

TRATAMIENTO DEL LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO EN PACIENTES SIN INMUNODEFICIENCIA.

GUIA CLÍNICA ASISTENCIAL
VERSIÓN 2019



COORDINACIÓN:

Dr. Santiago Mercadal

ICO Hospital Duran i Reynals

Dra. Roser Velasco

ICO Hospital de Germans Trias i Pujol

Dr. Armando López-Guillermo

Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Francesc Graus

Hospital Clínic de Barcelona

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC), actualización de la publicada en 2015, ha sido elaborada gracias a la colaboración y trabajo en equipo de un grupo de hematólogos españoles con experiencia en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con linfoma cerebral primario (LCP). Se ha realizado una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura científica acerca de estos aspectos con el propósito de formular unas recomendaciones que faciliten el manejo práctico y uniforme de los pacientes con LCP.

1. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

El linfoma cerebral primario (LCP) representa alrededor del 1% de todos los linfomas y una proporción similar de los tumores cerebrales¹. Por razones no bien conocidas la incidencia de LCP ha aumentado en la última década en personas sin inmunodeficiencia. A pesar de ser poco frecuente, el tratamiento adecuado del LCP es muy importante porque, a diferencia de otros tumores cerebrales malignos, el LCP se puede curar con los tratamientos actualmente disponibles^{2,3}. Durante muchos años el tratamiento convencional del LCP era la radioterapia holocraneal. Con esta terapia se conseguía una supervivencia mediana de 10-12 meses con una supervivencia a los dos años inferior al 30%². Posteriormente se publicaron series de pacientes con LCP tratados con diferentes combinaciones de quimioterapia antes de administrar radioterapia^{14,15} y, más recientemente, sin administrar posteriormente radioterapia³⁻⁷.

Con tales regímenes terapéuticos se conseguía una supervivencia mediana de 30 meses y una supervivencia a los 5 años superior al 30%, resultado netamente superior a los previos. Todos estos tratamientos tienen en común el uso de fármacos que, por la forma de administración o la dosis administrada, alcanzan una concentración suficiente en el parénquima cerebral. En general, todos ellos incluyen metotrexato a dosis intermedias o altas (1,5 a 8 g/m²) y otros fármacos que atraviesan la barrera hemato-encefálica como la citarabina. Hace unos años se confirmó la evidencia del anticuerpo quimérico anti-CD20 rituximab aumentando la SLE y la SG en este tipo de pacientes y siendo incorporado al protocolo anterior del grupo^{12,19,21}.

En relación al trasplante, varios estudios han señalado el papel de la intensificación mediante dosis altas de quimioterapia (basadas en una combinación de BCNU y thiotepa) seguidas de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes de hasta 70 años con LCP y con respuesta a la quimioterapia inicial^{10,11}. La toxicidad ligada al procedimiento es muy aceptable y los resultados de eficacia antitumoral muy buenos, con excelentes cifras de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG)^{11,20,22}. Por lo que hace a la radioterapia, no hay duda sobre su gran eficacia anti-tumoral. Sin embargo, las complicaciones tardías, en particular el riesgo de deterioro cognitivo de los pacientes, son muy importantes. Ello es especialmente cierto para los pacientes mayores de 60 años, la inmensa mayoría de los cuales presentan grave deterioro cognitivo un tiempo después de la radioterapia holocraneal^{8,9,18}. Así pues, la tendencia actual es evitar la radioterapia en estos enfermos.

En 2016, Ferreri et al. publicaron los resultados de la primera aleatorización del estudio IELS326666¹⁶. Este estudio fue un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado de fase 2 con una doble asignación al azar. En la primera asignación, los pacientes con LCP inscritos se estratificaron de acuerdo con el criterio del IELSG y se aleatorizaron para recibir metotrexato y citarabina (brazo A) o metotrexato, citarabina y rituximab (brazo B) o metotrexato, citarabina, rituximab y tiotepa (brazo C, también llamado MATRIx) como quimioterapia primaria y con una administración cada tres semanas y un número máximo de cursos de inducción de 4. Se

reclutaron 227 y se asignaron aleatoriamente 75 pacientes a brazo A, 74 a brazo B y 78 a brazo C. Al final de la quimioterapia de inducción, 17 (23%) de 75 pacientes en el brazo A, 21 (30%) de 69 en el brazo B y 37 (49%) de 75 en el brazo C lograron una respuesta completa, con una tasa de respuesta significativamente mayor en el brazo C. De acuerdo con el brazo de tratamiento, la supervivencia libre de progresión a 2 años fue del 36% para el brazo A, del 46% para en el B y del 61% en el C. Con una mediana de seguimiento de 30 meses: 27 (36%) de 75 en metotrexato-citarabina sola, 36 (52%) de 69 con rituximab y 50 (67%) de 75 con rituximab y tiotepa permanecían vivos.

Los análisis multivariados confirmaron que el grupo MATRix se asoció de forma independiente con una mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global. En el análisis de la segunda aleatorización de este estudio¹⁷ (Radioterapia vs. Trasplante autólogo) se objetivó una supervivencia global a los 2 años de 82% (95% CI 72–92) en 55 pacientes tratados con radioterapia holocraneal y 77% (67–87) en 58 pacientes tratados con trasplante autólogo (p=0,91). Analizando únicamente los pacientes del brazo MATRix y consolidados con trasplante autólogo (N=24) mostraron una supervivencia global a los 4 años de 83%.

En este contexto, para la guía de LCP del grupo GELTAMO se ha creído conveniente incluir el régimen MATRix como inducción basado en cuatro fármacos fundamentales, metotrexato a dosis altas, citarabina, rituximab y tiotepa. Aquellos enfermos que respondan a la inmunoterapia, serán asimismo tributarios de intensificación mediante un TAPH.

Aquellos enfermos jóvenes (menores de 60 años) que no respondan a la quimioterapia, recibirán radioterapia holocraneal y posteriormente serán asimismo tributarios de intensificación mediante un TAPH.

En definitiva, la presente guía clínica pretende ofrecer un protocolo terapéutico para pacientes con este linfoma poco frecuente que pueda ser seguido por cualquier hospital español.

La última modificación de la presente guía (mayo 2019) tiene un objetivo principal con el que se pretende optimizar los resultados de la quimioterapia y ulterior intensificación, incorporar tiotepa en la inducción de este tipo de linfomas, con intención de aumentar la tasa global de respuestas a fin de llevar a un mayor número de pacientes candidatos al TAPH. Ante estos datos, la propuesta de modificación que proponemos es:

Recomendar la aplicación del protocolo MATRix como inducción en pacientes afectos de un LCP NO inmunodeprimidos

2. SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes con LCP diagnosticados serían candidatos a seguir la presente guía clínica si cumplen los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

1. Confirmación histológica o citológica (LCR) de linfoma cerebral
2. Edad superior a 18 años e inferior a 71 años
3. Estado funcional (ECOG) inferior o igual a 3 en el momento de iniciar el
4. tratamiento
5. Ausencia de linfoma sistémico (con excepción del intraocular)

Criterios de exclusión

1. Presencia de neoplasias activas, excepto carcinoma "in situ" o cáncer cutáneo (excluyendo melanoma), con intervalo libre de enfermedad inferior a 5 años
2. Problemas médicos asociados que puedan incrementar de forma significativa la morbilidad o mortalidad del tratamiento propuesto
3. Serología positiva para HIV
4. Embarazo o lactancia
5. Trastornos psiquiátricos o problemática social que impidan cumplir el tratamiento propuesto
6. Antecedentes de tratamiento previo con quimio o radioterapia

3. EVALUACIÓN INICIAL DEL LINFOMA

Los pacientes deben tener evidencia histológica (biopsia cerebral o vitrectomía) o citológica (LCR) que permita el diagnóstico de LCP. En caso de diagnóstico basado en LCR se debe incluir el estudio por citometría de flujo. Las exploraciones a realizar antes del tratamiento son las siguientes:

- Historia clínica y exploración física completa
- Evaluación estado funcional según escala de la ECOG
- Evaluación neurológica basal
- Hemograma completo, función hepática y renal, LDH y beta2-microglobulina
- Serología HIV
- Resonancia magnética cerebral basal
- Estudios de extensión sistémica del linfoma:
 - PET/TAC craneal y de cuerpo entero
 - Examen lámpara de hendidura
 - Punción lumbar, si no está contraindicada, para análisis citológico y por citometría de flujo.

4. DESCRIPCION GENERAL DEL TRATAMIENTO

La pauta de quimioterapia contempla fármacos a dosis estándar para el tratamiento de linfomas. Los fármacos se administraran según las pautas habituales del Servicio de Hematología. Igualmente las dosis y esquema de radioterapia son estándar y se administrarán según las pautas habituales del Servicio de Radioterapia en pacientes menores de 60 años.

5. PLAN DE TRATAMIENTO

QUIMIOTERAPIA

ESQUEMA (MATRIx)

RITUXIMAB 375 mg/m² e.v. días -5 y 0.

METOTREXATO (MTX) 3,5 g/ m²* e.v. día 1.

CITARABINA 2,0 g/ m² e.v. cada 12 horas días 2 y 3.**

TIOTEPA 30 mg/ m² día 4.

* (MTX 0,5 g/m² en 15 minutos, MTX 3 g/m² en 3 horas. Rescate con ácido folínico según pauta de cada centro)

** (A infundir en 1 h. Se aconseja administrar 1 hora antes dexametasona 8 mg y ondansetrón)

La cifra de creatinina sérica debe ser normal antes del tratamiento. En los casos con clara alteración de la función renal se planteará la reducción de dosis según criterio clínico (en general, dosis mitad y posteriormente según tolerancia)

Los ciclos se repiten cada 21 días, hasta un máximo de 4 ciclos

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS*

- Movilización al inicio del 3^{er} ciclo de MATRIx (mínimo: 2x10⁶ células CD34)
- Sólo si valoración semana 6 incluye RC o RP. Si no se consigue movilización se repetirá al finalizar el 4^o ciclo de MATRIx, semana 10 a 12.
- Acondicionamiento: A realizar 30 días después 4^o ciclo de MATRIx
- Carmustina (BCNU) 400 mg/m² – día -6
- Tiotepa 5 mg/Kg/día – días -5 y -4

*Sólo si valoración semana 12 incluye RC, RP o EE.

RADIOTERAPIA

En principio, se contempla el tratamiento con radioterapia holocraneal en aquellos pacientes menores de 60 años que no hayan respondido o hayan progresado tras 2 o 4 ciclos de

MATRIX. En esos casos, la radioterapia se iniciará a las 3 semanas de la última dosis de quimioterapia, siguiendo el siguiente esquema:

- Radioterapia holocraneal hasta espacio C2-C3, incluyendo órbitas con
- protección cámara anterior ocular. Dosis total de 36 Gy en fracciones de 2 Gy
- Dosis adicional en área tumoral (si lesión única) de 10 Gy (2.0 Gy/fracción)

6. DESARROLLO DEL TRATAMIENTO Y EVALUACION DE LA RESPUESTA

EVALUACION PRETRATAMIENTO

Consultar punto nº 3 de esta guía.

EVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

Se realizará una exploración neurológica y una resonancia magnética craneal:

- 1º a las 2 semanas tras el 2º ciclo de MATRIX.
- 2º a las 2 semanas tras el 4º ciclo de MATRIX.

EVALUACION POST-TRATAMIENTO

Se realizará una exploración neurológica y una resonancia magnética craneal al mes de finalizar el TAPH o la radioterapia y posteriormente cada cuatro meses durante el primer año y cada seis meses en los años sucesivos hasta el quinto año.

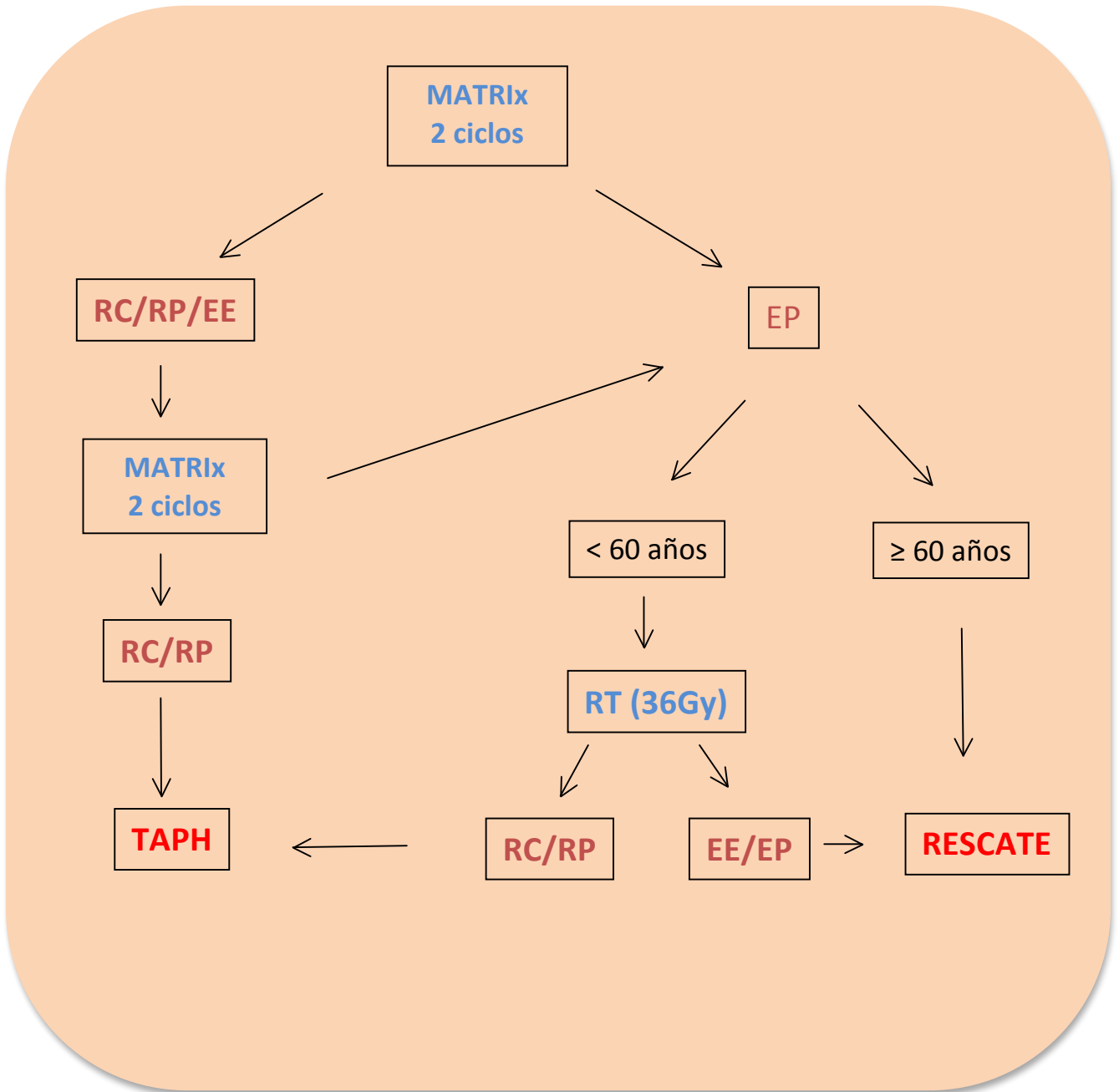
EVALUACION DE LA RESPUESTA

Se hará según criterios de Macdonald¹³ con la modificación del concepto de respuesta parcial menor (<RP):

- ✓ **RESPUESTA COMPLETA:** Desaparición de todo realce tumoral tras la realización de TC o RM con un intervalo de por lo menos un mes desde la exploración anterior, sin requerimiento de dexametasona y con estabilidad o mejoría neurológica.
- ✓ **RESPUESTA PARCIAL:** Reducción del 50% del tamaño de realce tumoral en la TC o RM (medición de dos diámetros máximos) que se mantenga al menos un mes, con dosis de dexametasona estable o reducida y situación neurológica estable o mejorada.
- ✓ **ENFERMEDAD PROGRESIVA:** Aumento de tamaño de realce tumoral $\geq 25\%$ o algún nuevo tumor en CT o MR o empeoramiento neurológico* y dosis de dexametasona estable o aumentada.
- ✓ **ENFERMEDAD ESTABLE:** Cualquier otra situación.

* Un deterioro neurológico claro puede considerarse progresión/recidiva del tumor siempre que se excluyan causas del deterioro de origen no tumoral (reducción prematura esteroides, miopatía corticoidea, epilepsia no controlada, toxicidad por antiepilépticos, causas sistémicas como embolia pulmonar, hiperglicemia, infección...)

ALGORITMO DE TRATAMIENTO



7. BIBLIOGRAFIA

1. Deckert M, Engert A, Brück W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia*. 2011;25:1797-807
2. Nelson DF, Martz KL, Bonner HL, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 83-15). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 9-17, 1992
3. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4570-4574
4. Bessell EM, Graus F, López-Guillermo A, et al. CHOD/BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS lymphoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 50: 457-464, 2001
5. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1036-1047
6. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009; 374:1512-1520
7. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive Chemotherapy and Immunotherapy in Patients With Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013 Apr 8. [Epub ahead of print]
8. Duffey P, Chiari G, Cartledge NEF, et al. Progressive deterioration of intellect and motor function occurring several decades after cranial irradiation. *Arch Neurol* 53:814-818, 1996
9. Bessell EM, Graus F, López-Guillermo A, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long-term survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:501-508, 2004
10. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 3865-3870, 2006
11. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, Schafer AO, Ostertag C, Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008;93:147-8
12. Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology* 83: 235-239, 2014
13. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SCJ. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8: 1277-1280, 1990
14. Reference
15. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Foppoli M, et al. MATILDE regimen followed by radiotherapy is an active strategy against primary CNS lymphomas. *Neurology* 2006;66:1435-8.

16. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003;21:4483-8.
17. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e217–27
18. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4: 510–23
19. Adhikari N, Biswas A, Gogia A, Sahoo RK, Garg A, Nehra A, Sharma MC, Bhasker S, Singh M, Sreenivas V, Chawla R, Joshi G, Kumar L, Chander S.
20. A prospective phase II trial of response adapted whole brain radiotherapy after high dose methotrexate based chemotherapy in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma-analysis of acute toxicity profile and early clinical outcome. *J Neurooncol*. 2018 Aug;139(1):153-166.
21. Swinnen LJ, O'Neill A, Imus PH, Gujar S, Schiff D, Kleinberg LR, Advani RH, Dunbar EM, Moore D, Grossman SA. Phase II study of rituximab given in conjunction with standard chemotherapy in primary central nervous system lymphoma (PCNSL): a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1F05). *Oncotarget*. 2017 Nov 6;9(1):766-773.
22. Kassam S, Chernucha E, O'Neill A, Hemmaway C, Cummins T, Montoto S, Lennard A, Adams G, Linton K, McKay P, Davies D, Rowntree C, Easdale S, Eyre TA, Marcus R, Cwynarski K, Fox CP. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma: a multi-centre retrospective analysis from the United Kingdom. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Sep;52(9):1268-1272
23. Sun X, Liu J, Wang Y, Bai X, Chen Y, Qian J, Zhu H, Liu F, Qiu X, Sun S, Ji N, Liu Y. Methotrexate-cytarabine-dexamethasone combination chemotherapy with or without rituximab in patients with primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget*. 2017 Jul 25;8(30):49156-49164
24. Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, Egerer G, Lamprecht M, Keller U, Wolf HH, Hirt C, Stilgenbauer S, Binder M, Hau P, Edinger M, Frickhofen N, Bentz M, Möhle R, Röth A, Pfreundschuh M, von Baumgarten L, Deckert M, Hader C, Fricker H, Valk E, Schorb E, Fritsch K, Finke J. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial.
25. *Lancet Haematol*. 2016 Aug;3(8):e388-97