 pacients amb LDCBG r/r. El tractament es va administrar per via endovenosa cada 21 dies fins a 12 cicles, o de manera indefinida en cas de benefici clínic fins a progressió o aparició de toxicitat

inacceptable. La mediana de línies prèvies de tractament va ser de 3; 25 pacients (17 %) eren refractaris a totes les línies prèvies, i 13 pacients (9 %) havien presentat fracàs a la teràpia CAR-T.

Un total de 35 pacients (24 %) van assolir RC. Amb una mediana de seguiment de 7,8 mesos, la mediana de la durada de la resposta va ser de 13,4 mesos, i no es va assolir en aquells pacients que van assolir RC.¹⁰⁹ Els EA més freqüents van ser: augment dels nivells de gamma-glutamilttransferasa (40 %), neutropènia (40 %), trombocitopènia (33 %), astènia (37 %), anèmia (26 %), i edema (20 % perifèric o 10 % vessament pleural). Aquests EA es van associar principalment a la pirrolbenzodiazepina. L'administració prèvia de dexametasona com a tractament previ ha contribuït a reduir la incidència d'aquests efectes secundaris.

Tant la FDA com l'EMA han aprovat recentment el loncastuximab tesirina per al tractament de pacients adults amb LDCBG r/r després de ≥ 2 línies prèvies de tractament. No obstant això, actualment està exclòs del finançament públic en el Sistema Nacional de Salut espanyol.

Com succeeix amb el tafasitamab, una de les preocupacions associades a l'ús del loncastuximab, o de qualsevol anticòs anti CD19, és la possibilitat que comprometi l'eficàcia d'un tractament posterior amb teràpia CAR-T, ja que ambdós utilitzen l'antigen CD19 com a diana terapèutica.

En els assaigs de Fase I i Fase II es van identificar 14 pacients que van presentar progressió amb loncastuximab i que posteriorment van rebre teràpia CAR-T. D'aquests, 6 pacients (46 %) van aconseguir una RC. Malgrat el nombre reduït de casos, no es van observar diferències significatives en la taxa de resposta obtinguda entre els pacients que no havien rebut prèviament loncastuximab.^{110,110(p)}

D'altra banda, 13 pacients es van tractar amb loncastuximab després de presentar fracàs amb la teràpia CAR-T, dels quals 6 pacients (46 %) van presentar RG i 2 pacients (15 %) van assolir una RC.¹¹¹

Actualment, s'estan reclutant pacients en diversos assaigs clínics, entre els quals destaquen els següents:

- LOTIS 5 (clinicaltrials.gov NCT04384484), on es compara el tractament amb 8 cicles de loncastuximab-rituximab amb 8 cicles de R-GEMOX en pacients amb LDCBG r/r no candidats a TPH autòleg.
- LOTIS 7 (NCT04970901), un assaig de Fase I dissenyat per avaluar la seguretat i l'eficàcia del loncastuximab en combinació amb diverses molècules experimentals.
- LOTIS 9 (NCT05144009), assaig en què s'estudia la combinació de rituximab amb loncastuximab com a tractament de primera línia en pacients fràgils amb LDCBG.

Tractament amb immunoquimioteràpia seguit o no de TPH al·logènic

Actualment no es disposa d'un estàndard de tractament que hagi demostrat resultats òptims en pacients que progressen després del tractament amb CAR-T o amb AcBs. Per aquest motiu, és fonamental considerar la inclusió d'aquests pacients en assaigs clínics sempre que sigui possible.

En cas de recaiguda localitzada, la RT continua tenint el seu paper rellevant i pot ser de gran utilitat, fins i tot en recaigudes posteriors a la teràpia CAR-T. Tot i això, l'experiència clínica actual en aquest context és encara limitada i es tracta d'un escenari poc freqüent.¹¹²

Els pacients poden ser tractats amb un règim d'immunoquimioteràpia alternatiu als utilitzats en línies prèvies. En aquells pacients que no són candidats a teràpies intenses, existeixen diverses opcions terapèutiques amb esquemes no emprats anteriorment, com R-GEMOX, polatuzumab-R-bendamustina o bé la combinació de tafasitamab amb lenalidomida.

En pacients que encara són candidats a trasplantament, es pot considerar l'ús d'una teràpia de rescat no emprada prèviament, seguida de trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics (TPH al·logènic). El TPH al·logènic continua sent una alternativa amb potencial curatiu en el tractament de rescat de pacients refractaris o amb recaiguda després de TPH autòleg, en base als resultats de diversos estudis retrospectius.¹¹³⁻¹¹⁴ Malgrat la seva complexitat i l'elevada morbidimortalitat associada (estimada entre el 20 % i el 50 %), aquests estudis indiquen que els pacients seleccionats poden assolir taxes de SG a 3 anys entre el 35 % i el 50 %. El seu paper en pacients amb recaiguda o refractaris després de la teràpia CAR-T encara està poc estudiat.

Recomanacions

- Els pacients que presenten recaiguda després de la 2a línia de tractament sistèmic o bé són refractaris a aquesta, tenen indicació de tractament amb teràpia CAR-T, sempre que compleixin la resta de criteris establerts pel Sistema Nacional de Salut (*Nivell d'evidència IA*).
- Els pacients que no són candidats, recauen o són refractaris a la teràpia CAR-T presenten un pronòstic advers. Per aquest motiu, es recomana, sempre que sigui possible, la seva inclusió en assaigs clínics (*Nivell d'evidència IIA*).
- Els pacients que no són candidats, recauen o són refractaris a la teràpia CAR-T poden ser candidats a les opcions terapèutiques següents:
 - Com a opció prioritària, es recomana el tractament amb l'anticòs biespecífic epcoritamab (*Nivell d'evidència IIB*).
 - També poden rebre un esquema de rescat (R-GDP, R-ESHAP, R-ICE, R-DHAP) amb el menor risc de resistència creuada respecte als tractaments previs, amb l'objectiu d'aconseguir la millor resposta possible per ser candidats a un TPH al·logènic (*Nivell d'evidència IIIB*).
 - Igualment, poden ser tractats amb altres esquemes de tractament combinat (R-GEMOX, polatuzumab-R-bendamustina, tafasitamab + lenalidomida,) que tinguin la menor resistència creuada amb els tractaments previs (*Nivell d'evidència IIB*).

Taula 7. Estudis en el tractament de pacients en tercera línia o posteriors línies de tractament

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
100	Neelapu SS, et al. ZUMA-1 2017	Fase II, obert, de braç únic, multicèntric.	Inclusos: 111 pac. Infosos: 101 (90,1 %) LNH agressiu i refractari.	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	Objectius primaris					Malaltia refractària en 1a línia o posteriors de quimioteràpia, o refractària o recaiguda < 1 any després del trasplantament. N = 77 LDCBG N = 8 LDCBGM N = 16 LFT
					TRG	83 % (IC95%: 74–90)				
					TRC	58 % (IC95%: 48–68)				
					TRP	25 % (IC95%: 17–34)				
					Objectius secundaris					
	SG, mdna.(mesos)	25,8 (IC95%: 12.8–NA)								
	SG estimada, % a 5 anys	42,6 % (IC95%: 36,2–51,9)								
101	Schuster SJ, et al.	Fase II, obert, de braç únic, multicèntric.	Inclusos: 165 pac. Infosos: 111 (67,3 %) Pacients amb seguiment ≥ 3 mesos després de la infusió: 93 LNH agressiu i refractari.	Tisagenlecleucel (tisa-cel)	Objectius primaris					Es va permetre la utilització de teràpies pont fins a la infusió del fàrmac. Malaltia refractària o en recaiguda després de ≥ 2 línies de quimioteràpia, o en recaiguda després de TPHa, o no candidats a TPHa.
					TRG	52 % (IC95%: 41–62)				
					RC	40 %				
					RP	12 %				
					Objectius secundaris					
	DR	NA (10 a NA)			(39–59)					
	SG estimada % a 12 m SG estimada % a 12 m dels pacients amb RC	49 % (39–59) 90 %								
102	Abramson JS, et al. TRANSCEND 2020	Fase I, multicèntric.	N = 216 Seguiment (mdna.): 19,9 m	Lisocabtagen maraleucel (liso-cel)	Objectius primaris					Línies de tractament prèvies, mediana (extrems): 3 (1-10) TPHa previ, n (%): 87 (38 %)
					TRG	73 % IC95% (66,8–78,0)				
					TRC	53 % IC95% (46,8–59,4)				
					Objectius secundaris					
					DR mdna. (m)	23.1				
	SLP mdna. (m) (IC95%) SG mdna. (m) (IC95%)	6,8 (3,3–12,7) 27,3 (16,2–45,6)								

Taula 7. Estudis en el tractament de pacients en tercera línia o posteriors línies de tractament

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
104	Iacoboni G., et al. 2021	Pràctica clínica habitual, multicèntric.			Objectius primaris					Als 12 mesos, els pacients en RC a la primera avaluació de la malaltia presentaven una SLP del 87 % i SG del 93 %.
					TRG	60 %				
					TRC	32 %				
					Objectius secundaris					
					DR (mdna.)	8,9 mesos				
					SLP a 12 mesos (pacients RC 1a avaluació) SG a 12 mesos (pacients RC 1a avaluació)	87 % 93 %				
106	Dickinson MJ, et al. 2022	Fase II, obert, múltiples cohorts.	155 Seguiment (mdna.): 12,6 mesos		Objectius primaris					Línies de tractament prèvies, mediana (extrems): 3 (2-7) TPHa previ, n (%): 9 (11,1 %) CAR-T previ, n (%): 51 (33 %) *Seguiment (mediana): 12,6 mesos
					TRG	52 % (43–60)				
					TRC	39 % (32–48)				
					Objectius secundaris					
					DR mdna. (mesos)	18,4 (13,7–NA)				
					SLP mdna. (mesos)	4,9 (3,4–8,1)				
					SLP % a 6 mesos	46 % (37–57)				
					SLP % a 12 mesos	37 % (28–46)				
					SG mdna. (mesos)	11,5 (7,9–15,7)				
					SG % estimada a 12 mesos	50 % (41–58)				
107	Thieblemont C., et al. 2023	Fase expansió, 3 cohorts (LNHa, LNH i LCM).	157*	Epcoritamab fins a progressió o toxicitat inacceptable.	Objectiu primari					Línies de tractament prèvies, mediana (extrems): 3 (2-11) TPHa previ, n (%): 31 (19,7) CAR-T previ, n (%): 61 (38,9) *Cohort LNH formada per pacients amb LDCBG (n = 157)
					TRG	63,1% (55–70,6) 38,9 % (21,2–46,9)				
					Objectius secundaris					
					DR; mdna. (mesos) (IC95%)	12 (9,7-NA)				
					SLP; mdna. (mesos) (IC95%) SG; mdna. (mesos) (IC95%)	4,4 (3–7,9) 18,5 (19,4] (11,7-NA en pacients LDCBG)				

Taula 7. Estudis en el tractament de pacients en tercera línia o posteriors línies de tractament

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
108	Kalakonda N, et al. 2020	Fase IIb, obert, multicèntric.	127	SELINEXOR 60 mg, dies 1 i 3 cada setmana fins a progressió.	Objectius primaris					
					TRG	28 % IC95%(20,7–37,0)				
					TRC	12 %				
					TRP	17 %				
					Objectius secundaris					
					DR mdna. (m) (IC95%)	9,3 (4,8–23,0)				
109	Caimi PF, et al. LOTIS-2 2021	Fase II, obert, multicèntric, de únic braç.	145	Loncastuximab tesirina fins a progressió o toxicitat inacceptable.	Objectius primaris					
					TRG	48,3 % (39,9–56,7)				
					TRC	24,8 % (18,0–32,7)				
					Objectiu secundari					
					Mdna. de temps fins a la resposta (interval), mesos	1,3 (1,1–8,1)				
					111	Caimi PF, et al. 2022	Es van avaluar 13 pacients amb LDCBG que van recaure després del tractament amb CAR-T, tractats amb loncastuximab en l'assaig LOTIS-2.	13	Loncastuximab tesirina	
TRG	n = 6 (46 %)									
RC	n = 2									
SG mdna. (m)	8,2									
SLP mdna. (m)	1,4									
DR mdna. (m)	8									
Objectius secundaris										
SG	8,2 mesos									
SLP	1,4 mesos									
DR	8 mesos									

DR = durada de la resposta; LDCBG = limfoma difús de cèl·lules B grans; LDCBGPM = limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic; LFT = limfoma fol·licular transformat; LNH = Limfoma no Hodgkins; LNHa = limfoma no Hodgkins agressiu; LNHi = limfoma no Hodgkins indolent; mITT: anàlisi per intenció de tractar modificada; RC = resposta completa; RG = taxa de resposta global; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; TPHa = trasplantament de progenitors hematopoètics autòleg; TRC = taxa de resposta completa; TRG = taxa de resposta global; TRP = taxa de resposta parcial.

D. Profilaxi i tractament de la infiltració del sistema nerviós central

D.1 Profilaxi de la infiltració del sistema nerviós central

La recaiguda amb afectació neuromeníngea en pacients amb LDCBG és una complicació que es produeix aproximadament en un 5 % dels casos i s'associa a un pronòstic desfavorable, amb una TRG posterior estimada entre 3 i 7 mesos. Per aquest motiu, és essencial identificar aquests pacients per determinar quan i com administrar-los profilaxi i, en cas de recaiguda, administrar el tractament més adequat.

Factors de risc de recaiguda al SNC

Diversos estudis i una metanàlisi han descrit una disminució de la incidència de recaiguda al SNC del període posterior a la introducció del rituximab, probablement a causa d'un millor control sistèmic del limfoma. A més, s'ha observat un canvi en el patró de recaiguda, amb predomini de la forma parenquimatosa enfront de la leptomeníngia, així com un augment de les recaigudes tardanes en comparació amb les precoces.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Pel que fa als factors de risc clinicobiològics clàssics, diversos estudis retrospectius del període previ a la introducció del rituximab van descriure taxes més elevades de recaiguda amb afectació neuromeníngia en pacients amb nivells elevats de LDH i/o presència de més d'una localització extranganglionar. No obstant això, en més de la meitat dels casos de recaiguda aquests factors estaven absents.¹¹⁹⁻¹²¹

En l'estudi RICOVER-60, la combinació de LDH elevada, > 1 localització extranganglionar i un PS > 1 (presentes en un 4,8 % dels pacients) es van associar a una probabilitat de recaiguda al SNC del 33,5 %, en comparació amb només un 2,8 % en la resta de pacients.¹²¹

El model pronòstic del SNC (CNS-IPI), que inclou els cinc factors estàndard de l'IPI, així com l'afectació renal o adrenal, permet estratificar els pacients en tres categories: baix risc (0-1 factors de risc), risc intermedi (2-3 factors de risc) i alt risc (4-6 factors de risc), amb taxes de recaiguda al SNC als 2 anys del 0,6 %, 3,4 % i 10,2 %, respectivament.¹²² Tot i ser un model robust, el CNS-IPI subestima el risc de recaiguda al SNC en limfomes extranganglionars específics amb evidència d'alt risc de recurrència neuromeníngea (com el testicular o el de mama), que, en presentar-se habitualment en estadis localitzats, tendeixen a classificar-se en les categories de risc baix o intermedi.

L'afectació en altres localitzacions extranganglionars, com l'úter, la medul·la òssia o l'espai epidural, també s'han considerat clàssicament d'alt risc per a recaiguda al SNC, tot i que l'evidència en aquests casos és més controvertida.¹²³

Una anàlisi retrospectiva de 1.532 pacients ha demostrat que la presència de ≥ 3 localitzacions extranganglionars determinades per PET-TC s'associa a un augment del risc de recaiguda al SNC, amb un risc acumulat als 3 anys del 15 %, en comparació amb el 2,6 % en pacients amb ≤ 2 localitzacions.¹²⁴

Pel que fa a la influència de les característiques biològiques del LDCBG en la recaiguda al SNC, diversos estudis retrospectius han descrit una taxa elevada de recaiguda neuromeníngea (entre 9-45 %) en pacients amb translocació MYC, juntament amb translocacions BCL2 i/o BCL6 (limfoma de doble hit o triple hit).¹²⁵ No obstant això, les sèries que van proporcionar aquestes dades podrien haver estat subjectes a un biaix de selecció, ja que els estudis de FISH no es realitzaven de manera

rutinària. Una anàlisi retrospectiva de 40 pacients amb limfoma de doble *hit* (DHL, per les seves sigles en anglès) o limfoma de triple *hit* (THL, per les seves sigles en anglès) en estadi localitzat va mostrar una taxa molt baixa d'esdeveniments al SNC ($n = 1$), suggerint que altres característiques clíniques podrien jugar un paper rellevant en la recaiguda al SNC.¹²⁶

Un altre estudi va descriure una incidència més alta de recaiguda amb afectació neuromeningea en pacients amb doble expressió de *MYC* ($\geq 40\%$ de positivitat) i *BCL2* ($\geq 50\%$ de positivitat) determinada per immunohistoquímica.¹²⁷ Aquest estudi també va mostrar un risc augmentat en els pacients amb limfoma de perfil de cèl·lula B activada o de tipus no centre germinal, tot i que aquesta associació no es va observar en l'anàlisi multivariant.

Recomanacions

Es recomana considerar com situacions d'alt risc de recaiguda al SNC aquelles en què cal dur a terme el cribratge d'infiltració del SNC mitjançant punció lumbar, acompanyat d'una primera administració de tractament intratecal.

Aquestes situacions inclouen:

- Presència d'alguna de les següents infiltracions extraganglionars:
 - o Testicular (Nivell d'evidència IB),
 - o Mamària (Nivell d'evidència IIB),
 - o Renal o suprarenal (Nivell d'evidència IIC)
 - o Epidural (Nivell d'evidència IIC)
- 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 al SNC

Històricament, la profilaxi de la recaiguda al SNC s'ha realitzat majoritàriament per via intratecal (IT), utilitzant metotrexat (MTX) o citarabina, o combinacions d'aquests fàrmacs amb corticoides com la dexametasona o la hidrocortisona.¹²⁸ El metotrexat intratecal a dosis de 12 mg ha estat el més àmpliament utilitzat, generalment en cada cicle de quimioteràpia, fins a un total de 4-8 dosis. No obstant això, els estudis que recolzen la utilització d'aquest tipus de profilaxi tenen diverses limitacions, com ara la metodologia retrospectiva, l'absència d'un braç control o l'administració simultània de MTX sistèmica.¹²⁹⁻¹³¹ Per contra, diversos estudis no han demostrat benefici en la prevenció de recaigudes amb afectació neuromeningea amb la profilaxi IT, exceptuant-ne el cas del limfoma primari testicular.^{129,132-134}

Una altra aproximació àmpliament utilitzada durant la darrera dècada consisteix en la utilització de quimioteràpia sistèmica per via intravenosa (IV) amb fàrmacs capaços de travessar la barrera hematoencefàlica, generalment MTX IV a dosis elevades. La dosi apropiada de MTX IV per assolir concentracions terapèutiques en el SNC no està del tot establerta, però sembla que dosis de 3 g/m² podrien aconseguir nivells terapèutics tant en el líquid cefalorraquidi com en el parènquima cerebral.

Diversos estudis posteriors a la introducció de rituximab han avaluat aquesta estratègia utilitzant dosis de MTX IV entre 3 i 3,5 g/m², amb resultats prometedors, tot i que amb variabilitat pel que fa al règim de quimioteràpia sistèmica i al nombre de cicles administrats.¹³⁵⁻¹³⁶ Els EA associats a dosis altes de MTX IV inclouen mucositis, mielodepressió, neurotoxicitat i nefrotoxicitat, per la qual cosa és fonamental garantir una hidratació adequada, una alcalinització prèvia de l'orina i l'administració de rescat amb àcid folínic després de l'administració de MTX.

Davant del possible benefici de les dosis elevades de MTX IV com a profilaxi de la recaiguda al SNC, diversos centres van començar a incorporar aquesta estratègia en la pràctica clínica habitual, ja sigui de manera intercalada durant el tractament sistèmic o al final del tractament, amb un total de 2-3 dosis. En l'estudi retrospectiu de Wilson *et al.*, que va incloure 1.384 pacients, no es van observar diferències significatives en el risc de recaiguda al SNC entre l'administració de MTX IV al final del tractament i l'administració intercalada (tant en el conjunt de pacients com en el subgrup de pacients d'alt risc). A més, l'estudi va evidenciar que el MTX IV intercalat amb el tractament sistèmic provocava demores de més de 7 dies en el tractament sistèmic fins al 19 % dels casos. Tampoc es va observar una reducció de la recaiguda al SNC en els pacients que rebien profilaxi IT de forma concomitant.¹³⁷

Diversos estudis retrospectius han analitzat recentment l'impacte de la profilaxi amb MTX IV a altes dosis, amb resultats controvertits: alguns no van demostrar cap benefici clar, mentre que d'altres només van evidenciar una demora en la recaiguda més que no pas una prevenció efectiva.^{33,138}

Pel que fa al limfoma primari testicular, l'assaig IELSG30 va analitzar 54 pacients tractats amb R-CHOP, radioteràpia contralateral, dues dosis de MTX IV a 1,5 g/m² i quatre dosis de citarabina liposomal intratecal, sense observar-se cap recaiguda al SNC després d'una mediana de seguiment de 5 anys.¹³⁹

Recomanacions

- Els pacients amb LDCBG amb alt risc de recaiguda al SNC haurien de rebre profilaxi per tal de prevenir una possible recaiguda (Nivell d'evidència IIB).
- Es proposa l'algorisme següent com a consens d'experts (Nivell d'evidència VB) (vegeu l'Annex II).
 - Pacients menors de 65 anys, amb afectació renal, suprarenal, mamària o limfoma de tipus doble/triple hit amb puntuació SNC-IPI 4-6 (en pacients d'edat avançada, cal valorar-ho en funció de l'estat general): administració de MTX 3 g/m² x 2 infusions cada 2-3 setmanes un cop finalitzat el tractament sistèmic.
 - Pacients amb afectació testicular menors de 65 anys (en pacients d'edat avançada, cal valorar-ho en funció de l'estat general): tractament intratecal durant 4-6 cicles + MTX 3 g/m² x 2 infusions cada 2-3 setmanes un cop finalitzat el tractament sistèmic.
 - Pacients d'edat avançada o amb comorbiditats, amb afectació renal, suprarenal, mamària o limfoma de tipus doble/triple hit amb puntuació SNC-IPI 4-6: tractament intratecal de 4-6 cicles.
- El tractament amb MTX IV a dosis altes s'ha de dur a terme en centres que disposin de la capacitat per monitorar els nivells de metotrexat i amb la presència d'un hematòleg de guàrdia (vegeu l'Annex III).

Taula 8. Estudis sobre la profilaxi de la infiltració del sistema nerviós central

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
129	Vitolo U., et al. 2011	Fase II, prospectiu, multicèntric, Grup IELSG-10.	53	R-CHOP 21 x 6-8 cicles + 4 dosis MTX IT + RT en el testicle contralateral en tots els pacients i en els nòduls regionals per estadis II.	Objectiu primari					Pacients amb limfoma primari testicular estadis I/II. No es van produir recaigudes testicle contralateral.
					SLP a 5 anys	74 % (IC 95%: 59-84)				
					Objectius secundaris					
					SG a 5 anys	85 % (IC 95%: 71-92)				
					TTP a 5 anys	18 % (IC 95%: 7-29)				
				Incidència de recaiguda a SNC a 5 anys	6 % (IC 95%: 0-12)					
131	Tomita N., et al. 128	Retrospectiu del 2000-2008.	65	R-CHOP/CHOP c/21 dies + MTX IV 3,5 g/m²	Objectius primaris					Pacients d'alt risc de recurrència al SNC. Mdna. de seguiment: 33 mesos. L'administració MTX IV + R-CHOP s'associa a un baix risc de recaiguda al SNC. Limitació important: estudi retrospectiu sense braç control.
					TRG	92 % (n = 60)				
					TRC	86 % (n = 56)				
					Incidència recaiguda a SNC	3 % (n = 2)				
					SLP	76 % (IC 95%: 62-86) (n = 51)				
					SG	78 % (IC 95%: 64-88) (n = 54)				
135	Abramson JS, et al. 2010	Retrospectiu, pacients diagnosticats entre 1991-2000.	68	Pacients en RC després QT reben: Grup A: Profilaxi amb MTX IT + hidro cortisona IT x 4 (n = 29) Grup B: no profilaxi amb IT (n = 39)	Objectius primaris					Mdna. de seguiment: 40 mesos. Limitació important: estudi retrospectiu sense braç control.
						Grup A	Grup B			
					Incidència recaiguda SNC	0 %	15 % (n = 6)	0,03		
					Incidència recaiguda sistèmica	82,7 % (n = 24)	56% (n = 22)	0,12		
					Taxa SG a 5 anys de la RC	80 %	58 %	0,05		
					Taxa SLP a 5 anys de la RC	85 %	51 %	0,01		

Taula 8. Estudis sobre la profilaxi de la infiltració del sistema nerviós central

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
137	Wilson MR, et al.	Retrospectiu, multicèntric entre 2007-2020.	1384	MTX altes dosis intercalat al tractament (n = 749) vs. MTX altes dosis al final del tract. (n = 635)	Objectiu primari					No diferències en el risc de recaiguda a SNC, tant en el grup total com en el subgrup d'alt risc. No reducció de recaiguda al SNC en pacients amb profilaxi IT. Demores de > 7 dies en el tractament sistèmic (R-CHOP) (n = 308, 19,6 %)
					Taxa de recaiguda al SNC a 3 anys	5,7 %	5,8 %	0,98	1,01 (0,65–1,57)	
					Objectius secundaris					
					SLP en pacients retard > 7 dies			0,004	1,52 (1,15–2,02)	
				SLP a 3 anys	70,8 % (IC 95%: 67–74,3)	76,5 % (IC95%: 72,7–79,9)				
138	Puckrin R, et al. 2021	Multicèntric, retrospectiu, vida real tractats des del 2012-1019 alt risc.	906	Pacients que reben altes dosis de MTX profilàctic intercalat o al final del tractament amb R-QT alt risc (n = 115) vs. Pacients que no en van rebre.	Objectiu primari					No es demostra millora de profilaxi amb MTX IV a altes dosis.
					Risc recaiguda SNC en pacients que van rebre MTX-HD profilàctic (n = 115)	11,2 % (IC 95%: 2,1–28,9)	12,2 % (IC95%: 2,8–28,8)	0,82		
					Objectius secundaris					
					SLP a 3 anys	56,6 %	54 %	0,16		
					SG a 3 anys	64,3 %	66,2 %	0,63		
					Risc recaiguda al SNC amb DA-R-EPOCH (n = 13)	7,7 % (IC95%: 0–69,7)	11,9 %	0,89		
					Risc recaiguda al SNC amb Immuno-QT intensiva (n = 35)	5,7% (IC95%: 0,0–48,9)	12,6 % (IC 95%: 4,4-25,4)	0,44		
					Risc de recaiguda al SNC amb TPHa de consolidació (n = 68)	6,0% (IC95%: 0,06–34,7)	13,7 % (IC 95% 4,7–27,4%)	0,15		

Taula 8. Estudis sobre la profilaxi de la infiltració del sistema nerviós central

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
139	Conconi A, et al. 2021	Estudi IELSG30 Fase II, multicèntric.	54	R-CHOP x 6 c., RT contralateral, 2 dosis de MTX IV a dosis de 1,5 g/m² i 4 dosis de citarabina liposomal intratecal.	Objectiu primari					Limfoma primari testicular. No recaigudes al SNC
					SLP a 5 anys	88 % (74-94)				
					Objectius secundaris					
					SG a 5 anys	92 % (79-97)				

IT = via intratecal; IV = via intravenosa; **mdna.** = mediana; **MTX** = metatrexat; **QT** = quimioteràpia; **RC** = resposta completa; **RT** = radioteràpia; **SG** = supervivència global; **SLP** = supervivència lliure de progressió; **SNC** = sistema nerviós central; **TPHa** = transplantament autòleg de progenitors hematopoètics; **tract.** = tractament; **TRC** = taxa de resposta completa; **TRG** = taxa de resposta global; **TTP** = temps fins a la progressió.

D.2 Tractament de l'afectació del SNC

Cal diferenciar el tractament de la infiltració del SNC segons si aquesta es produeix en el moment del diagnòstic o en el context d'una recaiguda, i també segons si l'afectació és exclusiva del SNC o si coexisteix amb afectació sistèmica.

D.2.1 Limfoma cerebral primari

El limfoma cerebral primari representa aproximadament l'1 % de tots els limfomes no Hodgkin i aproximadament un 3 % de tots els tumors cerebrals. Es considera afectació del SNC quan hi ha compromís del cervell, la medul·la espinal, el líquid cefalorraquidi o l'espai vitreoretinal. Durant les darreres dues dècades, s'ha demostrat que l'administració de MTX IV a dosis altes ($\geq 3 \text{ g/m}^2$ en 4 hores, per assolir nivells citotòxics en el líquid cefalorraquidi) millora les taxes de resposta, motiu pel qual es considera la base del tractament.

Pacients candidats a tractament intensiu

Les dades prospectives del assaig aleatori de Fase II IELSG32 amb la inclusió de 219 pacients amb limfoma cerebral primari (LCP) de ≤ 65 anys i amb un ECOG PS 0–3, o de 66–70 anys amb ECOG PS ≤ 2 , van demostrar la superioritat de l'esquema d'inducció MATRix (metotrexat, citarabina, tiotepa i rituximab) en comparació amb combinacions menys intensives. Amb una mediana de seguiment de 88 mesos, la SG als 7 anys va ser del 56 % en el braç MATRix, en comparació amb el 37 % i el 21 % en els grups tractats amb metotrexat + rituximab + citarabina i metotrexat + citarabina, respectivament. Els pacients que van rebre estratègies de consolidació després de MATRix van presentar una SG als 7 anys del 71 %.¹⁴⁰

Una anàlisi de vida real a Europa, amb 156 pacients tractats amb MATRix, va demostrar una eficàcia similar a la de l'assaig, amb una SG als 2 anys del 64 %, i una mortalitat relacionada amb el tractament global del 6 %, especialment elevada durant el primer cicle. Per aquest motiu, es recomana valorar l'ajustament de la dosi, especialment de la citarabina, en pacients amb un ECOG baix en el moment d'iniciar el tractament.¹⁴¹⁻¹⁴² També s'ha estudiat la combinació R-MPVA (rituximab, metotrexat, procarbina, vincristina i citarabina) en l'assaig PRECIS de Fase II, amb 132 pacients, que va mostrar una TRG del 70 % i una TRC del 43 %.¹⁴³⁻¹⁴⁴

La consolidació amb TPH autòleg sembla millorar encara més aquests resultats, mostrant una superioritat del condicionament basat amb tiotepa en comparació amb el condicionament amb BEAM (carmustina, etopòsid, citarabina i melfalan).¹⁴⁵⁻¹⁴⁸

La radioteràpia holocraneal també es planteja com a opció per consolidar la resposta, amb resultats de supervivència similars al TPH autòleg, però amb un augment significatiu de la neurotoxicitat, que arriba aproximadament al 24 % als 5 anys.¹⁴³⁻¹⁴⁴

Atès que l'esquema MATRix és altament mielotòxic, en pacients en els quals es disposi d'una ressonància magnètica (RM) amb bona resposta després del primer cicle, es pot considerar la mobilització de progenitors hematopoètics després del primer o segon cicle de tractament.

En els pacients de més de 65-70 anys, però amb PS < 2 , que es considerin candidats a TPH autòleg, es podria valorar: una reducció del 25 % en la dosi d'inducció de MATRix o l'administració d'un altre esquema amb dosis altes de MTX, com ara la combinació R-BAM (rituximab + carmustina + citarabina + metotrexat) (segons el protocol GELTAMO 2015).

Pacients no candidats a tractament intensiu

Una metanàlisi amb 783 pacients (mitjana d'edat de 68 anys) va demostrar millors resultats en pacients tractats amb MTX, tot i que no es va observar una millora en la supervivència entre els pacients que van rebre quimioteràpia i aquells que van ser tractats amb agents alquilants.¹⁴⁹

D'altra banda, la reducció de la dosi de MTX s'ha associat a pitjors taxes de resposta.¹⁵⁰ Diversos consensos d'experts recomanen que, en cas de presentar un filtrat glomerular > 40-50 mL/min., s'intentin realitzar estratègies basades en MTX IV.^{142,151}

L'únic estudi aleatoritzat de Fase II que avalua esquemes en aquest context és el que compara el règim de quimioteràpia semiintensiu R-MPVA (n = 47) amb MTX + temozolamida (n = 48). Els resultats van mostrar una superioritat de R-MPVA, amb una SG als dos anys de 58 % versus 39 %, respectivament, i amb un perfil de toxicitat comparable.¹⁵²

L'estudi prospectiu PRIMAIN de Fase II realitzat en pacients majors de 65 anys, va avaluar el tractament amb R-MP (rituximab, metotrexat i procarbina) durant 3 cicles amb manteniment amb procarbina, obtenint una TRC del 31,6 %, una SG als dos anys del 47,7 % i una SLP als dos anys del 34,9 %.¹⁵³

En pacients no candidats a rebre MTX IV a altes dosis, es poden considerar alternatives com: la radioteràpia holocraneal, un agent alquilant en monoteràpia (temozolamida o procarbina) o la seva combinació amb rituximab (rituximab + temozolamida), així com cures pal·liatives.¹⁴²

Pacients amb recaiguda

La mediana de la SG des del moment de la recaiguda és de 6,8 mesos, la qual cosa representa una necessitat terapèutica encara no coberta, segons les dades de sèries retrospectives. Fins ara, els tractaments emprats en el context de la recaiguda inclouen: quimioteràpia de rescat basada en ifosfamida; radioteràpia holocraneal, amb taxes de SG d'uns 8 mesos; o cures pal·liatives.¹⁵⁴

El retractorament amb MTX IV a altes dosis es pot considerar en casos de recaiguda tardana (després de més de 3 anys des de la resposta inicial).¹⁴² Tanmateix, en aquest escenari s'estan explorant nous agents, com ara immunomoduladors i inhibidors de la tirosina-cinasa de Bruton (BTK), donada la seva bona biodisponibilitat a nivell del SNC.

Un estudi de Fase II va analitzar l'eficàcia d'ibrutinib en monoteràpia en 44 pacients amb limfoma amb afectació del SNC, i va mostrar una TRG de 69 % en el limfoma cerebral secundari (LCS) i del 81 % en el LCP r/r, amb una SLP de 4 mesos.¹⁵⁵

Així mateix, s'han publicat recentment diversos estudis sobre l'eficàcia de la teràpia CAR-T en pacients amb LCP, que han mostrat TRC del 56 % i un mantenint de la RC als 6 mesos del 37 %, sense observar-se un augment significatiu de la neurotoxicitat.^{123,156-157}

Recomanacions

Les recomanacions per al tractament del LCP són les següents:

- El tractament d'elecció del LCP és l'esquema MATRix. La mobilització de progenitors hematopoètics es pot realitzar després del primer o segon cicle (Nivell d'evidència IIA).
- En pacients majors de 65 anys, candidats a TPH autòleg, i en funció del seu estat general, es pot considerar el règim R-BAM com a alternativa d'inducció a MATRix (Nivell d'evidència VB)
- En pacients no candidats a dosis altes de MTX IV per edat o comorbiditats, s'ha de considerar la radioteràpia holocraneal (Nivell d'evidència IIB) o bé l'ús d'agents alquilants (Nivell d'evidència IIB).

Les recomanacions per al tractament del LCP en recaiguda són les següents:

- En els casos de recaiguda precoç, no existeix evidència de qualitat suficient que permeti establir esquemes terapèutics amb benefici clínic demostrable. Per aquest motiu, sempre que sigui possible s'ha de considerar la inclusió del pacient en assaigs clínics disponibles. En cas contrari, es pot valorar una quimioteràpia de rescat basada en ifosfamida i/o radioteràpia holocraneal. L'ús d'altres teràpies s'ha de valorar de manera individualitzada.
- En els casos de recaiguda tardana (> 3 anys) es poden tornar a considerar estratègies basades en MTX IV a dosis altes (Nivell evidència IIIB).
- El tractament amb MTX IV a dosis altes s'ha de dur a terme en centres amb capacitat per monitorar nivells de metotrexat i amb la disponibilitat d'un hematòleg de guàrdia (vegeu l'Annex III).

D.2.2 Limfoma cerebral secundari

Es poden distingir tres formes de presentació del limfoma cerebral secundari: (1) Presentació inicial amb afectació tant sistèmica com del SNC; (2) Recaiguda sincrònica amb afectació simultània sistèmica i del SNC; (3) Recaiguda aïllada al SNC.

Presentació inicial amb afectació tant sistèmica com del SNC

L'assaig MARIETTA és l'estudi prospectiu més gran realitzat en pacients amb LCS, i va incloure pacients menors de 70 anys amb totes tres modalitats de presentació: inicial (n = 32), recaiguda sincrònica (n = 28) i recaiguda aïllada al SNC (n = 15). Els pacients van rebre tres cicles de MATRix i R-ICE (rituximab, etopòsid, ifosfamida i carboplatí), teràpia intratecal i TPH autòleg amb carmustina + tiotepa. Els pacients amb presentació inicial van aconseguir els millors resultats amb una TRC del 55 % i una SLP als 2 anys del 71 %.¹⁵⁸

En pacients amb un estat general més deteriorat, es pot aconseguir respostes amb R-CHOP + MTX, considerant la possibilitat de consolidació amb TPH autòleg. L'esquema R-CHOP + MTX s'ha explorat en sèries retrospectives amb resultats similars als dels règims intensius com HyperCVAD o CODOX-M/IVAC, mostrant una SG als 2 anys del 55 % enfront del 53 %, respectivament.

Un petit estudi multicèntric de 41 pacients tractats principalment amb R-CHOP + MTX va mostrar resultats similars amb una SG als 3 anys del 56 %.^{123,142,158}

Recaiguda sincrònica amb afectació simultània sistèmica i del SNC

Els pacients amb aquest tipus de recaiguda són els pacients que presenten pitjor pronòstic, amb una SLP als 2 anys del 14 %, segons les dades dels 28 pacients inclosos en l'assaig MARIETTA. La majoria d'aquestes recaigudes són precoces i, per tant, quimioresistents al tractament d'inducció.

Recentment, s'ha publicat l'assaig TEDDI-R de Fase II, amb 52 pacients, en què s'analitzava l'impacte de l'ibrutinib combinat amb un esquema de poliquimioteràpia (temozolomida + etopòsid + doxorubicina liposomal + dexametasona + rituximab). En aquest estudi es van incloure 42 pacients en el braç de l'ibrutinib, dels quals 24 (57 %) van respondre a l'ibrutinib i 17 (43 %) van ser resistents a l'ibrutinib.¹⁵⁹ Després del tractament amb TEDDI-R, els pacients que van respondre van presentar una TRG del 92 %, amb una TRC del 77 %, mentre que els pacients que no van rebre ibrutinib van mostrar una TRG del 45 %, amb una TRC del 28 %. Amb un seguiment de 23 mesos, la SLP i la SG a l'any va ser del 36,7 % i del 60,8 %, respectivament.

Comença a haver-hi una evidència creixent sobre l'ús de la teràpia CAR-T. Recentment, s'ha publicat una metanàlisi amb 98 pacients amb LCS, en què es va assolir una RC del 47 % dels pacients.¹⁵⁶

Recaiguda aïllada al SNC

En aquests pacients, el maneig es realitzarà de la mateixa manera que en els pacients amb LCP (vegeu secció D.2.1)

El règim MARIETTA continua sent el tractament amb el suport més sòlid, basat en dades d'un assaig prospectiu. No obstant això, l'esquema d'inducció amb MATRix en monoteràpia seguit de TPH autòleg amb condicionament amb carmustina + tiotepa pot ser una estratègia raonable, ja que la malaltia es troba limitada exclusivament al compartiment del SNC. En l'assaig MARIETTA aquest enfocament va mostrar una TRG del 67 % després de 2 cicles de MATRix.^{142,158}

Recomanacions

- Presentació inicial amb afectació tant sistèmica com del SNC:
 - L'esquema d'elecció és MARIETTA (MATRix-R-ICE) seguit de TPH autòleg.
 - Pacients amb estat general més desfavorable poden aconseguir respostes amb R-CHOP i MTX, amb la consideració de la consolidació amb TPH autòleg.
- Recaiguda sincrònica amb afectació simultània sistèmica i del SNC:
 - L'esquema d'elecció és MARIETTA (MATRix-R-ICE)
- Recaiguda aïllada al SNC:
 - El maneig cal realitzar-lo de la mateixa manera que en els pacients amb LCP.

Taula 9. Estudis que analitzen el tractament de l'afectació del sistema nerviós central

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
140	Ferrerí AJM et al. 2009	Fase II, obert, prospectiu, aleatoritzat, multicèntric (24 centres). LNH localitzat: SNC, nervis cranials o ulls. Edat: 18-75 anys ECOG 0-3	79	Braç Exptal: MTX 3,5 g/m² IV, dia 1 Ara-C 2 g/m²/12 h IV, dies 2-3 4 cicles de cada 21 dies (n = 39) Braç Ctrl: MTX 3,5g/m² IV, dia 1 4 cicles de cada 21 dies (n = 40) Ambdós esquemes seguits d'ICT.	Objectiu primari					En pacients entre 18 i 75 anys amb limfoma en SNC, l'addició d'Ara-C a dosis altes amb MTX a dosis altes permet millorar resultats amb toxicitat acceptable versus altes dosis de MTX en monoteràpia.
					RC post-QT	46 % (18)	18 % (7)	0,006		
					Objectius secundaris					
					RP post-QT	9	9			
					TRG post-QT	69 %	40 %	0,009		

Taula 9. Estudis que analitzen el tractament de l'afectació del sistema nerviós central

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup control (n)	p	HR (IC95%)	
143	Houillier C, et al. 2022	Estudi PRECIS, Fase II, prospectiu, aleatoritzat, multicèntric. Resultats a llarg termini Immuno-QT x 2 cicles seguida d'ICT o QT intensiva i TPHA com 1L a LCP Debut LCP Edat: 18-60 anys Mdna. de seguiment: 8 anys.	140	Immuno-QT: R-MBVP x 2 cicles + Rituximab 375 mg/m² IV, dia 1 MTX 3 g/m² IV, dies 1 i 15 VP-16 100 mg/m² IV, dia 2 BCNU 100 mg/m² IV, dia 3 PDN 60 mg/Kg/dia OR, dies 1-5 + R-Ara-C x 2 cicles Rituximab 375 mg/m² IV, dia 1 Ara-C 3 g/m² IV, dies 1-2 Braç Exptal: ICT (n = 53) 40 Gy (2 Gy/fracció) Braç Ctrl.: TPHA (n = 44) QT condicionament mieloablative: TT 250 mg/m² IV, dies -9 a -7 Bu 8 mg/Kg IV, dies -6 a -4 Cy 60 mg/Kg IV, dies -3 a -2	Objectiu primari					1/3 part dels pacients amb recaiguda post-ICT varen continuar vius després del tractament salvatge.
					SLP a 2 anys	63 %	87 %			
					SLE a 8 anys	39 %	67 %	0,03	(0,13; p < 0,001)	
					SG a 8 anys	69 %	65 %	> 0,5		
					Objectius secundaris					Aquest estudi mostra que ICT de 40 Gy s'ha d'evitar com a 1L per la seva neurotoxicitat i eficàcia subòptima en la reducció de recaigudes, mentre TPHA pot ser altament eficaç en la prevenció de recaigudes.
					Resultats funcions cognitives	Empitjorades	Millorades o conservades			
					Equilibri	10 %	52 %	≤ 0,001		
					Neurocognició	13 %	64 %	< 0,001		
MRT	4	5								

Taula 9. Estudis que analitzen el tractament de l'afectació del sistema nerviós central

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
145	Korfel A, et al. 2013	Fase II, prospectiu, multicèntric. Potencial curatiu QT d'inducció en pacients amb LCP, immunocompetents ≤ 65 anys	30 (24 després de TPHA)	QT inducció: 3 cicles diferents MTX/IF/DEP MTX 4 g/m² IV, dia 1 Ifosfamida 2 g/m² IV, dies 3-5 Ara-C Lip 50 mg IT, dia 6. Ara-C/TT/DEP Ara-C 3 g/m² IV, dies 1-2 TT 40 mg/m² IV, dia 2 Ara-C Lip 50 mg IT, dia 3 Ara-C Lip altes dosis, dia 4 Ifosfamida 2 g/m² IT, dia 5 TPHa	Objectius primaris					Protocol factible i molt actiu, amb respostes duradores en un gran percentatge de pacients.
					RC	63 % (13)				
					RP	8 % (2)				
					Progressió	29 % (7)				
					Objectius secundaris					
					Mielotoxicitat	EA més freqüent				
					Infeccions CTC grau 3-4	12 % MTX/IFO/DEP 21 % Ara c/TT/DEP				
					Fracàs global del tractament a 2 anys	46 % TPHA 49 % ± 19				
Fracàs del tractament a 2 anys post-TPHa	58 % ± 22									
146	Ferrerí AKM, et al. 2015	Fase II, prospectiu, multicèntric, limfoma en recaiguda agressiu i SNC secundari amb altes dosis d'antimetabòlits emprats en LCP + Rituximab + altes dosis immuno-QT seqüencial (R-HDS) Pacients HIV-Linfoma B agressiu i SNC secundari Edat: 18-70 anys ECOG ≤ 3	38 Debut amb SNC (n = 16)	MTX dosis altes i Ara-C, seguit de R-HDS (Cy, Ara-C, VP-16) TPHa 8 dosis de rituximab 4 dosis Ara-C Lip IT	Objectius primaris					La combinació d'altres dosis d'antimetabòlits, R-HDS i TPHA és factible i eficaç en pacients entre 18 i 70 anys amb limfoma secundari SNC.
					SLE a 2 anys	50 % ± 8				
					RC	63 % (24)				
					Pacients amb TPHA	20				
					Pacients sense recaiguda (a 4 anys)	17				
					Pacients vius a 5 anys	16				
					SG a 5 anys	41 % ± 8				
					SG a 5 anys (TPHa)	68 % ± 11				
					Objectius secundaris					
					Neutropènia febril G4	3 % dels cicles				
					Toxicitat no hematològica G4	2 % dels cicles				
					Morts per toxicitat	4				

Taula 9. Estudis que analitzen el tractament de l'afectació del sistema nerviós central

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
148	Rubenstein JL, et al. 2013	Estudi CALGB 50202, multicèntric, prospectiu. QT consolidació altes dosis sense ICT en pacients amb LCP. Edat: 12-76 anys ECOG 0-2 Oct. 2004-Nov. 2009	44 Debut LCP	QT inducció (MT-R: MTX-temozolomida-rituximab) MTX 8 g/m² IV, 4 hores, dies 1 i 15 x 7 dosis Rituximab 375 mg/m² IV, dia 3, setmanal x 6 dosis Temozolomida 150 mg/m²/dia, OR, dies 7-11 x 5 primers mesos. Si RC post-QT inducció, + QT consolidació, altes dosis. VP-16 5 mg/Kg IV continua cada 12 h x 8 dosis Ara-C 2 g/m² IV, 2 hores, cada 12 hores x 8 dosis. Mdna. seguiment: 4,9 anys	Objectius primaris					
					TRC post-QT inducció	66 % (29)				
					Taxa de SLP a 2 anys	0,57				
					Temps fins a progressió a 2 anys	0,59				
					Temps fins a progressió a 2 anys si QT consolidació completada	0,77				
					Mdna. temps fins a progressió	4 anys				
					Correlació entre factors pronòstics clínics, moleculars i resultats.	Retard tractament = variable pronòstic clínic més important. Elevada expressió BCL6 = menor supervivència.				
					Objectius secundaris					
					Neutropènia grau 4	55 %				
					Trombocitopènia grau 4	50 %				

HD + TPH: altes dosis de quimioteràpia seguit de TPH; ICT = irradiació cerebral total; IV = via intravenosa; mdna. = mediana; MRT: mortalitat relacionada amb el tractament; MTX = metotrexat; OR = via oral; QT = quimioteràpia; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; SLE = supervivència lliure d'esdeveniments; SLM: supervivència lliure de malaltia; SLP = supervivència lliure de progressió; SNC = sistema nerviós central; TPHa = tractament autòleg de progenitors hematopoètics; TRC: taxa de resposta completa; TRG: taxa de resposta global.

E. Subtipus específics d'interès

E.1 Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic

El limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic (LDCBGPM) és una entitat amb característiques clíniques, patològiques i genètiques diferenciades, de manera que en la classificació de l'OMS (2008) es reconeix com un subtipus específic de LDCBG. Representa aproximadament el 2-4 % de tots els LNH i un 6-10 % dels LDCBG. Afecta predominantment adults joves, especialment dones, al voltant de la tercera o quarta dècada de la vida, i es manifesta habitualment com una massa mediastínica voluminosa, sovint associada a un vessament pleural o pericàrdic i síndrome de la vena cava superior.

Amb menys freqüència el LDCBGPM pot afectar altres zones ganglionars fora del mediastí, així com localitzacions extraganglionars com el pulmó, el ronyó, el tracte gastrointestinal o el cervell. L'origen cel·lular del LDCBGPM està relacionat amb la cèl·lula B tímica, en una fase tardana de maduració i diferenciació en el centre germinal i postcentre germinal.¹⁶⁰⁻¹⁶²

Estudis de perfils d'expressió gènica han demostrat un patró característic, diferenciat de la resta de LDCBG.¹⁶³⁻¹⁶⁴ Molts d'aquests gens estan relacionats amb les vies de senyalització NF- κ B i JAK-STAT, i l'activació constitutiva d'aquestes vies sembla ser un dels mecanismes fonamentals en la linfomagènesi del LDCBGPM.

Entre les troballes moleculars més destacables del LDCBGPM hi ha mutacions de BCL6, en una regió diferent de la del LDCBG i del limfoma fol·licular, mutacions en el gen de les cadenes pesants de les immunoglobulines, i l'amplificació del protooncogen REL i del gen de la tirosina-cinasa JAK-2.

Així mateix, s'ha demostrat que el LDCBGPM comparteix determinades característiques genètiques i moleculars amb el limfoma de Hodgkin clàssic, a més de característiques clíniques i biològiques, especialment amb la variant del limfoma de Hodgkin amb esclerosi nodular.¹⁶⁰⁻¹⁶²

L'IPI és l'índex habitualment emprat per a l'avaluació del pronòstic del LDCBGPM, tot i que la seva utilitat es pot veure limitada per l'absència, en molts dels casos, de dos factors: l'edat i l'estadi.¹⁶²

Un estudi multicèntric japonès va demostrar, no obstant això, la utilitat de l'IPI com a factor predictiu de supervivència en una sèrie de 345 pacients amb LDCBGPM (187 dels quals van ser tractats amb R-CHOP), així com també de la presència de vessament pleural o pericàrdic.¹⁶⁵ En aquest estudi, els pacients que no presentaven cap d'aquests factors de risc tenien una probabilitat de SLP i de SG als 4 anys del 89 % i el 97 %, respectivament, en comparació amb el 44 % i el 72 % en presència dels dos factors ($p < 0,001$).

Hi ha pocs estudis prospectius sobre el LDCBGPM, per la qual cosa dificulta l'establiment d'un tractament estàndard. Entre els escassos estudis prospectius, destaca un estudi del grup MInT, que va analitzar l'addició de rituximab a pautes similars a CHOP en 824 pacients amb LDCBG i factors de bon pronòstic.¹⁶⁶ En el subgrup de pacients amb LDCBGPM (un 11 % [$n = 87$]), l'addició de rituximab a la pauta CHOP o CHOEP va augmentar de manera significativa la TRC (84 % vs. 50 %; $p = 0,03$), va disminuir la taxa de progressió (2,5 % vs. 24 %; $p = 0,006$) i va incrementar les probabilitats de SLP a tres anys (78 % vs. 52 %; $p = 0,01$), tot i que no es van observar diferències significatives en la SG (88,5 % vs. 78,2 %; $p = 0,15$), possiblement a causa de l'escàs nombre de casos de LDCBGPM. En la sèrie global, es van observar diferències significatives en la 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 la RG, la SLE i la SG.

Diversos estudis retrospectius han comparat la pauta R-CHOP amb CHOP, amb resultats favorables per a la primera pauta, mostrant una SLP a 5 anys del 68–77 % i una SG del 79–90 %.^{165,167–170}

Malgrat aquests resultats relativament bons, un percentatge significatiu de pacients recauen després de la immunoquimioteràpia convencional de primera línia basada en R-CHOP, especialment en els casos amb factors pronòstics desfavorables.^{165,167} Les probabilitats de SLP i de fracàs als 4 i 5 anys són del 44 % i del 63 %, respectivament, mentre que la SG se situa entre el 72 % i el 75 %, fins i tot en pacients primàriament refractaris.¹⁶⁸

Aquests resultats han motivat l'ús de pautes de quimioteràpia més intensos com a tractament de primera línia, especialment en pacients amb factors pronòstics adversos.

En el període previ a la introducció de rituximab, un estudi internacional multicèntric retrospectiu de gran abast, que va incloure 426 pacients, va demostrar la superioritat dels règims intensius de tercera generació (com ara MACOP-B i VACOP-B) en comparació amb el CHOP i altres pautes similars, en concordança amb les dades aportades per altres estudis.^{171–174}

Amb les pautes més intensives (MACOP-B i VACOP-B), alguns estudis retrospectius han fracassat en l'intent de demostrar un benefici de l'addició de rituximab en termes de RC i supervivència lliure de recaiguda (SLR).^{175–176} No obstant això, un estudi prospectiu de Fase II del *National Cancer Institute* (NCI) va administrar la pauta infusional DA-EPOCH en combinació amb rituximab a 51 pacients (65 % amb massa voluminosa ≥ 10 cm, LDH sèrica elevada en el 78 % i estadi IV en el 29 %). Es va assolir una RC en 48 dels 51 pacients, amb una SLE del 93 % i una SG del 97 %, després d'una mediana de seguiment de cinc anys.¹⁶¹ Només dos pacients van requerir radioteràpia, i en el moment de la publicació dels resultats, tots els pacients es van mantenir lliures de recaiguda.

Els resultats d'aquesta sèrie van ser verificats amb els d'una altra sèrie retrospectiva de la Universitat de Stanford, amb 16 pacients tractats amb la mateixa pauta d'immunoquimioteràpia. Després d'una mediana de seguiment de 37 mesos, la SLE va ser del 100 %, i cap pacient no va requerir radioteràpia.

Aquests resultats van ser superiors, igualment, als d'una altra sèrie de 18 pacients tractats amb DA-EPOCH sense rituximab del mateix grup, en els quals, amb una mediana de seguiment de 16 anys, es van observar una SLE i una SG significativament inferiors (67 % [$p = 0,007$] i el 78 % [$p = 0,01$], respectivament).¹⁶¹

D'altra banda, altres pautes intensives inspirades en protocols pediàtrics que inclouen metotrexat a dosis elevades han demostrat bons resultats tant abans de la incorporació de rituximab (RG > 90 %, SLP 85 % i SG del 82 %) com després de l'addició de rituximab (SLP i SG a 5 anys del 93,3 % i el 100 %, respectivament), resultats superiors als obtinguts amb R-CHOP.^{177–179} Tot i així, no hi ha estudis que hagin comparat de manera prospectiva aquestes pautes d'immunoquimioteràpia més intensiva amb R-CHOP, i cal tenir en compte la seva toxicitat més elevada en comparació amb aquesta darrera.

La utilització de la radioteràpia és controvertida a causa dels efectes secundaris a llarg termini. En l'època prèvia a la incorporació de rituximab, la radioteràpia semblava augmentar la TRC, però no millorava la SG.¹⁷¹ Després de la incorporació de rituximab a la quimioteràpia convencional, la controvèrsia persisteix. A la sèrie de la *British Columbia*, que incloïa pacients tractats amb R-CHOP, així com amb CHOP i pautes intensives com MACOP-B i VACOP-B, no es van observar diferències en la SLP ni la SG en funció de l'ús de la radioteràpia. Resultats similars es van obtenir en un altre gran

estudi retrospectiu poblacional de 258 pacients tractats amb immunoquimioteràpia.^{163,180}

Tanmateix, un altre estudi retrospectiu recent, similar a l'anterior, que va incloure 250 pacients en estadis I-II tractats amb immunoquimioteràpia estàndard, dels quals un 55 % van rebre radioteràpia, va notificar una millora en la SG en els pacients tractats amb radioteràpia (SG a 5 anys del 79 % vs. 90 %), una troballa que es va mantenir en l'anàlisi multivariant.¹⁸¹

D'altra banda, l'ús de l'immunoquimioteràpia amb pautes de quimioteràpia intensiva ha ofert bons resultats sense necessitat de radioteràpia, com es va demostrar en l'estudi del NCI abans esmentat, en el qual només dos (4 %) dels 51 pacients van rebre radioteràpia. Així mateix, un estudi del grup MSKCC en què els pacients van ser tractats amb una pauta seqüencial de dosis denses de R-CHOP i R-ICE, sense radioteràpia, va demostrar una SLP i una SG a 3 anys del 78 % i el 88 %, respectivament.^{161,179}

Possiblement, les estratègies basades en la utilització de la PET-TC puguin tenir utilitat per guiar l'administració de radioteràpia una vegada finalitzada la immunoquimioteràpia, tant en pacients tractats amb immunoquimioteràpia estàndard R-CHOP com en aquells que han rebut teràpies més intensives basades en esquemes de tercera generació. Aquestes estratègies podrien permetre prescindir de la necessitat de radioteràpia en aquells pacients que hagin assolit una RC metabòlica.^{165,170,176}

En aquest sentit, un estudi retrospectiu italià amb 74 pacients amb LDCBGPM tractats amb rituximab en combinació amb MACOP-B no va demostrar diferències en la SLM entre els pacients que, en finalitzar la quimioteràpia, presentaven una PET-TC positiva i rebien radioteràpia, i aquells amb una PET-TC negativa i que només estaven sotmesos a observació (SLM a 10 anys del 90,7 % i del 90 %; $p = 0,85$).¹⁷⁶

El valor pronòstic de la PET-TC en pacients tractats amb rituximab i quimioteràpia amb antraciclina ha estat demostrat recentment a l'estudi IELSG-26 de l'*International Extranodal Lymphoma Study Group*, en el qual l'obtenció d'una RC metabòlica o la captació residual (< 3 , segons l'escala de 5 punts de Deauville) es van associar a una probabilitat menor de fracàs, en comparació amb la resta de pacients, amb una SLP a 5 anys del 99 % enfront del 68 % ($p < 0,001$) i una SG del 100 % enfront del 83 % ($p < 0,001$).¹⁸²

En una publicació posterior es va establir igualment el valor pronòstic de la glicòlisi total de la lesió (TLG, per les seves sigles en anglès) en la PET-TC basal sobre la SG i la SLP.¹⁸³

L'any 2024 es van publicar els resultats de l'estudi IELSG-37, l'assaig aleatoritzat més gran sobre radioteràpia en el LDCBGPM. L'estudi va concloure que els pacients que assoleixen una resposta metabòlica completa presenten resultats favorables i similars, independentment de si reben radioteràpia o bé són sotmesos a observació, sense que això tingui un impacte en la SG.¹⁸⁴

En aquest sentit, diverses publicacions han demostrat el valor de la biòpsia líquida com a mètode no invasiu que podria ser utilitzat en aquests pacients, ja que permet avaluar de manera dinàmica l'ADN tumoral circulant (ADNtc) durant el tractament i podria contribuir, per tant, a definir la resposta en finalitzar el tractament i, en conseqüència, determinar la necessitat, o no, d'intensificar el tractament.¹⁸⁵

La refractarietat i la recaiguda s'associen, generalment, a un pronòstic desfavorable, tot i que la seva incidència ha disminuït en l'època de la immunoquimioteràpia basada en rituximab. Les recaigudes acostumen a presentar-se de forma precoç i afecten amb freqüència a zones extraganglionars.¹⁶² El tractament es basa habitualment en immunoquimioteràpia de rescat, similar a l'emprada en el

LDCBG, seguida de consolidació amb TPH autòleg, tot i que amb resultats inferiors als observats en el LDCBG.¹⁸⁶ L'ús del TPH autòleg com a tractament de consolidació en primera línia ha estat descrit per alguns grups, però no sembla aportar beneficis quan s'utilitzen esquemes intensius en primera línia.^{162,171,187}

L'estat de la malaltia abans del TPH autòleg sembla ser un dels principals factors pronòstics amb pitjors resultats en pacients primàriament refractaris i millors resultats en aquells que han assolit una RC abans del TPH autòleg.¹⁸⁷

Entre les noves teràpies que podrien tenir un paper important en els pacients amb malaltia refractària o en recaiguda, destaquen els inhibidors de punts de control (*checkpoint*), donada la freqüent sobreexpressió de PD-1 en aquests tipus de limfoma. En aquest sentit, el pembrolizumab en monoteràpia es va associar a taxes de resposta del 45–48 % (13 %–33 % de RC) en 2 estudis de Fase I i de Fase II amb un total de 74 pacients tractats. La mediana de duració de resposta no es va assolir i no es van registrar recaigudes entre els pacients que van assolir una RC.¹⁸⁸

El nivolumab, un altre anticòs monoclonal anti-PD-1, ha demostrat, en combinació amb l'anti-CD30 brentuximab vedotina, una TRG del 73 % i una TRC del 37 % en una sèrie de 30 pacients amb LDCBGPM r/r, sense que s'hagués assolit la mediana de duració de la resposta, ni la de la SLP ni la de la SG.¹⁸⁹

La teràpia cel·lular amb axicabtagen ciloleucel, un tipus de limfòcits CAR-T anti-CD19, està actualment aprovada en pacients amb LDCBGPM r/r després de dues línies de tractament, segons un estudi de Fase II que va incloure 101 pacients amb limfoma B agressiu, dels quals 8 presentaven LDCBGPM.⁹⁹ La TRG va ser del 82 % i la TRC del 54 % en la població global, sense diferències entre els subgrups histològics inclosos, amb una mediana de SLP de 5,8 mesos i una SG no assolida en el moment de la publicació dels resultats, després d'una mediana de seguiment de 15,4 mesos.

Aquests resultats han estat confirmats en estudis de pràctica clínica i són similars als observats amb lisocabtagen maraleucel, un altre constructe de limfòcits CAR-T anti-CD19, en un gran estudi de Fase I amb 269 pacients (majoritàriament amb limfoma B agressiu r/r), 15 dels quals presentaven LDCBGPM.^{102,190} Aquest estudi va mostrar una TRG i una TRC del 73 % i 53 %, respectivament, en la població global, amb una mediana de SLP de 6,8 mesos i de SG de 21,1 mesos.

Tal com s'observa en el LDCBG, el TPH al·logènic pot representar una opció de rescat per a pacients amb recaiguda després del TPH autòleg, aconseguint respostes prolongades en més d'una tercera part dels casos, malgrat presentar una morbiditat considerable.¹⁹¹

Recomanacions

- El tractament dels pacients amb LDCBGPM s'ha de basar en immunoquimioteràpia amb rituximab (Nivell d'evidència IA).
- L'esquema d'elecció és DA-R-EPOCH x 6 cicles, malgrat que no hi ha estudis aleatoritzats que hagin demostrat major eficàcia que els convencionals com R-CHOP (Nivell d'evidència IIB).
- En pacients tractats amb DA-R-EPOCH que hagin assolit una resposta metabòlica completa, no és necessària l'administració de radioteràpia complementària.
- En pacients tractats amb DA-R-EPOCH que no assoleixen una resposta metabòlica completa al final del tractament, el paper de la radioteràpia complementària continua sent incert. Es recomana una valoració multidisciplinària individualitzada en comitè, tenint en compte la taxa elevada de falsos positius associada a la PET-TC de final de tractament i la seva capacitat predictiva limitada en aquest context. En el cas que es realitzi una nova biòpsia i aquesta confirmi malaltia persistent, cal administrar radioteràpia consolidativa (Nivell d'evidència IIB).

Taula 10. Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
161	Dunleavy 2013	Fase II, `prospectiu, grup únic.	51	DA-R-EPOCH vs. Retrospectiu històric.	Objectiu primari					Taxa elevada de respostesque avalen obviar la radioteràpia.
					SLE Seguiment 63 m. (DA-R-EPOCH) vs. seguiment 37 mesos (control històric)	93 % (IC95%: 81-98)	100 % (IC95%: 79-100)			
					Objectiu secundari					
					SG Seguiment 63 mesos (DA-R-EPOCH) vs. seguiment 37 mesos (control històric)	97 % (IC95%: 81-99)	100 % (IC95%: 79-100)			
165	Aoki T, et al. 2013	Retrospectiu, cooperatiu, multicèntric.	345	Diferents esquemes de tractament segons protocol institucional o criteri mèdic.	Objectius primaris					
					SG 4 anys	87 %				
					SLP 4 anys	70 %				
					Objectius secundaris					
					SG a 4 anys (rituximab)	91 % (267)	77 %	< 0,001		
166	Rieger M, et al. 2011	Prospectiu, aleatoritzat.	87	Rituximab associat a esquemes tipus CHOP-like en LDCBGMP (anàlisi de subgrups de l'estudi MinT que compara l'addició de rituximab en pacients amb LDCBGMP vs. LDCBG).	Objectiu primari					En l'estudi MinT els pacients (n = 824) van ser aleatoritzats a rebre 6 cicles d'esquemes. CHOP-like + rituximab. Es van incloure un 11 % de pacients amb LDCBGMP (un 51 % dels quals havien rebut rituximab). En l'anàlisi multivariant, la IQT basada en rituximab i l'absència de massa voluminosa eren factors que van influir en la RG, la SLE i la SG.
					SLE a 3 anys	78 %	52 %	0,012	0,3 (0,1-0,8); p = 0,009	
					Objectius secundaris					
					RC o RC no confirmada	84 %	50 %	0,03		
					Progressió de la malaltia	2,5 %	24 %	0,0006		
	SG estimada a 3 anys	88,5 %	78,2 %	0,15	0,5 (0,1-1,6); p = 0,219					

Taula 10. Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
167	Vassilakopoulos TP, et al. 2012	Prospectiu, grup únic.	76	R-CHOP ± RT en LDCBGPM vs. Control històric (n = 45) (CHOP ± RT)	Objectiu primari					Entre els 68 pacients que van respondre a R-CHOP, 52 van rebre RT.
					Taxa d'absència de progressió a 5 anys (control històric)	81 %	48 %	< 0,0001		
					Objectiu secundaris					
					Taxa fallida precoç tract. (control històric)	9 %	30 %	0,004		
					SLE a 5 anys (control històric)	80 %	47 %	< 0,0001		
					SG a 5 anys (control històric)	89 %	69 %	0,003		
					Supervivència específica de limfoma a 5 anys (control històric)	91 %	69 %	0,001		
168	Soumerai JD, et al. 2014	Retrospectiu.	63	R-CHOP ± RT	Objectiu primari					Taxa elevada de malaltia refractària primària en R-CHOP, especialment en pacients d'alt risc.
					TRG	79 %				
					RC	71 %				
					Objectius secundaris					
					SLP a 5 anys	68 % (IC95%: 56–80%)				
					SG a 5 anys	79 % (IC95%: 68–90%)				

Taula 10. Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
169	Xu LM, et al. 2013	Retrospectiu	79	CHOP o CHOP-like ± R ± RT	Objectius primaris					Un pacient va rebre l'esquema ProMACE-CytaBOM com a tractament de primera línia.
					SG a 5 anys	62 %				
					SLP a 5 anys	58,8 %				
					Control local	87,5 %				
					Objectius secundaris					
					SG a 5 anys (R-CHOP vs. CHOP)	83,7 %	48,3 %	0,011		
					SLP a 5 anys (R-CHOP vs. CHOP)	76,7 %	44,2 %	0,012		
					SG a 5 anys (QT + RT vs. QT en estadis primerencs)	73,6 %	50,8 %	0,076		
					SLP a 5 anys (QT + RT vs. QT en estadis primerencs)	69,9 %	36,9 %	0,008		
					Control local a 5 anys (QT + RT vs. QT en estadis primerencs)	92,6 %	56,4 %	0,001		
192	Todeschini G, et al. 2004	Retrospectiu, multicèntric.	138	CHOP vs. MACOP-B/VACOP-B i el paper de la consolidació amb RT.	Objectius primaris					La consolidació amb RT va millorar la resposta independentment del tipus de QT utilitzada.
					Recaiguda	(n = 43) 22,7 %	(n = 95) 9,2 %	NS		
					Taxa lliure d'esdeveniments	39,5 %	75,5 %	< 0,0001		
					Objectiu secundari					
					RC	51,1 %	80 %	< 0,001		
174	Massoud M, et al. 2008	Retrospectiu	105	Esquemes de QT de dosi intensificada segons els protocols GELA (n = 66); basats en antraciclins i alquilants) o CHOP/CHOP-like (n = 39) sense RT programada.	Objectius primaris					Es va administrar RT als pacients amb un limfoma sensible a CHOP que podien rebre RT per a malaltia localitzada. A l'anàlisi multivariant per a SG, un mal estat funcional i l'esquema CHOP es va associar a pitjors resultats (p = 0,02 i p = 0,02, respectivament).
					RC	24 %				
					RC no confirmada	49 %				
					RP	14 %				
					Objectius secundaris					
					Taxa lliure progressió estimada a 5 anys	76% (IC95%: 66-83)				
	SG a 5 anys	81% (IC95%: 72-88)								

Taula 10. Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
175	Zinzani et al. 2009	Retrospectiu	45	MACOP-B o VACOP-B + rituximab + RT mediastínica.	Objectius primaris					Elevada taxa de respostes comparables a les registrades amb aquest règim sense rituximab.
					RC	80 %				
					RP	18 %				
					Objectiu secundari					
					SG 5 anys estimada	80 %				
176	Zinzani 2015	Retrospectiu	74	MACOP-B + rituximab + PET-TC PET-TC positiva: RT (Exptal.) vs. no-RT (Ctrl.)	Objectius					Resultats similars als obtinguts sense rituximab. PET com a guia de la indicació de RT.
					SG a 10 anys	82 %				
					SLP a 10 anys	87,6 %				
					SLM PET-TC. PET-TC positiva: RT (Exptal.) vs. PET-TC negativa: no-RT (Ctrl.)	90,7 %	90 %	0,85		
177	Fietz et al.	Prospectiu, multicèntric.	44	QT alternant basada en metotrexat a dosis altes + RT	Objectius primaris					Toxicitat que requereix l'hospitalització del pacient.
					RC	63 %				
					RP	30 %				
					Objectius secundaris					
					SG a 3 anys	82 %				

Taula 10. Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
178	Pohlen 2011	Retrospectiu	15	QT alternant basada en metotrexat a dosis altes + rituximab	Objectiu primari					Resultats superiors a R-CHOP, però manquen estudis prospectius.
					SG a 5 anys	100 %				
					Objectius secundaris					
					RG	100 %				
					RC	80 %				
					RP	20 %				
					SLP a 5 anys	93,3 % (IC95%: 0,74–1)				
180	Giri et al. 2015	Retrospectiu. Base de dades SEER.	258	QT + rituximab	Objectius primaris					L'ús de RT no influeix en la SG en l'època de rituximab.
					SG a 5 anys RT (Exptal.) vs. sense RT (Ctrl.)	82,5 %	78,6 %	0,47	0,83 (0,43–1,59)	
181	Jackson et al. 2015	Retrospectiu. Base de dades SEER.	250	IQT ± RT	Objectius primaris					Pacients en estadi I-II.
					SG 5 anys RT (Exptal.) vs no-RT (Ctrl.)	90 %	79 %	0,018	0,414 (0,200–0,859)	La RT i la raça blanca estan associades a millor SG.

Taula 10. Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)		
182,183	Martelli et al. ELSG-26 2014 Ceriani et al. 2015	Fase II	125	QT amb antraciclínes [MACOP-B (n = 71); VACOP-B (n = 34); CHOP-21 (n = 7); CHOP-14 (n = 7); CHOP intensificat (n = 6)] + rituximab ± RT i PET-TC d'avaluació	Objectiu primari					La resposta metabòlica completa prediu la SG. Els resultats de la PET-TC podrien guiar el tractament amb RT. 102 de 115 pacients avaluables van rebre RT; 51 de 54 pacients amb PET-TC negatiu van rebre RT. Valor pronòstic de la TLG en la PET-TC basal.	
					RMC després de QT	47 % (115)			(38 %-56 %)		
					Objectius secundaris						
					SLP a 5 anys RMC/captació residual vs. no resposta metabòlica	99 %	68 %	< 0,0001			
					SG a 5 anys RMC/captació residual vs. no resposta metabòlica	100 %	83 %	0,0003			
					Anàlisi dels paràmetres de la PET-TC: SUV màx, Anàlisi dels paràmetres de la PET-TC: SUV màx, VTM TLG						
					SG a 5 anys baix vs. alt TLG	100 %	80 %	0,0001			
					SLP a 5 anys baix vs. TLG	99 %	64 %	< 0,0001			
187	Rodríguez et al. 2008	Retrospectiu. Registre GELTAMO.	71	Exptal: TPHa en RC 1 (n = 35) vs. Ctrl.: TPHa en fracàs d'inducció (n = 36)	Objectius					Règims basats en antraciclínes + TPHa ± RT pre-TPH o post-TPH.	
					SG a 4 anys	84 % (71–97%)	49 % (32–65)	< 0,001			
					SLP a 4 anys	81 % (67–95%)	42 % (26–58)	< 0,001			

Taula 10. Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
188	Armand P, et al. 2019	Internacional, obert, multicèntric, multicohort Fase IB KEYNOTE013 i Fase II KEYNOTE-170.	74	Pembrolizumab fins a 2 anys o toxicitat inacceptable en LDCBGMP r/r.	Objectiu primari					
					TRG	KEYNOTE-013 (n = 21) 48 % (RC 33 %) KEYNOTE-170 (n = 53) 45 % (RC 13 %)				
					Objectius secundaris					
					SLP	KEYNOTE-013: 10,4 mesos (IC95%: 3,4-NA) KEYNOTE-170: 5,5 mesos (IC95%: 2,8-12,1)				
					SG	KEYNOTE-013: 31,4 mesos (IC95%: 4,9-NA) KEYNOTE-170: NA (IC95%: 7,3-NA)				
189	Zinzani PL, et al. 2019	Estudi d'expansió, Fase I/II (Checkmate 436)	30	Nivolumab 240 mg + Brentuximab 1,8 mg/Kg c/ 3 setmanes fins a progressió o toxicitat inacceptable en LDCBGMP r/r	Objectiu primari					
					TRG investigador	73 %; (IC95%:54-88), amb 37 % TRG (IC95%: 51-85)				
					Objectius secundaris					
					TRG comitè independent	70 % (IC95%: 51-85), amb 43 % RMC				
190	Nastoupil LJ, et al. 2020	Retrospectiu, multicèntric.	275	Tractament amb axi-cel en pacients amb LDCBG r/r	Objectiu primari					298 pacient van ser sotmesos a leucoafèresi, dels quals el 92 % van rebre tractament amb axi-cel. L'estudi va incloure 19 pacients (6,4 %) amb LDCBGMP r/r
					TRG	82 % (IC95%: 77-86), amb 64 % RC (IC95%: 58-69)				
					Objectius secundaris					
					SLP	8,3 mesos (IC95%: 6,0-15,1)				
				SG	NA					

Taula 10. Tractament del limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
191	Herrera AF, et al. 2019	Retrospectiu, multicèntric.		TPH al·logènic en LDCBGMP r/r	Objectiu primari					
					SLP a 5 anys	34 % (IC95%: 17% a 52%)				
					Objectius secundaris					
					SG a 5 anys	45 % (IC95%: 26%-63)				
					Incidència acumulada mortalitat sense recaiguda.	32 % (IC95%: 16-50)				
					Incidència acumulada mortalitat amb recaiguda.	33 % (IC95%: 16-51)				

Ctrl. = control; Exptal. = experimental; LDCBG = limfoma difús de cèl·lules B grans; LDCBGPM = limfoma difús de cèl·lules B grans primari mediastínic; PET-TC = tomografia per emissió de positrons combinada amb tomografia computada; QT = quimioteràpia; RC = resposta completa; RMC = resposta metabòlica completa; RP = resposta parcial; RT = radioteràpia; SG = supervivència global; SLE = supervivència lliure d'esdeveniments; SLP = supervivència lliure de progressió; TLG = glicòlisi total de la lesió; TPHa = trasplantament de progenitors hematopoètics autòleg; TRG = taxa de resposta global.

E.2 Limfoma plasmablàstic

El limfoma plasmablàstic és una entitat clinicopatològica descrita per primera vegada l'any 1997 i reconeguda actualment com un subtipus del LDCBG.¹⁹³⁻¹⁹⁴ 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, tot i que també s'han observat casos en pacients amb altres tipus d'immunodepressió (com ara receptors de trasplantament d'òrgans sòlids) i, fins i tot, en pacients immunocompetents.

En la patogènia del limfoma plasmablàstic intervenen tant la infecció pel virus d'Epstein-Barr (VEB) com reordenaments del gen MYC. Una revisió recent ha identificat, fins ara, 590 casos des de la primera publicació l'any 1997, dels quals 369 (63 %) s'han diagnosticat en pacients amb infecció per VIH, 164 (28 %) en pacients sense aquesta infecció, 37 (6 %) en pacients receptors de trasplantament i 20 (3 %) com a limfomes plasmablàstics transformats.¹⁹⁵

La presentació habitual és l'afecció extraganglionar, especialment a la cavitat oral (en gairebé la meitat dels casos), seguida del tracte gastrointestinal i de la pell. En pacients amb infecció per VIH, és freqüent que el limfoma es trobi en un estadi avançat.

El pronòstic del limfoma plasmablàstic és extremament desfavorable, amb medianes de supervivència entre els 8-15 mesos, depenent de les diferents sèries publicades.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Per subgrups, el pronòstic més advers sembla associar-se al limfoma plasmablàstic posttrasplantament, mentre que els pacients immunocompetents presenten supervivències lleugerament més prolongades.¹⁹⁸

Entre els factors que semblen influir en el pronòstic es troba l'IPI, especialment a causa de la presència freqüent d'estadis avançats i mal estat general dels pacients. D'altra banda, hi ha dades contradictòries pel que fa al valor pronòstic de l'edat o dels nivells de LDH.¹⁹⁹⁻²⁰¹ Per contra, sembla ben establert que la presència de reordenaments o guanys del gen MYC (detectats en algunes sèries fins al 40 % dels casos) s'associa a un empitjorament del pronòstic.¹⁹⁸⁻¹⁹⁹

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 sobre l'eficàcia dels tractaments prové d'estudis de casos i de sèries retrospectives. En pacients amb infecció per VIH, s'han descrit alguns casos anecdòtics de regressió espontània del limfoma després de l'inici del tractament antiretroviral.²⁰² Sense tractament, la mediana de supervivència és de 3-4 mesos.²⁰³

Actualment, el tractament es basa en l'administració de quimioteràpia, amb o sense radioteràpia, mentre que la intensificació amb TPH autòleg en primera línia continua sent motiu de controvèrsia. A causa de l'absència d'expressió del marcador CD20, l'administració de rituximab no sembla aportar beneficis, tot i que alguns autors suggereixen que podria considerar-se en pacients amb expressió parcial de CD20.²⁰⁴

Pel que fa a la pauta de quimioteràpia, diverses revisions i recomanacions de grups científics desaconsellen l'ús de la quimioteràpia estàndard com ara CHOP, en favor de pautes més intensives com l'EPOCH, el CODOX-M/IVAC o l'hyperCVAD alternant amb dosis altes de metotrexat i citarabina, especialment tenint en compte el paper de les alteracions del gen MYC en la patogènesi del limfoma.¹⁹⁵⁻¹⁹⁶

No obstant això, en dos estudis retrospectius no es va observar cap benefici en la supervivència en els pacients tractats amb pautes intensives enfront dels pacients tractats amb CHOP.^{199,203} El primer estudi va incloure 70 pacients amb limfoma plasmablàstic i infecció per VIH, tractats amb CHOP o règims similars a CHOP, en la meitat dels casos, un 23 % amb pautes més intensives i un 27 % amb

altres tractaments. La TRG va ser del 77 % (RC en el 46 %) i una mediana de la SG de 14 mesos, sense diferències significatives entre l'estratègia de quimioteràpia intensiva i la basada en CHOP.²⁰³ En aquest estudi, l'obtenció de resposta es va associar a una millor supervivència.

En un altre estudi posterior, que va incloure pacients amb infecció pel VIH procedents de 15 institucions, es va observar que 40 pacients van ser tractats amb quimioteràpia.²⁰³ La TRG va ser del 71 % (amb una RC del 66 %), una mediana de SLP de 6 mesos i una SG d'11 mesos. Tampoc en aquest cas es van observar diferències entre els pacients tractats amb CHOP o règims similars a CHOP (n = 25) i aquells que van rebre altres pautes (n = 15), entre les quals figuren EPOCH i hyperCVAD. Novament, en aquest estudi l'obtenció d'una RC es va associar a una millor supervivència (mediana de SG de 48 mesos enfront dels 3 mesos; $p < 0,001$), mentre que un ECOG ≥ 2 , l'edat avançada i la presència de reordenaments de MYC es van associar a una SLP i una SG menys prolongades.

L'ús de profilaxi en la recaiguda al SNC no s'ha avaluat de manera sistemàtica, però sembla recomanable atesa la freqüent afecció extraganglionar, l'associació amb la infecció per VIH, l'elevat índex proliferatiu i la presència de reordenaments del gen MYC en molts casos.²⁰³

La radioteràpia local o locoregional s'ha emprat en alguns casos, sense que es pugui establir amb certesa quin és el seu paper en el tractament d'aquests pacients.²⁰³ De fet, en un estudi de 114 pacients sense infecció pel VIH, l'addició de radioteràpia en els estadis I no va demostrar cap benefici en la SG.²⁰⁵

Pel que fa al TPH autòleg, una revisió recent suggereix considerar el TPHa com a tractament de primera línia en presència de factors de risc com un aalPI > 2 , negativitat per VIH, reordenament de MYC, deleció TP53 o absència de RC, ja que s'han descrit casos aïllats amb supervivències prolongades després de quimioteràpia seguida de consolidació amb TPH autòleg.^{201,205-206}

Recentment s'han publicat resultats prometedors amb la incorporació de nous fàrmacs a les pautes de quimioteràpia, en particular bortezomib, talidomida i lenalidomida.²⁰⁷

S'han comunicat dues anàlisis retrospectives amb l'inhibidor de proteasoma bortezomib, administrat a una dosi d'1,3 mg/m² els dies 1, 4, 8 i 11 en combinació amb DA-EPOCH cada 21 dies. L'anàlisi més recent, amb 16 casos, inclou l'actualització de casos publicats en estudis previs.²⁰⁸ Dos pacients amb malaltia localitzada van rebre quatre cicles i radioteràpia a la zona afectada, mentre que els pacients amb malaltia avançada van rebre una mediana de 6 cicles (interval de 4-6 cicles). Quinze pacients van presentar RC i un pacient va presentar RP. Amb un seguiment de 48 mesos, la mediana de SG va ser de 48 mesos, amb un IC95% (17-NA).

En un estudi, es van registrar respostes duradores en 3 pacients (2 dels quals amb infecció per VIH) que, en el moment de la comunicació, arribaven a 12, 18 i 24 mesos de seguiment, respectivament.²⁰⁹

En un altre estudi, 3 pacients amb limfoma plasmablastic i infecció per VIH van ser tractats amb bortezomib (1,3 mg/m² administrat els dies 1, 4, 8 i 11) combinat amb CHOP, i es va aconseguir una resposta completa.²¹⁰ Posteriorment, els tres van ser sotmesos a un TPH autòleg i, tot i que un d'ells va morir a causa d'una leucoencefalopatia multifocal progressiva, els altres dos pacients continuaven vius després de 22 i 14 mesos de seguiment, respectivament.

En alguns estudis s'han descrit respostes amb l'ús d'immunomoduladors com la talidomida i la lenalidomida o amb l'anticòs anti-CD30 brentuximab vedotin, tot i que encara no s'han establert ni la dosi ni el règim òptim de quimioteràpia per combinar-los.²¹¹⁻²¹³

Es disposa de resultats preliminars sobre l'ús de l'anticòs monoclonal anti-CD38 daratumumab. Un estudi retrospectiu amb set pacients tractats amb daratumumab combinat amb EPOCH va notificar una TRC del 83 % entre els pacients avaluables, amb una taxa de SG als dos anys del 57 %.²¹⁴

La combinació de daratumumab i ICE va resultar eficaç en quatre pacients amb LBP recidivant.²¹⁵ Tres dels pacients presentaven infecció pel VIH i tots havien estat prèviament exposats al règim vincristina + EPOCH. El daratumumab es va administrar per via intravenosa en tres pacients i per via subcutània en un únic pacient. Dos dels pacients es van sotmetre a un TPH després del tractament amb daratumumab + ICE. Tres pacients estaven vius en el moment de la publicació.

Entre les possibles vies terapèutiques futures s'hi podrien incloure nous agents antivírics, immunoteràpia cel·lular dirigida contra el VEB, l'ús de cèl·lules CAR-T dirigides a l'antigen CD30 (present en un 30 % dels limfomes plasmablastics) o a l'antigen de maduració de cèl·lules B, així com fàrmacs dirigits a inhibir l'activitat de MYC.¹⁹⁵

Recomanacions

- No hi ha un tractament estàndard per al limfoma plasmablastic. Com a tractament de primera elecció, es recomana DA-EPOCH x 6 cicles (Nivell d'evidència IIC).
- Es recomana realitzar una avaluació específica del risc de recaiguda al SNC i administrar profilaxi en els casos d'alt risc (vegeu l'Apartat D.1 Profilaxi de la infiltració del SNC) (Nivell d'evidència IC).
- No hi ha dades suficients per recomanar l'ús d'altres tractaments farmacològics o TPH autòleg en primera línia. Per tant, la seva indicació cal que es valori de manera individualitzada (Nivell d'evidència IIC).

E.3 Tractament del limfoma de cèl·lules B d'alt grau amb reordenament dels gens MYC i BCL2 i/o BCL6 (doble hit o triple hit)

El limfoma doble hit és un limfoma B agressiu que es caracteritza pel reordenament del gen MYC i reordenaments addicionals del gen BCL2 o del gen BCL6, o ambdós alhora. En el cas de presència de les tres anomalies citogenètiques s'utilitza el terme de limfoma de triple hit.

La classificació de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) del 2016 incloïa dues categories de limfoma de cèl·lules B d'alt grau (HGBCL, per les seves sigles en anglès) amb reordenaments de MYC i BCL2 i/o BCL6, i una altra anomenada limfoma de cèl·lules B d'alt grau no especificat (HGBCL, NOS), diagnòstic d'exclusió per a aquells casos que no compleixen els criteris de limfoma amb doble reordenament (HGBCL-DH, per les seves sigles en anglès), però que presenten cèl·lules de mida intermèdia, sovint amb citologia de tipus blàstic o semblant al limfoma de Burkitt, i que no es poden classificar com a limfoma difús de cèl·lules B grans ni limfoma de Burkitt.²¹⁶

Recentment, tant en la darrera revisió de la 5a edició de la WHO-HAEM com en la classificació de l'ICC, s'ha valorat incloure en la categoria de limfomes de doble reordenament únicament els casos amb reordenaments de MYC i BCL2, amb o sense reordenaments addicionals de BCL6, excloent-hi així els limfomes amb reordenaments únicament de MYC i BCL6 (sense BCL2).²¹⁷⁻²¹⁸

Segons la classificació de l'OMS, aquests casos de reordenaments de MYC i BCL6 es classificarien com un subtipus de LDCBG o com a HGBCL, NOS, en funció de la seva morfologia. Per contra, l'ICC ha creat una nova entitat provisional per aquests pacients: HGBCL-DH-BCL6.²¹⁷⁻²¹⁸ Aquest canvi es basa en el fet que els limfomes amb reordenament de MYC i BCL2 constitueixen un grup biològicament més homogeni, tant en el perfil d'expressió gènica (associat a cèl·lules d'origen del centre germinal) com en el perfil mutacional. En canvi, els casos amb reordenament de MYC i BCL6, són casos més heterogenis.²¹⁷⁻²¹⁸ A més, aproximadament el 30 % d'aquests casos correspondrien a *pseudo* doble reordenament, en què MYC es reordena amb BCL6.²¹⁹

Finalment, els pacients amb doble expressió proteica de MYC i BCL2 (anomenats casos amb coexpressió) no s'inclouen dintre de la categoria de limfoma amb doble reordenament, i el tractament d'aquests casos no hauria de diferir del tractament estàndard dels altres de casos de LDCBG.

La freqüència del limfoma con doble reordenament se situa entre el 2-11 % dels LDCBG. Clínicament, es comporta com un limfoma agressiu d'evolució ràpida, majoritàriament diagnosticat en estadis avançats i sovint amb afectació extranodal, que acostuma a ser refractari a la immunoquimioteràpia convencional.

Quant als factors pronòstics, l'IPI té una rellevància limitada, ja que la presentació d'aquest tipus de limfoma acostuma a produir-se en pacients d'edat avançada, amb afectació extraganglionar freqüent i nivells elevats de LDH.

Un dels factors que podria influir negativament en el pronòstic és la presència de la translocació MYC-IGH, en comptes d'una translocació de MYC amb un gen no codificant per immunoglobulina, com han demostrat alguns estudis, així com una morfologia inclassificable.²²⁰⁻²²¹ Per contra, en la sèrie del MD Anderson, les dues úniques variables que van resultar significatives per a la SG van ser un ECOG ≥ 2 i la infiltració medul·lar. Ni la presència de translocacions concomitants amb MYC ni la morfologia van mostrar una influència en la supervivència.²²²

Finalment, un altre gran estudi multicèntric nord-americà amb 311 casos de DHL va identificar com a factors pronòstics un recompte de leucòcits $> 10 \times 10^9/L$, una LDH elevada més de tres vegades al límit superior de la normalitat, estadi III/IV i infiltració al SNC.²²³ En aquest mateix estudi, el tractament amb R-CHOP, en comptes de règims més intensius, també va ser identificat com una variable que afectava negativament la supervivència, com es comentarà més endavant.

És difícil establir quin és el tractament més adequat per al DHL, ja que la major part de l'evidència prové d'estudis retrospectius, que sovint inclouen tant pacients amb DHL com aquells que presenten únicament reordenament MYC. El que sembla clar és que la immunoquimioteràpia estàndard basada en la pauta R-CHOP ofereix resultats inferiors, en comparació amb els observats en d'altres LDCBG, amb una TRC al voltant del 40 % i una SG a dos anys entre el 35 % i el 40 %, i als cinc anys del 27 %, xifres molt similars a les observades en altres estudis.^{9,221-228} De manera sorprenent, un estudi britànic que va comparar R-CHOP-21 i R-CHOP-14 en 1.080 pacients amb LDCBG > 60 anys no va trobar diferències en la SG segons la presència o absència de reordenament de MYC, ni tampoc segons la presència de DHL (amb reordenaments MYC i BCL2).³²

Atesa la importància del gen MYC en la patogènesi d'aquest subtipus de limfoma i el pronòstic desfavorable associat a la immunoquimioteràpia estàndard, s'han descrit aproximacions terapèutiques basades en l'administració de règims de quimioteràpia més intensius, similars als emprats en el limfoma de Burkitt, amb resultats lleugerament superiors als de la pauta estàndard R-CHOP.

En la sèrie retrospectiva de MD Anderson amb 56 casos de DHL tractats amb R-CHOP, R-hyperCVAD o DA-R-EPOCH, el tractament basat en R-CHOP va donar lloc a una TRC inferior (20 %) en comparació amb R-hyperCVAD/MA (70 %; $p = 0,003$) i DA-R-EPOCH (68 %; $p = 0,008$).²²² El tractament amb R-hyperCVAD/MA no va millorar la SLE ni la SG, mentre que el tractament amb DA-R-EPOCH va augmentar la SLE (HR = 0,37; IC95%: 0,18-0,77; $p = 0,008$), amb una tendència a una millor SG (HR = 0,47; IC95%: 0,19-1,14; $p = 0,096$). El TPH no va millorar la SLE en pacients que havien assolit una RC. En canvi, en un altre estudi retrospectiu que comparava l'ús de R-CHOP i R-hyperCVAD/MA com a tractament d'inducció no es van observar diferències en la SG entre les dues pautes, ni tampoc amb en la relació amb el TPH.²²⁹

En una altra sèrie retrospectiva canadenca del BCCA, amb 25 pacients amb DHL tractats de manera uniforme amb R-CODOX-M/IVAC i TPH, la TRG va ser del 80 %, amb una TRC del 36 % després de la inducció, i menor refractarietat primària en comparació amb d'altres pautes.²³⁰ La SLP i la SG als dos anys van ser del 41 % i del 53 %, respectivament, per al conjunt de la sèrie, i del 60 % i del 82 %, respectivament, en els pacients que van ser sotmesos a trasplantament.

Un gran estudi multicèntric retrospectiu nord-americà que va incloure 311 pacients amb DHL (el 32 % tractats amb R-CHOP, el 21 % amb R-HyperCVAD/MA, el 21 % amb DA-R-EPOCH i el 14 % amb R-CODOX-M/IVAC) va mostrar una TRC significativament més elevada amb la pauta DA-R-EPOCH que amb qualsevol de les altres.²³¹ Així mateix, l'administració de pautes intensives (considerades globalment) es va associar a una SLP més elevada, en comparació amb R-CHOP (21,6 mesos enfront del 7,8 mesos; $p = 0,001$), i aquesta diferència es va mantenir significativa per a cadascuna de les pautes intensives en comparació amb R-CHOP, tot i que no es van observar diferències entre aquestes. Entre els pacients que van assolir una RC, no es van observar diferències significatives en la SG entre aquells que van rebre consolidació amb TPH i els que no (mediana de SG no assolida *versus* 103 mesos; $p = 0,14$). Aquesta possible superioritat de les pautes de quimioteràpia més intensives, i en particular de DA-R-EPOCH, ha estat confirmada de manera retrospectiva en un estudi prospectiu dut a terme pel National Cancer Institute (NCI) i el Cancer and Leukemia Group B (CALGB), amb SLE similars en pacients amb i sense reordenament de MYC (SLE a 4 anys del 83 %

versus 76 %; $p = 0,46$).²³²

Un altre estudi prospectiu dels mateixos autors, que incloïa 52 pacients amb limfoma B agressiu i reordenament de MYC (45 % també amb reordenament BCL2) va mostrar una SLP del 79 % i una SG del 77 %, tot i que amb un seguiment curt (14 mesos); en el subgrup de DHL, la SLP va ser del 87 %.²³³

Finalment, una revisió sistemàtica i una metanàlisi d'11 estudis, amb un total de 394 pacients tractats amb R-CHOP ($n = 180$), DA-R-EPOCH ($n = 91$) o R -hyperCVAD/R-MA o R-CODOX-M/R-IVAC ($n = 123$) va mostrar una mediana de la SLP del 12,1, 22,2 i 18,9 mesos, respectivament.²³⁴ El tractament amb DA-R-EPOCH va reduir de manera significativa el risc de progressió en comparació amb R-CHOP (reducció del 34 %; $p = 0,03$), tot i que no es van observar diferències en la SG entre les tres estratègies (mediana de la SG del 21,4, 31,4 i 25,2 mesos, respectivament).

Una aspecte rellevant que cal considerar en aquest subtipus de limfomes és la freqüència elevada d'afectació al SNC, tant en el moment del diagnòstic com en el context de recaiguda.²³⁵ Tot i així, estudis més recents apunten que el risc de recaiguda al SNC estaria més relacionat amb les característiques clíniques dels pacients, com ara la presència de malaltia en estadis avançats i l'afectació extranodal, que no pas amb la presència de doble reordenament per si sola. En aquest sentit, els pacients amb un CNS-IPI baix o intermedi presentaven un risc baix de recaiguda al SNC.²³⁶

Dos estudis han suggerit un benefici de l'administració de profilaxi del SNC. D'una banda, una sèrie del MD Anderson va observar una taxa inferior de progressió al SNC en els pacients que havien rebut profilaxi amb metotrexat intratecal (incidència a 3 anys del 5 % enfront del 15 %; $p = 0,017$). D'altra banda, la segona evidència prové de l'estudi de Petrich *et al.*, en què els pacients amb infiltració del SNC en el moment del diagnòstic van presentar una SG clarament inferior (6 mesos vs. 36 mesos; $p < 0,0001$). En canvi, en els pacients sense infiltració del SNC, l'ús de profilaxi basada en MTX IT o IV va mostrar una tendència a una millor SG, en comparació amb els pacients que no la van rebre (mediana de 45 mesos vs. 14 mesos; $p = 0,06$).²²²⁻²²³

En pacients que fracassen o recauen després del tractament inicial, els resultats de les teràpies convencionals de rescat són pobres. En la sèrie esmentada anteriorment, la mediana de supervivència després del tractament de rescat amb la pauta R-ICE va ser de 17 mesos.²²³

En general, les estratègies de rescat en cas de recaiguda són les mateixes que les recomanades per al LDCBG, en què la teràpia CAR-T pot representar una alternativa prometedora per a aquests pacients. Tot i que els assaigs amb teràpia CAR-T no s'han dirigit exclusivament a pacients amb DHL, aquest subgrup de pacients han estat representats en aquests estudis.

L'assaig JULIET amb tisa-cel va incloure 19 pacients amb DHL (20 % de la cohort). En aquest grup, la TRG va ser del 50 % i la RC del 25 %, resultats similar als obtinguts en la població general de l'estudi.¹⁰¹

L'assaig TRANSCEND NHL 001 amb liso-cel va incloure 36 pacients amb DHL (13 %), amb una TRG i una TRC també similars a les de la població general de l'assaig.¹⁰²

Finalment, l'estudi ZUMA-1 (axi-cel) va incloure 11 pacients amb DHL i també va demostrar resultats similars en comparació amb la població sense DHL.²³⁷

Més enllà dels estudis pivotals, diverses sèries retrospectives suggereixen que la teràpia CAR-T podria superar l'impacte pronòstic negatiu dels reordenaments de MYC i BCL2, ja que la presència de DHL no sembla afectar significativament la SLP ni la SG dels pacients.^{190,238}

Els pacients amb DHL també han estat inclosos en els assaigs clínics que avaluen noves teràpies per al LDCBG més enllà de la teràpia CAR-T, tot i que la representació d'aquest grup ha estat sovint limitada. En aquest sentit, l'assaig de Fase II amb loncastuximab tesirina va incloure 15 pacients amb

DHL, amb una TRG del 33 %, totes elles RC, amb una mediana de la durada de la resposta de 13 mesos.¹⁰⁹

En l'estudi que avaluava polatuzumab vedotin en combinació amb rituximab i bendamustina, únicament es van incloure 5 pacients amb DHL, mentre que en l'estudi L-MIND, que avaluava tafasitamab en combinació amb lenalidomida, els pacients amb DHL confirmat van ser exclosos de l'estudi.^{93,96}

Finalment, en l'assaig pivotal amb glofitamab en pacients amb LDCBG amb recaiguda, es van incloure 20 pacients (13 %) amb DHL amb una TRC del 20 %. En l'assaig amb epcoritamab, també es van incloure 13 pacients amb DHL, tot i que no es van reportar dades d'eficàcia específiques per a aquest subgrup de pacients.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷

Donat el pronòstic desfavorable d'aquests pacients amb les estratègies de tractament convencionals, es recomana considerar-los com a candidats a assaigs clínics sempre que sigui possible.

Recomanacions

- Tenint en compte el pronòstic desfavorable dels pacients amb limfoma de doble reordenament, es recomana incloure'ls en assaigs clínics, sempre que sigui possible.
- En un context assistencial, es recomana el tractament amb immunoquimioteràpia basada en pautes intensives com DA-R-EPOCH o, en pacients menors de 55 anys, altres règims intensius com els utilitzats en el tractament del limfoma de Burkitt, en comptes de R-CHOP (Nivell d'evidència IVB).
- No hi ha dades que hagin demostrat el benefici de la consolidació amb TPH autòleg en primera línia en pacients que hagin assolit una RC (Nivell d'evidència IVB).
- A causa de la freqüència elevada d'infiltració o recaiguda al SNC, es recomana administrar profilaxi del SNC (vegeu l'Apartat D.1 Profilaxi de la infiltració del SNC) (Nivell d'evidència IIB).

E.4 Síndromes limfoproliferatives posttrasplantament

Les síndromes limfoproliferatives posttrasplantament (SLPT) constitueixen una de les complicacions més greus que poden afectar els pacients sotmesos a un trasplantament d'òrgan sòlid o a un TPH al·logènic, 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 (amb una incidència més elevada en el TPH haploidèntics i en els trasplantaments multiviscerals o de cor i pulmó), l'edat del pacient (més freqüent en pacients joves) i la primoinfecció per VEB.

En el 80 % dels pacients amb SLPT es detecta la presència del VEB en els limfòcits proliferants. La immunosupressió 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 gènic, l'activació d'oncogens o la inactivació de gens supressors, tot afavorint així el desenvolupament d'un limfoma.

En la classificació de les SLPT de l'OMS, aquestes es reconeixen com una entitat clinicopatològica específica, i se'n descriuen tres tipus: les lesions primerenques, com la hiperplàsia plasmacítica reactiva, que acostumen a ser policlonals; les SLPT polimorfes; i les SLPT monomorfes, similars als limfomes convencionals i que acostumen a ser monoclonals. La majoria de les SLPT monomorfes corresponen a limfomes difusos de cèl·lules B grans, tot i que també s'han descrit casos de limfomes T i limfomes de Hodgkin.²³⁹

Aproximadament, la meitat de les SLPT apareixen durant 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 mononucleòtica, amb febre i adenopaties, mentre que d'altres manifesten un quadre de disfunció de l'òrgan trasplantat per afectació de l'empelt. En canvi, els casos d'aparició tardana es presenten de forma similar a un limfoma clàssic, tot i que amb més freqüència mostren afectació extranodal, especialment a nivell gastrointestinal.

El diagnòstic de les SLPT s'ha de realitzar preferentment mitjançant biòpsia d'una adenopatia o d'altres teixits afectats. En els casos en què la biòpsia no es pugui dur a terme a causa del mal estat general del pacient, el diagnòstic es pot considerar de manera presumpta en presència de càrrega elevada del VEB i de troballes compatibles a la PET-TC. Es recomana fer l'estadiatge de les SLPT mitjançant PET-TC, ja que es tracta d'una patologia caracteritzada per una alta avidesa per la glucosa.

Quan es sospita d'una SLPT, la primera mesura que s'ha d'adoptar és la reducció del tractament immunosupressor, sense comprometre la viabilitat de l'empelt.²⁴⁰ Aquesta estratègia permet aconseguir entre un 20 % i un 50 % de respostes, especialment en els casos de SLPT de tipus polimorfa.

Les SLPT localitzades es poden erradicar mitjançant resecció quirúrgica o radioteràpia. En el cas de les SLPT disseminades en què la reducció de la immunosupressió no resulta efectiva, el tractament d'elecció no està clarament establert. Les quimioteràpies habituals emprades en altres tipus de limfomes són massa tòxiques en aquests pacients i s'associen a una supervivència baixa (30 % als cinc anys).²⁴¹

El tractament amb rituximab en monoteràpia en els casos amb expressió de CD20 ha demostrat eficàcia amb una toxicitat reduïda. En un assaig de Fase II, en què es van administrar quatre o vuit dosis de rituximab a dosi estàndard, es van aconseguir respostes completes del 60 % dels pacients. Els pacients que no van aconseguir una resposta es van tractar amb R-CHOP o règims similars. La SG en aquest assaig va ser del 47 % als dos anys.²⁴²

En un altre assaig de Fase II, els pacients van rebre quatre dosis de rituximab seguides de quatre cicles de R-CHOP, i es van aconseguir respostes completes del 68 % dels casos, amb una mediana de supervivència de 6,6 anys.²⁴³

Aproximadament el 85 % de les SLPT expressen CD30, motiu pel qual s'han publicat dades sobre el tractament amb brentuximab vedotin, un anticòs monoclonal anti-CD30 conjugat amb monometilauristatina. En un assaig de Fase I/II, es va utilitzar brentuximab en combinació amb rituximab en 20 pacients, i es van aconseguir respostes en el 75 % dels casos, amb una TRC del 60 %. No obstant això, es va observar una toxicitat elevada, amb neutropènia de grau 3-4 en el 40 % dels pacients i infeccions en el 25 %.²⁴⁴ Actualment no es disposa de dades de seguiment a llarg termini, i per tant, de moment, no es recomana aquesta combinació de tractament. El brentuximab vedotin es podria considerar en monoteràpia en pacients que expressin CD30 i que no disposin d'altres alternatives terapèutiques viables.

S'ha publicat un altre assaig en què s'utilitzava la infusió de limfòcits T citotòxics al·logènics específics contra el VEB en pacients que havien fracassat amb altres tractaments i es va obtenir una TRC del 45 %.²⁴⁵⁻²⁴⁶ Aquests resultats són molt prometedors, però aquesta estratègia no és aplicable a tots els centres, ja que requereix d'una infraestructura especialitzada per preparar la infusió de limfòcits T específics.

El tabelecleucel és un producte cel·lular format per limfòcits T dirigits contra limfòcits infectats pel VEB. Aquests limfòcits es conserven en bancs de sang i es classifiquen segons el tipus d'antigen leucocitari humà, la qual cosa permet seleccionar els més compatibles per a cada pacient sense necessitat de preparar-los de manera individualitzada. Actualment, s'estan reclutant pacients en l'assaig clínic ALLELE, que avalua el tractament amb tabelecleucel en pacients amb SLPT associada a VEB, després d'un trasplantament d'òrgan sòlid o TPH, i que han fracassat al tractament amb rituximab o amb rituximab i quimioteràpia (ClinicalTrials.gov; NCT03394365).²⁴⁷ S'han presentat resultats preliminars molt prometedors, motiu pel qual l'EMA n'ha aprovat l'ús per al tractament de pacients amb SLPT associada al VEB positiu r/r després de com a mínim una línia de tractament.²⁴⁸⁻²⁴⁹ Actualment està exclòs del finançament per part del Sistema Nacional de Salut espanyol.

La teràpia amb cèl·lules CAR-T també s'ha utilitzat en el context de les SLPT. A priori, les cèl·lules CAR-T podrien, d'una banda, incrementar el risc de rebuig, ja que consisteixen en la infusió de limfòcits T citotòxics; o, d'altra banda, podrien ser poc eficaces, atès que els pacients es troben sota tractament immunosupressor pel trasplantament, fet que podria inhibir l'activitat citotòxica de les pròpies cèl·lules CAR-T. S'han publicat resultats sobre l'ús de la teràpia CAR-T en sèries de pacients amb resultats contradictoris, i per aquest motiu, actualment es considera una teràpia experimental en aquest context.²⁵⁰⁻²⁵¹

En pacients sotmesos a trasplantament amb alt risc de desenvolupar SLPT, com ara pacients sotmesos a un TPH haploide, un trasplantament multivisceral o de cor i pulmó, així com pacients seronegatius per al VEB abans del TPH, es recomana un seguiment setmanal de la càrrega viral del VEB durant els primers sis mesos posteriors al tractament, amb l'objectiu de poder iniciar un

tractament anticipatori si fos necessari.

Actualment, no existeix un llindar estandarditzat a partir del qual s'hagi d'iniciar el tractament. Alguns autors el recomanen amb més de 1.000 còpies, d'altres amb més de 10.000 o fins i tot més de 40.000 còpies. En els casos en què la càrrega viral vagi en augment, i segons els llindars que es considerin significatius a escala local, es pot dur a terme un tractament anticipatori amb reducció de la immunosupressió i administració setmanal amb rituximab d'una a quatre dosis, en funció de l'evolució de la càrrega viral, fet que pot prevenir el desenvolupament de la SLPT en un percentatge molt elevat de casos.²⁵²⁻²⁵³

Recomanacions

- Davant la sospita d'una SLPT, la primera mesura que s'ha d'adoptar és la reducció del tractament immunosupresor, sense comprometre la viabilitat de l'empelt (Nivell d'evidència IVB).
- En les SLPT localitzades es poden erradicar mitjançant resecció quirúrgica o radioteràpia.
- En les SLPT disseminades CD20 positives que no responen a la reducció de la immunosupressió, cal començar el tractament amb rituximab setmanal (de 4-8 dosis). Si no s'aconsegueix una resposta completa, cal continuar amb 3-4 cicles de R-CHOP (Nivell d'evidència IIB).
- En pacients sotmesos a trasplantament amb alt risc de desenvolupar una SLPT s'ha de fer un seguiment setmanal de la càrrega del VEB durant, com a mínim, els primers sis mesos després del trasplantament. Si s'observa un augment progressiu de la càrrega i aquesta assoleix un llindar clínicament significatiu, es recomana iniciar un tractament anticipatori amb reducció de la immunosupressió i d'1 a 4 dosis de rituximab, segons la resposta de la càrrega viral (Nivell d'evidència IIC).

E.5 Tractament del LDCBG en pacients amb infecció pel VIH i en altres situacions d'immunodepressió

E.5.1 LDCBG en pacients amb infecció pel VIH

El LDCBG és una neoplàsia definitiva de sida i la segona més freqüent en pacients amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana. De la mateixa manera que en la població immunocompetent, el LDCBG és el limfoma més freqüent en els pacients amb el VIH, tot i que des de la introducció generalitzada del tractament antiretroviral (TAR), s'ha observat una disminució de la seva incidència.²⁵⁴ Les maniobres diagnòstiques i d'estadiatge en aquests pacients han de ser les mateixes que en els pacients sense infecció pel VIH. En el moment del diagnòstic, aquests pacients acostumen a presentar la malaltia en estadi avançat, amb presència de símptomes B (amb més freqüència que en la població general) i afectació extraganglionar (especialment a nivell de la medul·la òssia).

El pronòstic dels pacients amb LDCBG abans de la introducció del TAR era desfavorable, amb una mediana de la supervivència de 2-13 mesos. Els principals factors pronòstics estaven relacionats amb característiques dels pacients (com l'edat i el consum de drogues per via parenteral), amb la infecció pel VIH (com la presència prèvia de sida o un recompte baix de limfòcits CD4) i amb característiques del limfoma (com nivells elevats de LDH sèrica, estadi clínic i afectació extraganglionar).²⁵⁵⁻²⁵⁷ Des de la introducció del TAR, concretament des de la introducció del TAR de gran activitat, la supervivència dels pacients amb LDCBG és comparable a la dels pacients sense infecció pel VIH. El pronòstic depèn principalment de les característiques del limfoma, i no tant de la infecció pel VIH.²⁵⁸⁻²⁵⁹

Abans de la disponibilitat del TAR, el tractament amb dosis estàndard de quimioteràpia resultava excessivament tòxic. La introducció del TAR ha permès un millor control de la infecció pel VIH, així com una millora en la reconstitució immune. A més, la introducció de factors de creixement hematopoètic, com el G-CSF, ha facilitat l'administració de pautes mielotòxiques amb resultats clínics equiparables als dels pacients sense infecció per VIH.^{258,259} Actualment, no hi ha dubte que l'addició de rituximab a la quimioteràpia tipus CHOP millora la supervivència. En una anàlisi retrospectiva de 1.546 pacients amb limfoma B agressiu associat a VIH (el 84 % dels quals presentaven LDCBG), la combinació de rituximab amb quimioteràpia es va associar a una taxa superior de respostes, així com a una millor SLP i SG (HR = 0,1; $p < 0,0001$). Tanmateix, cal extremar la precaució en els pacients amb un recompte de CD4 < 50 cèl·lules/ μ l, ja que el rituximab pot augmentar el risc d'infeccions.²⁶⁰

L'administració del TAR ha demostrat una millora tant de la resposta al tractament com en la supervivència dels pacients amb VIH. Tot i això, és fonamental que el maneig d'aquests pacients sigui multidisciplinari, amb la participació d'especialistes en la infecció per VIH, per tal de seleccionar pautes de TAR que no suposin un increment de la toxicitat ni interfereixin amb el tractament oncològic.²⁶¹⁻²⁶²

Un altre aspecte controvertit ha estat l'administració o no de profilaxi davant la possible infiltració neuromeningea, ja que abans de l'ús generalitzat del TAR alguns estudis suggerien una incidència més elevada d'infiltració al SNC, en comparació amb els pacients sense infecció pel VIH.²⁶³ Aquesta major incidència podria estar relacionada amb la presentació més freqüent en estadis avançats o amb altres factors de risc coneguts.²⁶⁴ En aquest sentit, un estudi espanyol va demostrar una reducció significativa de la infiltració al SNC en pacients que rebien TAR de gran activitat, en comparació amb aquells pacients que no en rebien (0/30 vs. 12/8; $p = 0,023$).²⁶⁵ D'acord amb aquests resultats, un

consens publicat per autors espanyols recomana que la profilaxi de la recaiguda al SNC es faci seguint els mateixos criteris que en els pacients immunocompetents.²⁶⁶

Pel que fa a les recaigudes, diversos estudis han assenyalat que és factible i eficaç seguir una estratègia similar a la utilitzada en pacients sense infecció pel VIH, basada en pautes de quimioteràpia intensiva i consolidació amb TPH autòleg en pacients que han respost al tractament, amb resultats comparables als dels pacients immunocompetents.²⁶⁷⁻²⁷⁰ Aquesta evidència ha estat recolzada per un assaig de Fase II i per dos estudis retrospectius de l'*European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT).²⁷¹⁻²⁷³

D'altra banda, comença a haver-hi evidència emergent sobre l'eficàcia i la seguretat de noves estratègies terapèutiques, com ara la immunoteràpia i la teràpia cel·lular, també en pacients amb VIH. Tot i que en aquest col·lectiu les dades encara són limitades, ja que la infecció pel VIH ha estat històricament un criteri d'exclusió en la majoria dels assaigs clínics, ja s'han publicat casos tractats amb CAR-T que han obtingut resultats similars als dels pacients sense infecció.²⁷⁴

Recomanacions

- Es recomana seguir les mateixes pautes d'immunoquimioteràpia que en els pacients sense infecció pel VIH (Nivell d'evidència IB).
- Es recomana TAR i garantir un maneig multidisciplinari del pacient per tal de definir la pauta òptima del TAR (Nivell d'evidència IIB).
- Es recomana la profilaxi de la infiltració del SNC en presència dels mateixos factors de risc establerts per a pacients immunocompetents (vegeu l'Apartat D.1 Profilaxis de la infiltració del SNC) (Nivell d'evidència IIC).
- En pacients amb recaiguda quimiosensible, es recomana administrar tractaments de rescat similars als utilitzats en pacients immunocompetents, seguits de consolidació amb TPH autòleg (Nivell d'evidència IIA).

E.6 Localitzacions immunoprivilegiades

E.6.1 Tractament del LDCBG amb presentació testicular

El LDCBG testicular es presenta habitualment en estadi localitzat com una massa testicular unilateral, tot i que pot haver-hi afectació bilateral en aproximadament un 10 % dels casos. El seu comportament clínic és agressiu, amb tendència a disseminar-se a localitzacions extraganglionars.

És necessari realitzar una orquiectomia amb finalitat diagnòstica i terapèutica, seguida de R-CHOP durant 6 cicles, tractament intratecal (de 4 a 6 dosis) i dues infusions de MTX IV al final del tractament, com a profilaxi de l'afectació secundària del SNC. Posteriorment, s'ha d'administrar radioteràpia escrotal i profilàctica en el testicle contralateral (25–30 Gy).²⁷⁵

Amb aquesta estratègia s'aconsegueix una SLP als 5 anys al voltant del 75 %.¹²⁹ (vegeu l'Apartat D.1 *Profilaxi de la infiltració del SNC*).

E.6.2 Tractament del LDCBG amb presentació vitreoretinal

Aquest tipus de limfoma està inclòs en la darrera classificació de l'OMS dins del grup dels limfomes primaris de localitzacions immunoprivilegiades, ja que comparteix característiques immunofenotípiques i moleculars amb altres entitats d'aquest grup, com el limfoma del SNC i el limfoma testicular.²¹⁷ El pronòstic està condicionat pel risc elevat d'infiltració al SNC durant l'evolució, que afecta entre un 56 % i un 90 % dels pacients als 30 mesos.²⁷⁶

No hi ha un consens establert sobre el tractament, ja que cap estratègia terapèutica ha demostrat prevenir de manera efectiva la recaiguda al SNC. L'aproximació terapèutica recomanada en casos de limfoma primari vitreoretinal sense afectació del SNC i amb presentació unilateral és la teràpia local intravítrea amb metotrexat i/o rituximab. En casos d'afectació ocular bilateral, es planteja un tractament sistèmic basat en metotrexat a dosis altes, juntament amb un tractament local intravítrea. En pacients amb afectació inicial del SNC, es recomana un maneig equivalent al dels limfomes primaris del SNC, i en cas de recaiguda amb afectació del SNC, es pot considerar el tractament de rescat amb TPH autòleg.²⁷⁶⁻²⁷⁷

D'altra banda, en pacients amb mal estat general, i quan les cèl·lules tumorals són positives per la mutació MYD88 L265P, alguns estudis de Fase II donen suport a l'ús d'ibrutinib com a teràpia sistèmica, en combinació amb el tractament local.²⁷⁸

E.7 Tractament del LDCBG amb presentació cutània tipus cama

El LDCBG amb presentació cutània tipus cama representa menys del 5 % de tots els limfomes cutanis primaris i entre un 10 % i un 20 % dels limfomes de cèl·lules B primaris cutanis.²⁷⁹ És una malaltia agressiva i de creixement ràpid que afecta habitualment a pacients d'edat avançada. El tractament més habitual és la quimioteràpia tipus R-CHOP durant 6 cicles, de manera similar al tractament estàndard del LDCBG avançat.^{280-281(p300),282-285}

L'experiència acumulada, basada en dades retrospectives, mostra que la taxa de resposta amb esquemes tipus R-CHOP és del 80 % al 90 %, però que aproximadament el 50 % dels pacients pateixen recaigudes durant els primers 24 mesos.^{280,281,284-286} La SG als cinc anys se situa entre el 50 % i el 55 %.^{280-281,284-286}

E.8 Tractament del LDCBG amb presentació intravascular

El LDCBg amb presentació intravascular és un limfoma B extranodal poc freqüent, caracteritzat per un creixement selectiu dins la llum dels vasos sanguinis, especialment capil·lars i vasos de mida intermèdia, amb preservació habitualment de les grans venes i artèries. Tot i que el SNC és l'òrgan afectat amb més freqüència, sovint el diagnòstic es pot assolir mitjançant biòpsia de teixits més accessibles, com la pell o la medul·la òssia, o bé guiat mitjançant PET-TC.

El curs clínic és agressiu i la supervivència acostuma a ser limitada, fet que pot estar relacionat amb el retard en el diagnòstic i el deteriorament clínic progressiu del pacient. La variant cutània sembla associar-se a un pronòstic més favorable.

En un estudi publicat l'any 2020 amb 182 casos confirmats per biòpsia, es van reportar taxes de SG a l'any i als tres anys del 42,3 % i 11,5 %, respectivament. Tant la SG com la SLP van ser significativament millors en els pacients que van rebre tractaments amb rituximab.²⁸⁷

L'esquema més utilitzat és el R-CHOP, en alguns casos associat a teràpia dirigida al SNC, com el metotrexat.

E.9 Tractament del LDCBG amb presentació en cavitats

EL LDCBG amb presentació en cavitats és una neoplàsia de cèl·lules B grans associada al virus de l'herpes humà tipus 8 (VHH-8), que es presenta habitualment en forma de vessament en cavitats (pleural, pericàrdic o peritoneal). Afecta predominantment homes, i fins a dues terceres parts dels casos es produeixen en pacients amb VIH o altres estats d'immunosupressió. El pronòstic és desfavorable i no existeix un tractament estàndard de primera línia. Els règims terapèutics recomanats inclouen CHOP o DA-EPOCH, combinats amb tractament antiretroviral en els casos associats a la sida.²⁸⁸ No obstant això, els resultats obtinguts fins ara han estat limitats, i s'estan explorant noves estratègies terapèutiques, com la teràpia CAR-T i tractaments dirigits a dianes moleculars específiques.

És important diferenciar aquest tipus de limfoma d'una nova entitat inclosa en la darrera revisió de l'OMS: el limfoma de cèl·lules B grans associat a sobrecàrrega de líquids, no relacionat ni amb el VHH-8 ni amb el virus del sarcoma de Kaposi (VHKS), que també es presenta en cavitats, afecta principalment a pacients d'edat avançada i acostuma a tenir un pronòstic més favorable.

Annex I. Esquemes de tractaments

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
R-CHOP	Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 750 mg/m ² ; Doxorubicina 50 mg/m ² ; Vincristina 1,4 mg/m ² (màx. 2 mg), dia 1; Prednisona 100 mg, dies 1-5.	Cada 21 dies
Pola-R-CHP	Polatuzumab vedotina 1,8 mg/Kg; Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 750 mg/m ² ; Doxorubicina 50 mg/m ² , dia 1; Prednisona 100 mg, dies 1-5. Rituximab 375 mg/m ² , dia 1 (monoteràpia).	Cada 21 dies x 6 cicles x 2 cicles
R-mini-CHOP	Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 400 mg/m ² ; Doxorubicina 25 mg/m ² ; Vincristina 1 mg, dia 1; Prednisona 70 mg, dies 1-5.	Cada 21 dies
R-COP	Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 750 mg/m ² ; Vincristina 1,4 mg/m ² (màx. 2 mg) (dia 1); Prednisona 100 mg, dies 1-5.	Cada 21 dies
R-CHOP-LIP	Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 750 mg/m ² ; Doxorubicina liposomal 50 mg/m ² ; Vincristina 1,4 mg/m ² (màx. 2 mg), dia 1; prednisona 100 mg, dies 1-5.	Cada 21 dies
R-GEMOX	Rituximab 375 mg/m ² ; Gemcitabina 1.000 mg/m ² ; Oxaliplatí 100 mg/m ² , dia 1.	Cada 14 dies
R-GDP	Rituximab 375 mg/m ² , dia 1; Gemcitabina 1.000 mg/m ² , dia 1 i 8; Cisplatino 75 mg/m ² , dia 1; Dexametasona 40 mg, dies 1-4.	Cada 21 dies
R-DHAP	Rituximab 375 mg/m ² , dia 1; Cisplatí 100 mg/m ² , dia 1 en PVC 24 h; Citarabina 2.000 mg/m ² /12 h*, dia 2; Dexametasona 40 mg, dies 1-4. *Valoreu ajustar dosi de citarabina a 1.000 mg/m ² en pacients de més de 65 anys	Cada 21 dies
R-ESHAP	Rituximab 375 mg/m ² , dia 1; Etopòsid 40 mg/m ² , dies 1-4; Cisplatí 25 mg/m ² , dies 1-4 en PVC 24 h; Citarabina 2.000 mg/m ² *, dia 5; Metilprednisolona 250 a 500 mg, dies 1-4. *Valoreu ajustar dosi de citarabina a 1.000 mg/m ² en pacients de més de 65 anys.	Cada 21-28 dies

Annex I. Esquemes de tractaments

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
R-ICE	Rituximab 375 mg/m ² , dia 1; Carboplatí 5AUC, dia 2; Etopòsid 100 mg/m ² , dies 1-3; Ifosfamida 5.000 mg/m ² , dia 2 en PVC 24 h.	Cada 21 dies
BEAM	Carmustina 300 mg/m ² , dia -6; Etopòsid 200 mg/m ² , dies -5 a -2; Citarabina 200 mg/m ² /12 h, dies -5 a -2; Melfalan 140 mg/m ² , dia -1.	
R-BENDA	Rituximab 375 mg/m ² , dia 1; Bendamustina 90 mg/m ² , dies 1-2.	Cada 28 dies
POLA-R-BENDA	Rituximab 375 mg/m ² , dia 1; Bendamustina 90 mg/m ² , dies 1 i 2; Polatuzumab vedotina 1,8 mg/Kg, dia 1.	Cada 21 dies x 6 cicles
TAFASITAMAB- LENALIDOMIDA (Tafa-Len)	Cicle 1: tafasitamab 12 mg/Kg, dia 1, 4, 8, 15 i 22. Cicles 2 i 3: tafasitamab 12 mg/Kg, dia 1, 8, 15 i 22. Cicle 4 i següents: tafasitamab 12 mg/Kg, dia 1 i 15. Lenalidomia 25 mg/dia, dies 1-21.	Cada 28 dies Màxim 12 cicles de lenalidomida
GLOFITAMAB	Cicle 1: obinutuzumab 1.000 mg, dia 1; Glofitamab 2,5 mg, dia 8; Glofitamab 10 mg, dia 15. Cicle 2 i següents: glofitamab 30 mg, dia 1.	Cada 21 dies x 12 cicles
EPCORITAMAB	Cicle 1: 0,16 mg, dia 1; 0,8 mg, dia 8; 48 mg, dies 15 i 22. Cicles 2 i 3: 48 mg/setmanal, dies 1,8,15 i 22. Cicles 4 a 9: 48 mg/quinzenal, dies 1 i 15. Cicles 10 i següents: 48 mg/mensual, dia 1.	Cada 28 dies
LONCASTUXIMAB TESIRINA	Cicles 1 i 2: 0,15 mg/Kg, dia 1. Cicles 3 i següents: 0,075 mg/Kg, dia 1.	Cada 21 dies
MTX a dosis altes	MTX 3.000 mg/m ² (vegeu l'Annex II).	
MATRix	Rituximab 375 mg/m ² , dia 0; Metotrexat 3,5 g/m ² , dia 1; Citarabina 2 g/m ² /12 hores, dies 2 i 3; Tiotepa 30 mg/m ² , dia 4.	Cada 21 dies x 4 cicles
	TRASPLATAMENT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS Mobilització amb 1r-2n cicle de MATRix (2 x 10 ⁶ cèl·lules CD34, si no s'aconsegueix repetir després del 4t) Condicionament dies després del 4t MATRix: Carmustina 400 mg/m ² dia -6 Tiotepa 5 mg/Kg/dies -5 i -4. CONDICIONAMENT Carmustina 400 mg/m ² , dia -6; Tiotepa 5 mg/Kg, dies -5 i -4.	

Annex I. Esquemes de tractaments

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
R-BAM	Carmustina 100 mg/m ² , dies 1 i 51; Metotrexat 3 g/m ² , dies 2, 16, 30, 52, 66 i 80; Citarabina 3 g/m ² , dies 3, 17, 31, 53, 67 i 81; Rituximab 375 mg/m ² , dies 4, 18, 32, 54, 68 i 82.	
MARIETTA	MATRIX: Rituximab 375 mg/m ² , dia 0; Metotrexat 3,5 g/m ² , dia 1; Citarabina 2 g/m ² /12 hores, dies 2 i 3; Tiotepa 30 mg/m ² , dia 4; TIT, dia 5. R-ICE: Rituximab 375 mg/m ² , dia 1; Carboplatí 5AUC, dia 2; Etoposid 100 mg/m ² , dies 1-3; Ifosfamida: 5.000 mg/m ² , dies 2 en PVC 24 h; TIT, dia 4.	Cada 21 dies x 3 cicles Cada 21 dies x 3 cicles
*DA-R-EPOCH	Rituximab 375 mg/m ² , dia 1; *Doxorubicina 10 mg/m ² /dia, Vincristina 0,4 mg/m ² /dia, *Etoposid 50 mg/m ² /dia (dies 1-4 en PVC de 24 h); *Ciclofosfamida 750 mg/m ² , dia 5; Prednisona 60 mg/m ² /12 h, dies 1-5. G-CSF: a partir del dia 6 fins a recuperar el recompte de neutròfils. *(consulteu la taula de dosis ajustades més avall)	Cada 21 dies x 6-8 cicles
Tractament intratecal		
TIT	Metotrexat 12 mg + citarabina 30 mg + hidrocortisona 20 mg	
MTX IT	Metotrexat 12 mg	

IT = intratecal; PVC = perfusió venosa contínua

*Taula de dosificació ajustada a DA-R-EPOCH

Aquesta taula mostra les dosis ajustades per al règim DA-R-EPOCH, aplicable específicament a tres fàrmacs: la doxorubicina, l'etoposid i la ciclofosfamida. Les dosis varien segons els nivells indicats a la taula.

Fàrmac	-2	-1	1	2	3	4	5	6
Doxorubicina (mg/m ² /dia)	10	10	10	12	14,4	17,3	20,7	24,8
Etoposid (mg/m ² /dia)	50	50	50	60	72	86,4	103,7	124,4
Ciclofosfamida (mg/m ²)	480	600	750	900	1080	1296	1555	1866

Annex II – Criteris per a la realització de la profilaxi del SNC amb MTX a dosis altes per via intravenosa o amb MTX intratecal

1. Pacients candidats a cribratge del líquid cefalorraquidi: punció lumbar amb estudi de citologia i citometria, i administració de teràpia intratecal.

- IPI-SNC 4-6
- Afectació testicular
- Afectació renal/suprarenal
- Afectació mamària
- Llinatge doble hit
- Presentació leucèmica

2. Pacients candidats a profilaxi del SNC

- Afectació renal/suprarenal
- Afectació mamària
- LDCG d'alt grau / doble hit amb IPI-SNC 4-6
- Afectació testicular (*consulteu punt 2.3 a continuació*).

2.1 Pacients < 70 anys amb funció renal i hepàtica correcta, sense vessaments:

- Profilaxi amb MTX a dosis altes IV (3 g/m^2) cada 2-3 setmanes x 2 cicles una vegada finalitzada la quimioteràpia.

2.2 Pacients > 70 anys o pacients amb comorbiditats:

- TIT x 4-6 cicles administrats juntament amb els cicles de tractament sistèmic.

2.3 Pacients amb limfoma primari testicular:

- Cal afegir a la profilaxi sistèmica:
 - o TIT x 4-6 cicles, administrats amb els cicles de tractament sistèmic.
 - o Orquiectomia del testicle afectat i RT contralateral.

Annex III. Recomanacions per a l'administració de MTX per via intravenosa a altes dosis

1. **Funció renal adequada: aclariment de creatinina > 60 mL/min.**
2. **Funció hepàtica adequada: AST/ALT o bilirubina total < 2 vegades el límit superior de la normalitat.**
3. **Absència de vessament pleural, ascites o signes de sobrecàrrega hídrica (edemes a les extremitats inferior, etc.).**

Administració de metotrexat

Dosi de 3 g/m²/IV en perfusió de 4 hores, administrada 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 DA-R-EPOCH, es recomana:

- 1 dosi després del cicle 3 (administrada el dia 14 del cicle).
- 2 dosis addicionals després del cicle 6 (després de la recuperació hematoperifèrica).

Modificació de dosi segons la funció renal

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

Després de l'administració de MTX IV, cal administrar suport amb filgrastim a 5 mcg/Kg/24 h.

4. Altres mesures complementàries per a la profilaxi amb MTX IV:

- a. **Abans del tractament:** hemograma, bioquímica i control del pH urinari (el tractament amb MTX no s'ha d'iniciar si el pH urinari no es troba entre 7 i 8,5 en dues determinacions consecutives).

Cal realitzar una hiperhidratació amb 6 L/m²/dia, iniciant 12 hores abans de l'inici de l'administració de MTX.

Aspectes a tenir en compte sobre la hidratació:

- Els fluids endovenosos d'hidratació inclouen sèrum fisiològic i bicarbonat.
- Considereu la ingesta oral de líquids (1.000 – 1.500 mL/dia).
- En cas de balanç positiu, valoreu l'administració de furosemda 20 mg IV o perfusió de manitol al 10 % (150–500 mL/12 h).

- En cas d'eliminació insuficient i/o nivells plasmàtics elevats en els controls establerts, valoreu incrementar la hidratació a 4.000–4.500 mL/m²/24 h, mantenint un pH urinari > 7.
 - Eviteu sucres àcids (pinya o taronja) i refrescos (especialment de cola), ja que poden acidificar l'orina. Es pot oferir aigua carbonatada com a alternativa.
- b. **Durant el tractament amb MTX:**
- Control del pH urinari cada 6 hores.
 - Bioquímica diària (creatinina, electròlits).
 - Control estricte de la diuresi i del balanç hídric cada 12 hores.
- c. **Rescats amb àcid folínic:**
- Inici: 24 hores després de l'inici de la infusió de MTX (o 20 hores després d'acabar-la): 15 mg/m²/EV cada 6 hores.
 - Es mantindran els rescats amb l'àcid folínic fins a obtenir dues determinacions consecutives de concentració plasmàtica de MTX < 0,2 µmol/L, excepte en situacions d'alt risc o eliminació lenta, en els que es requereix nivells < 0,05 µmol/L.
 - En el cas d'obtenir un nivell < 0,2 µmol/L en la primera determinació, repetiu control a les 4-6 h per confirmar.
 - Modifiquen la dosi de folinat càlcic en funció dels nivells plasmàtics de MTX.
- d. **Nivells de metotrexat a partir de les 24 hores de l'inici de la infusió de MTX** (o 20 hores després d'acabar-la). Continueu practicant controls diaris dels nivells de MTX fins que siguin < 0,2 µmol/L.

Concentracions de MTX que alerten d'un retard en la seva eliminació

Indicació	Pauta de MTX	[MTX] que indica lenta eliminació (hores des de l'inici de la infusió)
LPSNC	3 mg/m ² en 4 hores	4 h > 500 µM/L 24 h > 5 µM/L* 42 h > 1 µM/L 66 h > 0,1 µM/L

*[MTX] que obliga a un increment del rescat

- e. **Medicació complementària:** profilaxi antiemètica segons el protocol del centre.
- f. **Eviteu la medicació concomitant que pugui interaccionar amb el MTX** (tant per desplaçament proteic o per alteració de l'eliminació hepàtica o renal): cotrimoxazol, AINE, inhibidors de la bomba de protons (pantoprazol, omeprazol, etc.) i derivats de penicil·lines.

Annex IV. 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 difús de cèl·lules B grans, s'estableixen els següents indicadors de qualitat.

Es recomana que l'avaluació i el seguiment d'aquests indicadors els duguin a terme membres responsables de l'elaboració d'aquesta ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària que es consideri necessària en cada cas (gestor/a de dades clíniques, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors de resultat

Valoració dels resultats clínics en els pacients diagnosticats de LDCBG i tractats segons les recomanacions de la ICO-ICSPraxi, a partir dels paràmetres següents:

- Nombre i percentatge de pacients tractats d'acord amb les recomanacions de la ICO-ICSPraxi. Aquesta avaluació hauria de ser realitzada per un comitè d'avaluació extern, independent tant dels professionals responsables del tractament i del seguiment d'aquests pacients, com dels implicats en l'elaboració i la aprovació d'aquesta Guia.
- TRC, TRP o TRG.
- Percentatge de pacients amb malaltia refractària.
- SLM, SLP i SG.

Es considera necessari dur a terme una revisió i actualització periòdiques de les recomanacions incloses en aquesta ICO-ICSPraxi, amb una periodicitat de tres anys o sempre que es disposi de nova evidència científica que impliqui un canvi en la pràctica clínica habitual. Aquesta tasca hauria de recaure en els mateixos responsables de l'elaboració de la Guia, i s'hauria de dur a terme seguint els criteris metodològics emprats durant la seva creació.

Bibliografia

1. Besse B, Adjei A, Baas P. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1475-1484. doi:10.1093/annonc/mdu123
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-858. doi:10.1056/NEJMra2027612
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
4. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937-1947. doi:10.1056/NEJMoa012914
5. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2313-2323. doi:10.1056/NEJMoa0802885
6. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(26):2848-2856. doi:10.1200/JCO.2014.60.2383
7. Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(35):3359-3368. doi:10.1200/JCO.19.00743
8. Scott DW, King RL, Staiger AM, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*. 2018;131(18):2060-2064. doi:10.1182/blood-2017-12-820605
9. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(28):3452-3459. doi:10.1200/JCO.2011.41.0985
10. Cerhan JR, Krickler A, Paltiel O, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(48):15-25. doi:10.1093/jncimonographs/lgu010
11. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229

12. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489-2496. doi:10.1182/blood-2016-05-718528
13. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(11):1452-1457. doi:10.1200/JCO.2010.33.3419
14. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1041-1046. doi:10.1002/ajh.24169
15. Vercellino L, Cottureau AS, Casasnovas O, et al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 2020;135(16):1396-1405. doi:10.1182/blood.2019003526
16. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-125. doi:10.1093/annonc/mdv304
17. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(36):4508-4514. doi:10.1200/JCO.2012.42.4036
18. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994. doi:10.1056/NEJM199309303291402
19. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-1861. doi:10.1182/blood-2006-08-038257
20. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-842. doi:10.1182/blood-2013-09-524108
21. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1197-1205. doi:10.1056/NEJMoa042040
22. Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma | New England Journal of Medicine. Accessed January 15, 2025. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199807023390104>
23. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(2):174-181. doi:10.1182/blood-2017-07-793984
24. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma

- with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10216):2271-2281. doi:10.1016/S0140-6736(19)33008-9
25. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(26):3003-3011. doi:10.1200/JCO.20.00999
 26. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg 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(14):1002-1006. doi:10.1056/NEJM199304083281404
 27. 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(4):235-242. doi:10.1056/NEJMoa011795
 28. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-4126. doi:10.1200/JCO.2005.09.131
 29. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. 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(11):1013-1022. doi:10.1016/S1470-2045(11)70235-2
 30. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9(2):105-116. doi:10.1016/S1470-2045(08)70002-0
 31. 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(6):525-533. doi:10.1016/S1470-2045(13)70122-0
 32. 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 Lond Engl*. 2013;381(9880):1817-1826. doi:10.1016/S0140-6736(13)60313-X
 33. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. 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. *Lancet Lond Engl*. 2011;378(9806):1858-1867. doi:10.1016/S0140-6736(11)61040-4
 34. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(35):3996-4003. doi:10.1200/JCO.2013.54.9493

35. 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. *Br J Haematol*. 2015;169(2):188-198. doi:10.1111/bjh.13273
36. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-1799. doi:10.1200/JCO.18.01994
37. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. 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(12):1250-1259. doi:10.1016/S1470-2045(12)70481-3
38. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1681-1690. doi:10.1056/NEJMoa1301077
39. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(20):2024-2034. doi:10.1200/JCO.2017.76.8093
40. Sehn LH, Martelli M, Trněný M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2020;13(1):71. doi:10.1186/s13045-020-00900-7
41. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-363. doi:10.1056/NEJMoa2115304
42. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2023;21(11):1118-1131. doi:10.6004/jnccn.2023.0057
43. Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. 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;89(1):49-58. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.01.006
44. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-1295. doi:10.1200/JCO.18.02403
45. Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):649-662. doi:10.1016/S1470-2045(18)30935-5
46. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients

- With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-1328. doi:10.1200/JCO.20.01366
47. Morschhauser F, Feugier P, Flinn IW, et al. A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(5):600-609. doi:10.1182/blood.2020006578
 48. Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2021;106(6):1705-1713. doi:10.3324/haematol.2019.238675
 49. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):460-468. doi:10.1016/S1470-2045(11)70069-9
 50. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(4):282-287. doi:10.1200/JCO.2013.49.7586
 51. Luminari S, Montanini A, Caballero D, et al. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010;21(7):1492-1499. doi:10.1093/annonc/mdp544
 52. Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, et al. 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(3):152-158. doi:10.1016/j.clml.2014.09.001
 53. Shen QD, Zhu HY, Wang L, 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. *Lancet Haematol*. 2018;5(6):e261-e269. doi:10.1016/S2352-3026(18)30054-1
 54. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2021;137(7):929-938. doi:10.1182/blood.2020005846
 55. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(10):1066-1073. doi:10.1200/JCO.2013.51.5866
 56. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620
 57. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618

58. Crump M, Kuruwilla 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-3496. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593
59. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-654. doi:10.1056/NEJMoa2116133
60. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):629-639. doi:10.1056/NEJMoa2116596
61. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10343):2294-2308. doi:10.1016/S0140-6736(22)00662-6
62. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):148-157. doi:10.1056/NEJMoa2301665
63. Escasany AA, Rojas GC, Palomino RFD, Maraver DH. Componentes del grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del “Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR.”
64. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675-1684. doi:10.1182/blood.2022018730
65. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1066-1077. doi:10.1016/S1470-2045(22)00339-4
66. Houot R, Bachy E, Cartron G, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2023;29(10):2593-2601. doi:10.1038/s41591-023-02572-5
67. Roddie C, Neill L, Osborne W, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. Published online 2023. doi:10.1182/bloodadvances.2022009019
68. Saifi O, Breen WG, Lester SC, et al. Outcomes of patients with R/R B-cell NHL and limited (<5 sites) pre-CART disease bridged with or without radiotherapy. *Blood Adv*. 2024;8(18):4877-4885. doi:10.1182/bloodadvances.2024013647
69. 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(23):1540-1545. doi:10.1056/NEJM199512073332305
70. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol*

Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2012;18(5):788-793.
doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.010

71. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217-1239. doi:10.1038/s41409-022-01691-w
72. Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood*. 2022;139(9):1330-1339. doi:10.1182/blood.2021013289
73. Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriando A, et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003;14(1):140-151. doi:10.1093/annonc/mdg008
74. 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*. 2015;125(16):2579-2581. doi:10.1182/blood-2014-10-606939
75. Farooq U, Maurer MJ, Thompson CA, et al. Clinical heterogeneity of diffuse large B cell lymphoma following failure of front-line immunochemotherapy. *Br J Haematol*. 2017;179(1):50-60. doi:10.1111/bjh.14813
76. Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and toxicity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(11):1858-1864. doi:10.1200/JCO.2007.15.4773
77. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(36):4462-4469. doi:10.1200/JCO.2012.41.9416
78. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(31):4079-4087. doi:10.1200/JCO.2011.35.4423
79. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, et al. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2012;119(20):4619-4624. doi:10.1182/blood-2012-01-406033
80. van Imhoff GW, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(5):544-551. doi:10.1200/JCO.2016.69.0198
81. Martín 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(12):1829-1836. doi:10.3324/haematol.13440

82. Sorigue M, Sancho JM, Pineda A, et al. Incidence and prognostic significance of nephrotoxicity in patients receiving eshap as salvage therapy for lymphoma. *Leuk Res.* 2017;58:98-101. doi:10.1016/j.leukres.2017.05.001
83. Vellenga E, van Putten WLJ, 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):537-543. doi:10.1182/blood-2007-08-108415
84. Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1995;13(3):588-595. doi:10.1200/JCO.1995.13.3.588
85. Martín A, Caballero MD, Pérez-Simón 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 Transplant.* 2004;34(8):675-682. doi:10.1038/sj.bmt.1704595
86. López A, Gutiérrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol.* 2008;80(2):127-132. doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00996.x
87. 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-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64(5):907-916. doi:10.1007/s00280-009-0941-9
88. 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 Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013;98(11):1726-1731. doi:10.3324/haematol.2013.090597
89. 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(0):59-63. doi:10.4103/2394-4722.172291
90. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(17):2103-2109. doi:10.1200/JCO.2012.46.5203
91. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93(3):403-409. doi:10.1007/s00277-013-1879-x
92. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38(2):155-165. doi:10.1200/JCO.19.00172
93. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6(2):533-543. doi:10.1182/bloodadvances.2021005794

94. Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2305-2321. doi:10.1016/j.bbmt.2019.08.015
95. Protocolo_farmacoclinico_polatuzumab_vedotina_LBDCG_RR.pdf. Accessed February 20, 2024. https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/docs/20211130_Protocolo_farmacoclinico_polatuzumab_vedotina_LBDCG_RR.pdf
96. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):978-988. doi:10.1016/S1470-2045(20)30225-4
97. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(9):2417-2426. doi:10.3324/haematol.2020.275958
98. PHF- Tafasitamab en combinació amb lenalidomida - Tractament del LBDCG en recaiguda o refractari. Accessed January 15, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/tafasitamab-lbdcg/acord-cft-siscat-tafasitamab-lbdcg.pdf
99. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447
100. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307-2315. doi:10.1182/blood.2022018893
101. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56. doi:10.1056/NEJMoa1804980
102. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10254):839-852. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0
103. Yassine F, Iqbal M, Murthy H, Kharfan-Dabaja MA, Chavez JC. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. *Curr Res Transl Med*. 2020;68(4):159-170. doi:10.1016/j.retram.2020.05.005
104. Iacoboni G, Villacampa G, Martinez-Cibrian N, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2021;10(10):3214-3223. doi:10.1002/cam4.3881
105. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(22):5607-5615. doi:10.1182/bloodadvances.2020003001

106. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-2231. doi:10.1056/NEJMoa2206913
107. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(12):2238-2247. doi:10.1200/JCO.22.01725
108. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(7):e511-e522. doi:10.1016/S2352-3026(20)30120-4
109. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):790-800. doi:10.1016/S1470-2045(21)00139-X
110. Thapa B, Caimi PF, Ardeschna KM, et al. CD19 antibody-drug conjugate therapy in DLBCL does not preclude subsequent responses to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood Adv*. 2020;4(16):3850-3852. *Blood Adv*. 2020;4(19):4606. doi:10.1182/bloodadvances.2020003378
111. Caimi PF, Ardeschna KM, Reid E, et al. The AntiCD19 Antibody Drug Immunoconjugate Loncastuximab Achieves Responses in DLBCL Relapsing After AntiCD19 CAR-T Cell Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(5):e335-e339. doi:10.1016/j.clml.2021.11.005
112. Imber BS, Sadelain M, DeSelm C, et al. Early experience using salvage radiotherapy for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas after CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. *Br J Haematol*. 2020;190(1):45-51. doi:10.1111/bjh.16541
113. González-Barca E, Boumendil A, Blaise D, et al. Outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who relapse after autologous stem cell transplantation and receive active therapy. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):393-399. doi:10.1038/s41409-019-0650-x
114. Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, et al. The Impact of Graft-versus-Host Disease on the Relapse Rate in Patients with Lymphoma Depends on the Histological Subtype and the Intensity of the Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015;21(10):1746-1753. doi:10.1016/j.bbmt.2015.05.010
115. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010;21(5):1046-1052. doi:10.1093/annonc/mdp432
116. 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. doi:10.1007/s12185-009-0289-2
117. 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. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08998.x

118. 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. doi:10.3109/10428194.2013.811239
119. 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. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2000;11(6):685-690. doi:10.1023/a:1008394827806
120. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2002;13(7):1099-1107. doi:10.1093/annonc/mdf175
121. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007;18(1):149-157. doi:10.1093/annonc/mdl327
122. 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(26):3150-3156. doi:10.1200/JCO.2015.65.6520
123. Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJM, Cwynarski K. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(3):673-689. doi:10.3324/haematol.2022.281457
124. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2017;75:195-203. doi:10.1016/j.ejca.2016.12.029
125. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica*. 2009;94(7):935-943. doi:10.3324/haematol.2008.005355
126. Torka P, Kothari SK, Sundaram S, et al. Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics. *Blood Adv*. 2020;4(2):253-262. doi:10.1182/bloodadvances.2019000875
127. 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(18):2182-2188. doi:10.1182/blood-2015-10-676700
128. 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(2):235-245. doi:10.3324/haematol.2016.149120
129. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(20):2766-2772. doi:10.1200/JCO.2010.31.4187

130. McMillan A, Ardeshtna KM, Cwynarski K, et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2013;163(2):168-181. doi:10.1111/bjh.12509
131. 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. doi:10.1002/cncr.10699
132. 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. doi:10.1182/blood-2008-10-182253
133. 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(11):2944-2951. doi:10.1002/cncr.26588
134. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(1):114-119. doi:10.1200/JCO.2008.16.8021
135. 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. doi:10.1002/cncr.25278
136. Adde M, Enblad G, Hagberg H, Sundström C, Laurell A. Outcome for young high-risk aggressive B-cell lymphoma patients treated with CHOEP-14 and rituximab (R-CHOEP-14). *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2006;23(2):283-293. doi:10.1385/MO:23:2:283
137. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood*. 2022;139(16):2499-2511. doi:10.1182/blood.2021014506
138. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, Peters A, Owen C, Stewart D. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2021;96(7):764-771. doi:10.1002/ajh.26181
139. Conconi A, Chiappella A, Orsucci L, et al. Intensified (intravenous and Intrathecal) Cns Prophylaxis in Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma: 5-Year Results of the Ielsg30 Trial. *Hematol Oncol*. 2021;39(S2). doi:10.1002/hon.48_2879
140. Ferreri AJM, 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 Lond Engl*. 2009;374(9700):1512-1520. doi:10.1016/S0140-6736(09)61416-1

141. Schorb E, Fox CP, Kasenda B, et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system - an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol*. 2020;189(5):879-887. doi:10.1111/bjh.16451
142. Khwaja J, Cwynarski K. Management of primary and secondary CNS lymphoma. *Hematol Oncol*. 2023;41 Suppl 1:25-35. doi:10.1002/hon.3148
143. Houillier C, Dureau S, Taillandier L, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients Age 60 Years and Younger: Long-Term Results of the Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(32):3692-3698. doi:10.1200/JCO.22.00491
144. Erratum: Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(23):3961. doi:10.1200/JCO.23.00952
145. 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. doi:10.3324/haematol.2012.077917
146. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(33):3903-3910. doi:10.1200/JCO.2015.61.1236
147. 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. doi:10.3324/haematol.2012.070839
148. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(25):3061-3068. doi:10.1200/JCO.2012.46.9957
149. Kasenda B, Ferreri AJM, Marturano E, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(7):1305-1313. doi:10.1093/annonc/mdv076
150. Martinez-Calle N, Poynton E, Alchawaf A, et al. Outcomes of older patients with primary central nervous system lymphoma treated in routine clinical practice in the UK: methotrexate dose intensity correlates with response and survival. *Br J Haematol*. 2020;190(3):394-404. doi:10.1111/bjh.16592
151. Holdhoff M, Mrugala MM, Grommes C, et al. Challenges in the Treatment of Newly Diagnosed and Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2020;18(11):1571-1578. doi:10.6004/jnccn.2020.7667

152. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e251-259. doi:10.1016/S2352-3026(15)00074-5
153. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017;31(4):846-852. doi:10.1038/leu.2016.334
154. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia.* 2022;36(7):1870-1878. doi:10.1038/s41375-022-01582-5
155. Grommes C, Wolfe J, Gavrilovic I, et al. Phase II of Single-Agent Ibrutinib in Recurrent/Refractory Primary (PCNSL) and Secondary CNS Lymphoma (SCNSL). *Blood.* 2018;132:2965-2965. doi:10.1182/blood-2018-99-118538
156. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv.* 2023;7(1):32-39. doi:10.1182/bloodadvances.2022008525
157. Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Blood.* 2022;139(15):2306-2315. doi:10.1182/blood.2021014738
158. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, et al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e110-e121. doi:10.1016/S2352-3026(20)30366-5
159. Phase II Study of ibrutinib with temozolomide, Etoposide, Liposomal doxorubicin, dexamethasone, rituximab (Teddi- R) for secondary CNS Lymphoma - Roschewski - 2023 - Hematological Oncology - Wiley Online Library. Accessed December 4, 2023. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.3163_17
160. Gaulard P, harris N, Pileri SA. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: *Who Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th Edition. . International Agency for research on Cancer. ; 2008.
161. 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(15):1408-1416. doi:10.1056/NEJMoa1214561
162. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9(3):273-283. doi:10.1007/s11899-014-0219-0
163. Savage KJ, 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(12):3871-3879. doi:10.1182/blood-2003-06-1841

164. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003;198(6):851-862. doi:10.1084/jem.20031074
165. 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. *Blood*. 2013;122(21):638. doi:10.1182/blood.V122.21.638.638
166. Rieger M, Österborg 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011;22(3):664-670. doi:10.1093/annonc/mdq418
167. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *The Oncologist*. 2012;17(2):239-249. doi:10.1634/theoncologist.2011-0275
168. 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(3):538-543. doi:10.3109/10428194.2013.810738
169. Xu LM, Fang H, Wang WH, et al. Prognostic significance of rituximab and radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma receiving doxorubicin-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1684-1690. doi:10.3109/10428194.2012.746684
170. Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood*. 2020;136(24):2803-2811. doi:10.1182/blood.2019004296
171. 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(12):1258-1264.
172. 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 - PubMed. Accessed December 4, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14735179/>
173. Hamlin PA, Portlock CS, Straus 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(5):691-699. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05661.x
174. Massoud M, Koscielny S, Lapusan S, Bosq J, Ribrag V. Primary mediastinal large B-cell lymphomas treated with dose-intensified CHOP alone or CHOP combined with radiotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(8):1510-1515. doi:10.1080/10428190802203788
175. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(5):381-385. doi:10.3816/CLM.2009.n.074

176. 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.* 2015;33(4):145-150. doi:10.1002/hon.2172
177. Fietz T, Knauf WU, Hänel 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(5):433-439. doi:10.1007/s00277-008-0625-2
178. 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):E61-64. doi:10.1002/ajh.22165
179. Cook MR, Williams LS, Dorris CS, Luo Y, Makambi K, Dunleavy K. Improved survival for dose-intensive chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 4,068 patients. *Haematologica.* 2024;109(3):846-856. doi:10.3324/haematol.2023.283446
180. Giri S, Bhatt VR, Pathak R, Bociek RG, Vose JM, Armitage JO. Role of radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma in rituximab era: A US population-based analysis. *Am J Hematol.* 2015;90(11):1052-1054. doi:10.1002/ajh.24172
181. Jackson MW, Rusthoven CG, Jones BL, Kamdar M, Rabinovitch R. 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.* 2016;94(1):126-132. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.09.017
182. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32(17):1769-1775. doi:10.1200/JCO.2013.51.7524
183. 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(8):950-956. doi:10.1182/blood-2014-12-616474
184. Martelli M, Ceriani L, Ciccone G, et al. Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results. *J Clin Oncol.* 2024;42(34):4071-4083. doi:10.1200/JCO-24-01373
185. Kurtz DM, Green MR, Bratman SV, et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood.* 2015;125(24):3679-3687. doi:10.1182/blood-2015-03-635169
186. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(7):1329-1336. doi:10.1080/10428190802108870
187. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, et al. Primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL): frontline treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT). The GEL-TAMO experience. *Hematol Oncol.* 2008;26(3):171-178. doi:10.1002/hon.858

188. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(34):3291-3299. doi:10.1200/JCO.19.01389
189. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(33):3081-3089. doi:10.1200/JCO.19.01492
190. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(27):3119-3128. doi:10.1200/JCO.19.02104
191. Herrera AF, Chen L, Khajavian S, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Provides Durable Remission in Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2383-2387. doi:10.1016/j.bbmt.2019.07.041
192. 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(2):372-376. doi:10.1038/sj.bjc.6601460
193. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 1997;89(4):1413-1420.
194. Stain H, Harris HL, Campo E. Plasmablastic lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th Edition. . International Agency for research on Cancer. ; 2008.
195. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2015;125(15):2323-2330. doi:10.1182/blood-2014-10-567479
196. Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol*. 2008;83(10):804-809. doi:10.1002/ajh.21250
197. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. HIV-negative plasmablastic lymphoma: not in the mouth. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(2):185-189. doi:10.1016/j.clml.2011.03.008
198. 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(7):875-886. doi:10.1097/PAS.0000000000000234
199. Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2012;118(21):5270-5277. doi:10.1002/cncr.27551
200. 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 Lond Engl*. 2013;27(5):842-845. doi:10.1097/QAD.0b013e32835e069d

201. 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(1):267-269. doi:10.3109/10428194.2014.911867
202. Nasta SD, Carrum GM, Shahab I, Hanania NA, Udden MM. Regression of a plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(2):423-426. doi:10.1080/10428190290006260
203. 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(11):2047-2053. doi:10.3109/10428194.2010.516040
204. Castillo JJ, Reagan JL. Plasmablastic lymphoma: a systematic review. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:687-696. doi:10.1100/tsw.2011.59
205. Liu M, Liu B, Liu B, et al. Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma: a comprehensive analysis of 114 cases. *Oncol Rep*. 2015;33(4):1615-1620. doi:10.3892/or.2015.3808
206. Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, Re A. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1877-1884. doi:10.1016/j.bbmt.2014.06.009
207. Liu JJ, Zhang L, Ayala E, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: a single institutional experience and literature review. *Leuk Res*. 2011;35(12):1571-1577. doi:10.1016/j.leukres.2011.06.023
208. 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*. 2019;184(4):679-682. doi:10.1111/bjh.15156
209. Castillo JJ, Reagan JL, Sikov WM, Winer ES. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2015;169(3):352-355. doi:10.1111/bjh.13300
210. 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*. 2016;57(2):463-466. doi:10.3109/10428194.2015.1050666
211. Bibas M, Grisetti S, Alba L, Picchi G, Del Nonno F, Antinori A. Patient 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(34):e704-708. doi:10.1200/JCO.2010.30.0038
212. Cao C, Liu T, Zhu H, Wang L, Kai S, Xiang B. Bortezomib-contained chemotherapy and thalidomide combined with CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone) play promising roles in plasmablastic lymphoma: a case report and literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(5):e145-150. doi:10.1016/j.clml.2014.03.002
213. Holderness BM, Malhotra S, Levy NB, Danilov AV. Brentuximab vedotin demonstrates activity in a patient with plasmablastic lymphoma arising from a background of chronic

lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(12):e197-199.
doi:10.1200/JCO.2012.46.9593

214. Ryu YK, Ricker EC, Soderquist CR, Francescone MA, Lipsky AH, Amengual JE. Targeting CD38 with Daratumumab Plus Chemotherapy for Patients with Advanced-Stage Plasmablastoid Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Med*. 2022;11(16):4928. doi:10.3390/jcm11164928
215. Dittus C, Miller JA, Wehbie R, Castillo JJ. Daratumumab with ifosfamide, carboplatin and etoposide for the treatment of relapsed plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2022;198(2):e32-e34. doi:10.1111/bjh.18228
216. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
217. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
218. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253. doi:10.1182/blood.2022015851
219. Johnson SM, Umakanthan JM, Yuan J, et al. Lymphomas with pseudo-double-hit BCL6-MYC translocations due to t(3;8)(q27;q24) are associated with a germinal center immunophenotype, extranodal involvement, and frequent BCL2 translocations. *Hum Pathol*. 2018;80:192-200. doi:10.1016/j.humpath.2018.06.006
220. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009;114(11):2273-2279. doi:10.1182/blood-2009-03-212191
221. Pedersen MØ, 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(1):42-48. doi:10.1111/ejh.12212
222. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014;166(6):891-901. doi:10.1111/bjh.12982
223. 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(15):2354-2361. doi:10.1182/blood-2014-05-578963
224. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(20):3360-3365. doi:10.1200/JCO.2009.26.3947
225. 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(10):1335-1342. doi:10.3324/haematol.11305
226. Klapper W, Stoecklein H, Zeynalova S, et al. 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(12):2226-2229.
doi:10.1038/leu.2008.230

227. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, Hirano M. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia*. 2009;23(4):777-783. doi:10.1038/leu.2008.344
228. 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. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):327-340. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cd3aeb
229. 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 Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2012;25(1):145-156. doi:10.1038/modpathol.2011.147
230. H S, KJ S, A K, et al. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOX-M/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(6). doi:10.1016/j.clml.2014.12.015
231. Petrich AM, Nabhan C, Smith SM. MYC-associated and double-hit lymphomas: a review of pathobiology, prognosis, and therapeutic approaches. *Cancer*. 2014;120(24):3884-3895. doi:10.1002/cncr.28899
232. MYC+ aggressive -B-CELL lymphomas: Novel therapy of untreated burkitt lymphoma (BL) and myc+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) with DA-EPOCH-R | Request PDF. Accessed January 15, 2025. https://www.researchgate.net/publication/296426762_MYC_AGGRESSIVE-B-CELL_LYMPHOMAS_NOVEL_THERAPY_OF_UNTREATED_BURKITT_LYMPHOMA_BL_AND_MYC_DIFFUSE_LARGE_B-CELL_LYMPHOMA_DLCL_WITH_DA-EPOCH-R
233. 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*. 2014;124(21):395. doi:10.1182/blood.V124.21.395.395
234. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015;170(4):504-514. doi:10.1111/bjh.13463
235. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):e555-e567. doi:10.1016/S1470-2045(15)00005-4
236. Alduaij W, Jiang A, Villa D, et al. Risk of Central Nervous System Involvement in High-Grade B-Cell Lymphoma with MYC and BCL2 Rearrangements: Analysis of a Population-Based Cohort with Routine Fluorescence in Situ Hybridization Testing in British Columbia. *Blood*. 2022;140:1332-1333. doi:10.1182/blood-2022-159356

237. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42. doi:10.1016/S1470-2045(18)30864-7
238. Kittai AS, Huang Y, Gordon M, et al. Comorbidities Predict Inferior Survival in Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Multicenter Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(1):46-52. doi:10.1016/j.bbmt.2020.09.028
239. Swerdlow S, Weber S, Chadburn A, Ferry J. Post transplant lymphoproliferative disorders. In: *Who Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th Edition. . International Agency for research on Cancer. ; 2008.
240. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder(★). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011;11(2):336-347. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03387.x
241. Choquet S, Trappe R, Leblond V, Jäger U, Davi F, Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica.* 2007;92(2):273-274. doi:10.3324/haematol.10595
242. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica.* 2007;92(11):1489-1494. doi:10.3324/haematol.11360
243. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. 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(2):196-206. doi:10.1016/S1470-2045(11)70300-X
244. Pearse WB, Petrich AM, Gordon LI, et al. A phase I/II trial of brentuximab vedotin plus rituximab as frontline therapy for patients with immunosuppression-associated CD30+ and/or EBV + lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(14):3493-3500. doi:10.1080/10428194.2021.1957867
245. Icheva V, Kayser S, Wolff D, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(1):39-48. doi:10.1200/JCO.2011.39.8495
246. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood.* 2007;110(4):1123-1131. doi:10.1182/blood-2006-12-063008
247. Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjane A, et al. Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(3):376-387. doi:10.1016/S1470-2045(23)00649-6
248. Keam SJ. Tabelecleucel: First Approval. *Mol Diagn Ther.* 2023;27(3):425-431. doi:10.1007/s40291-023-00648-z

249. Prockop S, Doubrovina E, Suser S, et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. *J Clin Invest*. 2020;130(2):733-747. doi:10.1172/JCI121127
250. Mamlouk O, Nair R, Iyer SP, et al. Safety of CAR T-cell therapy in kidney transplant recipients. *Blood*. 2021;137(18):2558-2562. doi:10.1182/blood.2020008759
251. Hernani R, Sancho A, Amat P, et al. CAR-T therapy in solid transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease: case report and literature review. *Curr Res Transl Med*. 2021;69(4):103304. doi:10.1016/j.retram.2021.103304
252. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2014;14(4):857-866. doi:10.1111/ajt.12640
253. Omar H, Häggglund H, Gustafsson-Jernberg A, et al. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2009;11(5):393-399. doi:10.1111/j.1399-3062.2009.00410.x
254. Huguet M, Navarro JT, Moltó J, Ribera JM, Tapia G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the HIV Setting. *Cancers*. 2023;15(12):3191. doi:10.3390/cancers15123191
255. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998;16(11):3601-3606. doi:10.1200/JCO.1998.16.11.3601
256. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer*. 1991;68(11):2466-2472. doi:10.1002/1097-0142(19911201)68:11<2466::aid-cnrcr2820681124>3.0.co;2-g
257. Navarro J, Ribera J. Nuevos índices pronósticos para los linfomas asociados a la infección por VIH. *AIDS Cyber J*. 2015;18:67-71.
258. Diamond C, Taylor TH, Im T, Anton-Culver H. 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(9):1822-1829. doi:10.1080/10428190600658688
259. Navarro JT, Llovetas N, Ribera JM, Oriol A, Mate JL, Feliu E. 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(5):704-706.
260. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013;122(19):3251-3262. doi:10.1182/blood-2013-04-498964

261. 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. *Br J Haematol.* 2001;112(4):909-915. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.02656.x
262. 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(7):1560-1568. doi:10.1002/cncr.21759
263. Sarker D, Thirlwell C, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS Lond Engl.* 2003;17(6):861-865. doi:10.1097/00002030-200304110-00011
264. Writing Group, Bower M, Palfreeman A, et al. British HIV Association guidelines for HIV - associated malignancies 2014. *HIV Med.* 2014;15(S2):1-92. doi:10.1111/hiv.12136
265. Navarro JT, Vall-Llovera F, Mate JL, Morgades M, Feliu E, Ribera JM. Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. *Haematologica.* 2008;93(1):149-150. doi:10.3324/haematol.11767
266. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, grupo de estudio de la afección del sistema nervioso central en linfomas asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia. [Diagnosis, prophylaxis and treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients]. *Med Clin (Barc).* 2010;135(9):417-422. doi:10.1016/j.medcli.2009.04.047
267. Serrano D, Carrión R, Balsalobre P, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol.* 2005;33(4):487-494. doi:10.1016/j.exphem.2004.12.008
268. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood.* 2005;105(2):874-878. doi:10.1182/blood-2004-04-1532
269. 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(9):1100-1108.
270. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(23):4423-4427. doi:10.1200/JCO.2003.06.039
271. 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.* 2016;128(8):1050-1058. doi:10.1182/blood-2015-08-664706
272. Díez-Martín 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(23):6011-6014. doi:10.1182/blood-2008-12-195388

273. Balsalobre P, Díez-Martín JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(13):2192-2198. doi:10.1200/JCO.2008.18.2683
274. Rust BJ, Kiem HP, Uldrick TS. CAR T-cell therapy for cancer and HIV through novel approaches to HIV-associated haematological malignancies. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e690-e696. doi:10.1016/S2352-3026(20)30142-3
275. Caumont F, Porter C, DeBerg H, Burns J, Frankel J, Flores JP. Combined chemotherapy and radiotherapy improves survival in 1897 testicular Lymphoma patients from a contemporary cohort. *Urol Oncol*. 2020;38(7):641.e1-641.e8. doi:10.1016/j.urolonc.2020.02.027
276. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *The Oncologist*. 2011;16(11):1589-1599. doi:10.1634/theoncologist.2011-0210
277. Menean M, Giuffrè C, Cicinelli MV, et al. A comprehensive overview of diagnosis, imaging and treatment of vitreoretinal lymphoma. *Eur J Ophthalmol*. Published online November 13, 2023;11206721231211932. doi:10.1177/11206721231211931
278. Soussain C, Choquet S, Blonski M, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II “proof-of-concept” iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2019;117:121-130. doi:10.1016/j.ejca.2019.05.024
279. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714. doi:10.1182/blood-2018-11-881268
280. Ducharme O, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, et al. Mutations of the B-Cell Receptor Pathway Confer Chemoresistance in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma Leg Type. *J Invest Dermatol*. 2019;139(11):2334-2342.e8. doi:10.1016/j.jid.2019.05.008
281. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(12):1581-1587. doi:10.1200/JCO.2006.09.6396
282. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-3785. doi:10.1182/blood-2004-09-3502
283. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143(9):1144-1150. doi:10.1001/archderm.143.9.1144
284. Felcht M, Klemke CD, Nicolay JP, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, NOS and leg type: Clinical, morphologic and prognostic differences. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2019;17(3):275-285. doi:10.1111/ddg.13773
285. Grange F, Joly P, Barbe C, et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*. 2014;150(5):535-541. doi:10.1001/jamadermatol.2013.7452

- 286. Kodama K, Massone C, Chott A, Metze D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*. 2005;106(7):2491-2497. doi:10.1182/blood-2005-03-1175
- 287. Liu Z, Zhang Y, Zhu Y, Zhang W. Prognosis of Intravascular Large B Cell Lymphoma (IVLBCL): Analysis of 182 Patients from Global Case Series. *Cancer Manag Res*. 2020;12:10531-10540. doi:10.2147/CMAR.S267825
- 288. Tan CRC, Barta SK, Lee J, Rudek MA, Sparano JA, Noy A. Combination antiretroviral therapy accelerates immune recovery in patients with HIV-related lymphoma treated with EPOCH: a comparison within one prospective trial AMC034. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1851-1860. doi:10.1080/10428194.2017.1403597