
ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento médico y con irradiación del linfoma difuso de células B grandes

Actualización febrero de 2025

Revisión interna: febrero de 2025

Revisión externa: marzo de 2025

ISBN: 978-84-128170-3-4

Creative Commons:



Profesionales a los que va dirigida la Guía

Profesionales del ICO y del ICS, hematólogos, oncólogos radioterápicos, facultativos de paliativos, profesionales de enfermería, farmacéuticos, tanto de los centros de referencia como de la Red Comarcal.

Previsión sobre la actualización de la Guía

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

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del linfoma difuso de células B grandes

Justificación y objetivos

La Red Catalana de Atención Oncológica es el resultado de un acuerdo estratégico entre dos entidades públicas: el Institut Català de la Salut (ICS) y el Institut Català d'Oncologia (ICO), con el objetivo de garantizar una atención clínica integral a los pacientes oncológicos y mejorar su capacidad hacer frente a los retos de la medicina de precisión en el tratamiento.

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

Actualmente, se están produciendo cambios significativos en el mundo del tratamiento oncológico, con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas. Por ello, es necesario garantizar el mejor uso posible de los recursos disponibles, basado en la evidencia científica más sólida. El gran reto actual es evaluar estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia, acompañado de un esfuerzo constante de análisis de los resultados obtenidos.

En este contexto, uno de los objetivos clave de la Red Catalana de Atención Oncológica es lograr un liderazgo clínico sólido, sustentado en un modelo basado en el consenso profesional y en la capacidad de colaboración entre los distintos centros. Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son una herramienta fundamental para garantizar una atención basada en la evidencia y mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por ello, su desarrollo, implementación y evaluación de resultados se consideran esenciales para una práctica clínica rigurosa basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento esencial en el diálogo terapéutico con el paciente, ya que promueven una toma de decisiones compartida. En nuestro entorno, estas guías se conocen como guías terapéuticas de la Red Catalana de Atención Oncológica, también denominadas ICO-ICSPraxis.

El punto de partida de las guías conjuntas ICO-ICS son las ICOPraxis, las guías terapéuticas desarrolladas por el ICO entre 2007 y 2016. En 2007, la dirección del ICO decidió iniciar la elaboración de las GPC propias, a partir de las oncoguías catalanas existentes. La particularidad de las ICOPraxis radicaba en que buscaban el consenso entre los profesionales del ICO, respaldado por el máximo grado de evidencia científica disponible. Dos de sus principales objetivos —y también una de las razones por las que fueron creadas— eran reducir la variabilidad en el tratamiento de los pacientes del ICO y, como consecuencia, facilitar la comunicación de resultados globales en la práctica clínica habitual. Desde su creación, las ICOPraxis han sido una herramienta muy útil tanto para la gestión clínica como para la evaluación e incorporación de nuevas tecnologías, así como para la gestión del conocimiento. En 2016, se incorporaron los centros del ICS, y a partir de entonces, las guías pasaron a denominarse ICO-ICSPraxis.

Desde 2021, otros hospitales de Cataluña se han ido incorporando progresivamente a la elaboración de las guías, lo que ha reforzado el consenso y enriquecido los acuerdos alcanzados. En algunas guías, la participación ha llegado a cubrir hasta el 80 % del área de atención oncológica y hematológica de Cataluña.

Gracias a la implicación de todos y todas las profesionales de la institución, así como de otros centros participantes, se han elaborado 17 guías y se han llevado a cabo diversas actualizaciones, con la participación de más de 400 profesionales.

Las guías ICO-ICSPraxis han tenido una gran acogida y no solo se han consolidado como una herramienta fundamental dentro de la institución, sino también se ha convertido en una pieza clave para orientar los resultados en salud.

Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de linfoma difuso de células B grandes.

Equipo de desarrollo de la Guía

Autores

Pau Abrisqueta Costa. Hematólogo Clínico. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

María Alcalde Rodrigo. Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia. ICO-Badalona. Badalona.

Leyre Asiain Azcarate. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Carmen Auñón Sanz. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona. Girona.

José María Crespo Bernabeu. Farmacéutico especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Verge de la Cinta de Tortosa. Tarragona.

Lourdes Escoda Teigell. Hematóloga Clínica. Servicio de Hematología. ICO-Tarragona. Tarragona.

Anna Maria Farriols Danes. Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Ainara Ferrero Campos. Hematóloga Clínica. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

Mireia Franch Sarto. Hematóloga Clínica. Servicio de Hematología. ICO-Badalona. Badalona.

Elena García Alonso. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

Eva González Barca. Hematóloga Clínica. Servicio de Hematología. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Nicholas Kelleher. Hematólogo Clínico. Servicio de Hematología. ICO-Girona.

María López Brunso. Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia. ICO-Girona. Girona.

Carmen Muñoz Sánchez. Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Marc Poch Martell. Hematólogo Clínico. Servicio de Hematología. Hospital Santa Tecla. Tarragona.

Victoria Magdalena Reyes López. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Judith Rius Perera. Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

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

Jordina Rovira Solé. Hematóloga Clínica. Servicio de Hematología. ICO-Tarragona. Tarragona.

Victoria Tuset Bertran. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona. Badalona

María Vuelta Arce. Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. Tarragona.

Coordinación

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del proyecto ICO-ICSPraxis. Farmacéutica especialista de Área. Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Eva González Barca. Referente transversal en linfomas. Hematóloga clínica. Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia.

Lourdes Escoda Teigell. Hematóloga Clínica. Servicio de Hematología. ICO-Tarragona. Tarragona.

Apoyo editorial

Marta Fontanet Bassas. Soporte técnico y de gestión. Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Colaboradores

Red de Atención Farmacéutica

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

Grupo de diagnóstico por la imagen

Elda Balliu Collgrós. Radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Marta Barios Profitós.** Especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. **Eva-Isabel Castella Fierro.** Radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. **Nancy Magalí Díaz Fusi.** Radióloga. Servicio de Radiología. IDI Metropolitana Sur. **Liliana María Quintero Caicedo.** Especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. IDI Lleida.

Revisores externos

Carlos Manuel Panizo Santos. Hematólogo Clínico. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Donostia. Guipúzcoa.

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

Responsables del área de evidencia

Francesc Soler Rotllant. Jefe de Gestión Clínica de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Ricardo Mesía Nin. Jefe del Servicio Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. ICO-Badalona.

Josep Tabernero. Dirección Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Responsables de Dirección

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

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

Xavier Grau Cat. Director Clínico. Red de Badalona. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Rubió Casadevall. Director Clínico. Red de Girona. Institut Català d'Oncologia.

Conflicto de intereses

Los autores han realizado una declaración de conflicto de intereses.

No ha existido financiación externa y las entidades que financian al ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta Guía.

Revisión de la literatura. Fuentes consultadas.

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

Bases de datos

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

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

Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

Las distintas preguntas clínicas relacionadas con la patología se distribuyen entre los autores.

Por lo general, los fundamentos de las recomendaciones se clasifican utilizando dos escalas complementarias: el nivel de evidencia y el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO¹

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

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con un beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente en cuanto a la eficacia o el beneficio no compensa los riesgos o las desventajas (acontecimientos adversos y costes). Opcional.
D	Nivel de evidencia moderado (o evidencia no consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no recomendado.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. No se debe recomendar.

Listado de abreviaturas

aaIPI	Índice pronóstico internacional ajustado a la edad
AcBs	Anticuerpos biespecíficos
ADNtc	ADN tumoral circulante
Axi-cel	Axicabtagén ciloleucel
BEAM	Carmustina, etopósido, citarabina y melfalán
BTk	Tirosina cinasa de Bruton
CALGB	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CBA	Célula B activada
CGB	Centro germinal de célula B
DHL	Linfoma de <i>doble hit</i>
EBMT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Hibridación <i>in situ</i> por fluorescencia
GPC	Guías de Práctica Clínica
HCT-CI	Índice de comorbilidad del TPH
HELA	<i>Groupe de Étude des Lymphomes de l'Adulte</i>
HGBCL, NOS	Linfoma de células B de alto grado no especificado de otro modo
HGBCL-DH	Linfoma de células B de alto grado de doble hit
ICC	<i>International Consensus Classification</i>
ICE	Ifosfamida, carboplatino y etopósido
ICO	Institut Català d'Oncologia
ICS	Institut Català de la Salut
IFRT	Radioterapia del campo afectado
IHQ	Inmunohistoquímica
iPET-TC	PET-TC intermedia
IPI	Índice Pronóstico Internacional
IQT	Inmunoquimioterapia
IT	Vía intratecal
IV	Vía intravenosa
LCP	Linfoma cerebral primario
LCS	Linfoma cerebral secundario
LDCBG	Linfoma difuso de células B grandes
LDCBG-NOS	Linfoma difuso de células B grandes no especificado

Listado de abreviaturas

LDCBGPM	linfoma difuso de células B grandes primario de mediastínico
LDH	Lactato deshidrogenasa
Liso-cel	Lisocabtagén maraleucel
LNH	Linfoma no Hodgkin
MATRix	Metotrexato, citarabina, tiotepa y rituximab
MTX	Metotrexato
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NOS	No especificado
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-TC	Tomografía para emisión de positrones - Tomografía computarizada
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
R-BAM	Carmustina + metotrexato + citarabina + rituximab
RC	Respuesta completa
R-CHOP	Rituximab + ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona
R-ICE	Rituximab + ifosfamida + carboplatino + etopósido
R-IPI	Índice Pronóstico Internacional revisado
RM	Resonancia magnética
RMC	Respuesta metabólica completa
R-MP	Rituximab + metotrexato + procarbina
R-MPVA	Rituximab + metotrexato + procarbina + vincristina + citarabina
RP	Respuesta parcial
RT	Radioterapia
SG	Supervivencia global
SLA	Supervivencia libre de acontecimientos
SLC	Síndrome de la liberación de citocinas
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLPT	Síndromes linfoproliferativos postrasplante
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNS	Sistema Nacional de Salud
SUV	Valor de absorción normalizado
TAR	Tratamiento antirretroviral
THL	Linfoma de <i>triple hit</i>
Tisa-cel	Tisagenlecleucel

Listado de abreviaturas

TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TPHa	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
TRC	Tasa de respuesta completa
TRG	Tasa de respuesta global
TRP	Tasa de respuesta parcial
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHH-8/VHKS	Virus del herpes humano tipo 8
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VMT	Volumen metabólico tumoral

Índice

A. Introducción.....	14
B. Tratamiento de la enfermedad localizada.....	16
C. Tratamiento de la enfermedad avanzada	20
C.1 Tratamiento de primera línea.....	20
C.2 Tratamiento de segunda línea	32
C.2.1 Tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria o en recaída antes de los 12 meses tras completar inmunoterapia de primera línea	33
C.2.2 Tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria o en recaída después de los 12 meses tras completar inmunoterapia de primera línea	40
C.2.3 Tratamiento de tercera línea y líneas posteriores.....	56
D. Profilaxis y tratamiento de la infiltración del sistema nervioso central	64
D.1 Profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central	64
D.2 Tratamiento de la afectación del SNC	70
D.2.1 Linfoma cerebral primario	71
D.2.2 Linfoma cerebral secundario	74
E. Subtipos específicos de interés	80
E.1 Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico.....	80
E.2 Linfoma plasmablastico	93
E.3 Tratamiento del linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de los genes MYC y BCL2 y/o BCL6 (doble hit o triple hit).....	96
E.4 Síndromes linfoproliferativos postrasplante	100
E.5 Tratamiento del LDCBG en pacientes con infección por el VIH y en otras situaciones de inmunodepresión	103
E.5.1 LDCBG en pacientes con infección por el VIH	103
E.6 Localizaciones inmunoprivilegiadas	105
E.6.1 Tratamiento del LDCBG con presentación testicular	105
E.6.2 Tratamiento del LDCBG con presentación vitreoretiniana	105
E.7 Tratamiento del LDCBG con presentación cutánea tipo pierna	106
E.8 Tratamiento del LDCBG con presentación intravascular.....	106
E.9 Tratamiento del LDCBG con presentación en cavidades	106
Anexo I. Esquemas de tratamiento	110
Anexo II. Criterios para la realización de la profilaxis del SNC con MTX a dosis altas por vía intravenosa o con MTX intratecal	110
Anexo III. Recomendaciones para la administración de MTX por vía intravenosa a altas dosis.....	111
Anexo IV. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados	113
Bibliografía	114

A. Introducción

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), con una incidencia anual estimada de 150.000 casos en el mundo, representa aproximadamente el 30 % de los linfomas no Hodgkin (LNH).² Los pacientes pueden presentar linfadenopatías progresivas, afectación extranodal o ambas, lo que pueden requerir tratamiento. Aunque la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados, más del 60 % de los pacientes logran la curación con inmunquimioterapia (IQT) basada en el esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Sin embargo, los pacientes refractarios o con recaída temprana tras este tratamiento presentan, en general, un pronóstico desfavorable, aunque algunos pueden alcanzar respuestas duraderas o incluso curación mediante líneas terapéuticas posteriores.

Los avances en el conocimiento de la epidemiología, los factores pronósticos y la heterogeneidad biológica de la enfermedad han motivado su reclasificación y han impulsado el desarrollo de nuevas terapéuticas.

Para un diagnóstico adecuado, es fundamental disponer de una muestra representativa, preferiblemente obtenida mediante biopsia por escisión (o, si no es posible, mediante una biopsia con aguja grueso [core-biopsia]), que debe ser evaluada por un hematopatólogo experimentado.

Además de las características morfológicas, una clasificación precisa requiere pruebas adicionales como IHQ, citometría de flujo, hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) y técnicas de biología molecular.

En 2022 se actualizaron tanto la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la nueva *International Consensus Classification* (ICC), en las que el linfoma difuso de células B grandes no especificado (LDCBG-NOS, por sus siglas en inglés) continúa siendo la entidad más frecuente.

Características patológicas y clasificación molecular

El diagnóstico del LDCBG se basa en el examen detallado del tejido tumoral, preferentemente obtenido mediante biopsia por escisión y valorado por un experto hematopatólogo.³

El análisis del perfil de expresión génica ha permitido distinguir dos subtipos moleculares de LDCBG: subtipo de centro germinal de célula B (CGB) y el de célula B activada (CBA). Sin embargo, entre un 10 % y un 15 % de los casos permanecen no clasificables, y derivan de diferentes estados de diferenciación linfoide (es decir, de la célula de origen), con mecanismos oncogénicos subyacentes diferenciados. En este contexto, el fenotipo activado suele presentar un pronóstico desfavorable.⁴⁻⁶

Dado que estos estudios moleculares no se realizan de forma rutinaria en la práctica clínica, se han desarrollado algoritmos basados en IHQ, como el clasificador de Hans, que permiten una aproximación diagnóstica diferenciando entre los subtipos CGB y no CGB (incluyendo CBA).

Más allá de la heterogeneidad molecular, mediante FISH pueden identificarse reordenamientos genéticos recurrentes de relevancia clínica. El reordenamiento de *MYC* se detecta en aproximadamente un 12 % de los casos, y puede coexistir con reordenamientos de *BCL2*, *BCL6*, o ambos en un 4-8 % de los casos (la mayoría de los cuales pertenecen al subtipo CGB). Estas alteraciones genéticas se asocian a un pronóstico desfavorable con el tratamiento tipo R-CHOP.⁷⁻⁸

Sin embargo, la sobreexpresión de proteínas determinada por IHQ es más frecuente: se observa sobreexpresión de MYC en un 45 % de los casos, de BCL2 en un 65 %, y de ambas simultáneamente en un 30 %. Estos últimos casos también se asocian a un pronóstico desfavorable y pueden observarse tanto en el subtipo CGB como en el CBA, aunque son más frecuentes en este último).⁸⁻⁹

Características epidemiológicas

La edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años, con un 30 % de pacientes mayores de 75 años. Aunque la mayoría de los casos son *de novo*, algunos pueden derivar de linfomas de bajo grado subyacentes.

Los estudios epidemiológicos evidencian un origen complejo y multifactorial del LDCBG, con factores de riesgo que incluyen características genéticas, condiciones clínicas y disfunción del sistema inmunitario, así como factores víricos, ambientales y laborales.^{2,10}

Estadía y valoración de la respuesta

El estadía debe realizarse conforme a los criterios de Ann Arbor y de Lugano.^{3,11-12} En los últimos años, debido a su mayor sensibilidad en la detección de adenopatías y, especialmente, de localizaciones extraganglionares, la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodesoxiglucosa ha sustituido a la tomografía computarizada (TC) como técnica de elección.^{3,11-14}

El volumen metabólico tumoral total en el momento del diagnóstico se ha identificado como un potencial factor pronóstico prometedor.¹⁵

La biopsia de médula ósea es positiva en un 15–20 % de los casos durante el estadía. Actualmente, no es obligatoria si se ha realizado una PET-TC, ya que se considera que la captación compatible con afectación medular dicha prueba se considera suficiente para definir la enfermedad como avanzada.¹⁶⁻¹⁷

Sin embargo, se recomienda realizar una biopsia ósea en aquellos casos en los que no se observe captación en la PET, con el objetivo de descartar una infiltración por linfoma de bajo grado.

La reevaluación al finalizar el tratamiento también debe realizarse mediante PET-TC.

Factores pronósticos

El Índice Pronóstico Internacional (IPI), así como su versión revisada (R-IPI, por sus siglas en inglés), siguen siendo herramientas clínicas de referencia para la predicción de resultados y la estratificación de los pacientes en los ensayos clínicos.¹⁸⁻²⁰

Aunque se han propuesto otros índices clínicos y se han identificado diversos factores biológicos con valor pronóstico, estos aún no se han integrado de forma sistemática en modelos pronósticos validados.

B. Tratamiento de la enfermedad localizada

Tratamiento de los estadios localizados

Aproximadamente el 30 % de los pacientes presentan enfermedad localizada, definida como estadio I de Ann Arbor o estadio II de Ann Arbor con afectación de un único campo de irradiación, tumor no voluminoso (< 7,5 cm) y ausencia de síntomas sistémicos. El pronóstico en estos casos suele ser favorable, aunque se han descrito casos de recaídas tardías.

Hasta la década de 1990, la radioterapia (RT) era el estándar de tratamiento para el LDCBG de bajo riesgo (estadios I y II), pero alcanzaba tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años inferiores al 50 %.²¹ Posteriormente, con el objetivo de controlar la enfermedad sistémica no detectable y reducir la zona irradiada, se incorporó la quimioterapia (QT) a los regímenes de RT focal (IFRT, por sus siglas en inglés).

Antes de la introducción de rituximab, el tratamiento de elección consistía en la administración de 3 ciclos de CHOP seguidos de RT en el campo afectado. Este esquema demostró una mejor supervivencia global (SG) frente a los 8 ciclos de CHOP, que constituían el estándar de tratamiento previo, según el estudio de Fase III realizado por el grupo SWOG.²² Sin embargo, esta ventaja se perdía con el seguimiento a largo plazo, debido a recaídas tardías (principalmente fuera del campo irradiado) en el grupo del tratamiento combinado y segundas neoplasias potencialmente relacionadas con la radiación, lo que llevó a considerar que la QT en monoterapia podría ser suficiente.

Con una SG a 5 años del 85-95 %, los esfuerzos actuales se centran en reducir el número de ciclos de QT o en eliminar la RT.^{23(p14)}

El estudio FLYER de Fase III, prospectivo y aleatorizado, demostró que 4 ciclos de R-CHOP seguidos de 2 ciclos de rituximab no eran inferiores a 6 ciclos de R-CHOP, y presentaban una menor toxicidad en pacientes con LDCBG localizado no voluminoso, de edades comprendidas entre 18 y 60 años. La supervivencia a largo plazo fue superior al 90 % (con una mediana de seguimiento de 66 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años fue del 96 % en el brazo de R-CHOP × 4 ciclos + 2 ciclos de rituximab, frente al 93 % en el brazo de R-CHOP × 6 ciclos).²⁴

También se ha evaluado el tratamiento guiado por PET-TC. En un estudio del año 2018, se reclutaron 334 pacientes con LDCBG localizado no voluminoso, que recibieron 4 ciclos de R-CHOP-14 (si el IPI era 0) o 6 ciclos (si el IPI era ≥ 1), con o sin RT en el campo afectado (40 Gy). Todos los pacientes fueron evaluados mediante PET-TC en el inicio del estudio, después de 4 ciclos y al finalizar el tratamiento. En pacientes con respuesta parcial (RP) después de 4 ciclos (sólo el 12 %), se recomendaron 2 ciclos adicionales seguidos de RT, aunque no estaba inicialmente prevista. La SLP y la SG estimadas a 5 años fueron aproximadamente del 90 %, sin diferencias significativas entre el grupo tratado sólo con R-CHOP y el grupo tratado con R-CHOP + RT, lo que demuestra que los pacientes con respuesta metabólica completa (RMC) por PET-TC después de 4 ciclos de R-CHOP no se benefician de RT adicional.²³

Posteriormente, los resultados de un ensayo de Fase II del intergrupo americano y un análisis poblacional mostraron que 4 ciclos de R-CHOP eran suficientes en pacientes con LDCBG en estadio localizado no voluminoso que presenten RMC por PET-TC después de 3 ciclos de R-CHOP.²⁵

El tratamiento óptimo de los pacientes con PET-TC positivo después de 3 ciclos de R-CHOP, con un IPI de alto riesgo o con características biológicas de alto riesgo, aún no ha sido claramente definido.

Recomanaciones

De acuerdo con los factores de riesgo definidos por el IPI (edad > 60 años, estadio $\geq$ III, niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), mala estado funcional o $\geq$ 2 localizaciones extranodales), se recomienda adaptar el tratamiento de los pacientes con LDCBG localizado según los siguientes escenarios:

Estadios I-II sin factores de riesgo (Nivel de evidencia IIA): R-CHOP x 3 ciclos + PET-TC3

- Si la PET-TC3 es positiva*:
 - R-CHOP X 6 ciclos $\pm$ ISRT (según el resultado de la PET final).
 - R-CHOP x 4 ciclos + ISRT (36–40 Gy).
- Si la PET-TC3 es negativa: R-CHOP x 4 ciclos.

Estadios I-II, voluminoso (> 7 cm) o con factores de riesgo (Nivel de evidencia VB):

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

*Entendiendo como lesión residual, y no como resistencia o progresión.

Tabla 1. Estudios en el tratamiento de la enfermedad localizada

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
21	Reyes et al. 2005	Prospectivo y aleatorizado.		ACVBP-14 x 3 ciclos + consolidación (n = 318) CHOP-21 x 3 ciclos + IFRT (n = 329)	Objetivo primario					Pacientes < 61 años. Estadio I o II (sin factores de riesgo). No tratados previamente. Mediana de seguimiento: 7,7 años Toxicidad grado III-IV: infecciones
					SLA a 5 años	82 %	74 %	< 0,001		
					Objetivos secundarios					
					SG a 5 años	90 %	81 %	0,001		
					Toxicidad grado III-IV	12 %	1 %			
24	Poeschel et al. FLYER 2019	Fase III, abierto, prospectivo, aleatorizado, análisis de no inferioridad.	592	R- CHOP-21 x 4 ciclos + Rituximab x 2 ciclos (n = 295) R-CHOP-21 x 6 ciclos (n = 295)	Objetivo primario					Pacientes entre 18-60 años. Estadio I-II (sin factores de riesgo). Sin enfermedad Bulky. No tratados previamente. Mediana de seguimiento: 66 m.
					SLP a 3 años	96 %	94 %	Diferencia SLP a 3 años: 2 % Límite inferior (IC95%: 0-5,5) = no inferioridad		
					Objetivos secundarios					
					SLA a 3 años	89 %	89 %			
					SG a 3 años	99 %	98 %			
					AA hematológicos grado I-IV	294	426			
					AA no hematológicos grado I-IV	1.036	1.280			
					23	Lamy et al. 2018	Prospectivo, aleatorizado, análisis de no inferioridad.	334	R-CHOP-14 x 4 o 6 ciclos + RT (n = 169) R-CHOP-14 x 4 o 6 ciclos (n = 165)	
SLP en 5 años	92 %	89 %	0,18	0,61 (0,3-1,2)						
Objetivos secundarios										
SG a 5 años	96 %	92 %	0,28	0,62 (0,3-1,5)						

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
25	Persky et al. S1001 2020	Fase II		R-CHOP-21 x 3 ciclos + iPET-TC Si iPET-TC (-): R-CHOP x 1 ciclo (n = 110) Si iPET-TC (+): IFRT + ibritumomab tiuxetán (n = 18)	Objetivo primario					Pacientes ≥ 18 años. Estadio I-II. Sin enfermedad Bulky. No tratados previamente. Mediana de seguimiento: 4,92 años
					SLP a 5 años	89 %	86 %			
					Objetivo secundario					
					SG a 5 años	91 %	85 %			

AA = acontecimientos adversos; IFRT = radioterapia de campo afectado; iPET-TC = tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada intermedia; IPI = Índice Pronóstico Internacional; SG = supervivencia global; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; SLP = supervivencia libre de progresión.

C. Tratamiento de la enfermedad avanzada

C.1 Tratamiento de primera línea

Durante muchos años, el tratamiento estándar de los pacientes con LDCBG ha sido la poliquimioterapia con CHOP, que alcanzaba una supervivencia a largo plazo del 40 %.²⁶ La combinación de CHOP con rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20) ha supuesto una mejora significativa de la supervivencia, especialmente en pacientes de edad avanzada.²⁷⁻²⁸

En 2002, el *Groupe de Étude des Lymphomes del Adulte* (GELA) publicó un estudio aleatorizado que comparaba 8 ciclos de R-CHOP con 8 ciclos de CHOP, y demostró un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con R-CHOP.²⁹ Este beneficio se ha mantenido en actualizaciones posteriores del estudio: la SG a 5 años de los pacientes tratados con CHOP en comparación con R-CHOP fue del 45 % y del 58 %, respectivamente; ($p = 0,0073$).²⁷⁻²⁸

En el ensayo MInT, los pacientes menores de 60 años se aleatorizaron para recibir tratamiento con 6 ciclos de un régimen similar a CHOP o 6 ciclos similares a R-CHOP. La supervivencia libre de acontecimientos (SLA) a 6 años fue del 55,8 % en los pacientes tratados con CHOP y del 74,3 % en los pacientes tratados con R-CHOP ($p < 0,0001$).²⁹ Los pacientes con un índice pronóstico internacional ajustado a la edad (aaIPI) 1 o con afectación tumoral voluminosa presentaron un pronóstico más desfavorable, en comparación con los pacientes con un aaIPI 0, con una SLA del 71,0 % versus el 84,3 % ($p = 0,005$). Los pacientes del ensayo MInT recibieron radioterapia en las localizaciones con afectación tumoral voluminosa en el momento del diagnóstico.²⁹ Sin embargo, el grupo francés ha publicado resultados similares de la SLP a 3 años (73 %) en pacientes tratados con R-CHOP sin RT.²⁰ A partir de estos estudios, el esquema R-CHOP administrado cada 21 días durante 6-8 ciclos se considera el tratamiento estándar de los pacientes con LDCBG con enfermedad diseminada.

El incremento de la densidad de dosis mediante la administración de R-CHOP cada 14 días fue estudiado inicialmente en pacientes entre 60 y 80 años por el grupo alemán en el estudio RICOVER60. La adición de rituximab al CHOP a dosis intensiva mejoró significativamente la supervivencia en comparación con CHOP solo.³⁰ Sin embargo, en los dos grandes ensayos aleatorizados que comparaban R-CHOP administrado cada 21 días con R-CHOP cada 14 días, no se observó una mejora en la supervivencia, ni siquiera en pacientes jóvenes con IPI alto.³¹⁻³²

Dado el mal pronóstico en determinados subgrupos, se han desarrollado estrategias basadas en el incremento de intensidad de la intensidad de la dosis de la quimioterapia con la intención de mejorar los resultados. El grupo francés ha estudiado el régimen R-ACVBP. En un estudio aleatorizado en pacientes de entre 18 y 59 años con un aaIPI 1, se comparó R-ACVBP seguido de tratamiento de consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo) frente a R-CHOP. Se demostró un beneficio en la supervivencia a 3 años del 92 % en el grupo R-ACVBP frente al 84 % en el grupo R-CHOP, a pesar de un aumento de la toxicidad. Cabe destacar que este estudio no incluyó a pacientes con un aaIPI 2-3.³³⁻³⁴

En un estudio de Fase II se trataron pacientes de alto riesgo (IPI 3-5, aaIPI 2-3) con DA-R-EPOCH, con una SLA y una SG a 10 años del 47,8 % y 63,6 %, respectivamente.³⁵ Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado (ensayo ALLIANCE/CALGB50303) que comparaba R-CHOP frente a DA-R-EPOCH.³⁶ Se reclutaron 524 pacientes y, con una mediana de seguimiento de 5,2 años, no se observaron diferencias en términos de SLP (SLP a 5 años con R-CHOP del 66 % y con DA-R-

EPOCH del 68 %). En un análisis *post hoc*, los pacientes con IPI 3-5 presentaron una mejor SLP con el esquema DA-R-EPOCH, aunque el diseño del estudio no estaba concebido para evaluar esta comparación. La toxicidad asociada a DA-R-EPOCH fue mayor, especialmente en lo que se refiere a la toxicidad hematológica.

Varios estudios prospectivos han evaluado la eficacia de la consolidación con altas dosis de quimioterapia seguida de TPH autólogo. Un estudio alemán evaluó R-CHOEP-14 en comparación con R-MegaCHOEP seguido de consolidación con TPH autólogo en pacientes jóvenes con aaIPI 2-3, y no se demostró un beneficio con la intensificación del tratamiento: la SLA a 3 años fue del 69,5 % en el grupo de R-CHOEP-14 y del 61,4 % en el grupo de R-MegaCHOEP ($p = 0,14$).³⁷

Se publicó un ensayo en el que 397 pacientes con aaIPI 2-3 recibieron 5 ciclos de CHOP o R-CHOP y fueron aleatorizados para recibir tres ciclos adicionales de CHOP/R-CHOP, en comparación con un ciclo de CHOP/R-CHOP seguido de TPH autólogo. Los resultados mostraron beneficio del TPH autólogo en la SLP, pero no en la SG.³⁸ Por tanto, la consolidación con TPH autólogo en primera línea sigue considerándose una estrategia experimental.

Entre las estrategias para mejorar los resultados de R-CHOP se han diseñado estudios con el objetivo de identificar de forma precoz a los pacientes que no responden al tratamiento en primera línea. En el estudio PETAL, se incluyeron 862 pacientes con linfoma de alto grado (en su mayoría LDCBG) a los que se les realizó una PET-TC intermedia (iPET-TC) tras 2 ciclos de R-CHOP. Se consideraba PET-TC positiva cuando la reducción del valor de captación normalizado (SUV, por sus siglas en inglés) era inferior al 66 %. Un 12,5 % de los casos presentaron una iPET-TC positiva y fueron aleatorizados para mantener el mismo tratamiento con R-CHOP o cambiar a un tratamiento más intensivo tipo “Burkitt”. No se observaron beneficios en el grupo con tratamiento intensificado, por lo que actualmente no se recomienda intensificar el tratamiento de forma precoz.³⁹

Otra línea de investigación ha consistido en modificar el anticuerpo monoclonal del régimen CHOP. En el estudio GOYA de Fase III, aleatorizado, se comparó R-CHOP con obinutuzumab-CHOP en 1.418 pacientes. La SLP fue del 63,8 % en el grupo experimental y del 62,6 % en el grupo R-CHOP ($p = 0,48$), sin demostrar beneficio clínico de la combinación.⁴⁰

Polatuzumab es un anticuerpo anti-CD79b conjugado con monometil auristatina E, un agente antitubulina. En el ensayo POLARIX de Fase III, aleatorizado, se comparó el tratamiento con 6 ciclos de R-CHOP frente a 6 ciclos de polatuzumab + R-CHP en primera línea en pacientes con LDCBG e IPI 2-5. Se aleatorizaron 879 pacientes, obteniendo una SLP a los 2 años del 76,7 % (IC95%: 72,7–80,8) en el brazo experimental frente al 70,2 % (IC95%: 65,8–74,6), con un HR = 0,73 (IC95%: 0,57–0,95; $p = 0,02$). La SG fue similar entre ambos brazos de tratamiento, pero un número superior de pacientes del brazo control necesitaron un tratamiento de rescate. La toxicidad fue comparable en ambos brazos.⁴¹ Esta es la primera vez que una combinación comparada con R-CHOP muestra una mejora en los resultados de supervivencia.

Actualmente, la combinación de polatuzumab + R-CHP no está financiada por el Sistema Nacional de Salud español.

La radioterapia es otra estrategia utilizada para mejorar los resultados obtenidos después del tratamiento de primera línea con R-CHOP en pacientes con LDCBG avanzado. En los primeros años tras la introducción de rituximab, la opción de la RT consolidativa fue motivo de controversia y se reservó para casos muy seleccionados, con dudas sobre el beneficio añadido respecto a las mejoras ya obtenidas con rituximab.

El tratamiento con radioterapia en pacientes con enfermedad tumoral voluminosa o lesiones extranodales sigue siendo motivo de controversia. En el estudio RICOVER-60, mencionado anteriormente, se administró RT consolidativa (36 Gy) en áreas con afectación tumoral voluminosa (> 7,5 cm) y/o con afectación extralinfática. Una enmienda al protocolo original permitió tratar a un grupo de pacientes con el esquema R-CHOP-14 x 6 ciclos sin RT consolidativa, y posteriormente se realizó una comparación con una cohorte histórica. En general, no se observaron diferencias significativas en la SLP ni en la SG a los tres años, aunque se identificó una tendencia favorable al tratamiento con RT en el subgrupo con enfermedad tumoral voluminosa (véase la Tabla 2).²⁹

Se notificaron un total de 19 segundas neoplasias (6 %) en los pacientes del brazo de RT y 8 (5 %) en el grupo que no recibió RT. En general, la toxicidad asociada al tratamiento fue moderada. El evento adverso más frecuente fue la neuropatía, con incidencia similar en ambos grupos y atribuida principalmente a la vincristina. En el grupo tratado con RT se registraron otras toxicidades específicas, como insuficiencia pancreática exocrina, fibrosis y embolia pulmonares en el 2 % de pacientes, así como trastornos musculoesqueléticos en un 3 %; estas toxicidades no se observaron en el grupo que no recibió RT.

En un estudio recientemente publicado, el grupo de Vancouver analizó de forma retrospectiva a 723 pacientes con LDCBG tratados con 6 ciclos de R-CHOP. Los pacientes con enfermedad tumoral voluminosa con una PET-TC negativa al finalizar el tratamiento con R-CHOP no recibieron RT, y su supervivencia fue equivalente a la de los pacientes sin enfermedad tumoral voluminosa. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la RT podría no ser necesaria en pacientes con estadios avanzados y enfermedad tumoral voluminosa que alcanzan una RC con PET-TC negativa después de la QT.

Dosis de radioterapia

Debe considerarse la RT en casos de enfermedad tumoral voluminosa inicial o en aquellos casos con RP después del tratamiento sistémico, especialmente si existe una única localización persistente. En situaciones de RC metabólica tras la QT, se recomienda administrar RT consolidativa con dosis de 30-36 Gy. En el caso de PET-TC positiva después de la quimioterapia, se recomienda administrar dosis más elevadas, entre 36-40 Gy, con el objetivo de asegurar el control local de una posible enfermedad residual activa.⁴²

Volúmenes de radioterapia

Se recomienda seguir las indicaciones de las guías publicadas por el *International Lymphoma Radiation Oncology Group*, que proponen delimitar los volúmenes a tratar a partir de la definición tumoral previa a la quimioterapia, excluyendo los órganos que no estén claramente afectados por la enfermedad, aunque pudieran haber sido desplazados por el tumor, y añadiendo los márgenes pertinentes en cada caso, teniendo en cuenta los errores de posicionamiento y los movimientos fisiológicos y del propio paciente.⁴³

Cada vez se conocen mejor las características biológicas del linfoma, y se están llevando a cabo ensayos clínicos con nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas, que consideran las características biológicas diferenciales de la célula linfomatosa. Estos estudios incluyen pacientes con LDCBG de un subtipo biológico determinado. En este sentido, el ensayo PHOENIX de Fase III comparó la combinación de R-CHOP con ibrutinib-R-CHOP en pacientes con LDCBG del subtipo activado, determinado por IHQ. Con un total de 838 pacientes aleatorizados y una mediana de seguimiento de 34,8 meses, no se observaron diferencias en la SLA. En el análisis por subgrupos, los pacientes > 60 años del brazo

experimental presentaban una evolución más desfavorable, atribuible a un aumento de la toxicidad y mayor tasa de discontinuación del tratamiento. Por el contrario, en los pacientes < 60 años, se observó una mejora significativa en la SLA, SLP y SG; aunque el estudio no estaba diseñado ni contaba con la potencia estadística suficiente para extraer conclusiones sólidas en función de las franjas de edad.⁴⁴

En una línea similar, un ensayo de Fase III comparó R-CHOP con bortezomib-R-CHOP según la célula de origen determinada por expresión génica, sin evidenciar diferencias en la SLP.⁴⁵

En el ensayo de Fase III ROBUST se comparó R-CHOP con lenalidomida-R-CHOP en pacientes con LDCBG del tipo CBA también determinado por expresión génica, sin demostrar diferencias significativas en términos de SLP.⁴⁶

Venetoclax es un inhibidor selectivo de BCL2. El estudio CAVALLI, un ensayo de Fase II, incluyó a 206 pacientes con LDCBG tratados en primera línea con venetoclax-R-CHOP, realizando un análisis comparativo con controles seleccionados entre los pacientes del ensayo GOYA. La tasa de respuesta completa (TRC) al final del tratamiento fue del 69 %. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, se observó una tendencia favorable a la mejora de la SLP en comparación con la combinación R-CHOP (HR = 0,61; IC95%: 0,43–0,87), aunque con un aumento de la toxicidad hematológica.⁴⁷ Es necesario confirmar estos resultados en un ensayo de Fase III aleatorizado.

Recientemente, también se han publicado resultados de un ensayo de Fase I/II que combina brentuximab con R-CHP como tratamiento de primera línea en linfomas CD30+, mostrando una adecuada tolerancia y una eficacia prometedora, aunque la mayoría de los pacientes presentaban linfomas primarios mediastínicos.⁴⁸

Pacientes de edad muy avanzada (> 80 años)

No existe un estándar de tratamiento establecido para los pacientes mayores de 80 años. Se recomienda llevar a cabo una valoración geriátrica integral para identificar a aquellos pacientes con buen estado funcional. La combinación de rituximab con poliquimioterapia que incluya adriamicina puede inducir respuestas completas y supervivencias prolongadas. Por este motivo, siempre que sea posible, se recomienda utilizar tratamientos convencionales como R-CHOP o versiones con dosis reducidas como R-miniCHOP.⁴⁹

En pacientes con patología cardíaca que contraindique el uso de la adriamicina, esta puede omitirse (régimen R-COP) o sustituirse por adriamicina liposomal u otros agentes como etopósido o gemcitabina.⁵⁰⁻⁵²

En un estudio de Fase II realizado en China se obtuvieron resultados prometedores con R-GEMOX como tratamiento de primera línea en pacientes mayores de 70 y 80 años.⁵³

Finalmente, en pacientes muy frágiles debe priorizarse un enfoque paliativo, con el objetivo principal de controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Recomendaciones

- El tratamiento de primera línea recomendado consiste en 6 ciclos de la combinación de rituximab + CHOP (R-CHOP), administrada cada 21 días (*Nivel de evidencia IA*).

No existe un tratamiento estándar para los pacientes mayores de 80 años. Se recomienda realizar una valoración geriátrica para identificar a aquellos pacientes con buen estado general. Siempre que sea posible, se recomienda utilizar tratamientos convencionales como R-CHOP o versiones con dosis reducidas de los mismos fármacos como R-miniCHOP (*Nivel de evidencia IIA*). En pacientes que no puedan tolerar adriamicina debido a una patología cardíaca, esta puede omitirse (régimen R-COP) o sustituirse por adriamicina liposomal u otros agentes como gemcitabina (R-GEMOX) (*Nivel de evidencia IIIA*).

- Tras el tratamiento con quimioterapia, puede considerarse la RT en los casos en que no se consiga una RC y el paciente no sea candidato a tratamiento de rescate. En estos casos, si la enfermedad residual se limita a una única localización persistente, puede administrarse RT de consolidación con una dosis de 36–40 Gy (*Nivel de evidencia IVB*).

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma difuso de células B grandes diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones		
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)		Grupo control (n)			p	HR (IC95%)
27	Coiffier et al. 2002	Prospectivo, aleatorizado. (LNH98-5)	399	R-CHOP-21 x 8 c. (n = 202) CHOP-21 x 8 c. (n = 197)	Objetivo primario					Pacientes de 60-80 años con estadios II-IV. No tratados. Mediana de seguimiento: 2 años		
					SLA a 2 años	57 %		38 %			< 0,001	0,58 (0,44-0,77)
					Objetivos secundarios							
					RC	76 %		63 %			0,005	
					SG a 2 años	70 %		57 %			0,007	0,64 (0,45–0,89)
28	Feugier et al. 2005	Prospectivo, aleatorizado.	399	Estudio LNH98-5: actualización (ampliación seguimiento)	Objetivo primario					Mediana de seguimiento: 5 años		
					SLA a 5 años	47 %		29 %			0,00002	
					Objetivos secundarios							
					SLP a 5 años	54 %		30 %			< 0,00001	
					SG a 5 años	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) MACOP-B (n = 218)	Objetivos primarios					Más toxicidad grados IV y V por m-BACOD.		
						A	B	C	D			
					% TRG	44	48	56	51			
					Objetivos secundarios							
					SG	54	52	50	50		0,90	

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma difuso de células B grandes diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones		
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptl. (n)		Grupo Control (n)	p		HR (IC95%)	
29	Pfreundschuh M, et al. MInT 2011	Prospectivo, abierto, aleatorizado.	824	R-CHOP -like x 6 c. (n = 413) CHOP- like x 6 c. (n = 411)	Objetivos primarios					Pacientes entre 18-60 años. aaIPI 0-1. Estadio II-IV o estadio I con enfermedad Bulky. No tratados previamente. Demasiado Bulky o las localizaciones extranodales podían recibir RT. Mediana de seguimiento: 72 meses		
					SLA a 6 años:	74,3 %	55,8 %	< 0,0001				
					No Bulky e IPI = 0	84,3 %	–	0,005				
					Otros subgrupos	71,0 %	–	(grupo R subgrupos)				
					Objetivos secundarios							
					SLP a 6 años:	80,2 %	63,9 %	< 0,0001				
					No Bulky e IPI = 0	89,6 %	–	0,003				
					Otros subgrupos	77,1 %	–	(grupo R subgrupos)				
					SG a 6 años:	90,1 %	80,0 %	0,0004				
No Bulky e IPI = 0	94,9 %	–	0,029									
Otros subgrupos	88,6 %	–	(grupo R subgrupos)									
30	Pfreundschuh RICOVER 2008	Fase III	1.222	(A) CHOP 14 x 6 c. (B) CHOP 14 x 8 c. (C) R-CHOP 14 x 6 c. (D) R-CHOP 14 x 8 c.	Objetivos primarios					La RT administrada ha sido similar en los 4 grupos. Multivariable Análisis grupo A es referente		
						A	B	C	D			
					% SLA a 3 años	47,2	53,0	66,5	63,1		0,0172 < 0,0001 0,0001	Grupo B: 0,76 (0,60–0,95) Grupo C: 0,51 (0,40–0,65) Grupo D: 0,54 (0,43–0,69)
					Objetivos secundarios							
					% SLP a 3 años	56,9	56,9	73,4	68,8		0,4906 < 0,0001 0,0001	Grupo B: 0,92 (0,72–1,18) Grupo C: 0,50 (0,38–0,67) Grupo D: 0,59 (0,45–0,77)
					% SG a 3 años	67,7	66,0	78,1	72,5		0,8969 0,0031 0,1015	Grupo B: 0,98 (0,74–1,30) Grupo C: 0,63 (0,46–0,85) Grupo D: 0,78 (0,58–1,05)

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma difuso de células grandes diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
31	Delarue et al. 2013	Fase III, aleatorizado, no enmascarado.	600	R-CHOP-21 (Ctrl.) vs. R-CHOP-14 (Exptal.)	Objetivo primario					Pacientes de 66 a 80 años.
					% SLA a 3 años	56 % (304)	60 % (298)	0,7614	1,04 (0,82–1,31)	
					Objetivos secundarios					
					% SLP a 3 años	60 %	62 %	0,8983	0,99 (0,78–1,26)	
					SG a 3 años	69 %	72 %	0,7487	0,96 (0,73–1,26)	
32	Cunningham et al. 2013	Fase III, aleatorizado, no enmascarado.	1.080	R-CHOP-21 (Ctrl.) vs. R-CHOP-14 (Exptal.)	Objetivo primario					Estadio IA Bulky de Ann Arbor (diámetro demasiado tumoral >10 cm) o estadio IB–IV; PS: 0–2.
					SG a 2 años	82,7 % (540)	80,8 % (540)	0,3763	0,90 (0,70–1,15)	
					Objetivos secundarios					
					%SLP a 2 años	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 LNH03-2B 2011 Molina TJ, et al. 2014	Fase III, abierto, aleatorizado.	380	R-ACVBP (n = 196) R-CHOP (n = 184)	Objetivo primario					Pacientes entre 18-59 años. aaIPI 1. No tratados previamente.
					% SLA a 3 años	81 %	67 %	0,0035	0,56 (0,38–0,83)	
					Objetivos secundarios					229 tumores fueron evaluables para la subclasificación de CGB/no CGB según el algoritmo de Hans. R-ACVBP mas reacciones adversas.
					SLP a 3 años	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 años	92 %	84 %	0,0071	0,44 (0,28–0,81)	
CGB	ND	ND	0,33	ND						
No-CGB	97 %	83 %	0,0067	ND						

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma difuso de células B grandes diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
35	Purroy et al. 2015	Fase II	81	DA-R-EPOCH vs. EPOCH	Objetivo primario					
					RC (64 meses)	80,2 % (75,8 % - 84,6 %)				
					Objetivos secundarios					
					% SG a 10 años	63,6 % (52,8–74,4)				
					SLA	47,8 % (34,2–61,4)				
					SLE	59,0 % (44,0–74,0)				
36	Bartlett NL, et al. ALIANCE/ CALGB 50303 2019	Fase III, aleatorizado.	524	DA-R-EPOCH 21 x 6 c. (n = 241) R-CHOP-21 x 6 c. (n = 250)	Objetivo primario					Pacientes ≥ 18 años. Estadio II-IV. No tratados previamente. Mediana de seguimiento: 5,2 años Más AA grado 3-4, en el brazo DA-R-EPOCH (p < 0,001): infección, neutropenia febril, mucositis, neuropatía.
					SLP a 5 años	68 %	66 %	0,65	0,93 (0,68-1,27)	
					Objetivos secundarios					
					TRG	86,7 %	88 %	0,67		
					SG a 5 años	77,5 %	78,5 %	0,64	1,09 (0,7-1,59)	
					37	Schmitz DSHNHL 2002-1 2012	Fase III, aleatorizado, abierto.	275	R-MegaCHOEP vs. R-CHOEP-14	
SLA	61,4 % (139)	69,5 % (136)	0,14	1,3 (0,9-2,0)						
Objetivos secundarios										
% SLP a 3 años	69,8 %	73,7 %	0,48							
% SG a 3 años	77,0 %	84,6 %	0,08							
38	Stiff et al. 2013	Fase II	397	CHOP o R-CHOP c/21 días x 6 c. TPH (Exptal.) vs. 3 ciclos QT (Ctrl.)						Objetivo primario
					% SG a 2 años	74 %	71 %	0,30	1,26 (0,82–1,94)	
					Objetivo secundario					
					% SLP a 2 años	69 %	55 %	0,005	1,72 (1,18–2,51)	

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma difuso de células B grandes diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
39	Dürsen U, et al. PETAL 2018	Fase III, aleatorizado, prospectivo.	862	R-CHOP x 2 ciclos + iPET-TC Si iPET-TC (+) (n = 108): R-CHOP x 6 ciclos (n = 52) vs. Tratamiento intensivo tipo Burkitt x 6 ciclos (n = 56) Si iPET-TC (-) (n = 754): R-CHOP x 4 ciclos (n = 129) vs. R-CHOP x 4 ciclos + Rituximab x 2 ciclos (n = 126)	Objetivos primarios					Pacientes entre 18-80 años. No tratados previamente. iPET-TC (+): Mediana seguimiento: 44,1 meses iPET-TC (-): Mediana seguimiento: 54,1 meses
					SLA a 2 años					
					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)	
					Objetivos secundarios					
					SG a 2 años					
					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, aleatorizado, abierto.	1.418	G-CHOP-21 x 8 ciclos (n = 704) R-CHOP-21 x 8 ciclos (n = 710)	Objetivo primario					Pacientes ≥ 18 años. IPI alto, alto-intermedio o bajo- intermedio. No tratados previamente. Mdna. de seguimiento: 48/47,4 meses
					SLP a 5 años	63,8 %	62,6 %	0,48	0,94 (0,78–1,12)	
					Objetivos secundarios					
					SG a 5 años	77,0 %	77,7 %	0,84	1,02 (0,81–1,29)	
					SLA a 5 años	60,6 %	58,9 %	0,53	0,95 (0,80–1,12)	
41	Tilly H, et al. POLARIX 2022	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	879	Pola-R-CHP-21 x 6 ciclos + Rituximab x 2 ciclos (n = 440) R-CHOP-21 x 6 ciclos + Rituximab x 2 ciclos (n = 439)	Objetivo primario					Pacientes entre 18-80 años. IPI 2-5. No tratados previamente. Mdna. de seguimiento: 28,2 meses
					SLP a 2 años	76,7 %	70,2 %	0,02	0,73 (0,57–0,95)	
					Objetivos secundarios					
					SLA a 2 años	75,6 %	69,4 %	0,02	0,75 (0,58–0,96)	
					SLE a 2 años	62 %	79 %		0,7 (0,5–0,98)	
					SG a 2 años	88,7 %	88,6 %	0,75	0,7 (0,5–0,98)	
					Tratamiento posterior	22,5 %	30,3 %			

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma difuso de células B grandes diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
54	Freeman CL, et al. 2021	Retrospectivo	723	R-CHOP-21 x 6-8 ciclos + EOT PET-TC Si PET-TC (-) (n = 517): observación Si PET-TC (+) (n = 206): RT consolidación	Objetivos primarios					Pacientes ≥ 18 años. Mediana de seguimiento: 4,3 años
					TTP a 3 años	83 %	56 %	< 0,001		
					PET-TC-POS + RT (n = 109)	–	76 %	0,3		
					PET-TC-POS no RT (n = 97)	–	34 %	< 0,001		
					Objetivos secundarios					
					SG a 3 años	87 %	64 %	< 0,001		
44	Younes A, et al. 2019	Fase III, aleatorizado, doble ciego.	838	Ibrutinib + R-CHOP (n = 419) vs. R-CHOP (n = 419)	Objetivo primario					
					SLA			0,5906	0,934 (0,726–1,200)	
					Objetivos secundarios					
					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, aleatorizado, abierto.	819	Bortezomib + R-CHOP (n = 459) vs. R-CHOP (n = 459)	Objetivo primario					
					SLP (2,5 años)	74,3 % (69,3–78,7)	70,1 % (65–74,7)	0,28	0,86 (0,65–1,13)	
					Objetivo secundario					
					SG (2,5 años)	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, aleatorizado, doble ciego.	570	Lenalidomida + R-CHOP (n = 285) vs. R-CHOP (n = 285)	Objetivo primario					
					SLP a 2 años	67 %	64 %	0,29	0,85 (0,63–1,14)	
					Objetivo secundario					
					SG a 2 años	79 %	80 %			

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma difuso de células B grandes diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
47	Morschhauser F, et al. GOYA 2021	Fase II, abierto.		Venetoclax + R-CHOP vs. R-CHOP Mdna. seguimiento: 32,2 meses	Objetivos primarios					Análisis comparativo utilizando control estudio GOYA.
					TRC					
					- Global	69 %				
					- BCL2 IHC	64 %				
					- DEL	66 %				
					Objetivos secundarios					
					SLP (población global) a 2 años	80 %	67 %		0,61 (0,43–0,87)	
SLP (población BCL2 IHC) a 2 años	78 %	62 %		0,55 (0,34–0,89)						
SLP (población DEL) a 2 años	83 %	75 %		0,77 (0,39–1,5)						
49	Peyrade F, et al. 2011	Fase II, brazo único.		R-miniCHOP (> 80 años)	Objetivo primario					En análisis multivariantes, la SG sólo se vio afectada por la concentración de albúmina sérica de 35 g/L o menos (ratio de peligrosidad 3,2; IC95%: 1,4–7,1; p = 0,0053).
					SG mediana	29 meses				
					Objetivos secundarios					
					SG (2 años)	59 % (49–67)				
					SLP (2 años)	47 % (38–56)				
50	Fields et al. 2014			R-GCVP	Objetivo primario					No tratados previamente. Pacientes con comorbilidades cardíacas.
					TRG	61,3 % (49,2–73,4)				
					Objetivos secundarios					
					% SLP a 1 año	53,2 % (40,8 – 65,7)				
					% SLP a 2 años	49,8 % (37,3 – 62,3)				
					% SG en 1 año	62,9 % (50,8 – 74,9)				
					% SG a 2 años	55,8 % (43,3 – 68,4)				

Tabla 2. Tratamiento de primera línea en el linfoma difuso de células B grandes diseminado

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
51	Luminario S, et al. 2010	Fase II	75	R-CHOP (doxorubicina liposomal “Myocet”) Pacientes edad avanzada.	Objetivos primarios					Neutropenia (54 %)
					TR	71 %				
					RC	57 % (43–67)				
					RP	14 % (7–24)				
					Objetivos secundarios					
					SG (3 años)	72 % (58–82)				
					SFF (3 años)	39 % (28–51)				
52	Oki, et al. 2015	Fase II	80	R-CHOP (con doxorubicina liposomal pegilada)	Objetivos primarios					Tasa de respuesta similar con R-CHOP clásico.
					Respuesta:	71 % 8 % 8 % 86 % 78 %	Se compara con otros estudios de modo descriptivo (LNH98-5; RICOVER-60; LNH03-6B)			
					RC					
					CRU					
					RP					
					TRG					
					RC/CRU					
53	Shen Q, et al. 2018	Fase II	65	R-GEMOX	Objetivo primario					Estudio unicéntrico realizado en China. ECOG ≥ 2
					% SLP a 3 años	49 % (35–63)				
					% SLP a 3 años (> 70 años)	42 % (28–56)				
					% SLP a 3 años (> 80 años)	49 % (24–74)				
					Objetivos secundarios					
					% SG a 3 años	65 % (53–77)				
					% SG a 3 años (> 70 años)	61 % (55–77)				
	% SG a 3 años (> 80 años)	67 % (43–91)								

AA = acontecimientos adversos; c. = ciclo; RC = respuesta completa; CGB = centro germinal de células B; CRU = respuesta completa no confirmada; Ctrl. = control; Exptal = experimental; iPET-TC = tomografía por emisión de positrones intermedia-tomografía computarizada; IPI = Índice Pronóstico Internacional; ND = no disponible; PS = estado funcional; RC/CRU = respuesta completa/respuesta completa no confirmada; SG = supervivencia global; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; SLE = supervivencia libre de enfermedad; SLF = supervivencia libre de fracaso; SLP = supervivencia libre de progresión; TRC = tasa de respuesta completa; TRG = tasa de respuesta global; TTP = tiempo hasta la progresión.

C.2 Tratamiento de segunda línea

Entre el 30-40 % de los pacientes con LDCBG presentan enfermedad refractaria o recaen después de la primera línea de tratamiento. Esto representa una incidencia estimada de 1/100.000 habitantes/año en la Unión Europea.¹⁶ En pacientes con sospecha de enfermedad refractaria o con recaída evidenciada por pruebas de imagen, se recomienda repetir la biopsia tumoral antes de iniciar el tratamiento de segunda línea, debido a la posibilidad de que se produzcan falsos positivos en la PET-TC en pacientes que no logren una respuesta completa metabólica después de la primera línea, o bien por excluir otras enfermedades (como tuberculosis, sarcoidosis, infecciones fúngicas, carcinoma, etc.) o posibles cambios histológicos en caso de recaída.⁵⁵ En situaciones en las que no se pueda realizar la biopsia, puede considerarse repetir la PET-TC transcurridos 1 o 2 meses. El estudio de extensión debe ser equivalente al estudio realizado en el momento del diagnóstico.

C.2.1 Tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria o en recaída antes de los 12 meses tras completar inmunoterapia de primera línea

La mayoría de las recaídas se producen durante los dos primeros años, mientras que aproximadamente un 10-15 % de los pacientes se consideran primariamente refractarios al tratamiento. Esta condición se define habitualmente como la no consecución de una respuesta completa o la recaída durante los primeros 3-6 meses posteriores al tratamiento inicial.⁵⁵

El estudio observacional SCHOLAR-1 confirmó el pronóstico desfavorable de los pacientes con LDCBG refractario —definido en este estudio como una enfermedad progresiva o estable como mejor respuesta a cualquier línea de quimioterapia, o recaída en menos de 12 meses después de un TPH autólogo— con una TRG en las líneas terapéuticas posteriores del 20 %, una TRC del 3 %, y una mediana de SG de 7,1 meses en los pacientes primariamente refractarios.⁵⁶

Tanto el estudio CORAL como el estudio LY.12 identificaron la recaída precoz después del tratamiento de primera línea como uno de los principales factores con impacto negativo en la respuesta al tratamiento de rescate y en el éxito de su posterior consolidación mediante TPH autólogo.⁵⁷⁻⁵⁸

En el estudio CORAL, 396 pacientes con LDCBG refractario o en recaída fueron aleatorizados para recibir R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino en infusión) o R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósídonos) seguido de TPH. Posteriormente, los pacientes que respondieron al primer esquema de tratamiento fueron aleatorizados para recibir mantenimiento con rituximab o seguimiento en observación. Se identificó un subgrupo de alto riesgo, formado por pacientes con exposición previa a rituximab y con enfermedad refractaria o en recaída durante los 12 meses desde el diagnóstico, con una SLP a 3 años del 23 %.⁵⁷

En el ensayo LY.12, que incluyó a 619 pacientes con linfoma agresivo refractario o en recaída (el 71 % de los cuales con LDCBG), aleatorizados para recibir R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona y cisplatino) o R-DHAP, seguidos también de TPHa, se observó, de manera similar, una evolución desfavorable en los pacientes con enfermedad refractaria primaria o con una duración de respuesta inicial inferior a 12 meses.⁵⁸

Estos resultados subrayan que el beneficio de una estrategia basada en el TPHa es limitado en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída precoz después del tratamiento en primera línea.

Tres estudios aleatorizados —ZUMA-7 (axicabtagén ciloleucel o *axi-cel*), BELINDA (tisagenlecleucel o *tisa-cel*) y TRANSFORM (lisocabtagén maraleucel o *liso-cel*)— compararon el estándar de tratamiento

de segunda línea, basado en quimioinmunoterapia de rescate seguida de TPHa, con la terapia con células CAR-T.⁵⁹⁻⁶¹

Los tres estudios incluyeron pacientes con LDCBG refractario o en recaída durante los primeros 12 meses después de completar la primera línea de tratamiento, que eran candidatos a TPHa. Los criterios de inclusión fueron similares, salvo por el límite de edad, que en el estudio TRANSFORM se fijó en 75 años.

Tanto en el estudio BELINDA como en el estudio TRANSFORM, la linfoaféresis se realizó antes de la aleatorización, ya que en ambos estudios se permitía el cruce. Por el contrario, en el estudio ZUMA-7 no se permitió el cruce entre brazos. Los regímenes de quimioinmunoterapia utilizados fueron los mismos en los tres estudios: R-DHAP, R-ICE y R-GDP.

Tanto en el estudio BELINDA como en TRANSFORM se permitió el uso de terapia puente antes de la infusión de CAR-T, siguiendo los mismos esquemas empleados en el brazo de tratamiento estándar. Sin embargo, mientras que en el estudio TRANSFORM sólo se permitió un único ciclo de terapia puente, en el estudio BELINDA se permitieron varios ciclos e incluso el cambio a un segundo régimen de quimioinmunoterapia. En cambio, en el estudio ZUMA-7 no se permitió el uso de quimioterapia como terapia puente, permitiéndose únicamente la administración de corticosteroides con este propósito.

El objetivo primario de los tres estudios era la SLA, aunque su definición variaba ligeramente entre los estudios.

El estudio ZUMA-7 incluyó a un total de 359 pacientes, de los cuales un 70 % presentaba enfermedad primariamente refractaria. El 94 % de los pacientes recibieron la terapia CAR-T prevista, mientras que sólo el 36 % de los pacientes del brazo de tratamiento estándar fueron finalmente consolidados con TPHa.

Las TRG y TRC fueron superiores en el brazo de axi-cel (83 % y 65 %, respectivamente) en comparación con el brazo de tratamiento estándar (50 % y 32 %, respectivamente). En el análisis del objetivo primario del estudio, con una mediana de seguimiento de 24,9 meses, se observó una mejora significativa en la mediana de la SLA en el brazo de axi-cel, en comparación con el brazo del tratamiento estándar, (8,3 meses vs. 2 meses).⁵⁹

Un análisis posterior, con una mediana de seguimiento de 47,2 meses, confirmó también un beneficio en términos de SG en el brazo de axi-cel en comparación con el brazo de tratamiento estándar, con una SG estimada a 4 años del 54,6 % y del 46 %, respectivamente, (HR = 0,73; IC95%: 0,54–0,54; $p = 0,03$). Este beneficio en la SG se observó a pesar de que el 56 % de los pacientes del brazo de tratamiento estándar recibió una línea posterior de tratamiento con terapia CAR-T fuera del estudio.⁶²

Actualmente, axi-cel tiene esta indicación aprobada en su ficha técnica y está financiado por el Sistema Nacional de Salud (SNS) según las condiciones establecidas en el correspondiente protocolo farmacoclínico.⁶³

El estudio BELINDA incluyó a un total de 322 pacientes, de los cuales un 65 % presentaba enfermedad primariamente refractaria. En el brazo de tisa-cel, el 83 % de los pacientes recibió terapia puente, de los cuales un 48 % recibió > 1 ciclo de tratamiento y un 12 % > 1 régimen de quimioinmunoterapia. En este estudio no se observaron diferencias en las TRG ni TRC entre el brazo de tisa-cel (46 % y 28 %, respectivamente) y el brazo de tratamiento estándar (43 % y 28 %, respectivamente). Con una mediana de seguimiento de 10 meses, la mediana de SLA fue de 3 meses en ambos brazos del estudio.⁶⁰

Por último, el estudio TRANSFORM incluyó a un total de 184 pacientes, de los cuales el 70 % presentaba enfermedad primariamente refractaria. En el brazo de liso-cel, el 63 % de los pacientes recibió 1 ciclo de terapia puente y el 97,8 % recibió la terapia CAR-T prevista. En el brazo de tratamiento estándar, el 45,6 % de los pacientes recibió TPHa. Las TRG y las TRC fueron superiores en el brazo de liso-cel (86 % y 66 %, respectivamente), en comparación con el brazo de tratamiento estándar (48 % y 39 %, respectivamente). En el análisis inicial del estudio, con una mediana de 6,2 meses, la mediana de SLA fue superior en el brazo de liso-cel (10,1 meses), en comparación con 2,3 meses en el brazo de tratamiento estándar.⁶¹ En el análisis primario del estudio, con una mediana de seguimiento de 17,5 meses, la mediana de SLA no se había alcanzado en el brazo de liso-cel, mientras que en el brazo de tratamiento estándar era de 2,4 meses. La mediana de SG tampoco se había alcanzado en el brazo de liso-cel, mientras que en el brazo de tratamiento estándar fue de 29,9 meses (HR = 0,72; IC95%: 0,44-1,18; $p = 0,0987$).⁶⁴ Actualmente, liso-cel no se encuentra comercializado en España.

La toxicidad de grado ≥ 3 se observó en la mayoría de los pacientes (90 %) en los 3 estudios y ambos brazos del tratamiento, aunque con diferencias en el tipo de acontecimientos adversos (AA) observados. En los brazos de CAR-T se registraron casos de síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés) y eventos neurológicos, con frecuencias similares a las previamente descritas en los estudios pivotaes de los respectivos productos CAR-T. Por el contrario, la toxicidad hematológica y la incidencia de infecciones fueron mayores en los brazos de tratamiento estándar.

Más allá de estos estudios, la terapia CAR-T también ha sido evaluada como tratamiento de segunda línea en pacientes considerados no candidatos a TPHa, a través de dos estudios de Fase II: el estudio PILOT, con liso-cel, y el estudio ALYCANTE, con axi-cel.⁶⁵⁻⁶⁶

El estudio PILOT incluyó a 61 pacientes considerados no candidatos a TPHa para cumplir al menos uno de los siguientes criterios: edad ≥ 70 años, puntuación ECOG ≥ 2 , capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) ≤ 60 %, fracción de eyección ventricular izquierda < 50 %, aclaramiento de creatinina < 60 mL/min o valores de transaminasas > 2 veces el límite superior de la normalidad. En esta población —que incluía un 54 % de pacientes con enfermedad primariamente refractaria y un 21 % con recaída en los primeros 12 meses tras la primera línea de tratamiento— liso-cel mostró una TRG del 80 % y una TRC del 54 %, con una SLP de 9 meses.⁶⁵

Por otro lado, el estudio ALYCANTE, incluyó a 62 pacientes también considerados no candidatos a TPHa, por presentar alguno de los siguientes criterios: edad ≥ 70 años, una puntuación ≥ 3 en la escala del Índice de comorbilidad del TPH (HCT-CI por sus siglas en inglés), o haber recibido un TPHa como parte de la primera línea de tratamiento. En este estudio, el tratamiento con axi-cel logró una TRC del 71 % a los 3 meses con una mediana de la SLP de 11,8 meses.

Ambos estudios apoyan el uso de la terapia CAR-T con liso-cel o axi-cel como tratamiento de segunda línea en una población de pacientes más amplia que la incluida en los tres estudios aleatorizados iniciales, incluyendo pacientes no candidatos a TPHa.

Se ha descrito experiencia en el uso de la RT como terapia puente antes de la infusión de CAR-T en pacientes seleccionados, siendo una opción potencialmente eficaz y con baja toxicidad ⁶⁷⁻⁶⁸.

Recomendaciones

Con los resultados positivos de los estudios aleatorizados, puede establecerse el beneficio de la terapia CAR-T (axi-cel) como tratamiento de segunda línea en pacientes con LDCBG refractario o con recaída precoz durante los primeros 12 meses tras la finalización del tratamiento inicial de primera línea (*Nivel de evidencia IA*).

La población de pacientes que podría beneficiarse de la terapia CAR-T podría ser más amplia que la de aquellos considerados candidatos a TPHa (*Nivel de evidencia IIIA*).

En pacientes no candidatos a terapia CAR-T, se recomienda seguir las indicaciones descritas en el apartado correspondiente a pacientes refractarios o con recaída después de los 12 meses tras la finalización del tratamiento inicial.

Tabla 3. Estudios que analicen el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada que recaen antes de los 12 meses.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
59	Locke FL, et al. 2022	Fase III, aleatorizado.	359	Axicabtagén ciloleucel (n = 180) vs. Tratamiento estándar (QT + TPHa) (n = 179)	Objetivo primario					
					SLA (mdna.) (meses)	8,3 (4,5–15,8)	2 (1,6–2,8)	< 0,001	0,40 (0,31–0,51)	
					Objetivo secundario					
					SLA (24 meses)	41 % (33–48)			41 % (axi-cel) (33 vs. 48) 16 % (tto. estándar) (11–22)	
60	Bishop MR, et al. 2022	Fase III, aleatorizado.	322	Tisagenlecleucel (n = 162) vs. Tratamiento estándar (QT + TPHa) (n = 160)	Objetivo primario					
					SLA (mdna.) (meses)	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 refractarios o en recaída precoz. Pacientes candidatos a THP.	184	Lisocabtagén maraleucel (n = 92) vs. Tratamiento estándar (+TPH) (n = 92)	Objetivo primario					La mediana de seguimiento fue de 6,2 meses.
					SLA (mdna.) (meses)	10,1 (6,1–NA)	2,3 (2,2-4,3)	< 0,0001	0,35	
					Objetivos secundarios					
					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		

Tabla 3. Estudios que analicen el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada que recaen antes de los 12 meses.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptl. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
62	Westin JR, et al. 2023	Fase III LDCBG en 2L refractario o en recaída precoz. Pacientes candidatos a trasplante.	359	Axicabtagén ciloleucel (axi-cel) (n = 180) vs. Estándar de tratamiento (+TPH) (n = 179)	Objetivo primario					Datos de SG del estudio ZUMA-7. La mediana de seguimiento fue de 47,2 meses.
					SG	NA (28,6–NA)	31,1 (17,1–NA)	0,03	0,73 (0,54–0,98)	
					SG (4 años)	55 %	46 %		0,73 (0,54–0,98)	
64	Abramson JS, et al. 2023	Fase III LDCBG en 2L refractario o en recaída precoz. Pacientes candidatos a trasplante.	184	Lisocabtagén maraleucel (n = 92) vs. Estándar de tratamiento (+TPH) (n = 92)	Objetivo primario					La mediana de seguimiento fue de 17,5 meses.
					SLA (meses), (mdna.)	NA (9,5–NA)	2,4 (2,2–4,9)		0,35 (0,24–0,52)	
					Objetivos secundarios					
					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. Pacientes no candidatos a trasplante.	61	Lisocabtagén maraleucel	Objetivo primario					
					TRG n (%)	49 (80 %) (68–89)		< 0,0001		
					Objetivos secundarios					
					RC n (%)	33 (54 %) (41–67)				
					SG estimada 12 m (%)	68 %				

Tabla 3. Estudios que analicen el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada que recaen antes de los 12 meses.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
66	Houot R, et al. 2023	Fase II LDCBG en 2L refractario o en recaída precoz. Pacientes no candidatos a trasplante.	62	Axicabtagén ciloleucel	Objetivo primario					RMC a 3 meses.
					RMC	71,0 % (58,1–81,8)				
					Objetivos secundarios					
					TRG	90,3 %				
					RC	79,0 %				
					SG estimada 12 m (%)	78,3 % (64,7–87,1)				

2L = segunda línea; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; mdna. = mediana; NA = no alcanzada; QT = quimioterapia; RC = respuesta completa; RMC = respuesta metabólica completa; SG = supervivencia global; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; SLP = supervivencia libre de progresión; TPHa = trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TRG = tasa de respuesta global.

C.2.2 Tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria o en recaída después de los 12 meses tras completar inmunoterapia de primera línea

C.2.2.1 Pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH autólogo se consolidó como tratamiento de referencia en pacientes con LDCGB refractario o en recaída después del tratamiento de primera línea, a raíz de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de Fase III realizado antes de la introducción de rituximab, que demostró su superioridad en comparación con la quimioterapia de consolidación.⁶⁹

A pesar de la ausencia de estudios aleatorizados en el contexto actual, en el que rituximab forma parte del tratamiento de primera línea, el TPH autólogo sigue considerándose el estándar de tratamiento en pacientes con LDCBG en recaída tardía y enfermedad quimiosensible, con tasas de SLP que oscilan entre el 40-50 %.⁷⁰⁻⁷³

La eficacia del TPH autólogo depende principalmente de la respuesta obtenida en el tratamiento de rescate administrado y del estado de la enfermedad antes del procedimiento. En este sentido, los pacientes que alcanzan una RC antes del TPH autólogo presentan una supervivencia significativamente superior en comparación con aquellos que se encuentran en RP (SLP a 3 años 77 % vs. 49 %; $p < 0,001$).

Por el contrario, no se considera indicado proceder al TPH autólogo en pacientes que no muestran respuesta o presentan progresión después del tratamiento de rescate, dada su escasa probabilidad de beneficio.⁷⁴ Además, los resultados del TPH autólogo son considerablemente inferiores en pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento de primera línea o en recaída precoz (antes de los 12 meses), en comparación con los pacientes con recaída tardía (después de los 12 meses del tratamiento inicial).^{73,75}

Así pues, la administración de quimioterapia a dosis altas seguida de TPH autólogo está indicada en pacientes con recaída de LDCBG que hayan alcanzado una RC o RP después del tratamiento de rescate, y que sean considerados candidatos adecuados en función de su estado general, comorbilidades y edad (habitualmente hasta los 70 años). Adicionalmente, puede considerarse la utilización de RT local, antes o después del TPH autólogo, sobre lesiones previamente afectadas, si se considera adecuado.⁷⁶

En pacientes quimiosensibles con movilización insuficiente de progenitores hematopoyéticos para el TPH autólogo, puede valorarse de forma individualizada la posibilidad de un TPH autólogo.

Tratamiento de rescate en pacientes candidatos a TPH autólogo

Actualmente, ningún régimen quimioterápico de rescate ha demostrado superioridad clara respecto a los demás. Todos los esquemas disponibles han mostrado resultados limitados en pacientes previamente tratados con rituximab, con tasas de respuesta del 40-50 %, tasas de consolidación mediante TPH autólogo del 35-50 % y una SLP a largo plazo del 20-25 %.

La elección del régimen de rescate se basa principalmente en la experiencia clínica del centro, considerando el perfil de toxicidad de cada esquema y el patrón biológico del linfoma. Siempre que sea posible, es necesario valorar la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos.

Los estudios comparativos de Fase III de los distintos regímenes de rescate en pacientes candidatos a TPH autólogo son los siguientes:

- El estudio CORAL incluyó un total de 469 pacientes con LDCBG refractario o en recaída, que fueron aleatorizados para recibir R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino en infusión) o bien R-ICE seguido de TPH autólogo en pacientes quimiosensibles. Los pacientes que respondían al tratamiento inicial fueron posteriormente aleatorizados a mantenimiento con rituximab o a seguimiento sin tratamiento (observación).

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia de los 2 regímenes de tratamiento: la TRG fue del 64 % con R-DHAP y del 63 % con R-ICE; la SLA a 4 años fue del 34 % y del 26 %, respectivamente ($p = 0,2$); y la SG a 4 años fue del 51 % con R-DHAP y del 43 % con R-ICE ($p = 0,3$). Sin embargo, la incidencia de trombocitopenia y, especialmente, la toxicidad renal de grados 3-4 fue más elevada con R-DHAP.

Los factores asociados a una menor probabilidad de respuesta fueron la recaída precoz (< 12 meses desde el diagnóstico, un IPI secundario > 1 y la exposición previa a rituximab).^{57,77} Por otro lado, un subanálisis del estudio sugirió que los casos de LDCBG de tipo CGB tratados con R-DHAP presentaban una mejor SLP, aunque el tamaño de la muestra analizada era limitado y estos resultados deberían confirmarse en estudios posteriores.⁷⁸

Por último, el subgrupo de pacientes con reordenamiento de MYC mostró resultados clínicamente desfavorables, independientemente del tratamiento administrado.⁷⁹

- El ensayo LY.12 incluyó a 619 pacientes con linfoma agresivo refractario o en recaída (el 71 % presentaban LDCBG). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona y cisplatino) o bien R-DHAP, seguido de un TPH autólogo. La eficacia de ambos regímenes fue comparable, sin diferencias significativas en la TRG (45 % vs. 44 %, respectivamente), la SLA ($p = 0,95$), la SG ($p = 0,78$), ni en la tasa de consolidación con el TPH autólogo (52 % vs. 49 %, respectivamente). Tampoco se observaron diferencias en la capacidad de movilización de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, el régimen con R-GDP se asoció a una toxicidad significativamente inferior ($p < 0,01$), incluyendo menor toxicidad de grados 3-4, toxicidad hematológica y neutropenia febril y necesidad de hospitalización.⁵⁸
- En el ensayo ORCHARRD no se demostró ningún beneficio clínico añadido con la utilización de ofatumumab en comparación con rituximab con el esquema DHAP.⁸⁰

Uno de los esquemas de quimioterapia de rescate empleado con frecuencia en nuestro entorno es R-ESHAP (rituximab, etopósido, citarabina, cisplatino en infusión y metilprednisolona). Un estudio retrospectivo multicéntrico del grupo GELTAMO analizó a 163 pacientes con LDCBG refractario o en recaída tratados con este régimen. La TRG fue del 73 % y la RC del 45 %. Aproximadamente el 60 % de los pacientes fueron consolidados con un TPH autólogo. La SLP y la SG a 5 años fueron del 38 % y del 50 %, respectivamente.

Sin embargo, en los pacientes previamente tratados con rituximab, los resultados fueron significativamente inferiores en comparación con los pacientes que no habían recibido previamente rituximab, con una SLP a 3 años del 17 % vs. 57 %, y una SG a 3 años del 38 % vs. 67 %, respectivamente.⁸¹

En caso de que se realice la administración ambulatoria del tratamiento de rescate, debe tenerse presente el perfil de toxicidad del tratamiento empleado. En este sentido, se ha observado una mayor incidencia de toxicidad renal asociada a la administración ambulatoria del régimen ESHAP (14/39 pacientes), en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento de régimen de ingreso (4/35 pacientes). Esta toxicidad impactó negativamente en la SG posterior al TPH autólogo, con

una SG a 2 años del 88 % en los pacientes sin insuficiencia renal previa al TPH autólogo, en comparación con el 50 % en aquellos con deterioro de la función renal ($p = 0,001$).⁸²

El beneficio de añadir rituximab al régimen de rescate en pacientes que no lo habían recibido previamente se demostró en un estudio aleatorizado.⁸³ Sin embargo, no existen estudios que demuestren su utilidad en pacientes previamente tratados con rituximab. En general, se recomienda la administración de rituximab con el régimen de rescate en aquellos pacientes con una duración de la respuesta superior a los 6 meses. Por el contrario, en pacientes con enfermedad primariamente refractaria o con progresión precoz (antes de los 6 meses), la eficacia de rituximab como parte del tratamiento de rescate probablemente es limitada.

En conclusión, se recomienda la administración de un régimen de quimioterapia de rescate asociado a rituximab en pacientes con LDCBG en recaída después de los 12 meses del tratamiento inicial, siempre que se consideren candidatos a recibir un TPH autólogo. Aunque no se dispone de evidencia suficiente para establecer la superioridad de un régimen de rescate específico, se considera que el esquema R-GDP representa el mejor balance eficacia-toxicidad. Por este motivo, en pacientes candidatos a intensificación con quimioterapia de altas dosis y TPH autólogo, se recomienda el uso del esquema R-GDP como tratamiento de rescate.

Pese a que no existe un consenso establecido sobre el número óptimo de ciclos de quimioterapia de rescate, habitualmente se administran tres. Una vez completados, se procede a la movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos, y posteriormente al TPH autólogo, siempre que se haya alcanzado una RP o RC con el tratamiento.

Régimen de acondicionamiento

No existen estudios aleatorizados que hayan demostrado la superioridad de un régimen de acondicionamiento previo al TPH autólogo en comparación con ningún otros. Sin embargo, el régimen de acondicionamiento más utilizado en Europa para el tratamiento del LDCBG es el BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán). Este régimen presenta una mortalidad asociada de aproximadamente el 5 %.⁸⁴⁻⁸⁵

Recomendaciones

Hay que considerar la inclusión de los pacientes con LDCBG en recaída en ensayos clínicos, siempre que sea posible.

- La administración de quimioterapia de altas dosis está indicada en pacientes con recaída tardía (> 12 meses después de la finalización del tratamiento inicial) de LDCBG, siempre que se consideren candidatos a recibir este procedimiento según su estado general, comorbilidades y edad (habitualmente hasta los 70 años). En aquellos pacientes que presenten una RC (*Nivel de evidencia IA*) o RP (*Nivel de evidencia IIA*) después del tratamiento de rescate, se procederá a realizar el TPH autólogo.
- El TPH autólogo no está indicado en pacientes que no presenten respuesta o que experimenten progresión de la enfermedad después del tratamiento de rescate.
- El esquema de acondicionamiento previo al TPH autólogo utilizado habitualmente es el BEAM (*Nivel de evidencia IIIB*).
- En los pacientes candidatos a TPH autólogo, se recomienda la utilización del esquema de rescate R-GDP, ya que presenta la mejor relación entre eficacia y toxicidad. Sin embargo, otros regímenes de quimioterapia de rescate (R-ESHAP, R-DHAP, R-ICE) han demostrado una eficacia similar y pueden utilizarse en función de la experiencia y preferencia de cada centro (*Nivel de evidencia IB*).
- En caso de administrar un esquema que incluya cisplatino en perfusión, es necesaria una vigilancia estrecha de la función renal y asegurar una hidratación adecuada especialmente si el tratamiento se administra en régimen ambulatorio.

Tabla 4. Estudios en el tratamiento de la enfermedad avanzada en pacientes que recaen después de los 12 meses.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
57	Gisselbrecht, et al. 2010	Estudio CORAL, Fase III, aleatorizado. Pacientes en 1ª recaída o primariamente refractarios tratados con rituximab. Incluyeron pacientes: - QT o no QT sensibles. - Tratados con rituximab. - Tiempo hasta la recaída < o > 12 meses.	396	R-DHAP vs. R-ICE + TPHa (pacientes QT-sensibles) (+ R mant. vs. observación)	Objetivo primario					Factores con influencia en la SG: IPI en el momento de la recaída, tratamiento previo con riruximab. Incidencia de trombopenia (transfusiones de plaquetas 57 % vs. 34 %) y toxicidad renal grado 3-4 (6 % vs. 1 %) fue mayor con R-DHAP. Factores que afectaron a tasas de respuesta (p < 0,001): - Refractarios/con recaída < o > 12 meses después del diagnóstico. - IPI > 1 o entre 0-1. - Tratamiento previo con o sin rituximab. Pacientes con recaída > 12 meses después del diagnóstico, el tratamiento previo con rituximab no afecta a la SLP. Pacientes con recaídas < 12 meses después de 1L con rituximab, presentan mal pronóstico, sin diferencias en los resultados entre R-ICE y R-DHAP.
					RG	62,8 %	63,5 %			
					Objetivo secundario					
					SLP a 3 años	42 %	31 %		0,4	
58	Crump M., et al. 2014	Fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico. (LY.12)	619	GDP ± R vs. DHAP ± R (seguido de TPHa en respondedores). 419 LDCBG mdna. de seguimiento 53 m.	Objetivos primarios					Toxicidad: R-DHAP se asoció a más tasas de hospitalización en comparación con R-GDP (99 % y 47 %, respectivamente), AA graves (61 % y 47 %, respectivamente), muertes relacionadas con el tratamiento (6 y 2 pacientes).
					TR después de 2 ciclos	45,1 %	44,0 %	0,005		
					Tasa de TPHa	52,1 %	49,3 %	0,44		
					Objetivos secundarios					
					SLA a 4 años			0,95	0,99 (0,82–1,21)	
					SG			0,78	1,03 (0,83–1,28)	

Tabla 4. Estudios en el tratamiento de la enfermedad avanzada en pacientes que recaen después de los 12 meses.

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
69	Philip, et al. 1995	Estudio PARMA: prospectivo, aleatorizado, comparativo, LNH QT-sensible en recaída.		QT+RT (n = 54) vs. RT+CT intensiva (BEAC)+ TPHA en pac. LNH QT-sensible en recaída (n = 55) N = 109	Objetivo primario : (mediana de tiempo de seguimiento: 63 meses)					Conclusión: Auto-TPH vs. QT convencional (DHAP) incrementa SLE y SG en pac. con LNH QT-sensibles en recaída.
					RG	84 %	44 %			
					Objetivos secundarios: (a los 5 años)					
					SLE	46 %	12 %	0,001		
					SG	53 %	32 %	0,038		
70	Mounier N, et al. 2012	Estudio retrospectivo, comparativo, SLE en RC2 post-TPHa vs. Duración de la RC1 pre-TPHa. Incluye sólo pacientes QT-sensibles en RC2 pre-TPHa. Exclusión pacientes post-2L: respuesta parcial, enfermedad estable, progresión.	470 TPHA QT Cond. TPHA BEAM (67 %)	351 (74 %) no recibieron rituximab pre-TPHa 119 (25 %) recibieron rituximab pre-TPHa Mediana de la duración CR1 = 11 meses Mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el TPHA = 24 m.	Objetivos primarios					Aumento significativo en SLE post- TPHA vs. duración RC1. Aumento significativo en pacientes previamente tratados con rituximab con SLE post-TPHa. Aumento significativo en pacientes con recaída < 12 meses. Globalmente, el TPHA incrementa significativamente la SLE vs. duración RC1 en pacientes con LDCBG en recaída.
					SG post-TPHa a 5 años	63 % (IC95: 58–67)				
					SLE post-TPHa a 5 años	48 % (IC95: 43–53)				
					Objetivos secundarios					
					SLE post-TPHa	51 meses		< 0,001		
					Duración RC1 pre TPHA	11 meses				
					Previamente tratados con Rituximab SLE post-TPHa duración RC1 pre-TPHa	No lograda 10 meses		< 0,001		
					Pacientes con recaída < 12 meses SLE post-TPHa duración RC1 pre-TPHa	47 meses 6 meses		< 0,001		
					72	Shadam M, et al. 2022	Estudio retrospectivo, comparativo. TPHA vs. CAR-T (axi-cel) en pac. RP post-QT salvaje.	411 LDCBG	TPHa (2013-2019) TPHA (n = 266) CAR-T (axi-cel) (2018-2019) CAR-T (n = 145)	
SLP a 2 años	CAR-T 42 %		0,1							
SG a 2 años	CAR-T 47 %		0,004							
Objetivos secundarios										
Mortalidad no relacionada con recaída al día +100	CAR-T 2 %	TPHa 4 %	0,3							
	Tasa recaída/progresión Análisis multivariante: menor riesgo de recaída/progresión TPHA vs. CAR-T SG TPHA vs CAR-T	CAR-T 53 %	TPHa 40 %	0.05 Análisis multivariante: 0,01 0,008	1,49 1,63					

Tabla 4. Estudios en el tratamiento de la enfermedad avanzada en pacientes que recaen después de los 12 meses

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)		
76	Hoppe BS, et al. 2008	Estudio retrospectivo. Pacientes LDCBG r/r tratados con RT (IFRT) pre-QT altas dosis y TPHA.	164 LDCBG r/r	IFRT en localizaciones afectadas ≥ 5 cm o localizaciones con enfermedad residual ≥ 2 cm. IFRT = 1,5 Gy dos veces/día hasta dosis total: 30 Gy Mdna. de seguimiento: 60 (2–187) meses.	Objetivos primarios					La RT intensiva de campo pre-QT a altas dosis y TPHA, como régimen de rescate en pacientes LDCBG r/r, presentó mínimas mortalidad y morbilidad relacionadas con el tratamiento. Este esquema de QT+RT de rescate generó baja tasa de recaídas locales y podría suponer mejoras en el resultado global de estos pacientes.	
					SLP a 2 y 5 años SG a 2 y 5 años		62 % y 53 % 67 % y 58 %				
					Objetivos secundarios						
					Pacientes con recaída. Toxicidad corto plazo (NCI CTC versión 2.0). Toxicidad largo plazo (NCI CTC versión 2.0).		67 (10 RC en el campo de la RT) 7 muertes relacionadas con RT 11 cánceres secundarios (4 SMD)				
77	Gisselbretch C, et al. 2012	Fase III, aleatorizado, multicéntrico. El trat. estándar LDCBG en recaída = QT salvaje y TPHA. Análisis de impacto de rituximab en mantenimiento post-TPHa.	477 LDCBG CD20+ en R1 o refractarios asignados a 2 QT salvajes x 3 ciclos: R-ICE o R-DHAP	TPHa (n = 242) Post-TPHa aleatorización a: Rituximab (n = 122) Rituximab cada 2 m. x 1 año vs. Observación (n = 120) Mdna. de seguimiento: 44 meses.	Objetivos primarios					Factores que afectan a SLA post-TPHa (p < 0,05): - Enfermedad en recaída a < o > 12 meses = 46 % vs. 56 % - aaIPI > o < 1 = 37 % vs. 61 % - Tratamiento previo con o sin rituximab = 47 % vs. 59 % - En grupo rituximab, diferencia significativa de SLA entre mujeres vs. hombres = 63 % vs. 46 % En LDCBG en racaída, no se observan diferencias entre el grupo de mantenimiento con rituximab y el grupo control de observación. No se recomienda mantenimiento con rituximab post-TPHa.	
					SLA a 4 años post-TPHa Rituximab vs. Observación		52 % 53 %		0,7		
					Riesgo atribuible a AA graves después del día +100		15 %				
					Muertes atribuibles		6 3				
					Objetivos secundarios						
					TRC		57 % 52 % 61 %		50 % 56 % 65 %		0,8
SLP a 4 años post-TPHa		47 % 30 %		42 % 17 %		0,7					

Tabla 4. Estudios en el tratamiento de la enfermedad avanzada en pacientes que recaen después de los 12 meses

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
78	Thieblemont C, et al. 2011	Retrospectivo. Evaluar valor pronóstico de origen celular en LDCBG r/r tratados prospectivamente con R-DHAP vs. R-ICE seguido de TPHa. Según OMS hasta 15 subtipos distintos LDCBG. Según clasificación molecular 3 subtipos: - CGB - CBA - LDCBGMP	396 Material histológico (n = 249) En el diagnóstico (n = 189) Y/o en la recaída (n = 147)	Análisis inmunohistoquímico CD10, BCL6, MUM1, FOXP1 y BCL2 en puntos rotura BCL2, BCL6 y c-MYC. Evaluación si biología tumoral es factor predictivo de respuesta a R-ICE o R-DHAP en LDCBG r/r seguido de TPHa ± rituximab mantenimiento.	Objetivos primarios					Objetivo primario: Presencia reordenamiento gen c-MYC único parámetro con correlación significativa con peor SG (p = 0,04). LDCBG CGB se asoció a una mejor SLP en el brazo R-DHAP. Factores con relevancia pronóstica independiente para el tratamiento son: - Fenotipo CGB/no CGB (p = 0,04) - Exposición previa a rituximab (p = 0,0052) - aaIPI secundario (p = 0,039) - Expresión de FoxP1 (p = 0,047)
					Reordenamiento c-MYC Peor SLP Peor SG LDCBG CGB mejor SLP con R-DHAP			0,02 0,04		
79	Cuccini W, et al. 2012	Estudio retrospectivo, comparativo. 5-10 % LDCBG presentan reordenamiento MYC +	477 Análisis biológico Estudio Coral LDCBG r/r Determinación de presencia o ausencia de MYC	Material histológico (n = 161) R-DHAP (n = 83) R-ICE (n = 78) 28 de 161 (17 %) MYC +: -75 % ≥ 1 Translocaciones concomitantes (doble hit o triple hit) (MYC/BCL2, MYC/BCL6 y MYC/BCL2/BCL6)	Objetivos primarios					Pacientes LDCBG MYC + presentan mayor concentración de LDH y aaIPI más elevado. Los esquemas R-DHAP o R-ICE no influyeron en la supervivencia de los pacientes MYC+ El reordenamiento MYC + se presenta precozmente en LDCBG y supone un pronóstico significativamente inferior vs. MYC-. El tratamiento de rescate empleado no influyó en su pronóstico.
					TRG inferior en MYC+ vs. MYC- TRC después R-ICE o R-DHAP Pac. con TPHa MYC+ vs. MYC- SLP a 4 años 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		

Tabla 4. Estudios en el tratamiento de la enfermedad avanzada en pacientes que recaen después de los 12 meses

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
80	Gustaff W. van Imhoff	Fase III, aleatorizado, abierto.	447 (445 evaluables)	O-DHAP vs. R-DHAP (seguido de TPHA en respondedores)	Objetivo primario					187 LDCBG.
					SLP a 2 años	24 %	26 %	0,33	1,12 (0,89-1,42)	
					Objetivos secundarios					
					RG post-QT salvaje RG a 3 meses TPHA	38 % (15 % RC) 72 % (58 % RC)	42 % (22 % RC) 69 % (53 % RC)	0,41 0,82		
					SLA a 2 años	16 %	18 %	0,35	1,1 (0,90-1,36)	
					SG a 2 años	41 %	38 %	0,38	0,90 (0,70-1,15)	
81	Martin A. 2008	Estudio GELTAMO Retrospectivo	163	R-ESHAP Se diferenciaron 2 grupos según si rituximab antes de R-ESHAP (n = 94, grupo "R+") o no (n = 69, grupo "R-"). En QT-sensibles se procedía a TPHA.	Objetivos primarios					En pacientes "R+" RC = 37,2 % y RG = 67 %.
					RG RC RP	73 % 45 % 28 %				
					Objetivos secundarios					En pacientes "R -" RC = 56,5 % y RG = 81,2 %.
					SLP y SG significativamente peores en pacientes pretratados con R: SLP (17 % vs. 57 % a los 3 años) y SG (38 % vs. 67 % a los 3 años).					
					En "R +", los pacientes refractarios primarios presentan tasas de RC (8 %) y RG (33 %) muy bajas después de R-ESHAP vs. pacientes con recaída o en primera RP.					

Tabla 4. Estudios en el tratamiento de la enfermedad avanzada en pacientes que recaen después de los 12 meses

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
83	Vellenga E. 2008	Fase III, aleatorizado, prospectivo, multicéntrico.	225	R + DHAP-VIM-DHAP vs. DHAP-VIM-DHAP En QT-sensibles se procedía a TPHa.	Objetivo primario					
					RG	75 %	54 %	0,01		
					Objetivos secundarios					
					SLF a 24 meses	50 %	24 %	< 0,001		
					SLP a 24 meses	52 %	31 %	< 0,002		
84	Millos te al. 1995	Retrospectivo no aleatorizado. TPHa (BEAM) en LNH r/r de grado moderado/alto.	107	TPHa (BEAM)	Objetivo primario (tiempo medio de seguimiento: 6 meses)					Pacientes QT-sensibles presentan mayor beneficio con TPHa. Además, los pacientes que reciben TPHa de forma precoz post-RP alcanzan mayor tasa de curación.
					RG (a 3 meses)	73 %				
					RC	41 %				
					RP	35 %				
					Objetivos secundarios					
					SG (a 5 años)	41 %				
					Enfermedad QT sensible vs. No QT sensible	49 % vs. 13 %		< 0,001		
					SLP (a 5 años)	35 %				
Enfermedad QT-sensible: Pacientes con RP vs. recaída	69 % vs. 32 %		< 0,003							
MRT (a 5 años)	6,5 %									

AA = acontecimientos adversos; aaIPI = índice pronóstico internacional ajustado a la edad; CBA = célula B activada; CGB = centro germinal de célula B; IFRT = radioterapia de campo afectado; LDCBGPM = linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico; LH = Linfoma de Hodgkin; LNH AG = Linfoma no Hodgkin alto grado; LNH BG = Linfoma no Hodgkin bajo grado; mdna. = mediana; MRT = mortalidad relacionada con el tratamiento; RC = respuesta completa; RG = respuesta global, RP = respuesta parcial; SG = supervivencia global; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; SLP = supervivencia libre de progresión; SMD = síndrome mielodisplásico; TPHa r/r = trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo en recaída/refractario; TR = tasa de respuesta.

C.2.2.2 Pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

No existe un tratamiento de elección para los pacientes con LDCBG que recaen después de una primera línea de tratamiento y no son considerados candidatos a recibir un TPH autólogo, ya sea por edad avanzada, estado general o comorbilidades.

En este contexto, el objetivo del tratamiento se centra principalmente en obtener un control temporal de la enfermedad, dado que las respuestas duraderas son poco frecuentes en estos pacientes. Generalmente, será necesario optar por regímenes de quimioterapia con un perfil de tolerancia adecuado para este tipo de pacientes. Asimismo, debe considerarse la posibilidad de incluirlos en ensayos clínicos, siempre que sea posible, aunque con frecuencia los pacientes con edad avanzada y con comorbilidades significativas quedan excluidos de los criterios de inclusión.

Los regímenes de tratamiento más utilizados en estos casos han sido los siguientes:

- **R-GEMOX (rituximab, gemcitabina y oxaliplatino):** este esquema ha sido uno de los más utilizados para estos pacientes en nuestro entorno. Tres estudios de Fase II han evaluado la utilidad de este régimen de quimioterapia en pacientes con LDCBG refractario o recaída, no candidatos a TPH autólogo.⁸⁶⁻⁸⁸

Los ciclos de tratamiento se administran cada 15 días, hasta un total de 6-8 ciclos en caso de obtener respuesta. Se alcanzaron TRG del 43-61 % y de TRC del 34-44 %, con una mediana de duración de la respuesta de 10 meses. La SLP y la SG a 5 años fue del 12,8 % y del 13,9 %, respectivamente. Asimismo, se documentaron peores resultados en pacientes con recaída o progresión precoz (< 12 meses) y en pacientes previamente tratados con rituximab.

En cuanto a la tolerancia, fue considerada aceptable. La toxicidad más frecuente fue la hematológica: neutropenia y trombopenia de grado ≥ 3 del 73 % y 44 %, respectivamente, con requerimiento de soporte transfusional en un 33 % de los pacientes. Se observó neutropenia febril en un 4 % de los ciclos administrados y toxicidad neurológica de grado ≥ 3 en un 8 %.⁸⁸

- **R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona y cisplatino):** en un estudio realizado en pacientes con LDCBG refractario o en recaída, no candidatos a TPH autólogo, se administró tratamiento según el esquema R-GDP con ciclos cada 21 días, hasta un total de 4 ciclos. Las TRG y TRC fueron del 48,8 % y del 33,3 %, respectivamente, con una mediana de duración de la respuesta de 10,5 meses. La SLA y la SG a 2 años fue del 43 % y del 70 %, respectivamente.

Por lo general, el tratamiento fue bien tolerado. Se observó neutropenia y trombopenia de grado ≥ 3 en el 6,6 % y el 8,8 % de los casos, respectivamente, y neurotoxicidad de grado 2 en un 2,2 %. No se detectaron casos de neutropenia febril.⁸⁹

- **R-Bendamustina (BR):** se han realizado 2 estudios con este esquema en pacientes con LDCBG refractario o en recaída. El tratamiento se administró cada 3 semanas, hasta un total de 6 ciclos, con bendamustina a una dosis de 120 mg/m². Las TRG y TRC obtenidas fueron del 45,8 %-62,7 % y del 15,3 %-37,3 %, respectivamente, con una mediana de SLP de 3,6-6,7 meses. La tolerancia al tratamiento se consideró aceptable, siendo la toxicidad más frecuente la hematológica de grados 3-4.⁹⁰⁻⁹¹

Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha aprobado dos nuevas combinaciones para el tratamiento del LDCBG refractario o en recaída en pacientes no candidatos a TPH autólogo:

- **R-Bendamustina-polatuzumab vedotin (Pola-BR):** polatuzumab vedotin es un inmunoconjugado dirigido a CD-79b, combinado con auristatina E. Se llevó a cabo un ensayo clínico de Fase II en el que 80 pacientes con LDCBG refractario o en recaída, no candidatos a TPH autólogo, fueron aleatorizados para recibir Pola-BR *versus* BR.

La eficacia de la combinación Pola-BR demostró ser superior a BR, con una TRC del 40 % frente a 17,5 % ($p = 0,026$), una mediana de SLP de 9,5 frente a 3,7 meses ($p < 0,001$) y una mediana de SG de 12,4 frente a 4,7 meses ($p = 0,002$), respectivamente.

Pola-BR se asoció a una mayor toxicidad hematológica, con una incidencia superior de neutropenia de grados 3-4 (46,2 % vs. 33,3 %), anemia (28,2 % vs. 17,9 %) y trombopenia (41 % vs. 23 %). Sin embargo, la incidencia de infecciones de grados 3-4 fue similar entre ambos grupos (23,1 % vs. 20,5 %), en comparación con BR. El 43,6 % de los pacientes tratados con Pola-BR presentó neuropatía de grados 1-2, que, en general, se resolvieron.⁹²

Posteriormente, se publicaron los resultados del estudio de extensión de este mismo ensayo clínico, en el que se incluyeron a 106 pacientes tratados con Pola-BR cada 21 días, hasta un total de 6 ciclos. En este estudio se confirmó la eficacia del tratamiento, con una TRC del 38,7 % y una mediana de SLP y SG de 6,6 y 12,5 meses, respectivamente, sin identificarse nuevas toxicidades.⁹³ Sin embargo, cabe mencionar, que el uso de bendamustina podría estar desaconsejado en pacientes candidatos a recibir terapia CAR-T, debido a su efecto de linfodepleción.⁹⁴

Actualmente, el uso de este esquema está regulado por un protocolo farmacoclínico publicado por el Ministerio de Sanidad.⁹⁵

- **Tafasitamab-lenalidomida:** tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a CD19. En un ensayo clínico de Fase II, de un solo brazo de tratamiento, se administró la combinación de tafasitamab + lenalidomida a 81 pacientes con LDCBG refractario o en recaída, no candidatos a TPH autólogo.

Los ciclos de tratamiento se administraron cada 28 días, hasta un total de 12 ciclos, seguidos de tafasitamab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. Se obtuvieron unas TRG y TRC del 60 % y 43 %, respectivamente. La toxicidad más frecuente observada fue la hematológica, con una incidencia de neutropenia y trombopenia de grados ≥ 3 del 48 % y del 17 %, respectivamente, y un 12 % de incidencia de neutropenia febril.⁹⁶

En una actualización de este mismo estudio, con ≥ 35 meses de seguimiento, se documentó una mediana de la duración de respuesta de 43,9 meses y una mediana de la SLP y SG de 11,6 y 33,5 meses, respectivamente, sin detectarse nuevas toxicidades.⁹⁷

Actualmente, el uso de esta combinación de fármacos está aprobada por la CFT-SISCAT, con criterios de uso recogidos en el correspondiente acuerdo.⁹⁸

Por último, cabe destacar la posibilidad de que, próximamente, esté disponible la utilización de la terapia CAR-T como segunda línea de tratamiento en pacientes con LDCBG que presenten recaída después de 12 meses del tratamiento inicial y que no sean candidatos a TPH autólogo. En este sentido, cabe mencionar la reciente aprobación por parte de la FDA de lisocabtagén maraleucel para

pacientes con LDCBG refractario o en recaída, no candidatos a TPH autólogo. En un estudio de Fase II en pacientes con estas características, se observó una TRG del 80 % con este tratamiento.⁶⁵

Recomendaciones

Debe considerarse la inclusión de los pacientes con LDCBG que presenten una recaída en ensayos clínicos, siempre que sea posible.

- En pacientes con recaída tardía (> 12 meses desde la finalización del tratamiento inicial) de LDCBG que no sean candidatos para recibir quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo), debido a edad avanzada, estado general o presencia de comorbilidades, debe emplearse un régimen terapéutico con un perfil de tolerancia adecuado para este grupo de pacientes.
- Los regímenes de quimioterapia que pueden considerarse incluyen: R-GEMOX, tafasitamab-lenalidomida o polatuzumab-RB (Nivel de evidencia IIB).
- La selección del régimen terapéutico debe individualizarse en función de las características específicas de cada paciente.

Tabla 5. Estudios en el tratamiento de la enfermedad avanzada en pacientes no candidatos a trasplante

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
86	López A. 2008	Fase II, abierto, no aleatorizado, multicéntrico.	32	R-GEMOX	Objetivo primario					
					RG	43 % (RC 34 %)				
					Objetivos secundarios					
					SLP a 1 año	29 %				
					SG a 1 año	41 %				
87	Corazzelli G, et al. 2009	Aleatorizado, multicéntrico.	62	R-GEMOX (n = 32) vs. GEMOX (n = 32)	Objetivos primarios					
					RG	78 %	57 %	0,103		
					RC n (%)	16 (50 %; IC95%: 32–68)		0,127		
88	Mounier N. 2013	Fase II, abierto, multicéntrico.	49 (48 evaluables)	R-GEMOX	Objetivo primario					
					TRG (después de 4 ciclos)	61 % (RC 44 %)				
					Objetivos secundarios					
					SLP a 5 años	12,8 %				
					SG a 5 años	13,9 %				

Tabla 5. Estudios en el tratamiento de la enfermedad avanzada en pacientes no candidatos a trasplante

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
89	Ghio F, et al. 2016	Fase II, abierto, brazo único, multicéntrico	45	R-GDP	Objetivo primario					
					RG	48,8 %				
					Objetivos secundarios					
					RC	33,3 %				
					SLA (2 años)	4 3 %				
					SG (2 años)	70 %				
90	Ohmachi 2013	Fase II, abierto, brazo único, multicéntrico	63 (59 evaluables)	Bendamustina-rituximab	Objetivo primario					
					RG	62,7 %				
					Objetivos secundarios					
					RC	37,3 %				
					SLP (meses)	6,7				
91	Vacirca 2014	Fase II	59	Bendamustina-rituximab	Objetivo primario					Debido al número de datos censurados por retirada de pacientes durante el seguimiento, no se alcanzó la mediana de la SG.
					RG	45,8 % (RC 15,3 %)				
					Objetivos secundarios					
					DR (meses)	17,3				
					SLP (meses)	3,6				
					SG a 3 años	Datos no mostrados				

Tabla 5. Estudios en el tratamiento de la enfermedad avanzada en pacientes no candidatos a trasplante

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
93	Sehn LH, et al. 2020	Fase II		Pola-BR vs. BR	Objetivo primario					
					RC	40 %	17,5 %	0,026		
					Objetivos secundarios					
					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	Cohorte de extensión, brazo único.		Pola-BR (hasta un total de 6 ciclos)	Objetivos primarios					Cohorte de extensión del ensayo clínico Sehn LH et al. 2020
					TRG	41,5 %				
					TRC	38,7 %				
					SLP mdna. (meses)	6,6 meses				
					SG mdna. (meses)	12,5 meses				
96,97	Sallas G, et al. L-MIND 2020 Duell J et al. 202 Seguimiento ≥ 35 meses	Fase II, abierto, brazo único, multicéntrico.	80	Tafasitamab + Lenalidomida	Objetivos primarios					156 pacientes incluidos (81 recibieron sólo uno de los dos fármacos, 80 pacientes recibieron al menos 1 dosis de los 2 fármacos) Mediana de seguimiento: 13,2 m.
					Mdna. seguimiento: 13,2 m.					
					TRG	60 %				
					TRC	43 %				
					TRP	18 %				
					Seguimiento ≥ 35 meses					
					TRG	57,5 %				
					TRC	40 %				
					TRP	17,5 %				
					Objetivos secundarios					
					Seguimiento ≥ 35 meses					
DR (meses)	43,9 % (IC95%: 26,1–NA)									
SLP (meses)	11,6 (IC95%: 18,3–NA)									
SG (meses)	33,5 (IC95%: 6,3–45)									

mdna. = mediana; RC = respuesta completa; RG = respuesta global; RP = respuesta parcial; SG = supervivencia global; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; SLP = supervivencia libre de progresión; TRC = tasa de respuesta completa; TRG = tasa de respuesta global; TRP = tasa de respuesta parcial.

C.2.3 Tratamiento de tercera línea y líneas posteriores

Terapia CAR-T

La terapia con células CAR-T se considera actualmente el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes en tercera línea o posteriores, siempre que no la hayan recibido previamente. Actualmente, se dispone de varios productos CAR-T aprobados para el tratamiento del LDCBG refractario o en recaída, después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

En el ensayo clínico pivotal de Fase II ZUMA-1 con axi-cel, se incluyeron 111 pacientes diagnosticados de LDCBG-NOS, LDCBG primario mediastínico y linfoma folicular transformado, con una edad media de 58 años (rango: 23–76 años) y una mediana de tres líneas previas de tratamiento. Las células CAR-T se infundieron en 101 pacientes. La TRG fue del 83 % y la TRC del 58 %.⁹⁹ La aparición de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y de eventos neurológicos de grado 3–4 se observaron en el 13 % y el 28 % de los pacientes, respectivamente. Otros AA de grado 3–4 incluyeron neutropenia (78 %), anemia (43 %) y trombocitopenia (38 %). Los resultados de seguridad y eficacia de axi-cel se han ido actualizando de forma progresiva. Los datos más recientes publicados, con una mediana de seguimiento de 63 meses, muestran una SG a 5 años del 42,6 %, sin aparición de nuevos acontecimientos adversos inesperados. Estos datos respaldan el potencial curativo de axi-cel en un subgrupo de pacientes con un pronóstico muy desfavorable.¹⁰⁰

En el ensayo pivotal de Fase II JULIET se incluyeron 165 pacientes con LDCBG y linfoma folicular transformado, de los cuales 111 (67 %) fueron tratados con tisa-cel. La edad media de los pacientes fue de 56 años (intervalo: 22-76 años); el 49 % había recibido un TPH autólogo previo y el 52 % había sido sometido a 3 o más líneas de tratamiento sistémico. Entre los 93 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, la TRG fue del 52 % y la TRC del 40 %. La SG a 1 año fue del 49 %; en los pacientes que alcanzaron un RC, la SG fue del 90 %. Los AA de grado 3-4 más frecuentes fueron las citopenias (32 %), el SLC (22 %), las infecciones (20 %) y los eventos neurológicos (12 %).¹⁰¹

Un tercer producto, liso-cel, se utilizó en el ensayo de Fase II pivotal TRANSCEND. Este estudio mostró una eficacia aparentemente comparable a la de los productos CAR-T previamente comercializados. Se reclutaron 256 pacientes con una edad media de 63 años. Se observó una tasa de respuesta del 73 % con una RC del 53 %, reportando una menor incidencia de SLC y de toxicidad neurológica de grado 3–4 (con valores del 2 % y 10 %, respectivamente).¹⁰² Inicialmente, la EMA lo designó como medicamento huérfano para el tratamiento del linfoma B primario mediastínico. Actualmente, liso-cel dispone de aprobación por parte de la EMA para el tratamiento del LDCGB, del LDCBG primario mediastínico y del linfoma folicular de grado 3B. Sin embargo, actualmente no se encuentra comercializado en España.

Varios grupos europeos y estadounidenses han publicado su experiencia con la terapia CAR-T, y los resultados obtenidos son comparables a los observados en ensayos clínicos.¹⁰³⁻¹⁰⁴

A pesar de los excelentes resultados de la terapia CAR-T, no todos los pacientes son candidatos y, entre los que la reciben, al menos un 50 % son refractarios o presentan una recaída después de una respuesta inicial. Valores elevados de LDH, un volumen metabólico tumoral (VMT) total > 80 mL, un estado general deteriorado o la afectación de ≥ 2 áreas extranodales podrían constituir factores predictivos de recaída precoz después de la terapia CAR-T.¹⁰⁵

Anticuerpos biespecíficos

En estudios recientes se han utilizado anticuerpos biespecíficos (AcBs) como tratamiento de rescate en pacientes que no son candidatos a la terapia CAR-T o que progresan después de ésta. Los AcBs utilizados tienen estructura de inmunoglobulina y combinan dos regiones de reconocimiento antigénico: una dirigida contra el antígeno CD20 de los linfocitos B y otra contra el CD3 de los linfocitos T. Sus AA son similares a los observados con la terapia CAR-T, pero generalmente de menor intensidad.

Entre los AcBs en desarrollo, destacan aquellos con desarrollo clínico más avanzado: mosunetuzumab, glofitamab, epcoritamab y odronextamab. Los datos más consolidados en el contexto del LDCBG han sido publicados recientemente con glofitamab y epcoritamab.

En un ensayo de Fase II se trataron con glofitamab por vía endovenosa 154 pacientes con LDCBG r/r con una mediana de 3 líneas previas de tratamiento. De éstos, 90 pacientes (58 %) eran refractarios primarios y 46 (30 %) habían fracasado con la terapia CAR-T. El régimen de tratamiento preveía un máximo de 12 ciclos, administrados cada 3 semanas, exceptuando su primer ciclo, que seguía una pauta de escalada semanal de dosis. Con una mediana de seguimiento de 12,6 meses, el 39 % de los pacientes consiguieron una RC, y el 78 % de éstos mantuvieron la RC al finalizar el año de seguimiento. Entre los pacientes que habían fracasado con la terapia CAR-T, la TRC fue del 35 %, similar a la de la población global del estudio. Glofitamab se suspendió por AA en el 9 % de los pacientes. La toxicidad de grado ≥ 3 más relevante fue el SLC en un 4 % y la toxicidad neurológica de un 3 %.¹⁰⁶

En otro ensayo de Fase II, se trataron con epcoritamab por vía subcutánea a 157 pacientes con LDCBG r/r, con una mediana de 3 líneas previas de tratamiento. De éstos, 96 pacientes (61 %) eran refractarios primarios y 61 (38,9 %) habían fracasado con la terapia CAR-T. El tratamiento se planificó como indefinido hasta la progresión de la enfermedad o aparición de inaceptable toxicidad. Con una mediana de seguimiento de 10,7 meses, el 38,9 % de los pacientes consiguieron RC, sin diferencias entre los pacientes que habían fracasado previamente con la terapia CAR-T. La mediana de duración de la respuesta fue de 12 meses en la cohorte global, mientras que en los pacientes en RC no se había alcanzado. El SLC de grado ≥ 3 se produjo en el 2,5 % de los pacientes, y un 6,4 % presentó toxicidad neurológica.¹⁰⁷

Estos resultados prometedores sugieren que los AcBs podrían convertirse en una opción terapéutica relevante para pacientes que no son candidatos o que fracasan con la terapia CAR-T. La EMA ha aprobado el uso de glofitamab y epcoritamab en pacientes con LDCBG r/r después de haber recibido ≥ 2 líneas de tratamiento sistémico. Sin embargo, actualmente solo epcoritamab dispone de financiación pública, mientras que glofitamab ha sido excluido de la financiación por parte del Sistema Nacional de Salud español.

Actualmente, se están llevando a cabo ensayos para evaluar su eficacia en líneas más precoces.

En la **Tabla 6** se resumen los resultados de eficacia de los distintos ensayos clínicos con AcBs y con terapia CAR-T en pacientes con LDCBG tratados en tercera línea o posteriores.

Tabla 6. Resultados del tratamiento con terapia CAR-T y con AcBs en pacientes con LDCBG tratados en tercera línea o líneas posteriores.

Fuente: elaboración propia.

	Axi-cel ZUMA-1 (n = 101)*	Tisa-cel JULIET (n = 111)	Liso-cel TRANSCEND (n = 154)	Glofitamab (n = 154)	Epcoritamab (n = 157)
Edad (promedio e intervalo)	58 (23-76)	56 (22-76)	63 (54-70)	66 (21-90)	64 (20-83)
Líneas previas (mediana e intervalo)	3 (1-10)	3 (1-6)	3 (2-4)	3 (2-7)	3 (2-11)
Refractariedad primaria	26 %	-	-	58 %	61 %
CAR-T previa	-	-	-	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 = respuesta global; RC = respuesta completa; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRC = tasa de respuesta completa; TRG = tasa de respuesta global.

*Número de pacientes tratados con terapia CAR-T

Selinexor

Selinexor es un inhibidor de la exportina 1, una proteína del canal de la membrana nuclear que facilita el transporte de proteínas desde el núcleo al citoplasma. Su inhibición comporta un aumento de las proteínas supresoras de tumores y una disminución de producción de oncoproteínas, favoreciendo la apoptosis y la muerte celular. La *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. aprobó el uso de selinexor en monoterapia para pacientes con LDCBG r/r después de al menos 2 líneas previas de tratamiento. Esta aprobación se basó en los resultados, aunque modestos, de un ensayo de Fase II, en el que se incluyeron a 127 pacientes con LDCBG r/r de alto riesgo. En este estudio, se observó una TRG del 28 % y una TRC del 12 %, con una mediana de SG de 9 meses.¹⁰⁸ Actualmente, selinexor no está aprobado en Europa para esta indicación.

Loncastuximab tesirina

Loncastuximab tesirina es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al CD19, conjugado con tesirina, una citotoxina de la familia de las pirrolobenzodiazepinas. En el ensayo de Fase II LOTIS-2, se trataron 145 pacientes con LDCBG r/r. El tratamiento se administró por vía endovenosa cada 21 días hasta 12 ciclos, o de forma indefinida en caso de beneficio clínico hasta progresión o aparición de

toxicidad inaceptable. La mediana de líneas previas de tratamiento fue de 3; 25 pacientes (17 %) fueron refractarios en todas las líneas previas, y 13 pacientes (9 %) presentaron fracaso en la terapia CAR-T.

Un total de 35 pacientes (24 %) alcanzaron RC. Con una mediana de seguimiento de 7,8 meses, la mediana de la duración de la respuesta fue de 13,4 meses, y no se logró en aquellos pacientes que alcanzaron RC.¹⁰⁹ Los AA más frecuentes fueron: aumento de los niveles de gamma-glutamyltransferasa (40 %), neutropenia (40 %), trombocitopenia (33 %), astenia (37 %), anemia (26 %), y edema (20 % periférico o 10 % derrame pleural). Estos AA se asociaron principalmente a la pirrolbenzodiazepina. La administración previa de dexametasona como tratamiento previo ha contribuido a reducir la incidencia de estos efectos secundarios.

Tanto la FDA como la EMA han aprobado recientemente loncastuximab tesirina para el tratamiento de pacientes adultos con LDCBG r/r después de ≥ 2 líneas previas de tratamiento. Sin embargo, actualmente está excluido de la financiación pública en el Sistema Nacional de Salud español.

Como sucede con tafasitamab, una de las preocupaciones asociadas al uso de loncastuximab, o de cualquier anticuerpo anti CD19, es la posibilidad de que comprometa la eficacia de un tratamiento posterior con terapia CAR-T, ya que ambos utilizan el antígeno CD19 como diana terapéutica.

En los ensayos de Fase I y Fase II se identificaron 14 pacientes que presentaron progresión con loncastuximab y que posteriormente recibieron terapia CAR-T. De éstos, 6 pacientes (46 %) consiguieron una RC. Pese al número reducido de casos, no se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta obtenida entre los pacientes que no habían recibido previamente loncastuximab.^{110,110(p)}

Por otra parte, 13 pacientes se trataron con loncastuximab después de presentar fracaso con la terapia CAR-T, de los cuales 6 pacientes (46 %) presentaron RG y 2 pacientes (15 %) alcanzaron una RC.¹¹¹

Actualmente, se están reclutando pacientes en varios ensayos clínicos, entre los que destacan los siguientes:

- LOTIS 5 (clinicaltrials.gov NCT04384484), donde se compara el tratamiento con 8 ciclos de loncastuximab-rituximab con 8 ciclos de R-GEMOX en pacientes con LDCBG r/r no candidatos a TPH autólogo.
- LOTIS 7 (NCT04970901), un ensayo de Fase I diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de loncastuximab en combinación con distintas moléculas experimentales.
- LOTIS 9 (NCT05144009), ensayo en el que se estudia la combinación de rituximab con loncastuximab como tratamiento de primera línea en pacientes frágiles con LDCBG.

Tratamiento con inmunoquimioterapia seguido o no de TPH alogénico

Actualmente no se dispone de un estándar de tratamiento que haya demostrado resultados óptimos en pacientes que progresan después del tratamiento con CAR-T o con AcBs. Por ello, es fundamental considerar la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos siempre que sea posible.

En caso de recaída localizada, la RT sigue teniendo su papel relevante y puede ser de gran utilidad, incluso en recaídas posteriores a la terapia CAR-T. Sin embargo, la experiencia clínica actual en este contexto es todavía limitada y se trata de un escenario poco frecuente.¹¹²

Los pacientes pueden ser tratados con un régimen de inmunoquimioterapia alternativo a los utilizados en líneas previas. En aquellos pacientes que no son candidatos a terapias intensivas, existen diversas

opciones terapéuticas con esquemas no empleados anteriormente, como R-GEMOX, polatuzumab-R-bendamustina o bien la combinación de tafasitamab con lenalidomida.

En pacientes que todavía son candidatos a trasplante, puede considerarse el uso de una terapia de rescate no utilizada previamente, seguida de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH alogénico). El TPH alogénico sigue siendo una alternativa con potencial curativo en el tratamiento de rescate de pacientes refractarios o con recaída después de TPH autólogo, en base a los resultados de diversos estudios retrospectivos.¹¹³⁻¹¹⁴ A pesar de su complejidad y elevada morbilidad asociada (estimada entre el 20 % y el 50 %), estos estudios indican que los pacientes seleccionados pueden alcanzar tasas de SG a 3 años entre el 35 % y el 50 %. Su papel en pacientes con recaída o refractarios después de la terapia CAR-T está todavía poco estudiado.

Recomendaciones

- Los pacientes que presenten recaída después de la segunda línea de tratamiento sistémico, o sean refractarios a la misma, tienen indicación de tratamiento con terapia CAR-T, siempre que cumplan con el resto de los criterios establecidos por el Sistema Nacional de Salud (*Nivel de evidencia IA*).
- Los pacientes que no sean candidatos, que recaigan o sean refractarios a la terapia CAR-T presentan un pronóstico adverso. Por este motivo, se recomienda, siempre que sea posible, su inclusión en ensayos clínicos (*Nivel de evidencia IIA*).
- Los pacientes que no sean candidatos, que recaigan o sean refractarios a la terapia CAR-T pueden ser candidatos a las siguientes opciones terapéuticas:
 - Como opción prioritaria, se recomienda el tratamiento con el anticuerpo biespecífico epcoritamab (*Nivel de evidencia IIB*).
 - También pueden recibir un esquema de rescate (R-GDP, R-ESHAP, R-ICE, R-DHAP) con el menor riesgo de resistencia cruzada respecto a tratamientos previos, con el objetivo de alcanzar la mejor respuesta posible que les permita ser candidatos a un TPH alogénico (*Nivel de evidencia IIIB*).
 - Asimismo, pueden ser tratados con otros esquemas de tratamiento combinado (R-GEMOX, polatuzumab-R-bendamustina, tafasitamab + lenalidomida), priorizando aquellos con menor resistencia cruzada con los tratamientos previos (*Nivel de evidencia IIB*).

Tabla 7. Estudios en el tratamiento de pacientes en tercera línea o posteriores líneas de tratamiento

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
100	Neelapu SS, et al. ZUMA-1 2017	Fase II, abierto, brazo único, multicéntrico.	Incluidos: 111 pac. Infundidos: 101 (90,1 %) LNH agresivo y refractario.	Axicabtagén ciloleucel (axi-cel)	Objetivos primarios					Enfermedad refractaria en 1ª línea o posteriores de quimioterapia, o refractaria o recaída < 1 año después del trasplante. N = 77 LDCBG N = 8 LDCBGPM N = 16 LFT
					TRG	83 % (IC95%: 74-90)				
					TRC	58 % (IC95%: 48-68)				
					TRP	25 % (IC95%: 17-34)				
					Objetivos secundarios					
	SG, mdna.(meses)	25,8 (IC95%: 12.8 - NA)								
	SG estimada, % a 5 años	42,6 % (IC95%: 36,2-51,9)								
101	Schuster SJ, et al.	Fase II, abierto, brazo único, multicéntrico.	Incluidos: 165 pac. Infundidos: 111 (67,3 %) Pacientes con seguimiento ≥ 3 meses después de la infusión: 93 LNH agresivo y refractario.	Tisagenlecleucel (tisa-cel)	Objetivos primarios					Se permitió la utilización de terapias puente hasta la infusión del fármaco. Enfermedad refractaria o en recaída después de ≥ 2 líneas de quimioterapia, o en recaída después de TPHa, o no candidatos a TPHa.
					TRG	52 % (IC95%: 41-62)				
					RC	40 %				
					RP	12 %				
					Objetivos secundarios					
	DR	NA (10 a NA)			(39-59)					
	SG estimada % a 12 meses SG estimada % a 12 meses de los pacientes con RC	49 % (39-59) 90 %								
102	Abramson JS, et al. TRANSCENDO 2020	Fase I, multicéntrico.	N = 216 Seguimiento (mdna.): 19,9 m	Lisocabtagén maraleucel (liso-cel)	Objetivos primarios					Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 3 (1-10) TPHa previo, n (%): 87 (38 %)
					TRG	73 % IC95% (66,8-78,0)				
					TRC	53 % IC95% (46,8-59,4)				
					Objetivos secundarios					
					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)								

Tabla 7. Estudios en el tratamiento de pacientes en tercera línea o posteriores líneas de tratamiento

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
104	Yacobonio G., et al. 2021	Práctica clínica habitual, multicéntrico.			Objetivos primarios					A los 12 meses, los pacientes en RC en la primera evaluación de la enfermedad presentaban una SLP del 87 % y SG del 93 %.
					TRG	60 %				
					TRC	32 %				
					Objetivos secundarios					
					DR (mdna.)	8,9 meses				
					SLP a 12 meses (pacientes RC 1a evaluación) SG a 12 meses (pacientes RC 1a evaluación)	87 % 93 %				
106	Dickinson MJ, et al. 2022	Fase II, abierto, múltiples cohortes.	155 Seguimiento (mdna.): 12,6 meses		Objetivos primarios					Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 3 (2–7) TPHa previo, n (%): 9 (11,1 %) CAR-T previo, n (%): 51 (33 %) * Seguimiento (mediana): 12,6 meses
					TRG	52 % (43–60)				
					TRC	39 % (32–48)				
					Objetivos secundarios					
					DR mdna. (meses)	18,4 (13,7–NA)				
					SLP mdna. (meses)	4,9 (3,4–8,1)				
					SLP % a 6 meses	46 % (37–57)				
					SLP % a 12 meses	37 % (28–46)				
107	Thieblemont C., et al. 2023	Fase expansión, 3 cohortes (LNHa, LNHi y LCM).	157*	Epcoritamab hasta progresión o toxicidad inaceptable.	Objetivo primario					Líneas de tratamiento previas, mediana (extremos): 3 (2-11) TPHa previo, n (%): 31 (19,7) CAR-T previo, n (%): 61 (38,9) *Cohorte LNH formada por pacientes con LDCBG (n = 157)
					TRG	63,1 % (55–70,6) 38,9 % (21,2–46,9)				
					Objetivos secundarios					
					DR; mdna. (meses) (IC95%)	12 (9,7–NA)				
					SLP; mdna. (meses) (IC95%) SG; mdna. (meses) (IC95%)	4,4 (3–7,9) 18,5 (19,4) (11,7–NA en pacientes LDCBG)				

Tabla 7. Estudios en el tratamiento de pacientes en tercera línea o posteriores líneas de tratamiento

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptl. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
108	Kalakonda N, et al. 2020	Fase IIb, abierto, multicéntrico.	127 LDCBG r/r de alto riesgo.	SELINEXOR 60 mg, días 1 y 3 semanalmente hasta progresión.	Objetivos primarios					
					TRG	28 % IC95% (20,7–37,0)				
					TRC	12 %				
					TRP	17 %				
					Objetivos secundarios					
					DR mdna. (m) (IC95%)	9,3 (4,8–23,0)				
109	Caimi PF, et al. LOTIS-2 2021	Fase II, abierto, multicéntrico, brazo único.	145 LDCBG r/r	Loncastuximab tesirina hasta progresión o toxicidad inaceptable.	Objetivos primarios					
					TRG	48,3 % (39,9–56,7)				
					TRC	24,8 % (18,0–32,7)				
					Objetivo secundario					
Mdna. de tiempo hasta la respuesta (intervalo), meses	1,3 (1,1–8,1)									
111	Caimi PF, et al. 2022	Se evaluaron 13 pacientes con LDCBG que recayeron después del tratamiento con CAR-T, tratados con loncastuximab en el ensayo LOTIS-2.	13	Loncastuximab tesirina	Objetivos primarios					
					TRG	n = 6 (46 %)				
					RC	n = 2				
					SG mdna. (m)	8,2				
					SLP mdna. (m)	1,4				
					DR mdna. (m)	8				
					Objetivos secundarios					
SG	8,2 meses									
SLP DR	1,4 meses 8 meses									

DR = duración de la respuesta; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LDCBGPM = linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico; LFT = linfoma folicular transformado; LNH = Linfoma no Hodgkins; LNHa = linfoma no Hodgkins agresivo; LNHi = linfoma no Hodgkins indolente; mITT: análisis por intención de tratar modificado; RC = respuesta completa; RG = tasa de respuesta global; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TPHa = trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo; TRC = tasa de respuesta completa; TRG = tasa de respuesta global; TRP = tasa de respuesta parcial.

D. Profilaxis y tratamiento de la infiltración del sistema nervioso central

D.1 Profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central

La recaída con afectación neuromeningea en pacientes con LDCBG es una complicación que se presenta aproximadamente en un 5 % de los casos y se asocia a un pronóstico desfavorable, con una TRG posterior estimada entre 3 y 7 meses. Por este motivo, resulta esencial identificar a estos pacientes para determinar cuándo y cómo administrarles profilaxis, y, en caso de recaída, poder administrar el tratamiento más adecuado.

Factores de riesgo de recaída en el SNC

Varios estudios y un metaanálisis han evidenciado una disminución en la incidencia de recaída en el SNC en el período posterior a la introducción de rituximab, probablemente debido a un mejor control sistémico del linfoma. Además, se ha observado un cambio en el patrón de recaída, con predominio de la forma parenquimatosa frente a la leptomenígea, así como un aumento de las recaídas tardías frente a las precoces.¹¹⁵⁻¹¹⁸

En relación con los factores de riesgo clínico-biológicos clásicos, estudios retrospectivos del período anterior a la introducción de rituximab mostraron mayores tasas de recaída con afectación neuromeningea en pacientes con niveles elevados de LDH y/o presencia de más de una localización extranganglionar. Sin embargo, en más de la mitad de los casos de recaída estos factores estaban ausentes.¹¹⁹⁻¹²¹

En el estudio RICOVER-60, la combinación de LDH elevada, > 1 localización extranganglionar y un estado funcional (PS) > 1 (presentes en un 4,8 % de los pacientes) se asociaron a una probabilidad de recaída en el SNC del 33,5 %, en comparación con solo un 2,8 % en el resto de pacientes.¹²¹

El modelo pronóstico del SNC (CNS-IPI), que incluye los cinco factores estándar del IPI junto con la afectación renal o adrenal, permite estratificar a los pacientes en tres categorías: bajo riesgo (0-1 factores de riesgo), riesgo intermedio (2-3 factores de riesgo) y alto riesgo (4-6 factores de riesgo), con probabilidades de recaída a los 2 años del 0,6 %, 3,4 % y 10,2 %, respectivamente.¹²² A pesar de tratarse de un modelo robusto, el CNS-IPI puede subestimar el riesgo de recaída en el SNC en linfomas extranganglionares específicos con alta probabilidad de recurrencia neuromeningea (como el testicular o el de mama), que, al presentarse habitualmente en estadios localizados, tienden a clasificarse en las categorías de riesgo bajo o intermedio.

La afectación en otras localizaciones extranganglionares, como el útero, la médula ósea o el espacio epidural también se han considerado clásicamente de alto riesgo para recaída en el SNC, si bien la evidencia al respecto es controvertida.¹²³

Un análisis retrospectivo de 1.532 pacientes ha demostrado que la presencia de ≥ 3 localizaciones extranganglionares determinadas mediante PET-TC se asocia a un incremento del riesgo de recaída en el SNC, con una incidencia acumulada a 3 años del 15 %, frente al 2,6 % en pacientes con ≤ 2 localizaciones.¹²⁴

En cuanto a la influencia de las características biológicas del LDCBG en la recaída en el SNC, varios estudios retrospectivos han informado de tasas elevadas de recaída neuromeningea (entre 9-45 %) en pacientes con translocación MYC, junto con translocaciones BCL2 y/o BCL6 (linfoma de doble hit o triple hit).¹²⁵ Sin embargo, las series que proporcionaron estos datos podrían haber estado sujetas a

un sesgo de selección, ya que los estudios de FISH no se realizaban de forma rutinaria. Un análisis retrospectivo de 40 pacientes con linfoma de doble hit (DHL, por sus siglas en inglés) o linfoma de triple hit (THL, por sus siglas en inglés) en estadio localizado mostró una tasa muy baja de eventos en el SNC ($n = 1$), lo que sugiere que otras características clínicas podrían jugar un papel relevante.¹²⁶

Otro estudio describió una incidencia mayor de recaída con afectación neuromeningea en pacientes con doble expresión de MYC (≥ 40 % de positividad) y BCL2 (≥ 50 % de positividad) determinada por inmunohistoquímica.¹²⁷ Este estudio también mostró un mayor riesgo en pacientes con linfoma de perfil de célula B activada o de tipo no centro germinal, aunque esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariante.

Recomendaciones

Se recomienda considerar como situaciones de alto riesgo de recaída en el SNC aquellas en las que es necesario realizar un cribado de infiltración del SNC mediante punción lumbar, acompañado de una primera administración de tratamiento intratecal.

Estas situaciones incluyen:

- Presencia de alguna de las siguientes infiltraciones extraganglionares:
 - o Testicular (*Nivel de evidencia IB*),
 - o Mamaria (*Nivel de evidencia IIB*),
 - o Renal o suprarrenal (*Nivel de evidencia IIC*)
 - o Epidural (*Nivel de evidencia IIC*)
- CNS-IPI de alto riesgo (4-6 factores de riesgo) (*Nivel de evidencia IIB*).
- MYC asociado a BCL2 y/o BCL6 reordenados (*Nivel de evidencia IIC*).

Profilaxis de la recaída en el SNC

Históricamente, la profilaxis de la recaída en el SNC se ha realizado mayoritariamente por vía intratecal (IT), utilizando metotrexato (MTX) o citarabina, o combinaciones de estos fármacos con corticoides como dexametasona o hidrocortisona.¹²⁸ Metotrexato intratecal a dosis de 12 mg ha sido el más utilizado, habitualmente en cada ciclo de quimioterapia, hasta un total de 4-8 dosis. Sin embargo, los estudios que respaldan esta estrategia presentan diversas limitaciones, como su carácter retrospectivo, la ausencia de un brazo control o la administración simultánea de MTX sistémica.¹²⁹⁻¹³¹ Por otro lado, varios estudios no han demostrado un beneficio claro de la profilaxis IT en la prevención de recaídas neuromeníngeas, exceptuando el caso del linfoma primario testicular.^{129,132-134}

Una alternativa ampliamente utilizada durante la última década ha sido la quimioterapia sistémica por vía intravenosa (IV) con fármacos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, en particular MTX IV a dosis elevadas. Aunque no existe un consenso absoluto sobre la dosis adecuada para alcanzar concentraciones terapéuticas en el SNC, se estima que dosis de 3 g/m² podrían conseguir niveles terapéuticos efectivos tanto en el líquido cefalorraquídeo como en el parénquima cerebral.

Varios estudios posteriores a la introducción de rituximab han evaluado esta estrategia utilizando dosis de MTX IV entre 3 y 3,5 g/m², con resultados prometedores, aunque con variabilidad en cuanto al esquema de quimioterapia sistémica y al número de ciclos administrados.¹³⁵⁻¹³⁶ Los AA asociados a dosis altas de MTX IV incluyen mucositis, mielodepresión, neurotoxicidad y nefrotoxicidad, por lo que es fundamental garantizar una hidratación adecuada, una alcalinización previa de la orina y la administración de ácido folínico como rescate tras la administración de MTX.

Ante el posible beneficio de las dosis elevadas de MTX IV como profilaxis de la recaída en el SNC, varios centros empezaron a incorporar esta estrategia en la práctica clínica habitual, ya sea de forma intercalada durante el tratamiento sistémico o al finalizar el tratamiento, con un total de 2-3 dosis. En el estudio retrospectivo de Wilson *et al.*, que incluyó 1.384 pacientes, no se observaron diferencias significativas en el riesgo de recaída en el SNC entre la administración de MTX IV al finalizar el tratamiento y la administración intercalada (tanto en el conjunto de pacientes como en el subgrupo de pacientes de alto riesgo). Además, el estudio evidenció que MTX IV intercalado con el tratamiento sistémico provocaba demoras de más de 7 días en el tratamiento sistémico hasta el 19 % de los casos. Tampoco se observó una reducción de la recaída en el SNC en los pacientes que recibían profilaxis IT de forma concomitante.¹³⁷

Varios estudios retrospectivos han analizado recientemente el impacto de la profilaxis con MTX IV a altas dosis, con resultados controvertidos: algunos no demostraron ningún beneficio claro, mientras que otros sólo evidenciaron una demora en la recaída más que una prevención efectiva.^{33,138}

En cuanto al linfoma primario testicular, el ensayo IELSG30 analizó 54 pacientes tratados con R-CHOP, radioterapia contralateral, dos dosis de MTX IV a 1,5 g/m² y cuatro dosis de citarabina liposomal intratecal, sin observarse ninguna recaída en el SNC tras una mediana de seguimiento de 5 años.¹³⁹

Recomendaciones

- Los pacientes con LDCBG con alto riesgo de recaída en el SNC deberían recibir profilaxis para prevenir una posible recaída (*Nivel de evidencia IIB*).
- Se propone el algoritmo siguiente como consenso de expertos (*Nivel de evidencia VB*) (*véase el Anexo II*).
 - Pacientes menores de 65 años, con afectación renal, suprarrenal, mamaria o linfoma de tipo doble/triple hit con puntuación SNC-IPI 4-6 (en pacientes de edad avanzada, la indicación debe valorarse en función del estado general): administración de MTX 3 g/m² x 2 infusiones cada 2-3 semanas una vez finalizado el tratamiento sistémico.
 - Pacientes con afectación testicular menores de 65 años (en pacientes de edad avanzada, la indicación debe valorarse en función del estado general): tratamiento intratecal durante 4-6 ciclos + MTX 3 g/m² x 2 infusiones cada 2-3 semanas una vez finalizado el tratamiento sistémico.
 - Pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, con afectación renal, suprarrenal, mamaria o linfoma de tipo doble/triple hit con puntuación SNC-IPI 4-6: tratamiento intratecal de 4-6 ciclos.
- El tratamiento con MTX IV a dosis altas debe realizarse en centros que cuenten con la capacidad para monitorizar los niveles de metotrexato y con la disponibilidad de un hematólogo de guardia (*véase el Anexo III*).

Tabla 8. Estudios sobre la profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
129	Vitolo U., et al. 2011	Fase II, prospectivo, multicéntrico, Grupo IELSG-10.	53	R-CHOP 21 x 6-8 c. + 4 dosis MTX IT + RT en el testículo contralateral en todos los pacientes y en los nódulos regionales por estadios II.	Objetivo primario					Pacientes con linfoma primario testicular estadios I/II. No se produjeron recaídas testículo contralateral.
					SLP a 5 años	74 % (IC 95%: 59-84)				
					Objetivos secundarios					
					SG a 5 años	85 % (IC 95%: 71-92)				
					TTP a 5 años	18 % (IC 95%: 7-29)				
				Incidencia de recaída en SNC a 5 años	6 % (IC 95%: 0-12)					
131	Tomita N., et al. 128	Retrospectivo de 2000-2008.	65	R-CHOP/CHOP c/21 días + MTX IV 3,5 g/m²	Objetivos					Pacientes de alto riesgo de recurrencia en el SNC. Mdna. de seguimiento: 33 meses. La administración MTX IV + R-CHOP se asocia a un bajo riesgo de recaída en el SNC. Limitación importante: estudio retrospectivo sin brazo control.
					TRG	92 % (n = 60)				
					TRC	86 % (n = 56)				
					Incidencia recaída en 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	Retrospectivo, pacientes diagnosticados entre 1991-2000.	68	Pacientes en RC después de QT reciben: Grupo A: Profilaxis con MTX IT + hidrocortisona IT x 4 (n = 29) Grupo B: no profilaxis con IT (n = 39)	Objetivos primarios					Mdna. de seguimiento: 40 meses. Limitación importante: estudio retrospectivo sin brazo control.
						Grupo A	Grupo B			
					Incidencia recaída SNC	0 %	15 % (n = 6)	0,03		
					Incidencia recaída sistémica	82,7 % (n = 24)	56 % (n = 22)	0,12		
					Tasa SG a 5 años RC	80 %	58 %	0,05		
					Tasa SLP a 5 años RC	85 %	51 %	0,01		

Tabla 8. Estudios sobre la profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
137	Wilson MR, et al.	Retrospectivo, multicéntrico entre 2007-2020.	1384	MTX altas dosis intercalado en el tto. (n = 749) vs. MTX altas dosis al final del tto. (n = 635)	Objetivo primario					No diferencias en el riesgo de recaída en SNC, tanto en el grupo total como en el subgrupo de alto riesgo. No reducción de recaída en SNC en pacientes con profilaxis IT. Demoras de > 7 días en el tto. sistémico (R-CHOP) (n = 308, 19,6 %)
					Tasa de recaída en el SNC a 3 años	5,7 %	5,8 %	0,98	1,01 (0,65–1,57)	
					Objetivos secundarios					
					SLP en pacientes retraso > 7 días			0,004	1,52 (1,15–2,02)	
					SLP a 3 años	70,8 % (IC 95%: 67–74,3)	76,5 % (IC95%: 72,7–79,9)			
138	Puckrin R, et al. 2021	Multicéntrico, retrospectivo, vida real tratados desde 2012-2019 alto riesgo.	906	Pacientes que reciben altas dosis de MTX profiláctico intercalado o al final del tratamiento con R-QT alto riesgo (n = 115) vs. Pacientes que no recibieron.	Objetivo primario					No se demuestra mejora de profilaxis con MTX IV a altas dosis.
					Riesgo de recaída SNC en pacientes que recibieron MTX-HD profiláctico (n = 115)	11,2 % (IC 95%: 2,1–28,9)	12,2 % (IC95%: 2,8–28,8)	0,82		
					Objetivos secundarios					
					SLP a 3 años	56,6 %	54 %	0,16		
					SG a 3 años	64,3 %	66,2 %	0,63		
					Riesgo recaída en SNC con DA-R-EPOCH (n = 13)	7,7 % (IC95%: 0–69,7)	11,9 %	0,89		
					Riesgo recaída en el SNC con Inmuno-QT intensiva (n = 35)	5,7 % (IC95%: 0,0–48,9)	12,6 % (IC 95%: 4,4-25,4)	0,44		
					Riesgo de recaída en SNC con TPHa de consolidación (n = 68)	6,0 % (IC95%: 0,06–34,7)	13,7 % (IC 95%: 4,7–27,4)	0,15		

Tabla 8. Estudios sobre la profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
139	Conconio A, et al. 2021	Estudio IELSG30 Fase II, multicéntrico.	54	R-CHOP x 6 c., RT contralateral, 2 dosis de MTX IV a dosis de 1,5 g/m ² y 4 dosis de citarabina liposomal intratecal.	Objetivo primario					Linfoma primario testicular. No recaídas en el SNC
					SLP a 5 años	88 % (74–94)				
					Objetivos secundarios					
					SG a 5 años	92 % (79–97)				

IT = vía intratecal; IV = vía intravenosa; mdna. = mediana; MTX = metatrexato; QT = quimioterapia; RC = respuesta completa; RT = radioterapia; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; SNC = sistema nervioso central; TPHA = trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; tto. = tratamiento; TRC = tasa de respuesta completa; TRG = tasa de respuesta global; TTP = tiempo hasta la progresión.

D.2 Tratamiento de la afectación del SNC

Es importante diferenciar el tratamiento de la infiltración del SNC según el momento en que se produce, ya sea en el momento del diagnóstico o en el contexto de una recaída, así como en función de si la afectación es exclusiva del SNC o si coexiste con afectación sistémica.

D.2.1 Linfoma cerebral primario

El linfoma cerebral primario representa aproximadamente el 1 % de todos los linfomas no Hodgkin y alrededor del 3 % de los tumores cerebrales. Se considera afectación del SNC cuando hay compromiso del cerebro, la médula espinal, el líquido cefalorraquídeo o el espacio vitreorretiniano. Durante las últimas dos décadas, se ha demostrado que la administración de MTX IV a dosis altas ($\geq 3 \text{ g/m}^2$ en 4 horas, con el objetivo de alcanzar niveles citotóxicos en el líquido cefalorraquídeo) mejora las tasas de respuesta, por lo que se considera la base del tratamiento.

Pacientes candidatos a tratamiento intensivo

Los datos prospectivos del ensayo aleatorio de Fase II IELSG32 con la inclusión de 219 pacientes con linfoma cerebral primario (LCP) de ≤ 65 años y con un ECOG PS 0–3, o de 66–70 años con ECOG PS ≤ 2 demostraron la superioridad del esquema de inducción MATRix (metotrexato, citarabina, tiotepa y rituximab) en comparación con combinaciones menos intensivas. Con una mediana de seguimiento de 88 meses, la SG a 7 años fue del 56 % en el brazo MATRix, en comparación con el 37 % y el 21 % en los grupos tratados con metotrexato + rituximab + citarabina y metotrexato + citarabina, respectivamente. Los pacientes que recibieron estrategias de consolidación después de MATRix presentaron una SG a los 7 años del 71 %.¹⁴⁰

Un análisis de vida real en Europa, con 156 pacientes tratados con MATRix, demostró una eficacia similar a la observada en el ensayo clínico, con una SG a 2 años del 64 %, y una mortalidad relacionada con el tratamiento del 6 %, especialmente elevada durante el primer ciclo. Por este motivo, se recomienda valorar un ajuste de la dosis, especialmente de citarabina, en pacientes con un ECOG bajo en el momento de iniciar el tratamiento.¹⁴¹⁻¹⁴² También se ha investigado la combinación R-MPVA (rituximab, metotrexato, procarbina, vincristina y citarabina) en el ensayo PRECIS de Fase II, con 132 pacientes, que mostró una TRG del 70 % y una TRC del 43 %.¹⁴³⁻¹⁴⁴

La consolidación con TPH autólogo parece mejorar aún más estos resultados, mostrando una superioridad del acondicionamiento basado en tiotepa en comparación con el acondicionamiento con el régimen BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán).¹⁴⁵⁻¹⁴⁸

La radioterapia holocraneal también se plantea como opción de consolidación, con resultados de supervivencia similares al TPH autólogo, pero con un aumento significativo de la neurotoxicidad, que alcanza aproximadamente el 24 % a los 5 años.¹⁴³⁻¹⁴⁴

Dado que el esquema MATRix es altamente mielotóxico, en pacientes que presenten una buena respuesta en la resonancia magnética (RM) después del primer ciclo, puede considerarse la movilización de progenitores hematopoyéticos después del primer o segundo ciclo de tratamiento.

En los pacientes de más de 65-70 años, pero con PS < 2 , candidatos a TPH autólogo, se podría valorar: una reducción del 25 % en la dosis de inducción de MATRix o la administración de otro esquema con dosis altas de MTX, como la combinación R-BAM (rituximab + carmustina + citarabina + metotrexato) (según el protocolo GELTAMO 2015).

Pacientes no candidatos a tratamiento intensivo

Un metaanálisis con 783 pacientes (edad media de 68 años) demostró mejores resultados en pacientes tratados con MTX, aunque no se observó una mejora en la supervivencia entre los pacientes que recibieron quimioterapia y los que fueron tratados con agentes alquilantes.¹⁴⁹

Por otro lado, la reducción de la dosis de MTX se ha asociado a peores tasas de respuesta.¹⁵⁰ Diversos consensos de expertos recomiendan que, en caso de que el filtrado glomerular sea $> 40\text{--}50$ mL/min, se intente utilizar estrategias basadas en MTX IV.^{142,151}

El único estudio aleatorizado de Fase II que evalúa esquemas terapéuticos en este contexto comparó el régimen de quimioterapia semiintensivo R-MPVA ($n = 47$) con MTX + temozolomida ($n = 48$). Los resultados mostraron una superioridad de R-MPVA, con una supervivencia global a dos años del 58 % frente al 39 %, respectivamente, y un perfil de toxicidad comparable.¹⁵²

El estudio prospectivo PRIMAIN de Fase II realizado en pacientes mayores de 65 años, evaluó el tratamiento con R-MP (rituximab, metotrexato y procarbina) durante 3 ciclos con mantenimiento con procarbina, obteniendo una TRC del 31,6 %, una SG a dos años del 47,7 % y una SLP a dos años del 34,9 %.¹⁵³

En pacientes no candidatos a recibir MTX IV a altas dosis, pueden considerarse alternativas como: radioterapia holocraneal, un agente alquilante en monoterapia (temozolamida o procarbina) o su combinación con rituximab (rituximab + temozolamida), así como cuidados paliativos.¹⁴²

Pacientes con recaída

La mediana de la SG desde el momento de la recaída es de 6,8 meses, lo que pone de manifiesto una necesidad terapéutica aún no cubierta, según los datos de series retrospectivas. Hasta el momento, los tratamientos utilizados en el contexto de recaída incluyen: quimioterapia de rescate basada en ifosfamida; radioterapia holocraneal, con tasas de SG de unos 8 meses; o cuidados paliativos.¹⁵⁴

El tratamiento con MTX IV a altas dosis puede considerarse en casos de recaída tardía (después de más de 3 años desde la respuesta inicial).¹⁴² Sin embargo, en este escenario se están explorando nuevos agentes terapéuticos, como inmunomoduladores y los inhibidores de la tirosina-cinasa de Bruton (BTK), debido a su buena biodisponibilidad en el SNC.

Un estudio de Fase II evaluó la eficacia de ibrutinib en monoterapia en 44 pacientes con linfoma con afectación del SNC, mostrando una TRG de 69 % en el linfoma cerebral secundario (LCS) y del 81 % en el LCP r/r, con una SLP de 4 meses.¹⁵⁵

Asimismo, se han publicado recientemente varios estudios sobre la eficacia de la terapia CAR-T en pacientes con LCP, con TRC del 56 % y un manteniendo de la RC a 6 meses del 37 %, sin observarse un incremento significativo de la neurotoxicidad.^{123,156-157}

Recomendaciones

Las recomendaciones para el tratamiento del LCP son las siguientes:

- El tratamiento de elección del LCP es el esquema MATRix. La movilización de progenitores hematopoyéticos se puede realizar después del primer o segundo ciclo (*Nivel de evidencia IIA*).
- En pacientes mayores de 65 años, candidatos a TPH autólogo, y en función de su estado general, se puede considerar el régimen R-BAM como alternativa de inducción a MATRix (*Nivel de evidencia VB*).
- En pacientes no candidatos a dosis altas de MTX IV por edad o comorbilidades, debe considerarse la radioterapia holocraneal (*Nivel de evidencia IIB*) o bien el uso de agentes alquilantes (*Nivel de evidencia IIB*).

Las recomendaciones para el tratamiento del LCP en recaída son las siguientes:

- En los casos de recaída precoz, no existe evidencia de calidad suficiente que permita establecer esquemas terapéuticos con beneficio clínico demostrable. Por este motivo, siempre que sea posible debe considerarse la inclusión del paciente en ensayos clínicos disponibles. En caso contrario, puede valorarse una quimioterapia de rescate basada en ifosfamida y/o radioterapia holocraneal. El uso de otras terapias debe valorarse de forma individualizada.
- En los casos de recaída tardía (> 3 años) se pueden volver a considerar estrategias basadas en MTX IV a altas dosis (*Nivel evidencia IIIB*).
- El tratamiento con MTX IV a dosis altas debe llevarse a cabo en centros con capacidad para monitorizar niveles de metotrexato y con la disponibilidad de un hematólogo de guardia (*véase el Anexo III*).

D.2.2 Linfoma cerebral secundario

Se pueden distinguir tres formas de presentación del linfoma cerebral secundario: (1) Presentación inicial con afectación tanto sistémica como del SNC; (2) Recaída sincrónica con afectación simultánea sistémica y del SNC; (3) Recaída aislada en el SNC.

Presentación inicial con afectación tanto sistémica como del SNC

El ensayo MARIETTA es el estudio prospectivo más amplio realizado en pacientes con LCS, e incluyó a pacientes menores de 70 años con las tres modalidades de presentación: inicial (n = 32), recaída sincrónica (n = 28) y recaída aislada en el SNC (n = 15). Los pacientes recibieron tres ciclos de MATRix y R-ICE (rituximab, etopósido, ifosfamida y carboplatino), además de terapia intratecal y TPH autólogo con carmustina + tiotepa. Los pacientes con presentación inicial obtuvieron los mejores resultados con una TRC del 55 % y una SLP a los 2 años del 71 %.¹⁵⁸

En pacientes con estado general más deteriorado, puede lograrse respuesta con R-CHOP + MTX, considerando la posibilidad de consolidación con TPH autólogo. Este esquema se ha explorado en series retrospectivas con resultados similares a los de los regímenes intensivos como HyperCVAD o CODOX-M/IVAC, con una SG a 2 años del 55 % frente al 53 %, respectivamente.

Un pequeño estudio multicéntrico de 41 pacientes tratados principalmente con R-CHOP + MTX mostró resultados similares con una SG a 3 años del 56 %.^{123,142,158}

Recaída sincrónica con afectación simultánea sistémica y del SNC

Los pacientes con este tipo de recaída son los pacientes que presentan peor pronóstico, con una SLP a los 2 años del 14 %, según los datos de los 28 pacientes incluidos en el ensayo MARIETTA. La mayoría de estas recaídas son precoces y, por tanto, quimioresistentes al tratamiento de inducción.

Recientemente, se ha publicado el ensayo TEDDI-R de Fase II, con 52 pacientes, en los que se analizaba el impacto del ibrutinib combinado con un esquema de poliquimioterapia (temozolomida + etopósido + doxorubicina liposomal + dexametasona + rituximab). En este estudio se reclutaron 42 pacientes en el brazo de ibrutinib, de los cuales 24 (57 %) respondieron a ibrutinib y 17 (43 %) fueron resistentes a ibrutinib.¹⁵⁹ Tras el tratamiento con TEDDI-R, los pacientes que respondieron presentaron una TRG del 92 %, con una TRC del 77 %, mientras que los pacientes que no recibieron ibrutinib mostraron una TRG del 45 %, con una TRC del 28 %. Con un seguimiento de 23 meses, la SLP y la SG al año fue del 36,7 % y del 60,8 %, respectivamente.

Está emergiendo una evidencia creciente sobre el uso de la terapia CAR-T. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis que incluyó a 98 pacientes con LCS, en el que se alcanzó una RC del 47 %.¹⁵⁶

Recaída aislada del SNC

En estos pacientes, el manejo terapéutico se realizará de forma similar al de los pacientes con LCP (véase sección D.2.1)

El régimen MARIETTA sigue siendo el tratamiento con mayor respaldo clínico, basado en datos de un ensayo prospectivo. Sin embargo, el esquema de inducción con MATRix en monoterapia seguido de TPH autólogo con acondicionamiento con carmustina + tiotepa puede ser una estrategia razonable, ya que la enfermedad se encuentra limitada exclusivamente al compartimento del SNC. En el ensayo MARIETTA este enfoque mostró una TRG del 67 % después de 2 ciclos de MATRix.^{142,158}

Recomendaciones

- Presentación inicial con afectación tanto sistémica como del SNC:
 - El esquema de elección es MARIETTA (MATRix –R–ICE) seguido de TPH autólogo.
 - Pacientes con estado general más desfavorable pueden conseguir respuestas con R-CHOP y MTX, con la consideración de la consolidación con TPH autólogo.
- Recaída sincrónica con afectación simultánea sistémica y del SNC:
 - El esquema de elección es MARIETTA (MATRix–R–ICE)
- Recaída aislada del SNC:
 - El manejo debe realizarse de forma similar al de los pacientes con LCP.

Tabla 9. Estudios que analizan el tratamiento de la afectación del sistema nervioso central

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
140	Ferrerí AJM et al. 2009	Fase II, abierto, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico (24 centros). LNH localizado: SNC, nervios craneales u ojos. Edad: 18-75 años ECOG 0-3	79	Brazo Exptal : MTX 3,5 g/m² IV, día 1 Ara-C 2 g/m² /12 h IV, días 2-3 4 ciclos de cada 21 días (n = 39) Brazo Ctrl: MTX 3,5 g/m² IV, día 1 4 ciclos de cada 21 días (n = 40) Ambos esquemas seguidos de ICT.	Objetivo primario					En pacientes entre 18 y 75 años con linfoma en SNC, la adición de Ara-C a dosis altas con MTX a dosis altas permite mejorar resultados con toxicidad aceptable versus altas dosis de MTX en monoterapia.
					RC post-QT	46 % (18)	18 % (7)	0,006		
					Objetivos secundarios					
					RP post-QT	9	9			
					TRG post-QT	69 %	40 %	0,009		
		Toxicidad hematológica de grado 3-4	92 %	15 %						
141	Schorb E, et al. 2020	Estudio restrospectivo, multicéntrico. Tolerabilidad/Viabilidad MATRix en rutina clínica. Debut LDCBG primario SNC Edad: 28-78 años ECOG 0-4	156	Brazo Exptal: MATRix Mdna. seguimiento: 27,4 meses	Objetivo primario					Estudio que demuestra viabilidad y eficacia de MATRix como tratamiento de inducción en pacientes con buen estado general en la práctica clínica habitual.
					TRG post-QT	79 %				
					Objetivos secundarios					
					Toxicidad	6 %				
					SLP a 2 años	56 %				
					SG a 2 años	64,1 %				

Tabla 9. Estudios que analizan el tratamiento de la afectación del sistema nervioso central

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo control (n)	p	HR (IC95%)		
143	Houillier C, et al. 2022	Estudio PRECIS, Fase II, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico. Resultados a largo plazo Inmuno-QT x 2 ciclos seguida de ICT o QT intensiva y TPHa como 1L en LCP Debut LCP Edad: 18-60 años Mdna. de seguimiento: 8 años.	140	Inmuno-QT: R-MBVP x 2 ciclos + Rituximab 375 mg/m² IV, día 1 MTX 3 g/m² IV, días 1 y 15 VP-16 100 mg/m² IV, día 2 BCNU 100 mg/m² IV, día 3 PDN 60 mg/Kg/día OR, días 1-5 + R-Ara-C x 2 ciclos Rituximab 375 mg/m² IV, día 1 Ara-C 3 g/m² IV, días 1-2 Brazo Exptal: ICT (n = 53) 40 Gy (2 Gy/fracción) Brazo Ctrl.: TPHa (n = 44) QT acondicionamiento mieloablativa: TT 250 mg/m² IV, días -9 a -7 Bu 8 mg/Kg IV, días -6 a -4 Cy 60 mg/Kg IV, días -3 a -2	Objetivo primario					1/3 parte de los pacientes con recaída post-ICT permanecieron vivos después de tratamiento salvaje.	
					SLP a 2 años	63 %	87 %				
					SLA a 8 años	39 %	67 %	0,03	(0,13; p < 0,001)		
					SG a 8 años	69 %	65 %	> 0,5			
					Objetivos secundarios						
					Resultados funciones cognitivas	Empeoradas	Mejoradas o conservadas				
					Equilibrio Neurocognición	10 % 13 %	52 % 64 %	≤ 0,001 < 0,001			
					MRT	4	5				

Tabla 9. Estudios que analizan el tratamiento de la afectación del sistema nervioso central

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
145	Korfel A, et al. 2013	Fase II, prospectivo, multicéntrico. Potencial curativo QT de inducción en pacientes con LCP, inmunocompetentes ≤ 65 años	30 (24 después de TPHA)	QT inducción: 3 ciclos diferentes MTX/IF/DEP MTX 4 g/m² IV, día 1 Ifosfamida 2 g/m² IV, días 3-5 Ara-C Lip 50 mg IT, día 6 Ara-C/TT/DEP Ara-C 3 g/m² IV, días 1-2 TT 40 mg/m² IV, día 2 Ara-C Lip 50 mg IT, día 3 Ara-C Lip altas dosis, día 4 Ifosfamida 2 g/m² IT, día 5 TPHa	Objetivos primarios					Protocolo factible y muy activo, con respuestas duraderas en gran porcentaje de pacientes.
					RC	63 % (13)				
					RP	8 % (2)				
					Progresión	29 % (7)				
					Objetivos secundarios					
					Mielotoxicidad	AA más frecuente				
					Infecciones CTC grado 3-4	12 % MTX/IFO/DEP 21 % Ara c/TT/DEP 46 % TPHA				
146	Ferrerri AKM, et al. 2015	Fase II, prospectivo, multicéntrico, linfoma en recaída agresivo y SNC secundario con altas dosis de antimetabolitos empleados en LCP + Rituximab + altas dosis inmuno-QT secuencial (R-HDS) Pacientes HIV- Linfoma B agresivo y SNC secundario Edad: 18-70 años ECOG ≤ 3	38 Debut con SNC (n = 16)	MTX dosis altas y Ara-C, seguido de R-HDS (Cy, Ara-C, VP-16) TPHa 8 dosis de rituximab 4 dosis Ara-C Lip IT	Objetivos primarios					La combinación de altas dosis de antimetabolitos, R-HDS y TPHA es factible y eficaz en pacientes entre 18 y 70 años con linfoma secundario SNC.
					SLA a 2 años	50 % ± 8				
					RC	63 % (24)				
					Pacientes con TPHA	20				
					Pacientes sin recaída (a 4 años)	17				
					Pacientes vivos a 5 años SG a 5 años SG a 5 años (TPHa)	16 41 % ± 8 68 % ± 11				
					Objetivos secundarios					
Neutropenia febril G4 Toxicidad no hematológica G4	3 % de los ciclos 2 % de los ciclos									
Muertes por toxicidad	4									

Tabla 9. Estudios que analizan el tratamiento de la afectación del sistema nervioso central

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
148	Rubenstein JL, et al. 2013	Estudio CALGB 50202, multicéntrico, prospectivo. QT consolidación altas dosis sin ICT en pacientes con LCP. Edad: 12-76 años ECOG 0-2 Oct. 2004-Nov. 2009	44 Debut LCP	QT inducción (MT-R: MTX-temozolomida-rituximab) MTX 8 g/m² IV, 4 horas, días 1 y 15 x 7 dosis Rituximab 375 mg/m² IV, día 3, semanal x 6 dosis Temozolomida 150 mg/m² /día, OR, días 7-11 x 5 primeros meses. Si RC post-QT inducción, + QT consolidación, altas dosis. VP-16 5 mg/Kg IV continua cada 12 h x 8 dosis Ara-C 2 g/m² IV, 2 horas, cada 12 horas x 8 dosis. Mdna. seguimiento: 4,9 años	Objetivos primarios					
					TRC post-QT inducción	66 % (29)				
					Tasa de SLP a 2 años	0,57				
					Tiempo hasta progresión a 2 años	0,59				
					Tiempo hasta progresión a 2 años si QT consolidación completada	0,77				
					Mdna. tiempo hasta progresión	4 años				
					Correlación entre factores pronósticos clínicos, moleculares y resultados.	Retraso tratamiento = variable pronóstico clínico más importante. Elevada expresión BCL6 = menor supervivencia.				
					Objetivos secundarios					
					Neutropenia grado 4	55 %				
					Trombocitopenia grado 4	50 %				

HD + TPH: altas dosis de quimioterapia seguido de TPH; ICT = irradiación cerebral total; IV = vía intravenosa; mdna. = mediana; MRT: mortalidad relacionada con el tratamiento; MTX = metotrexato; OR = vía oral; QT = quimioterapia; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; SLM: supervivencia libre de enfermedad; SLP = supervivencia libre de progresión; SNC = sistema nervioso central; TPHa = tratamiento autólogo de progenitores hematopoyéticos; TRC: tasa de respuesta completa; TRG: tasa de respuesta global.

E. Subtipos específicos de interés

E.1 Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico

El linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico (LDCBGPM) es una entidad con características clínicas, patológicas y genéticas diferenciadas, reconocida como subtipo específico de LDCBG en la clasificación de la OMS de 2008. Representa aproximadamente el 2-4 % de todos los LNH y un 6-10 % de los LDCBG. Afecta predominantemente a adultos jóvenes, especialmente mujeres, en torno a la tercera o cuarta década de la vida, y suele manifestarse como una masa mediastínica voluminosa, a menudo asociada a derrame pleural o pericárdico y síndrome de la vena cava superior.

Con menos frecuencia, el LDCBGPM puede afectar a otras zonas ganglionares fuera del mediastino, así como localizaciones extraganglionares como pulmón, riñón, tracto gastrointestinal o cerebro. El origen celular del LDCBGPM está relacionado con la célula B tímica, en una fase tardía de maduración y diferenciación en el centro germinal y postcentro germinal.¹⁶⁰⁻¹⁶²

Estudios de perfiles de expresión génica han demostrado un patrón característico, diferenciado del resto de LDCBG.¹⁶³⁻¹⁶⁴ Muchos de estos genes están relacionados con las vías de señalización NF-κB y JAK-STAT, cuya activación constitutiva parece ser uno de los mecanismos fundamentales en la linfomagénesis del LDCBGPM.

Entre los hallazgos moleculares más destacados del LDCBGPM figuran mutaciones de *BCL6*, en una región distinta de la del LDCBG y del linfoma folicular, mutaciones en el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, y la amplificación del protooncogén *REL* y del gen de la tirosina-cinasa *JAK-2*.

Asimismo, se ha demostrado que el LDCBGPM comparte determinadas características genéticas, moleculares, clínicas y biológicas con el linfoma de Hodgkin clásico, especialmente con la variante del linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.¹⁶⁰⁻¹⁶²

El IPI es el índice habitualmente utilizado para la evaluación del pronóstico del LDCBGPM, aunque su utilidad puede verse limitada por la ausencia, en muchos de los casos, de dos factores: la edad y el estadio.¹⁶²

Sin embargo, un estudio multicéntrico japonés demostró la utilidad del IPI como factor predictivo de supervivencia en una serie de 345 pacientes con LDCBGPM (187 de los cuales fueron tratados con R-CHOP), así como también de la presencia de derrame pleural o pericárdico.¹⁶⁵ En este estudio, los pacientes que no presentaban ninguno de estos factores de riesgo presentaron una probabilidad de SLP y de SG a 4 años del 89 % y el 97 %, respectivamente, en comparación con el 44 % y el 72 % en presencia de los dos factores ($p < 0,001$).

Existen pocos estudios prospectivos sobre el LDCBGPM, lo que dificulta el establecimiento de un tratamiento estándar. Entre los escasos estudios prospectivos disponibles, destaca un estudio del grupo MInT, que analizó la adición de rituximab a esquemas similares a CHOP en 824 pacientes con LDCBG y factores de buen pronóstico.¹⁶⁶ En el subgrupo de pacientes con LDCBGPM (un 11 % [$n = 87$]), la adición de rituximab a la pauta CHOP o CHOEP aumentó de forma significativa la TRC (84 % vs. 50 %; $p = 0,03$), disminuyó la tasa de progresión (2,5 % vs. 24 %; $p = 0,006$) e incrementó las probabilidades de SLP a tres años (78 % vs. 52 %; $p = 0,01$), aunque no se observaron diferencias significativas en la SG (88,5 % vs. 78,2 %; $p = 0,15$), posiblemente debido al escaso número de casos de LDCBGPM. En la serie global, se observaron diferencias significativas en la SG.

Por otra parte, el análisis multivariante confirmó que la inmuoquimioterapia basada en rituximab y la ausencia de masa voluminosa influyeron en la RG, SLE y SG.

Varios estudios retrospectivos han comparado la pauta R-CHOP con CHOP, con resultados favorables para la primera pauta, mostrando una SLP a 5 años del 68–77 % y una SG del 79–90 %.^{165,167-170}

A pesar de estos buenos resultados, un porcentaje significativo de pacientes recaen después de la inmuoquimioterapia convencional de primera línea basada en R-CHOP, especialmente en los casos con factores pronósticos desfavorables.^{165,167} Las probabilidades de SLP y de fracaso a los 4 y 5 años son del 44 % y del 63 % respectivamente, mientras que la SG se sitúa entre el 72 % y el 75 %, incluso en pacientes primariamente refractarios.¹⁶⁸

Estos resultados han motivado el uso de esquemas de quimioterapia más intensos como tratamiento de primera línea, especialmente en pacientes con factores pronósticos adversos.

En el período previo a la introducción de rituximab, un estudio internacional multicéntrico retrospectivo de gran alcance, que incluyó 426 pacientes, demostró la superioridad de los regímenes intensivos de tercera generación (como MACOP-B y VACOP-B) en comparación con CHOP y otras pautas similares, en concordancia con los datos aportados por otros estudios.¹⁷¹⁻¹⁷⁴

Con las pautas más intensivas (MACOP-B y VACOP-B), algunos estudios retrospectivos no evidenciaron un beneficio adicional de añadir rituximab en términos de RC y supervivencia libre de recaída (SLR).¹⁷⁵⁻¹⁷⁶ No obstante, un estudio prospectivo de Fase II del *National Cancer Institute* (NCI) administró la pauta infusional DA-EPOCH en combinación con rituximab a 51 pacientes (65 % con masa voluminosa ≥ 10 cm, LDH sérica elevada en el 78 % y estadio IV en el 29 %). Se logró una RC en 48 de los 51 pacientes, con una SLA del 93 % y una SG del 97 %, después de una mediana de seguimiento de cinco años.¹⁶¹ Solo dos pacientes requirieron radioterapia, y en el momento de la publicación de los resultados, todos los pacientes se mantuvieron libres de recaída.

Los resultados de esta serie fueron verificados con los de otra serie retrospectiva de la Universidad de Stanford, con 16 pacientes tratados con la misma pauta de inmuoquimioterapia. Después de una mediana de seguimiento de 37 meses, la SLA fue del 100 %, y ningún paciente requirió radioterapia.

Estos resultados fueron superiores, igualmente, a los de otra serie de 18 pacientes tratados con DA-EPOCH sin rituximab del mismo grupo, en los cuales, con una mediana de seguimiento de 16 años, se observó una SLA y una SG significativamente inferiores (67 % [$p = 0,007$] y el 78 % [$p = 0,01$], respectivamente).¹⁶¹

Por otra parte, otras pautas intensivas inspiradas en protocolos pediátricos que incluyen metotrexato a dosis elevadas han demostrado buenos resultados tanto antes de la incorporación de rituximab (RG > 90 %, SLP 85 % y SG del 82 %) cómo después de la adición de rituximab (SLP y SG a 5 años del 93,3 % y el 100 %, respectivamente) resultados superiores a los obtenidos con R-CHOP.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Sin embargo, no hay estudios que hayan comparado de forma prospectiva estas pautas de inmuoquimioterapia más intensiva con R-CHOP, y debe tenerse en cuenta su toxicidad más elevada en comparación con esta última.

El uso de la radioterapia es controvertido debido a los efectos secundarios a largo plazo. En la época previa a la incorporación de rituximab, la radioterapia parecía aumentar la TRC, pero no mejoraba la SG.¹⁷¹ Tras la incorporación de rituximab en la quimioterapia convencional, la controversia persiste. En la serie de la *British Columbia*, que incluía pacientes tratados con R-CHOP, así como con CHOP y pautas intensivas como MACOP-B y VACOP-B, no se observaron diferencias en la SLP ni en la SG en función del uso de la radioterapia. Resultados similares se obtuvieron en otro gran estudio

retrospectivo poblacional de 258 pacientes tratados con inmuoquimioterapia.^{163,180}

Sin embargo, otro estudio retrospectivo reciente, similar al anterior, que incluyó 250 pacientes en estadios I-II tratados con inmuoquimioterapia estándar, de los cuales un 55 % recibió radioterapia, notificó una mejora en la SG en los pacientes tratados con radioterapia (SG a 5 años del 79 % vs. 90 %), un hallazgo que se mantuvo en el análisis multivariante.¹⁸¹

Por otra parte, el uso de la inmuoquimioterapia con esquemas de quimioterapia intensiva ha ofrecido buenos resultados sin necesidad de radioterapia, como se demostró en el estudio del NCI anteriormente mencionado, en el cual sólo dos (4 %) de los 51 pacientes recibieron radioterapia. Asimismo, un estudio del grupo MSKCC, en el que los pacientes fueron tratados con una esquema secuencial de dosis densas de R-CHOP seguido de R-ICE, sin uso de radioterapia, demostró una SLP y una SG a 3 años del 78 % y el 88 %, respectivamente.^{161,179}

Posiblemente, las estrategias basadas en el uso de la PET-TC podrían ser útiles para guiar la administración de radioterapia una vez finalizada la inmuoquimioterapia, tanto en pacientes tratados con inmuoquimioterapia estándar como R-CHOP como en aquellos que han recibido terapias más intensivas basadas en esquemas de tercera generación. Estas estrategias podrían permitir prescindir de la radioterapia en aquellos pacientes que hayan alcanzado una RC metabólica.^{165,170,176}

En este sentido, un estudio retrospectivo italiano con 74 pacientes con LDCBGPM tratados con rituximab en combinación con MACOP-B no demostró diferencias en la SLE entre los pacientes que, al finalizar la quimioterapia, presentaban una PET-TC positiva y recibían radioterapia, y aquellos con una PET-TC negativa y que fueron únicamente sometidos a observación (SLE a 10 años del 90,7 % y del 90 %; $p = 0,85$).¹⁷⁶

El valor pronóstico de la PET-TC en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia con antraciclinas ha sido demostrado recientemente en el estudio IELSG-26 del *International Extranodal Lymphoma Study Group*. En este estudio, la obtención de una RC metabólica o la presencia de captación residual (< 3 , según la escala de 5 puntos de Deauville) se asoció a una probabilidad menor de fracaso, en comparación con el resto de los pacientes, con una SLP a 5 años del 99 % frente al 68 % ($p < 0,001$) y una SG del 100 % frente al 83 % ($p < 0,001$).¹⁸²

En una publicación posterior se estableció igualmente el valor pronóstico de la glicólisis total de la lesión (TLG, por sus siglas en inglés) en la PET-TC basal sobre la SG y la SLP.¹⁸³

En 2024 se publicaron los resultados del estudio IELSG-37, el mayor ensayo aleatorizado hasta la fecha sobre el uso de la radioterapia en el LDCBGPM. El estudio concluyó que los pacientes que alcanzan una respuesta metabólica completa presentan resultados favorables y similares, independientemente de si reciben radioterapia o son sometidos a observación, sin que ello tenga un impacto en la SG.¹⁸⁴

En este sentido, varias publicaciones han demostrado el valor de la biopsia líquida como método no invasivo que podría ser utilizado en estos pacientes, ya que permite evaluar de forma dinámica el ADN tumoral circulante (ADNtc) durante el tratamiento y podría contribuir, por lo tanto, a definir la respuesta al finalizar el tratamiento y, en consecuencia, determinar la necesidad, o no, de intensificar el tratamiento.¹⁸⁵

La refractariedad y la recaída se asocian, generalmente, a un pronóstico desfavorable, aunque su incidencia ha disminuido en la época de la inmuoquimioterapia basada en rituximab. Las recaídas

suelen presentarse de forma precoz y afectan con frecuencia a zonas extraganglionares.¹⁶² El tratamiento habitual consiste en inmunquimioterapia de rescate, similar a la utilizada en el LDCBG, seguida de consolidación con TPH autólogo, aunque con resultados inferiores a los observados en el LDCBG.¹⁸⁶ El uso del TPH autólogo como tratamiento de consolidación en primera línea ha sido descrito por algunos grupos, sin embargo no parece aportar beneficios cuando se emplean esquemas intensivos en primera línea.^{162,171,187}

El estado de la enfermedad antes del TPH autólogo parece ser uno de los principales factores pronósticos con peores resultados en pacientes primariamente refractarios y mejores resultados en aquellos que han logrado una RC antes del TPH autólogo.¹⁸⁷

Entre las nuevas terapias que podrían desempeñar un papel importante en los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída, destacan los inhibidores de puntos de control (*checkpoint*), dada la frecuente sobreexpresión de PD-1 en este tipo de linfoma. En este sentido, pembrolizumab en monoterapia se asoció a tasas de respuesta del 45-48 % (13 %-33 % de RC) en 2 estudios de Fase I y de Fase II con un total de 74 pacientes tratados. La mediana de la duración de respuesta no se logró y no se registraron recaídas entre los pacientes que lograron una RC.¹⁸⁸

Nivolumab, otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1, ha demostrado, en combinación con anti-CD30 brentuximab vedotina, una TRG del 73 % y una TRC del 37 % en una serie de 30 pacientes con LDCBGPM r/r, sin haberse alcanzado la mediana de la duración de la respuesta, ni la de SLP ni la SG.¹⁸⁹

La terapia celular con axicabtagén ciloleucel, un tipo de linfocitos CAR-T anti-CD19, está actualmente aprobada en pacientes con LDCBGPM r/r después de al menos dos líneas de tratamiento, según un estudio de Fase II que incluyó a 101 pacientes con linfoma B agresivo, de los cuales 8 presentaban LDCBGPM.⁹⁹ La TRG fue del 82 % y la TRC del 54 % en la población global, sin diferencias entre los subgrupos histológicos incluidos, con una mediana de SLP de 5,8 meses y una SG no alcanzada en el momento de la publicación de los resultados, después de una mediana de seguimiento de 15,4 meses.

Estos resultados han sido confirmados en estudios de práctica clínica y son similares a los observados con lisocabtagén maraleucel, otro constructo de linfocitos CAR-T anti-CD19, en un gran estudio de Fase I con 269 pacientes (la mayoría con linfoma B agresivo r/r), 15 de los cuales presentan LDCBGPM.^{102,190} Este estudio mostró una TRG y una TRC del 73 % y 53 %, respectivamente, en la población global, con una mediana de SLP de 6,8 meses y de SG de 21,1 meses.

Tal y como se observa en el LDCBG, el TPH alogénico puede representar una opción de rescate para pacientes con recaída después del TPH autólogo, consiguiendo respuestas prolongadas en más de una tercera parte de los casos, a pesar de presentar una morbilidad considerable.¹⁹¹

Recomendaciones

- El tratamiento de los pacientes con LDCBGPM debe basarse en inmuoquimioterapia con rituximab (*Nivel de evidencia IA*).
- El esquema de elección es DA-R-EPOCH x 6 ciclos, aunque no existen estudios aleatorizados que hayan demostrado mayor eficacia que los convencionales cómo R-CHOP (*Nivel de evidencia IIB*).
- En pacientes tratados con DA-R-EPOCH que hayan alcanzado una respuesta metabólica completa, no es necesaria la administración de radioterapia complementaria.
- En pacientes tratados con DA-R-EPOCH que no alcanzan una respuesta metabólica completa al finalizar el tratamiento, el papel de la radioterapia complementaria sigue siendo incierto. Se recomienda una evaluación individualizada y multidisciplinar en comité, teniendo en cuenta la alta tasa de falsos positivos asociada a la PET-TC de final de tratamiento y su capacidad predictiva limitada en este contexto. En caso de realizarse una nueva biopsia y confirmarse enfermedad persistente, debe administrarse radioterapia de consolidación (*Nivel de evidencia IIB*).

Tabla 10. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
161	Dunleavy 2013	Fase II, prospectivo, grupo único.	51	DA-R-EPOCH vs. Retrospectivo histórico.	Objetivo primario					Tasa elevada de respuestasque avalan obviar la radioterapia.
					SLA Seguimiento 63 m (DA-R-EPOCH) vs. seguimiento 37 meses (control histórico)	93 % (IC95%: 81-98)	100 % (IC95%: 79-100)			
					Objetivo secundario					
					SG Seguimiento 63 meses (DA-R-EPOCH) vs. seguimiento 37 meses (control histórico)	97 % (IC95%: 81-99)	100 % (IC95%: 79-100)			
165	Aoki T, et al. 2013	Retrospectivo, cooperativo, multicéntrico.	345	Diferentes esquemas de tratamiento según protocolo institucional o criterio médico.	Objetivos primarios					
					SG 4 años	87 %				
					SLP 4 años	70 %				
					Objetivos secundarios					
					SG a 4 años (rituximab)	91 % (267)	77 %	< 0,001		
					SLP a 4 años (rituximab)	75 % (267)	54 %	< 0,001		
166	Rieger M, et al. 2011	Prospectivo, aleatorizado.	87	Rituximab asociado a esquemas tipo CHOP- like en LDCBGMP (análisis de subgrupos del estudio MinT que compara la adición de rituximab en pacientes con LDCBGMP vs. LDCBG).	Objetivo primario					En el estudio MinT los pacientes (n = 824) fueron aleatorizados a recibir 6 ciclos de esquemas. CHOP-like + rituximab. Se incluyeron un 11 % de pacientes con LDCBGMP (un 51 % de los cuales había recibido rituximab). En el análisis multivariante, la IQT basada en rituximab y la ausencia de masa voluminosa eran factores que influyeron en la RG, la SLA y la SG.
					SLA a 3 años	78 %	52 %	0,012	0,3 (0,1-0,8); p = 0,009	
					Objetivos secundarios					
					RC o RC no confirmada	84 %	50 %	0,03		
					Progresión de la enfermedad	2,5 %	24 %	0,0006		
					SG estimada a 3 años	88,5 %	78,2 %	0,15	0,5 (0,1-1,6); p = 0,219	

Tabla 10. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptl. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
167	Vassilakopoulos TP, et al. 2012	Prospectivo, grupo único.	76	R-CHOP ± RT en LDCBGPM vs. Control histórico (n = 45) (CHOP ± RT)	Objetivo primario					Entre los 68 pacientes que respondieron a R-CHOP, 52 recibieron RT.
					Tasa de ausencia de progresión a 5 años (control histórico)	81 %	48 %	< 0,0001		
					Objetivo secundarios					
					Tasa de fallo precoz tto. (control histórico)	9 %	30 %	0,004		
					SLA a 5 años (control histórico)	80 %	47 %	< 0,0001		
					SG a 5 años (control histórico)	89 %	69 %	0,003		
					Supervivencia específica de linfoma a 5 años (control histórico)	91 %	69 %	0,001		
168	Soumerai JD, et al. 2014	Retrospectivo.	63	R-CHOP ± RT	Objetivo primario					Elevada tasa de enfermedad refractaria primaria en R-CHOP, especialmente en pacientes de alto riesgo.
					TRG	79 %				
					RC	71 %				
					Objetivos secundarios					
					SLP a 5 años	68 % (IC95%: 56–80)				
SG a 5 años	79 % (IC95%: 68–90)									

Tabla 10. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico

Ref.	Estudio	Diseño de el estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
169	Xu LM, et al. 2013	Retrospectivo	79	CHOP o CHOP-like ± R ± RT	Objetivos primarios					Un paciente recibió el esquema ProMACE-CytaBOM como tratamiento de primera línea.
					SG a 5 años	62 %				
					SLP a 5 años	58,8 %				
					Control local	87,5 %				
					Objetivos secundarios					
					SG a 5 años (R-CHOP vs. CHOP)	83,7 %	48,3 %	0,011		
					SLP a 5 años (R-CHOP vs. CHOP)	76,7 %	44,2 %	0,012		
					SG a 5 años (QT + RT vs. QT en estadios tempranos)	73,6 %	50,8 %	0,076		
					SLP a 5 años (QT + RT vs. QT en estadios tempranos)	69,9 %	36,9 %	0,008		
					Control local a 5 años (QT + RT vs. QT en estadios tempranos)	92,6 %	56,4 %	0,001		
192	Todeschini G, et al. 2004	Retrospectivo, multicéntrico.	138	CHOP vs. MACOP-B/VACOP-B y el papel de la consolidación con RT.	Objetivos primarios					La consolidación con RT mejoró la respuesta independientemente del tipo de QT utilizada.
					Recaída	(n = 43) 22,7 %	(n = 95) 9,2 %	NS		
					Tasa libre de acontecimientos	39,5 %	75,5 %	< 0,0001		
					Objetivo secundario					
					RC	51,1 %	80 %	< 0,001		
174	Massoud M, et al. 2008	Retrospectivo	105	Esquemas de QT de dosis intensificada según los protocolos GELA (n = 66); basados en antraciclinas y alquilantes) o CHOP/CHOP-like (n = 39) sin RT programada.	Objetivos primarios					Se administró RT a los pacientes con un linfoma sensible a CHOP que podían recibir RT para enfermedad localizada. En el análisis multivariante para SG, un mal estado funcional y el esquema CHOP se asoció a peores resultados (p = 0,02 y p = 0,02, respectivamente).
					RC	24 %				
					RC no confirmada	49 %				
					RP	14 %				
					Objetivos secundarios					
Tasa libre progresión estimada a 5 años	76 % (IC95%: 66–83)									
SG a 5 años	81 % (IC95%: 72–88)									

Tabla 10. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
175	Zinzani et al. 2009	Retrospectivo	45	MACOP-B o VACOP-B + rituximab + RT mediastínica.	Objetivos primarios					Elevada tasa de respuestas comparables a las registradas con este régimen sin rituximab.
					RC	80 %				
					RP	18 %				
					Objetivo secundario					
					SG a 5 años estimada	80 %				
176	Zinzani 2015	Retrospectivo	74	MACOP-B + rituximab + PET-TC PET-TC positiva: RT (Exptal.) vs. no-RT (Ctrl.)	Objetivos					Resultados similares a los obtenidos sin rituximab.
					SG a 10 años	82 %				
					SLP a 10 años	87,6 %				
					SLE PET-TC. PET-TC positiva: RT (Exptal.) vs. PET-TC negativa: no-RT (Ctrl.	90,7 %	90 %	0,85		PET como guía de la indicación de RT.
177	Fietz et al.	Prospectivo, multicéntrico.	44	QT alternada basada en metotrexato a dosis altas + RT	Objetivos primarios					Toxicidad que requiere la hospitalización del paciente.
					RC	63 %				
					RP	30 %				
					Objetivos secundarios					
					SG a 3 años	82 %				

Tabla 10. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
178	Pohlen 2011	Retrospectivo	15	QT alterna basada en metotrexato a dosis altas + rituximab	Objetivo primario					Resultados superiores a R-CHOP, pero faltan estudios prospectivos.
					SG a 5 años	100 %				
					Objetivos secundarios					
					RG	100 %				
					RC	80 %				
					RP	20 %				
					SLP a 5 años	93,3 % (IC95%: 0,74–1)				
180	Gire et al. 2015	Retrospectivo. Base de datos SEER.	258	QT + rituximab	Objetivos primarios					El uso de RT no influye en la SG en la era de rituximab.
					SG a 5 años RT (Exptal.) vs. sin RT (Ctrl.)	82,5 %	78,6 %	0,47	0,83 (0,43–1,59)	
181	Jackson et al. 2015	Retrospectivo. Base de datos SEER.	250	IQT ± RT	Objetivos primarios					Pacientes en estadio I-II.
					SG 5 años RT (Exptal.) vs sin RT (Ctrl.)	90 %	79 %	0,018	0,414 (0,200–0,859)	La RT y la raza blanca están asociadas a mejor SG.

Tabla 10. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones					
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)						
182,183	Martelli et al. ELSG-26 2014 Ceranio et al. 2015	Fase II	125	QT con antraciclinas [MACOP-B (n = 71); VACOP-B (n = 34); CHOP-21 (n = 7); CHOP-14 (n = 7); CHOP intensificado (n = 6)] + rituximab ± RT y PET-TC de evaluación	Objetivo primario					La respuesta metabólica completa predice la SG.					
					RMC después de QT	47 % (115)			(38 %-56 %)						
					Objetivos secundarios					Los resultados de la PET-TC podrían guiar al tratamiento con RT.					
					SLP a 5 años RMC/captación residual vs. no respuesta metabólica	99 %	68 %	< 0,0001							
					SG a 5 años RMC/captación residual vs. no respuesta metabólica	100 %	83 %	0,0003		102 de 115 pacientes evaluables recibieron RT; 51 de 54 pacientes con PET-TC negativo recibieron RT.					
					Análisis de los parámetros de la PET-TC: SUV máx, Análisis de los parámetros de la PET-TC:SUV máx, VTM TLG										
					SG a 5 años bajo vs. alto TLG	100 %	80 %	0,0001		Valor pronóstico de la TLG en la PET-TC basal.					
					SLP a 5 años bajo vs. alto TLG	99 %	64 %	< 0,0001							
					187	Rodríguez et al. 2008	Retrospectivo. Registro GELTAMO.	71	Exptal: TPHa en RC 1 (n = 35) vs. Ctrl.: TPHa fracaso inducción (n = 36)	Objetivos					Regímenes basados en antraciclinas + TPHa ± RT pre-TPH o post-TPH.
										SG a 4 años	84 % (71-97)	49 % (32-65)	< 0,001		
SLP a 4 años	81 % (67-95)	42 % (26-58)	< 0,001												

Tabla 10. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
188	Armand P, et al. 2019	Internacional, abierto, multicéntrico, multicohorte Fase IB KEYNOTE013 y Fase II KEYNOTE-170.	74	Pembrolizumab hasta 2 años o toxicidad inaceptable en LDCBGMP r/r.	Objetivo primario					
					TRG	KEYNOTE-013 (n = 21) 48 % (RC 33 %)				
						KEYNOTE-170 (n = 53) 45 % (RC 13 %)				
					Objetivos secundarios					
					SLP	KEYNOTE-013: 10,4 meses (IC95%: 3,4-NA)				
KEYNOTE-170: 5,5 meses (IC95%: 2,8-12,1)										
SG	KEYNOTE-013: 31,4 meses (IC95%: 4,9-NA)									
	KEYNOTE-170: NA (IC95%: 7,3-NA)									
189	Zinzani PL, et al. 2019	Estudio de expansión, Fase I/II (Checkmate 436)	30	Nivolumab 240 mg + Brentuximab 1,8 mg/Kg c/3 sem. hasta progresión o toxicidad inaceptable en LDCBGMP r/r	Objetivo primario					
					TRG investigador	73 %; (IC95%:54-88), con 37 % TRG (IC95%: 51-85)				
					Objetivos secundarios					
					TRG comité independiente	70 % (IC95%: 51-85), con 43 % RMC				
190	Nastúpil LJ, et al. 2020	Retrospectivo, multicéntrico.	275	Tratamiento con axi-cel en pacientes con LDCBG r/r	Objetivo primario					298 pacientes fueron sometidos a leucoaféresis, de los cuales el 92 % recibieron tratamiento con axi-cel. El estudio incluyó 19 pacientes (6,4 %) con LDCBGMP r/r
					TRG	82 % (IC95%: 77-86), con 64 % RC (IC95%: 58-69)				
					Objetivos secundarios					
					SLP	8,3 meses (IC95%: 6,0-15,1)				
					SG	NA				

Tabla 10. Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
191	Herrera AF, et al. 2019	Retrospectivo, multicéntrico.		TPH alogénico en LDCBGMP r/r	Objetivo primario					
					SLP a 5 años	34 % (IC95%: 17-52)				
					Objetivos secundarios					
					SG a 5 años	45 % (IC95%: 26-63),				
					Incidencia acumulada mortalidad sin recaída.	32 % (IC95%: 16-50)				
					Incidencia acumulada mortalidad con recaída.	33 % (IC95%: 16-51)				

Ctrl. = control; Exptal. = experimental; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LDCBGPM = linfoma difuso de células B grandes primario mediastínico; PET-TC = tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada; QT = quimioterapia; RC = respuesta completa; RMC = respuesta metabólica completa; RP = respuesta parcial; RT = radioterapia; SG = supervivencia global; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; SLP = supervivencia libre de progresión; TLG = glicólisis total de la lesión; TPHa = trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TRG = tasa de respuesta global.

E.2 Linfoma plasmablástico

El linfoma plasmablástico es una entidad clínicopatológica descrita por primera vez en 1997 y reconocida actualmente como un subtipo del LDCBG.¹⁹³⁻¹⁹⁴ Se asocia principalmente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en la que representa hasta un 2 % de todos los linfomas, aunque también se han observado casos en pacientes con otros tipos de inmunodepresión (como receptores de trasplante de órganos sólidos) e incluso en pacientes inmunocompetentes.

En la patogenia del linfoma plasmablástico intervienen tanto la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) como reordenamientos del gen MYC. Una revisión reciente ha identificado, hasta ahora, 590 casos desde la primera publicación en 1997, de los cuales 369 (63 %) se han diagnosticado en pacientes con infección por VIH, 164 (28 %) en pacientes sin esta infección, 37 (6 %) en pacientes receptores de trasplante y 20 (3 %) como linfomas plasmablásticos transformados.¹⁹⁵

La presentación habitual es la afección extraganglionar, especialmente en la cavidad oral (en casi la mitad de los casos), seguida del tracto gastrointestinal y de la piel. En pacientes con infección por VIH, es frecuente que el linfoma se encuentre en un estadio avanzado.

El pronóstico del linfoma plasmablástico es extremadamente desfavorable, con medianas de supervivencia entre los 8-15 meses, según las distintas series publicadas.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Por subgrupos, el pronóstico más adverso se observa en el linfoma plasmablástico postrasplante, mientras que los pacientes inmunocompetentes presentan supervivencias ligeramente más prolongadas.¹⁹⁸

Entre los factores que parecen influir en el pronóstico se encuentra el IPI, especialmente debido a la presencia frecuente de estadios avanzados y mal estado general de los pacientes. Por otra parte, existen datos contradictorios respecto al valor pronóstico de la edad o de los niveles de LDH.¹⁹⁹⁻²⁰¹ Por el contrario, parece bien establecido que la presencia de reordenamientos o ganancias del gen MYC (detectados en algunas series hasta el 40 % de los casos) se asocia a un empeoramiento del pronóstico.¹⁹⁸⁻¹⁹⁹

No existe un estándar de tratamiento claro para los pacientes con linfoma plasmablástico. Dada la baja frecuencia de este tipo de linfoma, la evidencia sobre la eficacia de los tratamientos proviene de estudios de casos y de series retrospectivas. En pacientes con infección por VIH, se han descrito algunos casos anecdóticos de regresión espontánea del linfoma después del inicio del tratamiento antirretroviral.²⁰² Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de 3-4 meses.²⁰³

Actualmente, el tratamiento se basa en la administración de quimioterapia, con o sin radioterapia, mientras que la intensificación con TPH autólogo en primera línea sigue siendo motivo de controversia. Debido a la ausencia de expresión del marcador CD20, la administración de rituximab no parece aportar beneficios, aunque algunos autores sugieren que podría considerarse en pacientes con expresión parcial de CD20.²⁰⁴

En cuanto al esquema de quimioterapia, diversas revisiones y recomendaciones de grupos científicos desaconsejan el uso de la quimioterapia estándar como CHOP, en favor de esquemas más intensivos como EPOCH, CODOX-M/IVAC o hyperCVAD alternando con dosis altas de metotrexato y citarabina, especialmente teniendo en cuenta el papel de las alteraciones del gen MYC en la patogénesis del linfoma.¹⁹⁵⁻¹⁹⁶

Sin embargo, en dos estudios retrospectivos no se observó ningún beneficio en términos de supervivencia en los pacientes tratados con pautas intensivas frente a los tratados con CHOP.^{199,203} El primer estudio reclutó 70 pacientes con linfoma plasmablástico e infección por VIH, de los cuales

la mitad fueron tratados con CHOP o esquemas similares a CHOP, un 23 % con pautas más intensivas y un 27 % con otros tratamientos. La TRG fue del 77 % (RC en el 46 %), con una mediana de la SG de 14 meses, sin diferencias significativas entre la estrategia de quimioterapia intensiva y las basadas en CHOP.²⁰³ En este estudio, la obtención de respuesta se asoció a una mejor supervivencia.

En otro estudio posterior, que incluyó pacientes con infección por VIH procedentes de 15 instituciones, se observó que 40 pacientes fueron tratados con quimioterapia.²⁰³ La TRG fue del 71 % (con una RC del 66 %), una mediana de SLP de 6 meses y una SG de 11 meses. Tampoco en este caso se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con CHOP o esquemas similares a CHOP (n = 25) y aquellos que recibieron otras pautas (n = 15), entre las que incluyeron EPOCH y hyperCVAD. Nuevamente, en este estudio la obtención de una RC se asoció a una mejor supervivencia (mediana de SG de 48 meses frente a 3 meses; $p < 0,001$), mientras que un ECOG ≥ 2 , la edad avanzada y la presencia de reordenamientos de MYC se asociaron a una SLP y una SG menos prolongadas.

El uso de profilaxis en la recaída en el SNC no se ha evaluado de manera sistemática, pero parece recomendable debido a la frecuente afección extraganglionar, la asociación con la infección por VIH, el elevado índice proliferativo y la presencia de reordenamientos del gen MYC en muchos casos.²⁰³

La radioterapia local o locoregional se ha empleado en algunos casos, sin que se pueda establecer con certeza cuál es su papel en el tratamiento de estos pacientes.²⁰³ De hecho, en un estudio de 114 pacientes sin infección por el VIH, la adición de radioterapia en los estadios I no demostró ningún beneficio en la SG.²⁰⁵

En cuanto al TPH autólogo, una revisión reciente sugiere considerar el TPHa como tratamiento de primera línea en presencia de factores de riesgo como un aaPI > 2 , negatividad por VIH, reordenamiento del gen MYC, delección TP53 o ausencia de RC, dado que se han descrito casos aislados con supervivencias prolongadas después de quimioterapia seguida de consolidación con TPH autólogo.^{201,205-206}

Recientemente se han publicado resultados prometedores con la incorporación de nuevos fármacos a los esquemas de quimioterapia, en particular bortezomib, talidomida y lenalidomida.²⁰⁷

Se han comunicado dos análisis retrospectivos con el inhibidor de proteasoma bortezomib, administrado a una dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 en combinación con DA-EPOCH cada 21 días. El análisis más reciente, con 16 casos, incluye la actualización de casos publicados en estudios previos.²⁰⁸ Dos pacientes con enfermedad localizada recibieron cuatro ciclos y radioterapia en la zona afectada, mientras que los pacientes con enfermedad avanzada recibieron una mediana de 6 ciclos (intervalo de 4-6 ciclos). Quince pacientes presentaron RC y un paciente presentó RP. Con un seguimiento de 48 meses, la mediana de SG fue de 48 meses, con un IC95% (17-NA).

En un estudio, se registraron respuestas duraderas en 3 pacientes (2 de ellos con infección por VIH) que en el momento de la publicación alcanzaban los 12, 18 y 24 meses de seguimiento, respectivamente.²⁰⁹

En otro estudio, 3 pacientes con linfoma plasmablastico e infección por VIH fueron tratados con bortezomib (1,3 mg/m² administrado los días 1, 4, 8 y 11) en combinación con CHOP, logrando una respuesta completa.²¹⁰ Posteriormente, los tres fueron sometidos a un TPH autólogo y, aunque uno de ellos murió a causa de una leucoencefalopatía multifocal progresiva, los otros dos pacientes permanecían vivos después de 22 y 14 meses de seguimiento, respectivamente.

En algunos estudios se han descrito respuestas con el uso de inmunomoduladores como la talidomida y la lenalidomida, así como con el anticuerpo anti-CD30 brentuximab vedotin, aunque todavía no se han establecido ni la dosis ni el esquema óptimo de quimioterapia para su combinación.^{211 - 213}

Existen resultados preliminares sobre el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD38 daratumumab. Un estudio retrospectivo con siete pacientes tratados con daratumumab en combinación con EPOCH notificó una TRC del 83 % entre los pacientes evaluables, con una tasa de SG a los dos años del 57 %.²¹⁴

La combinación de daratumumab e ICE resultó eficaz en cuatro pacientes con LBP recidivante.²¹⁵ Tres de los pacientes presentaban infección por el VIH y todos habían sido previamente expuestos al esquema vincristina + EPOCH. Daratumumab se administró por vía intravenosa en tres pacientes y por vía subcutánea en un único paciente. Dos de los pacientes se sometieron a un TPH después del tratamiento con daratumumab + ICE. Tres pacientes permanecían vivos en el momento de la publicación.

Entre las posibles vías terapéuticas futuras se incluyen nuevos agentes antiviral, inmunoterapia celular dirigida contra el VEB, el uso de células CAR-T dirigidas contra el antígeno CD30 (presente en un 30 % de los linfomas plasmablasticos) o contra el antígeno de maduración de células B, así como fármacos dirigidos a inhibir la actividad de MYC.¹⁹⁵

Recomendaciones

- No existe un tratamiento estándar para el linfoma plasmablastico. Como tratamiento de primera elección, se recomienda DA-EPOCH x 6 ciclos (*Nivel de evidencia IIC*).
- Se recomienda realizar una evaluación específica del riesgo de recaída en el SNC y administrar profilaxis en los casos de alto riesgo (*véase el Apartado D.1 Profilaxis de la infiltración del SNC*) (*Nivel de evidencia IC*).
- No existen datos suficientes para recomendar el uso de otros tratamientos farmacológicos o el TPH autólogo en primera línea. Por tanto, su indicación debe valorarse de forma individualizada (*Nivel de evidencia IIC*).

E.3 Tratamiento del linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de los genes MYC y BCL2 y/o BCL6 (doble hit o triple hit)

El linfoma doble hit es un linfoma B agresivo que se caracteriza por el reordenamiento del gen MYC y reordenamientos adicionales del gen BCL2 o del gen BCL6, o ambos a la vez. En el caso de presencia de las tres anomalías citogenéticas se utiliza el término de linfoma de triple hit.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 incluía dos categorías de linfoma de células B de alto grado (HGBCL, por sus siglas en inglés) con reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6, y otra denominada linfoma de células B de alto grado no especificado (HGBCL, NOS), diagnóstico de exclusión para aquellos casos que no cumplen los criterios de linfoma con doble reordenamiento (HGBCL-DH, por sus siglas en inglés), pero que presentan células de tamaño intermedio, a menudo con citología de tipo blástico o similar al linfoma de Burkitt, y que no se pueden clasificar como linfoma difuso de células B grandes ni linfoma de Burkitt.²¹⁶

Recientemente, tanto en la última revisión de la 5ª edición de la WHO-HAEM como en la clasificación de la ICC, se ha valorado incluir en la categoría de linfomas de doble reordenamiento únicamente los casos con reordenamientos de MYC y BCL2, con o sin reordenamientos adicionales de BCL6, excluyendo los linfomas con reordenamientos únicamente MYC y BCL6 (sin BCL2).²¹⁷⁻²¹⁸

Según la clasificación de la OMS, los casos de reordenamientos de MYC y BCL6 se clasificarían como un subtipo de LDCBG o como HGBCL, NOS, en función de su morfología. Por el contrario, la ICC ha propuesto una nueva entidad provisional para estos pacientes: HGBCL-DH-BCL6.²¹⁷⁻²¹⁸ Este cambio se basa en el hecho de que los linfomas con reordenamiento de MYC y BCL2 constituyen un grupo biológicamente más homogéneo, tanto en el perfil de expresión génica (asociado a células de origen del centro germinal) como en el perfil mutacional. En cambio, los casos con reordenamiento de MYC y BCL6 son casos más heterogéneos.²¹⁷⁻²¹⁸ Además, aproximadamente el 30 % de estos casos corresponderían a *pseudo* doble reordenamiento, en los que MYC se reordena con BCL6.²¹⁹

Por último, los pacientes con doble expresión proteica de MYC y BCL2 (denominados casos con coexpresión) no se incluyen dentro de la categoría de linfoma con doble reordenamiento, y el tratamiento de estos casos no debería diferir del tratamiento estándar de los otros casos de LDCBG.

La frecuencia del linfoma con doble reordenamiento se sitúa entre el 2-11 % de los LDCBG. Clínicamente, se comporta como un linfoma agresivo de evolución rápida, mayoritariamente diagnosticado en estadios avanzados y a menudo con afectación extranodal, que suele ser refractario a la inmunoterapia convencional.

En cuanto a los factores pronósticos, el IPI tiene una relevancia limitada, ya que la presentación de este tipo de linfoma suele producirse en pacientes de edad avanzada, con afectación extraganglionar frecuente y niveles elevados de LDH.

Uno de los factores que podría influir negativamente en el pronóstico es la presencia de la translocación MYC-IGH, en lugar de una translocación de MYC con un gen no codificante por inmunoglobulina, como han demostrado algunos estudios, así como una morfología inclasificable.²²⁰⁻²²¹ Por contra, en la serie del MD Anderson, las dos únicas variables que resultaron significativas para la SG fueron un ECOG ≥ 2 y la infiltración medular. Ni la presencia de translocaciones concomitantes con MYC ni la morfología mostraron una influencia en la supervivencia.²²²

Por último, otro gran estudio multicéntrico norteamericano con 311 casos de DHL identificó como factores pronósticos un recuento de leucocitos $> 10 \times 10^9/L$, una LDH elevada a más de tres veces al límite superior de la normalidad, estadio III/IV e infiltración en el SNC.²²³ En este mismo estudio, el tratamiento con R-CHOP, en lugar de esquemas más intensivos, también se identificó como una variable que afectaba negativamente a la supervivencia, como se comentará más adelante.

Es difícil establecer cuál es el tratamiento más adecuado para el DHL, puesto que la mayor parte de la evidencia proviene de estudios retrospectivos, que a menudo incluyen tanto pacientes con DHL confirmado como aquellos que presentan únicamente reordenamiento MYC. Lo que parece claro es que la inmunquimioterapia estándar basada en la pauta R-CHOP ofrece resultados inferiores, en comparación con los observados en otros LDCBG, con una TRC en torno al 40 % y una SG a dos años entre el 35 % y el 40 %, y a los cinco años del 27 %, cifras muy similares a las observadas en otros estudios.^{9,221-228} De forma sorprendente, en un estudio británico que comparó R-CHOP-21 y R-CHOP-14 en 1.080 pacientes con LDCBG > 60 años no se observaron diferencias en la SG según la presencia o ausencia de reordenamiento de MYC, ni tampoco en función de la presencia de DHL (con reordenamientos MYC y BCL2).³²

Dada la importancia del gen MYC en la patogénesis de este subtipo de linfoma y el pronóstico desfavorable asociado a la inmunquimioterapia estándar, se han descrito aproximaciones terapéuticas basadas en la administración de esquemas de quimioterapia más intensivos, similares a los empleados en el linfoma de Burkitt con resultados ligeramente superiores a los de la pauta estándar R-CHOP.

En la serie retrospectiva de MD Anderson con 56 casos de DHL tratados con R-CHOP, R-hyperCVAD o DA-R-EPOCH, el tratamiento basado en R-CHOP dio lugar a una TRC inferior (20 %) en comparación con R-hyperCVAD/MA (70 %; $p = 0,003$) y DA-R-EPOCH (68 %; $p = 0,008$).²²² El tratamiento con R-hyperCVAD/MA no mejoró la SLA ni la SG, mientras que el tratamiento con DA-R-EPOCH aumentó la SLA (HR = 0,37; IC95%: 0,18-0,77; $p = 0,008$), con una tendencia a una mejor SG (HR = 0,47; IC95%: 0,19-1,14; $p = 0,096$). El TPH no mejoró la SLA en pacientes que habían alcanzado una RC. En cambio, en otro estudio retrospectivo que comparaba el uso de R-CHOP y R-hyperCVAD/MA como tratamiento de inducción, no se observaron diferencias en la SG entre ambas pautas, ni tampoco en relación con el TPH.²²⁹

En otra serie retrospectiva canadiense del BCCA, con 25 pacientes con DHL tratados de manera uniforme con R-CODOX-M/IVAC y TPH, la TRG fue del 80 %, con una TRC del 36 % después de la inducción, y menor refractariedad primaria en comparación con otras pautas.²³⁰ La SLP y la SG a dos años fueron del 41 % y del 53 %, respectivamente, para el conjunto de la serie, y del 60 % y del 82 %, respectivamente, en los pacientes que fueron sometidos a trasplante.

Un gran estudio multicéntrico retrospectivo norteamericano que incluyó 311 pacientes con DHL (32 % tratados con R-CHOP, 21 % con R-HyperCVAD/MA, 21 % con DA-R-EPOCH y 14 % con R-CODOX-M/IVAC) mostró una TRC significativamente más elevada con la pauta DA-R-EPO que con cualquiera de las otras.²³¹ Asimismo, la administración de pautas intensivas (consideradas globalmente) se asoció a una SLP más elevada, en comparación con R-CHOP (21,6 meses frente al 7,8 meses; $p = 0,001$), y esta diferencia se mantuvo significativa para cada una de las pautas intensivas en comparación con R-CHOP, aunque no se observaron diferencias entre estas. Entre los pacientes que alcanzaron una RC, no se observaron diferencias significativas en la SG entre quienes recibieron consolidación con TPH y los que no (mediana de SG no alcanzada frente a 103 meses; $p = 0,14$). Esta posible superioridad de los esquemas de quimioterapia más intensivos, y en particular de DA-R-EPOCH, ha sido confirmada de forma retrospectiva en un estudio prospectivo llevado a cabo por el National Cancer Institute (NCI) y el Cancer and Leukemia Group B (CALGB), con SLA similares en

pacientes con y sin reordenamiento de MYC (SLA a 4 años del 83 % *versus* 76 %; $p = 0,46$).²³²

Otro estudio prospectivo de los mismos autores, que reclutó 52 pacientes con linfoma B agresivo y reordenamiento de MYC (45 % también con reordenamiento BCL2) mostró una SLP del 79 % y una SG del 77 %, aunque con un seguimiento corto (14 meses); en el subgrupo de DHL, la SLP fue del 87 %.²³³

Por último, una revisión sistemática y un metaanálisis de 11 estudios, con un total de 394 pacientes tratados con R-CHOP ($n = 180$), DA-R-EPOCH ($n = 91$) o R-hyperCVAD/R-MA o R-CODOX-M/R-IVAC ($n = 123$) mostró una mediana de SLP del 12,1, 22,2 y 18,9 meses, respectivamente.²³⁴ El tratamiento con DA-R-EPOCH redujo significativamente el riesgo de progresión en comparación con R-CHOP (reducción del 34 %; $p = 0,03$), aunque no se observaron diferencias en la SG entre las tres estrategias (mediana de la SG del 21,4, 31,4 y 25,2 meses, respectivamente).

Un aspecto clínicamente relevante a considerar en este subtipo de linfomas es la alta frecuencia de afectación del SNC, tanto en el momento del diagnóstico como en el contexto de recaída.²³⁵ Sin embargo, estudios más recientes sugieren que el riesgo de recaída en el SNC estaría más relacionado con determinadas características clínicas de los pacientes, como la presencia de enfermedad en estadios avanzados y la afectación extranodal, que con la mera presencia de un doble reordenamiento genético. En esta línea, se ha observado que los pacientes con un CNS-IPI bajo o intermedio presentaban un riesgo reducido de recaída en el SNC.²³⁶

Dos estudios han sugerido un posible beneficio de la administración de profilaxis del SNC en este contexto. Por un lado, una serie del MD Anderson observó una menor tasa de progresión en el SNC en los pacientes que recibieron profilaxis con metotrexato intratecal (con una incidencia a 3 años del 5 % frente al 15 %; $p = 0,017$). Por otro lado, en el estudio de Petrich *et al.*, los pacientes con afectación del SNC en el momento del diagnóstico presentaron una SG significativamente inferior (6 meses vs. 36 meses; $p < 0,0001$). En cambio, en los pacientes sin afectación del SNC, el uso de profilaxis basada en MTX IT o IV mostró una tendencia a una mejor SG, en comparación con aquellos que no la recibieron (mediana de 45 meses vs. 14 meses; $p = 0,06$).²²²⁻²²³

En pacientes que presentan recaída o refractariedad al tratamiento de primera línea, los resultados con las terapias convencionales de rescate son limitados. En la serie previamente mencionada, la mediana de supervivencia después del tratamiento de rescate con el esquema R-ICE fue de 17 meses.²²³

Por lo general, las estrategias de rescate en caso de recaída son similares a las recomendadas para el LDCBG, y la terapia CAR-T se perfila como una alternativa terapéutica prometedora para estos pacientes. Si bien los ensayos con terapia CAR-T no se han dirigido específicamente para pacientes con DHL, este subgrupo ha estado representado en estos estudios.

En el ensayo JULIET que evaluó el uso de tisa-cel, se incluyeron 19 pacientes con DHL (20 % de la cohorte). En este subgrupo, la TRG fue del 50 % y la RC del 25 %, resultados comparables a los observados en la población general del estudio.¹⁰¹

De manera similar, en el ensayo TRANSCEND NHL 001, que evaluó liso-cel, se incluyeron 36 pacientes con DHL (13 %), obteniéndose una TRG y una TRC también equivalentes a los del conjunto global de pacientes incluidos en el ensayo.¹⁰²

Finalmente, en el estudio ZUMA-1, que investigó el uso de axi-cel, se incluyeron 11 pacientes con DHL, con resultados de eficacia similares a los observados en la población sin DHL.²³⁷

Más allá de los estudios pivotaes, varias series retrospectivas sugieren que la terapia CAR-T podría superar el impacto pronóstico negativo de los reordenamientos de *MYC* y *BCL2*, ya que la presencia de DHL no parece afectar significativamente a la SLP ni a la SG de los pacientes.^{190,238}

Los pacientes con DHL también se han incluido en los ensayos clínicos que evalúan nuevas terapias para el LDCBG más allá de la terapia CAR-T, aunque la representación de este grupo ha sido a menudo limitada. En este sentido, el ensayo de Fase II con loncastuximab tesirina reclutó 15 pacientes con DHL, en quienes se observó una TRG del 33 %, todas ellas RC, con una mediana de duración de la respuesta de 13 meses.¹⁰⁹

En el estudio que evaluaba polatuzumab vedotin en combinación con rituximab y bendamustina, únicamente se incluyeron 5 pacientes con DHL, mientras que en el estudio L-MIND, que evaluaba tafasitamab en combinación con lenalidomida, los pacientes con DHL confirmado fueron excluidos del estudio.^{93,96}

Por último, en el ensayo pivotal con glofitamab en pacientes con LDCBG con recaída, se incluyeron 20 pacientes (13 %) con DHL con una TRC del 20 %. En el ensayo con epcoritamab, también se incluyeron 13 pacientes con DHL, aunque no se reportaron datos de eficacia específicos para este subgrupo de pacientes.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷

Dado el pronóstico desfavorable de estos pacientes con las estrategias de tratamiento convencionales, se recomienda considerarlos como candidatos a ensayos clínicos siempre que sea posible.

Recomendaciones

- Dado el pronóstico desfavorable de los pacientes con linfoma de doble reordenamiento, se recomienda su inclusión en ensayos clínicos, siempre que sea posible.
- En el contexto asistencial, se recomienda el tratamiento con inmuoquimioterapia basada en esquemas intensivos como DA-R-EPOCH o, en pacientes menores de 55 años, otros regímenes intensivos empleados en el tratamiento del linfoma de Burkitt, en lugar de R-CHOP (*Nivel de evidencia IVB*).
- No existen datos que demuestren el beneficio de la consolidación con TPH autólogo en primera línea en pacientes que hayan alcanzado una RC (*Nivel de evidencia IVB*).
- Debido a la alta frecuencia de infiltración o recaída en el SNC, se recomienda la administración de profilaxis del SNC (véase el Apartado D.1 Profilaxis de la infiltración del SNC) (*Nivel de evidencia IIB*).

E.4 Síndromes linfoproliferativos postrasplante

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante (SLPT) constituyen una de las complicaciones más graves que pueden afectar a los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido o a un TPH alogénico, con una incidencia global que oscila entre el 1 % y el 20 %.

Entre los factores que aumentan el riesgo de desarrollar un SLPT se destacan el tipo y la intensidad del tratamiento inmunosupresor, el tipo de trasplante (con mayor incidencia en el TPH haploideénticos y en los trasplantes multiviscerales o de corazón y pulmón), la edad del paciente (siendo más frecuente en pacientes jóvenes) y la primoinfección por VEB.

En aproximadamente el 80 % de los pacientes con SLPT se detecta la presencia del VEB en los linfocitos proliferantes. La inmunosupresión utilizada para evitar el rechazo impide que los linfocitos T controlen eficazmente la proliferación de los linfocitos B infectados por VEB, lo que incrementa el riesgo de errores en el reordenamiento génico, la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores, favoreciendo así el desarrollo de un linfoma.

En la clasificación de los SLPT de la OMS, estos se reconocen como una entidad clínicopatológica específica y se describen tres tipos principales: las lesiones tempranas, como la hiperplasia plasmocítica reactiva, que suelen ser policlonales; los SLPT polimorfos; y los SLPT monomorfos, que muestran características similares a los linfomas convencionales y que, en general, son monoclonales. La mayoría de los SLPT monomorfos corresponden a linfomas difusos de células B grandes, aunque también se han descrito casos de linfomas T y de linfomas de Hodgkin.²³⁹

Aproximadamente, la mitad de los SLPT se presentan durante el primer año tras el trasplante. Estos casos se asocian con mayor frecuencia a la presencia del VEB en los linfocitos y muchos de ellos son policlonales. Algunos de estos pacientes desarrollan un síndrome mononucleósico, caracterizado por fiebre y adenopatías, mientras que otros pueden presentar un cuadro de disfunción del órgano trasplantado debido a la infiltración del injerto. En cambio, los casos de aparición tardía se presentan de forma similar a un linfoma convencional, aunque con mayor frecuencia cursan con afectación extranodal, especialmente a nivel del tracto gastrointestinal.

El diagnóstico de los SLPT debe realizarse preferentemente mediante biopsia de una adenopatía o de otros tejidos afectados. En los casos en los que no sea posible realizar una biopsia debido al mal estado general del paciente, el diagnóstico puede considerarse presuntivo si se observa una carga viral elevada de VEB en sangre y hallazgos compatibles en la PET-TC. Se recomienda realizar el estadiaje de los SLPT mediante PET-TC, ya que se trata de una entidad caracterizada por una alta avidéz por la glucosa.

Cuando se sospecha de un SLPT, la primera medida que se debe adoptar es la reducción del tratamiento inmunosupresor, procurando no comprometer la viabilidad del injerto.²⁴⁰ Esta estrategia permite alcanzar entre un 20 % y un 50 % de respuestas, especialmente en los casos de SLPT de tipo polimorfo.

Los SLPT localizadas se pueden erradicar mediante resección quirúrgica o radioterapia. En el caso de los SLPT diseminadas en las que la reducción de la inmunosupresión no resulta efectiva, el tratamiento de elección no está claramente establecido. Las quimioterapias habituales empleadas en otros tipos de linfomas son demasiado tóxicas en estos pacientes y se asocian a una supervivencia baja (30 % a los cinco años).²⁴¹

El tratamiento con rituximab en monoterapia en los casos con expresión de CD20, ha demostrado eficacia con una toxicidad reducida. En un ensayo de Fase II, en el que se administraron cuatro u ocho dosis de rituximab a dosis estándar, se obtuvieron respuestas completas en el 60 % de los pacientes. Los pacientes que no alcanzaron respuesta fueron tratados con R-CHOP o esquemas similares. La SG en este ensayo fue del 47 % a los dos años.²⁴²

En otro ensayo de Fase II, los pacientes recibieron cuatro dosis de rituximab seguidas de cuatro ciclos de R-CHOP, y se consiguieron respuestas completas del 68 % de los casos, con una mediana de supervivencia de 6,6 años.²⁴³

Aproximadamente el 85 % de los SLPT expresan CD30, por lo que se han publicado datos sobre el tratamiento con brentuximab vedotin, un anticuerpo monoclonal anti-CD30 conjugado con monometilauristatina. En un ensayo de Fase I/II, se utilizó brentuximab en combinación con rituximab en 20 pacientes, consiguiendo respuestas en el 75 % de los casos, con una TRC del 60 %. Sin embargo, se observaron una toxicidad elevada, con neutropenia de grado 3-4 en el 40 % de los pacientes e infecciones en el 25 %.²⁴⁴ Actualmente no se dispone de datos de seguimiento a largo plazo, y por tanto, de momento, no se recomienda esta combinación de tratamiento. Brentuximab vedotin podría considerarse en monoterapia en pacientes que expresen CD30 y que no dispongan de otras alternativas terapéuticas viables.

Se ha publicado otro ensayo en el que se utilizó la infusión de linfocitos T citotóxicos alogénicos específicos frente al VEB en pacientes que habían fracasado con otros tratamientos y se obtuvo una TRC del 45 %.²⁴⁵⁻²⁴⁶ Estos resultados son muy prometedores, aunque esta estrategia no es aplicable en todos los centros, ya que requiere una infraestructura especializada para la preparación y administración de linfocitos T específicos.

Tabelecleucel es un producto celular formado por linfocitos T dirigidos contra linfocitos infectados por el VEB. Estos linfocitos se conservan en bancos de sangre y se clasifican según el tipo de antígeno leucocitario humano, lo que permite seleccionar los más compatibles para cada paciente sin necesidad de prepararlos de forma individualizada. Actualmente, se están reclutando pacientes en el ensayo clínico ALLELE, que evalúa el tratamiento con tabelecleucel en pacientes con SLPT asociado a VEB, tras un trasplante de órgano sólido o TPH, y que han fracasado en el tratamiento con rituximab o con rituximab y quimioterapia (ClinicalTrials.gov; NCT03394365).²⁴⁷ Se han presentado resultados preliminares muy prometedores, por lo que la EMA ha aprobado su uso para el tratamiento de pacientes con SLPT asociada al VEB positivo r/r después de al menos una línea de tratamiento.²⁴⁸⁻²⁴⁹ Actualmente está excluido de la financiación por parte del Sistema Nacional de Salud español.

La terapia con células CAR-T también se ha evaluado en el contexto de los SLPT. A priori, las células CAR-T podrían, por un lado, incrementar el riesgo de rechazo, ya que consisten en la infusión de linfocitos T citotóxicos; o, por otra parte, podrían ser poco eficaces, dado que los pacientes se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor por el trasplante, lo que podría inhibir la actividad citotóxica de las propias células CAR-T. Se han publicado resultados sobre el uso de la terapia CAR-T en series de pacientes con resultados contradictorios, por lo que actualmente se considera una terapia experimental en este contexto.²⁵⁰⁻²⁵¹

En pacientes sometidos a trasplante con alto riesgo de desarrollar SLPT, como pacientes sometidos a un TPH haploidéntico, un trasplante multivisceral o de corazón y pulmón, así como pacientes seronegativos para el VEB antes del TPH, se recomienda un seguimiento semanal de la carga viral del VEB durante los primeros seis meses posteriores al tratamiento, con el objetivo de poder iniciar un tratamiento anticipatorio si fuera necesario.

Actualmente, no existe un umbral estandarizado a partir del cual deba iniciarse el tratamiento. Algunos autores lo recomiendan con más de 1.000 copias, otros con más de 10.000 o incluso más de 40.000 copias. En los casos en que la carga viral vaya en aumento, y según los umbrales que se consideren significativos a escala local, puede llevarse a cabo un tratamiento anticipatorio con reducción de la inmunosupresión y administración semanal con rituximab de una a cuatro dosis, en función de la evolución de la carga viral, lo que puede prevenir el desarrollo del SLPT en un porcentaje muy elevado de casos. ²⁵²⁻²⁵³

Recomendaciones

- Ante la sospecha de un SLPT, la primera medida debe ser la reducción del tratamiento inmunosupresor, procurando no comprometer la viabilidad del injerto (*Nivel de evidencia IVB*).
- En los SLPT localizados pueden ser erradicados mediante resección quirúrgica o radioterapia.
- En casos de SLPT diseminados CD20 positivos que no responden a la reducción de la inmunosupresión, es necesario empezar el tratamiento con rituximab semanal (de 4-8 dosis). Si no se consigue una respuesta completa, es necesario continuar con 3-4 ciclos de R-CHOP (*Nivel de evidencia IIB*).
- En pacientes sometidos a trasplante con alto riesgo de desarrollar un SLPT se debe realizar un seguimiento semanal de la carga del VEB durante, como a mínimo, los primeros seis meses después del trasplante. Si se observa un aumento progresivo de la carga viral que alcance un umbral clínicamente significativo, se recomienda iniciar un tratamiento anticipatorio con reducción de la inmunosupresión y administración de 1 a 4 dosis de rituximab, según la respuesta de la carga viral (*Nivel de evidencia IIC*).

E.5 Tratamiento del LDCBG en pacientes con infección por el VIH y en otras situaciones de inmunodepresión

E.5.1 LDCBG en pacientes con infección por el VIH

El LDCBG es una neoplasia definitoria de sida y la segunda más frecuente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Al igual que en la población inmunocompetente, el LDCBG es el linfoma más frecuente en los pacientes con VIH, aunque desde la introducción generalizada del tratamiento antirretroviral (TAR), se ha observado una disminución de su incidencia.²⁵⁴ Las maniobras diagnósticas y de estadiaje en estos pacientes deben ser las mismas que en los pacientes sin infección por VIH. En el momento del diagnóstico, estos pacientes suelen presentar la enfermedad en estadio avanzado, con presencia de síntomas B (con mayor frecuencia que en la población general) y afectación extraganglionar (especialmente a nivel de la médula ósea).

El pronóstico de los pacientes con LDCBG antes de la introducción del TAR era desfavorable, con una mediana de la supervivencia de 2–13 meses. Los principales factores pronósticos estaban relacionados con características de los pacientes (como la edad y el consumo de drogas por vía parenteral), con la infección por el VIH (como la presencia previa de sida o un recuento bajo de linfocitos CD4), y con características propias del linfoma (como niveles elevados de LDH sérica, estadio clínico y afectación extraganglionar).^{255–257} Desde la introducción del TAR, concretamente de la introducción del TAR de gran actividad (TARGA), la supervivencia de los pacientes con LDCBG es comparable a la de los pacientes sin infección por el VIH. El pronóstico depende principalmente de las características del linfoma, y no tanto de la infección por el VIH en sí.^{258–259}

Antes de la disponibilidad del TAR, el tratamiento con dosis estándar de quimioterapia resultaba excesivamente tóxico. La introducción del TAR ha permitido un mejor control de la infección por el VIH, así como una mejora en la reconstitución inmune. Además, la introducción de factores de crecimiento hematopoyético, como el G-CSF, ha facilitado la administración de pautas mielotóxicas con resultados clínicos equiparables a los de los pacientes sin infección por VIH.^{258,259} Actualmente, no cabe duda de que la adición de rituximab a la quimioterapia tipo CHOP mejora la supervivencia. En un análisis retrospectivo de 1.546 pacientes con linfoma B agresivo asociado a VIH (el 84 % de los cuales presentaban LDCBG), la combinación de rituximab con quimioterapia se asoció a una tasa superior de respuestas, así como a una mejor SLP y SG (HR = 0,1; $p < 0,0001$); Sin embargo, debe extremarse la precaución en los pacientes con un recuento de CD4 < 50 células/ μ l, ya que rituximab puede aumentar el riesgo de infecciones.²⁶⁰

La administración del TAR ha demostrado una mejora tanto de la respuesta al tratamiento como de la supervivencia de los pacientes con VIH. Sin embargo, es fundamental que el manejo de estos pacientes sea multidisciplinar, con la participación de especialistas en la infección por VIH, con el fin de seleccionar pautas de TAR que no supongan un incremento de la toxicidad ni interfieran con el tratamiento oncológico.^{261–262}

Otro aspecto controvertido ha sido la indicación de profilaxis frente a la posible infiltración neuromeningea, ya que antes del uso generalizado del TAR algunos estudios sugerían una mayor incidencia de infiltración en el SNC, en comparación con los pacientes sin infección por el VIH.²⁶³ Esta mayor incidencia podría estar relacionada con la presentación más frecuente en estadios avanzados o con otros factores de riesgo conocidos.²⁶⁴ En este sentido, un estudio español demostró una reducción significativa de la infiltración en el SNC en pacientes que recibían TARGA, en comparación

con aquellos pacientes que no recibían (0/30 vs. 12/8; $p = 0,023$).²⁶⁵ De acuerdo con estos resultados, un consenso publicado por autores españoles recomienda que la profilaxis de la recaída en el SNC se haga siguiendo los mismos criterios que en los pacientes inmunocompetentes.²⁶⁶

En cuanto a las recaídas, varios estudios han señalado que es factible y eficaz aplicar una estrategia similar a la utilizada en pacientes sin infección por el VIH, basada en pautas de quimioterapia intensiva y consolidación con TPH autólogo en pacientes que han respondido al tratamiento, con resultados comparables a los de los pacientes inmunocompetentes.²⁶⁷⁻²⁷⁰ Esta evidencia ha sido respaldada por un ensayo de Fase II y por dos estudios retrospectivos del *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT).²⁷¹⁻²⁷³

Por otra parte, empieza a existir evidencia emergente sobre la eficacia y seguridad de nuevas estrategias terapéuticas, como la inmunoterapia y la terapia celular, también en pacientes con VIH. Aunque en este colectivo los datos son todavía limitados, ya que la infección por el VIH ha sido históricamente un criterio de exclusión en la mayoría de los ensayos clínicos, ya se han publicado casos tratados con CAR-T que han obtenido resultados similares a los de los pacientes sin infección.²⁷⁴

Recomendaciones

- Se recomienda seguir las mismas pautas de inmunoquimioterapia que en los pacientes sin infección por VIH (*Nivel de evidencia IB*).
- Se recomienda la administración de TAR y asegurar un abordaje multidisciplinar del paciente para definir la pauta óptima del TAR (*Nivel de evidencia IIB*).
- Se recomienda la profilaxis de la infiltración del SNC en presencia de los mismos factores de riesgo establecidos para pacientes inmunocompetentes (*véase el Apartado D.1 Profilaxis de la infiltración del SNC*) (*Nivel de evidencia IIC*).
- En pacientes con recaída quimiosensible, se recomienda administrar tratamientos de rescate similares a los utilizados en pacientes inmunocompetentes, seguidos de consolidación con TPH autólogo (*Nivel de evidencia IIA*).

E.6 Localizaciones inmunoprivilegiadas

E.6.1 Tratamiento del LDCBG con presentación testicular

El LDCBG testicular se presenta habitualmente en estadio localizado como una masa testicular unilateral, aunque puede haber afectación bilateral en aproximadamente un 10 % de los casos. Su comportamiento clínico es agresivo, con tendencia a diseminarse a localizaciones extraganglionares.

Es necesario realizar una orquiectomía con finalidad diagnóstica y terapéutica, seguida de R-CHOP durante 6 ciclos, tratamiento intratecal (de 4 a 6 dosis) y dos infusiones de MTX IV al final del tratamiento, como profilaxis de la afectación secundaria del SNC. Posteriormente, debe administrarse radioterapia escrotal y profiláctica en el testículo contralateral (25–30 Gy).²⁷⁵

Con esta estrategia se consigue una SLP a 5 años aproximadamente del 75 %.¹²⁹ (véase el Apartado D.1 Profilaxis de la infiltración del SNC).

E.6.2 Tratamiento del LDCBG con presentación vitreoretiniana

Este tipo de linfoma se incluye en la última clasificación de la OMS dentro del grupo de los linfomas primarios de localizaciones inmunoprivilegiadas, ya que comparte características inmunofenotípicas y moleculares con otras entidades de este grupo, como el linfoma del SNC y el linfoma testicular.²¹⁷ El pronóstico está condicionado por el elevado riesgo de infiltración en el SNC durante la evolución, que afecta entre un 56 % y un 90 % de los pacientes a los 30 meses.²⁷⁶

No existe un consenso establecido sobre el tratamiento, ya que ninguna estrategia terapéutica ha demostrado prevenir de manera efectiva la recaída en el SNC. La aproximación terapéutica recomendada en casos de linfoma primario vitreoretiniano sin afectación del SNC y con presentación unilateral es la terapia local intravítrea con metotrexato y/o rituximab. En casos de afectación ocular bilateral, se sugiere un tratamiento sistémico basado en metotrexato a dosis altas, junto con un tratamiento local intravítreo. En pacientes con afectación inicial del SNC, se recomienda un manejo terapéutico equivalente al utilizado en los linfomas primarios del SNC, y en caso de recaída con afectación del SNC, puede considerarse el tratamiento de rescate con TPH autólogo.²⁷⁶⁻²⁷⁷

Por otra parte, en pacientes con mal estado general, y cuando se detecta la mutación MYD88 L265P en las células tumorales, algunos estudios de Fase II respaldan el uso ibrutinib como terapia sistémica, en combinación con el tratamiento local.²⁷⁸

E.7 Tratamiento del LDCBG con presentación cutánea tipo pierna

El LDCBG con presentación cutánea tipo pierna representa menos del 5 % de todos los linfomas cutáneos primarios y entre un 10 % y un 20 % de los linfomas de células B primarios cutáneos.²⁷⁹ Es una enfermedad agresiva y de rápido crecimiento que afecta habitualmente a pacientes de edad avanzada. El tratamiento más habitual es la quimioterapia tipo R-CHOP durante 6 ciclos, de forma similar al tratamiento estándar del LDCBG avanzado.^{280-281(p300),282-285}

La experiencia acumulada, basada en datos retrospectivos, muestra que la tasa de respuesta con esquemas tipo R-CHOP es del 80 % al 90 %, pero que aproximadamente el 50 % de los pacientes sufren recaídas durante los primeros 24 meses.^{280,281,284-286} La SG a los cinco años se sitúa entre el 50 % y el 55 %.^{280-281,284-286}

E.8 Tratamiento del LDCBG con presentación intravascular

El LDCBG con presentación intravascular es un linfoma B extranodal poco frecuente, caracterizado por un crecimiento selectivo dentro de la luz de los vasos sanguíneos, especialmente capilares y vasos de tamaño intermedio, con preservación habitualmente de las grandes venas y arterias. Aunque el SNC es el órgano afectado con mayor frecuencia, a menudo el diagnóstico puede alcanzarse mediante biopsia de tejidos más accesibles, como la piel o la médula ósea, o bien guiado por PET-TC.

El curso clínico es agresivo y la supervivencia suele ser limitada, en parte debido al retraso en el diagnóstico y el deterioro clínico progresivo del paciente. La variante cutánea parece asociarse a un pronóstico más favorable.

En un estudio publicado en 2020 con 182 casos confirmados por biopsia, se reportaron tasas de SG al año y a los tres años del 42,3 % y 11,5 %, respectivamente. Tanto la SG como la SLP fueron significativamente mejores en los pacientes que recibieron tratamientos con rituximab.²⁸⁷

El esquema más utilizado es el R-CHOP, que en algunos casos se complementa con terapia dirigida al SNC, como el metotrexato.

E.9 Tratamiento del LDCBG con presentación en cavidades

El LDCBG con presentación en cavidades es una neoplasia de células B grandes asociada al virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8), que suele presentarse en forma de derrame en cavidades (pleural, pericárdico o peritoneal). Afecta predominantemente a hombres, y hasta dos tercios de los casos se producen en pacientes con VIH u otros estados de inmunosupresión. El pronóstico es desfavorable y no existe tratamiento estándar de primera línea. Los regímenes terapéuticos recomendados incluyen esquemas como CHOP o DA-EPOCH, en combinación con tratamiento antirretroviral en los casos asociados al sida.²⁸⁸ Sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha han sido limitados, y se están investigando nuevas estrategias terapéuticas, como la terapia CAR-T y tratamientos dirigidos a dianas moleculares específicas.

Es importante diferenciar este tipo de linfoma de una nueva entidad reconocida en la última revisión de la OMS: el linfoma de células B grandes asociado a sobrecarga de líquidos, no relacionado ni con el VHH-8 ni con el virus del sarcoma de Kaposi (VHKS), que también se presenta en cavidades, afecta principalmente a pacientes de edad avanzada y suele tener un pronóstico más favorable.

Anexo I. Esquemas de tratamientos

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
R-CHOP	Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 750 mg/m ² ; Doxorrubicina 50 mg/m ² ; Vincristina 1,4 mg/m ² (máx. 2 mg), día 1; Prednisona 100 mg, días 1-5.	Cada 21 días
Pola-R-CHP	Polatuzumab vedotina 1,8 mg/Kg; Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 750 mg/m ² ; Doxorrubicina 50 mg/m ² , día 1; Prednisona 100 mg, días 1-5.	Cada 21 días x 6 ciclos
	Rituximab 375 mg/m ² , día 1 (monoterapia).	x 2 ciclos
R-mini-CHOP	Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 400 mg/m ² ; Doxorrubicina 25 mg/m ² ; Vincristina 1 mg, día 1; Prednisona 70 mg, días 1-5.	Cada 21 días
R-COP	Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 750 mg/m ² ; Vincristina 1,4 mg/m ² (máx. 2 mg) (día 1); Prednisona 100 mg, días 1- 5.	Cada 21 días
R-CHOP-LIP	Rituximab 375 mg/m ² ; Ciclofosfamida 750 mg/m ² ; Doxorrubicina liposomal 50 mg/m ² ; Vincristina 1,4 mg/m ² (máx. 2 mg), día 1; Prednisona 100 mg, días 1- 5.	Cada 21 días
R-GEMOX	Rituximab 375 mg/m ² ; Gemcitabina 1.000 mg/m ² ; Oxaliplatino 100 mg/m ² , día 1.	Cada 14 días
R-GDP	Rituximab 375 mg/m ² , día 1; Gemcitabina 1.000 mg/m ² , día 1 y 8; Cisplatino 75 mg/m ² , día 1; Dexametasona 40 mg, días 1-4.	Cada 21 días
R-DHAP	Rituximab 375 mg/m ² , día 1; Cisplatino 100 mg/m ² , día 1 en PVC 24 h; Citarabina 2.000 mg/m ² /12 h*, día 2; Dexametasona 40 mg, días 1-4. *Valorar ajustar dosis de citarabina a 1.000 mg/m ² en pacientes de más de 65 años	Cada 21 días
R-ESHAP	Rituximab 375 mg/m ² , día 1; Etopósido 40 mg/m ² , días 1- 4; Cisplatino 25 mg/m ² , días 1-4 en PVC 24 h; Citarabina 2.000 mg/m ² *, día 5; Metilprednisolona 250 a 500 mg, días 1-4. *Valorar ajustar dosis de citarabina a 1.000 mg/m ² en pacientes de más de 65 años.	Cada 21-28 días

Anexo I. Esquemas de tratamientos

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
R-ICE	Rituximab 375 mg/m ² , día 1; Carboplatino 5AUC, día 2; Etopósido 100 mg/m ² , días 1-3; Ifosfamida 5.000 mg/m ² , día 2 en PVC 24 h.	Cada 21 días
BEAM	Carmustina 300 mg/m ² , día - 6; Etopósido 200 mg/m ² , días - 5 a -2; Citarabina 200 mg/m ² /12 h, días -5 a -2; Melfalán 140 mg/m ² , día -1.	
R-BIENDA	Rituximab 375 mg/m ² , día 1; Bendamustina 90 mg/m ² , días 1-2.	Cada 28 días
POLA-R-BIENDA	Rituximab 375 mg/m ² , día 1; Nendamustina 90 mg/m ² , días 1 y 2; Polatuzumab vedotina 1,8 mg/Kg, día 1.	Cada 21 días x 6 ciclos
TAFASITAMAB- LENALIDOMIDA (Tafa-Len)	Ciclo 1: tafasitamab 12 mg/Kg, día 1, 4, 8, 15 y 22. Ciclos 2 y 3: tafasitamab 12 mg/Kg, día 1, 8, 15 y 22. Ciclo 4 y siguientes: tafasitamab 12 mg/Kg, día 1 y 15. Lenalidomía 25 mg/día, días 1-21.	Cada 28 días Máximo 12 ciclos de lenalidomida
GLOFITAMAB	Ciclo 1: obinutuzumab 1.000 mg, día 1; Glofitamab 2,5 mg, día 8; Glofitamab 10 mg, día 15. Ciclo 2 y siguientes: glofitamab 30 mg, día 1.	Cada 21 días x 12 ciclos
EPCORITAMAB	Ciclo 1: 0,16 mg, día 1; 0,8 mg, día 8; 48 mg, días 15 y 22. Ciclos 2 y 3: 48 mg/semanal, días 1,8,15 y 22. Ciclos 4 a 9: 48 mg/quincenal, días 1 y 15. Ciclos 10 y siguientes: 48 mg/mensual, día 1.	Cada 28 días
LONCASTUXIMAB TESIRINA	Ciclos 1 y 2: 0,15 mg/Kg, día 1. Ciclos 3 y siguientes: 0,075 mg/Kg, día 1.	Cada 21 días
MTX a dosis altas	MTX 3.000 mg/m ² (véase el Anexo II).	
MATRIx	Rituximab 375 mg/m ² , día 0; Metotrexato 3,5 g/m ² , día 1; Citarabina 2 g/m ² /12 horas, días 2 y 3; Tiotepa 30 mg/m ² , día 4. TRASPLATE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Movilización con 1º-2º ciclo de MATRIx (2 x 10 ⁶ células CD34, si no se consigue repetir tras 4º) Acondicionamiento días después del 4º MATRIx: Carmustina 400 mg/m ² día -6 Tiotepa 5 mg/Kg/días -5 y -4. ACONDICIONAMIENTO: Carmustina 400 mg/m ² , día -6; Tiotepa 5 mg/Kg, días -5 y -4.	Cada 21 días x 4 ciclos

Anexo I. Esquemas de tratamientos

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
R-BAM	Carmustina 100 mg/m ² , días 1 y 51; Metotrexato 3 g/m ² , días 2, 16, 30, 52, 66 y 80; Citarabina 3 g/m ² , días 3, 17, 31, 53, 67 y 81; Rituximab 375 mg/m ² , días 4, 18, 32, 54, 68 y 82.	
MARIETTA	MATRix: Rituximab 375 mg/m ² , día 0; Metotrexato 3,5 g/m ² , día 1; Citarabina 2 g/m ² /12 horas, días 2 y 3; Tiotepa 30 mg/m ² , día 4; TIT, día 5.	Cada 21 días x 3 ciclos
	R-ICE: Rituximab 375 mg/m ² , día 1; Carboplatino 5AUC, día 2; Etopósido 100 mg/m ² , días 1-3; Ifosfamida: 5.000 mg/m ² , días 2 en PVC 24 h; TIT, día 4.	Cada 21 días x 3 ciclos
*DA-R-EPOCH	Rituximab 375 mg/m ² , día 1; *Doxorrubicina 10 mg/m ² /día, Vincristina 0,4 mg/m ² /día, *Etopósido 50 mg/m ² /día (días 1-4 en PVC de 24 h); *Ciclofosfamida 750 mg/m ² , día 5; Prednisona 60 mg/m ² /12 h, días 1-5. G-CSF: a partir del día 6 hasta recuperar el recuento de neutrófilos. *(véase la tabla de dosis ajustadas más abajo)	Cada 21 días x 6-8 ciclos
Tratamiento intratecal		
TIT	Metotrexato 12 mg + citarabina 30 mg + hidrocortisona 20 mg	
MTX IT	Metotrexato 12 mg	

IT = intratecal; PVC = perfusión venosa continua

*Tabla de dosificación ajustada a DA-R-EPOCH

Esta tabla muestra las dosis ajustadas para el régimen DA-R-EPOCH, aplicable específicamente a tres fármacos: doxorrubicina, etopósido y ciclofosfamida. Las dosis varían según los niveles indicados en la tabla.

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

Anexo II – Criterios para la realización de la profilaxis del SNC con MTX a dosis altas por vía intravenosa o con MTX intratecal

1. Pacientes candidatos a cribado del líquido cefalorraquídeo: punción lumbar con estudio de citología y citometría, y administración de terapia intratecal.

- IPI-SNC 4-6
- Afectación testicular
- Afectación renal/suprarrenal
- Afectación mamaria
- Linaje doble hit
- Presentación leucémica

2. Pacientes candidatos a profilaxis del SNC

- Afectación renal/suprarrenal
- Afectación mamaria
- LDCG de alto grado/doble hit con IPI-SNC 4-6
- Afectación testicular (*consultar punto 2.3 a continuación*).

2.1 Pacientes < 70 años con función renal y hepática correcta, sin derrames:

- Profilaxis con MTX a dosis altas IV (3 g/m^2) cada 2-3 semanas x 2 ciclos una vez finalizada la quimioterapia.

2.2 Pacientes > 70 años o pacientes con comorbilidades:

- TIT x 4-6 ciclos administrados junto con los ciclos de tratamiento sistémico.

2.3 Pacientes con linfoma primario testicular:

- Hay que añadir a la profilaxis sistémica:
 - o TIT x 4-6 ciclos, administrados con los ciclos de tratamiento sistémico.
 - o Orquiectomía del testículo afectado y RT contralateral.

Anexo III. Recomendaciones para la administración de MTX por vía intravenosa a altas dosis

1. **Función renal adecuada: aclaramiento de creatinina > 60 mL/min.**
2. **Función hepática adecuada: AST/ALT o bilirrubina total < 2 veces el límite superior de la normalidad.**
3. **Ausencia de derrame pleural, ascitis o signos de sobrecarga hídrica (edemas en las extremidades inferior, etc.).**

Administración de metotrexato

Dosis de 3 g/m²/IV en perfusión de 4 horas, administrada aproximadamente el día 14 de los ciclos pares con R-CHOP (ciclos 2, 4 y 6), en régimen de ingreso hospitalario.

En caso de inmunoterapia con DA-R-EPOCH, se recomienda:

- 1 dosis después del ciclo 3 (administrada el día 14 del ciclo).
- 2 dosis adicionales después del ciclo 6 (después de la recuperación hematopérfica).

Modificación de dosis según la función renal

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

Posterior a la administración de MTX IV, hay que apoyar con filgrastim a 5 mcg/Kg/24 h.

4. Otras medidas complementarias para la profilaxis con MTX IV:

- a. **Antes del tratamiento:** hemograma, bioquímica y control del pH urinario (el tratamiento con MTX no se ha de iniciar si el pH urinario no se encuentra entre 7 y 8,5 en dos determinaciones consecutivas).

Es necesario realizar una hiperhidratación con 6 L/m²/día, iniciando 12 horas antes del comienzo de la administración de MTX.

Aspectos que hay que tener en cuenta sobre la hidratación:

- Los fluidos endovenosos de hidratación incluyen suero fisiológico y bicarbonato.
- Considerar la ingesta oral de líquidos (1.000-1.500 mL/día).
- En caso de balance positivo, valorar la administración de furosemida 20 mg IV o perfusión de manitol al 10 % (150-500 mL/12 h).

- En caso de eliminación insuficiente y/o niveles plasmáticos elevados en los controles establecidos, valorar incrementar la hidratación a 4.000–4.500 mL/m²/24 h, manteniendo un pH urinario > 7.
 - Evitar zumos ácidos (piña o naranja) y refrescos (especialmente de cola), ya que pueden acidificar la orina. Se puede ofrecer agua carbonatada como alternativa.
- b. **Durante el tratamiento con MTX:**
- Control del pH urinario cada 6 horas.
 - Bioquímica diaria: creatinina y electrolitos.
 - Control estricto de la diuresis y del balance hídrico cada 12 horas.
- c. **Rescate con ácido folínico:**
- Inicio: 24 horas después del inicio de la infusión de MTX (o 20 horas después de terminarla): 15 mg/m²/EV cada 6 horas.
 - Se mantendrán los rescates con ácido folínico hasta obtener dos determinaciones consecutivas de concentración plasmática de MTX < 0,2 µmol/L, salvo en situaciones de alto riesgo o eliminación lenta, en los que se requiere niveles < 0,05 µmol/L.
 - En el caso de obtener un nivel < 0,2 µmol/L en la primera determinación, repetir un control a los 4-6 h para confirmar.
 - Modificar la dosis de folinato cálcico en función de los niveles plasmáticos de MTX.
- d. **Niveles de metotrexato a partir de las 24 horas del inicio de la infusión de MTX** (o 20 horas después de terminarla). Continuar practicando controles diarios de los niveles de MTX hasta que sean < 0,2 µmol/L.

Concentraciones de MTX que alertan de un retraso en su eliminación

Indicación	Pauta de MTX	[MTX] que indica lenta eliminación (horas desde el inicio de la infusión)
LPSNC	3 mg/m ² en 4 horas	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 incremento del rescate

- e. **Medicación complementaria:** profilaxis antiemética según el protocolo del centro.
- f. **Evitar la medicación concomitante que pueda interferir con el MTX** (tanto por desplazamiento proteico o por alteración de su eliminación hepática o renal): cotrimoxazol, AINE, inhibidores de la bomba de protones (pantoprazol, omeprazol, etc.) y derivados de penicilinas.

Anexo IV. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados

A partir de la fecha inicial de aplicación de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del linfoma difuso de células B grandes, se establecen los siguientes indicadores de calidad.

Se recomienda que la evaluación y el seguimiento de estos indicadores los lleven a cabo miembros responsables de la elaboración de esta ICO-ICSPraxis, con la colaboración complementaria que se considere necesaria en cada caso (gestor/a de datos clínicos, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de resultado

Valoración de los resultados clínicos en los pacientes diagnosticados de LDCBG y tratados según las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis, a partir de los siguientes parámetros:

- Número y porcentaje de pacientes tratados de acuerdo con las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis. Esta evaluación debería ser realizada por un comité de evaluación externo, independiente tanto de los profesionales responsables del tratamiento y seguimiento de estos pacientes como de los implicados en la elaboración y aprobación de esta Guía.
- TRC, TRP o TRG.
- Porcentaje de pacientes con enfermedad refractaria.
- SLE, SLP y SG.

Se considera necesario realizar una revisión y actualización periódicas de las recomendaciones incluidas en esta ICO-ICSPraxis, con una periodicidad de tres años o siempre que se disponga de nueva evidencia científica que justifique un cambio en la práctica clínica habitual. Esta tarea debería ser asumida por los propios responsables de la elaboración de la Guía, y llevarse a cabo siguiendo los criterios metodológicos aplicados durante su creación.

Bibliografía

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, Cottareau 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, Kuruville 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_DLBCL_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, Beitinjaneh 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, Hägglund 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