Guía de GELTAMO para

TRATAMIENTO DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG)

Guía de GELTAMO para

TRATAMIENTO DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG)

Esta guía de práctica clínica ha sido realizada por GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea) y cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia:

Secretaría Científica de GELTAMO
c/ Fortuny Nº 51 Local 5
28010 Madrid
sc@geltamo.com
Tel. (34) 91 319 57 80 - FAX (34) 91 391 33 83

© de la información: los autores
© de la edición: Treelogy Medical Marketing S.L.

Diseño, Composición y Maquetación:
Treelogy Medical Marketing S.L. (2016)

Impreso en España / Printed in Spain

ISBN: 978-84-617-6568-3
Depósito Legal: M-39964-2016

Coordinación

Andrés López-Hernández
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Eva González-Barca
Instituto Catalán de Oncología (ICO), L'Hospitalet de Llobregat

Autores

Mónica Coronado
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Eva González-Barca
Instituto Catalán de Oncología (ICO), L'Hospitalet de Llobregat

Andrés López-Hernández
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Alejandro Martín
Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca

Carlos Montalbán
MD Anderson Cancer Center, Madrid

Santiago Montes-Moreno
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Carlos Panizo
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Guillermo Rodríguez
Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla

Juan Manuel Sancho
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona

Abreviaturas

ABC: *Activated B cell like* (células B activadas)

BAG: biopsia con aguja gruesa

BCNU: carmustina

BEAM: BCNU, etopósido, citarabina, melfalán

CFM: citometría de flujo multiparamétrica

DH/TH: doble *hit* / triple *hit*

DP: doble expresión proteica

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

FDG: fluorodesoxiglucosa

GCB: *Germinal Center B cell like* (células B centrogerminales)

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

IELSG: *International Extranodal Lymphoma Study Group*

IHQ: inmunohistoquímica

iPET: PET intermedia

IPI: índice pronóstico internacional

IT: intratecal

iv: intravenoso

LBAG: linfoma B de alto grado

LBDCG: linfoma B difuso de célula grande

LBPM: LBDCG primario de mediastino

LCR: líquido cefalorraquídeo

LDH: lactatodeshidrogenasa

LNH: linfoma no Hodgkin

MACOP-B: metotrexato, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisona, ácido folínico

MTX: metotrexato

NOS: *not otherwise specified* (sin otra especificación)

PAAF: punción-aspiración con aguja fina

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PET: tomografía por emisión de positrones

PS: *performance status* (estado general del paciente)

QT: quimioterapia

R- EPOCH: rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina

RC: remisión completa

R-CHOEP: R-CHOP con etopósido

R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona

R-CODOX-M/IVAC: rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, metrotrexato/ ifosfamida, etopósido, altas dosis de citarabina

RCu: remisión completa no confirmada

R-DHAP: rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino

RG: respuesta global

R-GDP: rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatino

R-hyperCVAD/MA: ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y dexametasona alternando con altas dosis de metotrexato y citarabina

R-ICE: rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido

RP: respuesta parcial

RT: radioterapia

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de evento

SLP: supervivencia libre de progresión

SLPT: síndromes linfoproliferativos postrasplante

SLT: síndrome de lisis tumoral

SNC: sistema nervioso central

SWOG: *South West Oncology Group*

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

TAR: tratamiento antirretroviral

TARGA: TAR de gran actividad

TC: tomografía computarizada

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

UNC: *unclassified* (sin clasificar)

VACOP-B: etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisona, ácido folínico

VEB: virus de Epstein-Barr

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla de contenido

1 INTRODUCCIÓN 6

2 DIAGNÓSTICO 8

2.1. TIPO DE MUESTRA PARA EL DIAGNÓSTICO 8

2.2. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO, INMUNOHISTOQUÍMICO, CITOGENÉTICO Y MOLECULAR RECOMENDABLE PARA EL DIAGNÓSTICO DEL LBDCG NOS 8

3 DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS 13

3.1. PRUEBAS DE IMAGEN 13

3.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS 13

4 PRONÓSTICO 15

4.1. PRONÓSTICO CLÍNICO 15

4.2. PRONÓSTICO SEGÚN ALGUNOS SUBGRUPOS HISTOLÓGICOS 17

4.3. PRONÓSTICO SEGÚN EL PERFIL Y FIRMA GENÉTICA Y EL ORIGEN CELULAR 17

5 TRATAMIENTO 19

5.1. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA 19

· LOCALIZADO 19

· NO LOCALIZADO (DISEMINADO O ESTADIOS AVANZADOS) 21

5.2. TRATAMIENTO DE RESCATE 25

· PACIENTES CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS SEGUIDO DE TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) 25

· PACIENTES FRÁGILES O NO CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS SEGUIDO DE TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) 29

Tabla de contenido

6 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO 36

6.1. RESPUESTA 36

6.2. SEGUIMIENTO 36

7 ALGUNOS SUBTIPOS ESPECÍFICOS 39

7.1. LINFOMA PLASMABLÁSTICO 39

7.2. LINFOMA B DE CÉLULAS GRANDES PRIMARIO DE MEDIASTINO 40

7.3. LINFOMA B DE ALTO GRADO CON REORDENAMIENTO DE *MYC* Y *BCL2* Y/O *BCL6* (*DOBLE HIT/TRIPLE HIT*) 43

7.4. LBDCG EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) 46

7.5. SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TRASPLANTE 48

7.6. NUEVOS FÁRMACOS 51

APÉNDICE 1 56

- Nivel de evidencia y grado de recomendación 56

APÉNDICE 2 57

- Profilaxis y tratamiento del síndrome de lisis tumoral (SLT) 57

APÉNDICE 3 62

- Profilaxis de la afectación del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con LBDCG 62

APÉNDICE 4 66

- Algoritmos de diagnóstico y de tratamiento 66

REFERENCIAS 70

1. INTRODUCCIÓN

El Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG) es la forma más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) en adultos y representa alrededor del 30%[1] de los LNH y hasta el 80% de los linfomas agresivos en este grupo de edad[2]. El LBDCG es un tipo de LNH cuyo diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos, morfológicos, fenotípicos y moleculares. Se define en la vigente clasificación de la OMS[2] como una neoplasia linfoide de fenotipo B compuesta por células de tamaño grande (es decir, el núcleo de una única célula neoplásica es al menos dos veces el de un linfocito normal o mayor que el núcleo de un macrófago), que infiltra de forma difusa el tejido. Este tipo de linfoma puede presentarse tanto en los ganglios como en localizaciones extraganglionares. Existe una marcada heterogeneidad clínica y biológica en este grupo de neoplasias linfoides, de modo que se distinguen hasta 16 entidades clínico-patológicas para este subgrupo de LNH y una más provisional, que se muestran en la **Tabla 1**. Para una descripción detallada de las diferentes entidades clinicopatológicas véase *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*.; 2008 y sus actualizaciones[3-5].

Con los tratamientos actuales se obtienen altas tasas de respuesta, pero, con frecuencia, se producen recaídas o resistencias a la inmunoquimioterapia que dejan al paciente en una situación de difícil solución que, a pesar de la incorporación de nuevos fármacos, todavía no se ha traducido en una mejora sustancial de la evolución de estos pacientes.

Un grupo de hematólogos españoles con experiencia en el estudio, el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de pacientes con LBDCG llevó a cabo una revisión sistemática de los datos publicados sobre estos aspectos con el propósito de analizar los criterios diagnósticos, los factores de riesgo y las estrategias terapéuticas en primera línea y en la recaída o resistencia del LBDCG. Para ello, se hizo una búsqueda sistemática de artículos en inglés en PubMed, EMBASE y MEDLINE incluyendo los datos publicados hasta junio de 2016. Los términos de búsqueda empleados fueron combinaciones de los siguientes: "lymphoma", "diffuse large B-cell lymphoma", "DLBCL", "treatment", "therapy", "high grade lymphoma", "fist line", "relapse/refractory", "risk factors", "primary mediastinal B-cell lymphoma" y "plasmablastic lymphoma", "HIV", "post-transplant lymphoma", "PTLD". Se analizaron asimismo los listados de referencias de los artículos de revisión, así como de todos los estudios incluidos en las guías. Se incluyeron todos los estudios de investigación (ensayos aleatorizados, prospectivos y retrospectivos), así como artículos de revisión, estudios de casos y publicaciones electrónicas antes de impresión. Las discusiones iniciales del panel de expertos comenzaron en septiembre de 2015 y el consenso final se

cerró en noviembre de 2016. El manuscrito final ha sido revisado por todos los autores y por el Comité Científico de GELTAMO.

El objetivo de esta guía es formular recomendaciones para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del LBDCG, tanto en primera línea como en la recaída o en pacientes con resistencia primaria.

Para la valoración de los niveles de evidencia y grados de recomendación se han seguido los criterios establecidos por *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence* (http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/) y su publicación de 2008[6] (**Apéndice 1**).

Pero para poder ofrecer un tratamiento adecuado en el LBDCG es necesario previamente un correcto diagnóstico, un encuadre pronóstico y saber cómo interpretar las pruebas diagnósticas, así como conocer la evolución de la enfermedad de acuerdo con su historia natural.

2. DIAGNÓSTICO

2.1. TIPO DE MUESTRA PARA EL DIAGNÓSTICO

El método de elección es la biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto. La biopsia con aguja gruesa (BAG) es la aproximación que se debe utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. No debe utilizarse la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) como único medio para el diagnóstico inicial de un paciente con adenopatías de posible origen neoplásico linfoide. No obstante, en algunos casos, puede ser suficiente para establecer un diagnóstico de recidiva[7].

2.2. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO, INMUNOHISTOQUÍMICO, CITOGENÉTICO Y MOLECULAR RECOMENDABLE PARA EL DIAGNÓSTICO DEL LBDCG NOS

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA

Para el LBDCG NOS se reconocen tres subtipos morfológicos principales según la morfología del núcleo celular: (centroblástico, inmunoblástico, anaplásico) que actualmente no se diagnostican de forma reproducible entre patólogos y su significación clínica es imprecisa, las estrategias terapéuticas son equivalentes y las diferencias en cuanto al pronóstico clínico, controvertidas[8-9].

Otras entidades clinicopatológicas tienen, sin embargo, patrones morfológicos característicos que ayudan a su identificación, en combinación con los estudios de inmunofenotipo y correlación clínica. Así, los patrones morfológicos del linfoma de Burkitt, el linfoma plasmablástico, el linfoma B mediastínico primario o el linfoma B rico en células T e histiocitos son elementos claves para su correcto diagnóstico.

ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

Los diferentes tipos de LBDCG se caracterizan por la expresión de marcadores de superficie de célula B como CD20, detectables mediante inmunohistoquímica (IHQ) y citometría de flujo (CFM) (en caso de terapia previa con anticuerpos anti-CD20 es útil el uso de otros marcadores de línea B como PAX5, OCT2, CD79)[7]. Algunas entidades muestran pérdida de expresión de marcadores de diferenciación B y expresión de marcadores asociados con diferenciación plasmocelular, como es el caso del linfoma plasmablástico, linfoma B de célula grande en el contexto de enfermedad de Castleman multicéntrico HHV-8 positivo, linfoma primario de cavidades y linfoma de célula grande

ALK positivo. En estos casos se recomienda realizar estudio IHQ con CD138, CD38, Ki67, C-MYC, HHV-8, ALK, EBV-EBER para su correcta tipificación[7].

CLASIFICACIÓN DEL LBDCG NOS ("not otherwise specified") EN VARIANTES MOLECULARES

Se reconocen al menos dos variantes moleculares del LBDCG NOS, en función del perfil de expresión génica: el tipo GCB (de *Germinal Center B cell like*), el tipo ABC (de *Activated B cell like*) y los casos inclasificables (~10%)[10-11]. Estos subtipos moleculares presentan diferente pronóstico clínico y respuesta diferencial a terapias dirigidas.

Clasificación del LBDCG NOS en variantes moleculares mediante IHQ.

Se han desarrollado múltiples algoritmos basados en la detección de la expresión IHQ de 3 a 5 antígenos, factibles en el ámbito clínico y de bajo coste. La cuantificación de las células positivas basada en una estimación visual por el anatomopatólogo permite la clasificación en dos subgrupos, GCB o no-GCB/ABC. Hay una correlación variable de los diferentes algoritmos con el *gold-standard* (perfil de expresión génica), cercana al 85% para el algoritmo de Hans[12], 90% para el algoritmo de Choi[13-14] y 93% para el algoritmo de Visco-Young[15]. La concordancia entre los algoritmos de Hans, Choi y Visco-Young es alta pero variable con el resto de algoritmos disponibles[16]. Su valor pronóstico es consistente en series clínicas retrospectivas de gran escala[15], aunque menos consistente que la clasificación basada en el perfil de expresión génica[16-17]. El algoritmo de Hans ha demostrado su valor pronóstico en relación con supervivencia libre de progresión (SLP) en un meta-análisis reciente[18].

Se recomienda realizar e informar en todos los casos de LBDCG NOS el fenotipo GCB/no-GCB según el algoritmo de Hans, aunque no existe, hasta el momento, evidencia clínica suficiente para tomar una decisión terapéutica diferente a la inmunoquimioterapia convencional en función de este resultado, fuera del entorno de un ensayo clínico.

Clasificación del LBDCG NOS en variantes moleculares basada en PCR cuantitativa digital.

Recientemente se ha desarrollado un método de clasificación de los casos de LBDCG NOS en tres subgrupos: GCB, ABC y UNC (de *unclassified*) basado en PCR cuantitativa digital usando la tecnología Nanostring a partir de ARN extraido de tejido parafinado. Es un método con elevado requerimiento técnico y costoso, actualmente no disponible en la mayoría de los centros de diagnóstico hematopatológico. Su correlación con el sistema basado en perfil de expresión génica es alta (-95%), y su valor pronóstico es consistente en los dos estudios publicados hasta el momento[19-20]. Pero su uso, actualmente, se limita al entorno de investigación y de los ensayos clínicos.

DETERMINACIÓN MEDIANTE IHQ DE LA EXPRESIÓN DE MYC Y BCL2

Un subgrupo de casos de LBDCG NOS (21-34%) muestra co-expresión de las proteínas MYC y BCL2[21-23]. Estos casos muestran peor supervivencia global (SG) en las series retrospectivas publicadas. Esta doble expresión se puede encontrar tanto en los casos de subtipo GCB como en los de subtipo ABC/no-GCB y su valor pronóstico es independiente del fenotipo ABC/no-GCB y del IPI. Se recomienda, hoy en día, informar de la expresión de MYC *y* BCL2 en el dictamen anatomopatológico del LBDCG[7], aunque no tenemos evidencia suficiente como para adoptar una decisión terapéutica diferente.

DETERMINACIÓN MEDIANTE FISH DE LA PRESENCIA DE REORDENAMIENTOS DE MYC, BCL2 Y BCL6 (LINFOMAS B DE ALTO GRADO CON REORDENAMIENTOS DE MYC Y BCL2 Y/O BCL6 -DH/TH-)

Existe un subgrupo de casos de LBDCG que muestran reordenamientos (translocaciones) concurrentes de *MYC* y *BCL2, MYC* y *BCL6 o MYC, BCL2* y *BCL6* (doble *hit*/triple *hit [DH/TH]*) y suponen del 3 al 14% de los casos de LBDCG NOS[20-23] y más del 30% casos con el diagnóstico morfológico de linfoma B de alto grado (LBAG) con rasgos intermedios entre linfoma de Burkitt y linfoma difuso de célula grande muestran esta misma combinación de eventos moleculares adversos[24]. Este tipo de linfomas (LBAG) con DH/TH suelen presentarse en estadios avanzados, IPI y LDH altos, frecuente afectación de médula ósea y SNC y un pronóstico adverso[25-26]. La mayoría de casos son diagnósticos de *novo*, pero pueden aparecer de forma secundaria a un linfoma B de célula pequeña, particularmente linfoma B folicular[27]. La demostración de los reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6* puede determinarse mediante técnicas citogenéticas convencionales (cariotipo) y/o FISH, y es un requisito para el diagnóstico de este subgrupo de linfomas agresivos. La actualización de la clasificación de la OMS incluye esta categoría reconocida como linfoma B de alto grado que reúne estos linfomas B con características morfológicas (morfología intermedia entre linfoma B de célula grande y linfoma de Burkitt, morfología blastoide) y/o citogenéticas adversas (DH/TH)[5].

DETERMINACIÓN MEDIANTE IHQ DE LA EXPRESIÓN DE CD30

La expresión IHQ de CD30 se encuentra en un 14-25% de los casos de LBDCG-NOS[28-30]. Su expresión es más frecuente en algunas entidades como el linfoma B primario de mediastino, linfoma B inclasificable con rasgos intermedios entre linfoma de Hodgkin y linfoma B primario de mediastino (~80%) y el linfoma B de célula grande asociado con VEB NOS (~90%) [3,28,31-32]. Se recomienda establecer la presencia o ausencia de expresión de CD30 en las muestras de LBDCG al diagnóstico[7].

Tabla 1: Clasificación clinicopatológica del linfoma B difuso de célula grande.

Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), NOS.
Linfoma B rico en células T e histiocitos.
Linfoma B difuso de célula grande primario del SNC.
Linfoma B difuso de célula grande primario cutáneo de tipo pierna.
Linfoma B difuso de célula grande asociado con VEB, NOS.
Linfoma B difuso de célula grande asociado con inflamación crónica.
Granulomatosis linfomatoide.
Linfoma B de célula grande primario mediastínico (tímico).
Linfoma B de célula grande intravascular.
Linfoma B de célula grande ALK positivo.
Linfoma plasmablástico.
Linfoma B de célula grande HHV8 positivo, NOS.
Linfoma primario de cavidades.
Linfoma B de alto grado con reordenamientos de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* (DH/TH)
Linfoma B de alto grado NOS.
Linfoma B inclasificable con rasgos intermedios entre Linfoma de Hodgkin y Linfoma B difuso de célula grande.
Linfoma B de célula grande con reordenamientos de IRF4 (entidad provisional).

RECOMENDACIONES

1. *La biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto es el método de elección para el diagnóstico de LBDCG. Se debe utilizar una biopsia con aguja gruesa en caso de que no se pueda realizar una biopsia incisional/escisional por la situación clínica del paciente. No se debe utilizar PAAF como único medio para el diagnóstico inicial de un paciente con sospecha de neoplasia linfoproliferativa (**Grado 1A**).*

2. *El estudio histopatológico, inmunohistoquímico y citogenético/molecular constituyen la base para el diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande. Su combinación con los datos clínicos permite la clasificación según el sistema de la OMS que es el estándar recomendable (**Grado 1A**).*

3. *Se recomienda realizar e informar en todos los casos de LBDCG NOS el fenotipo GCB-noGCB según el algoritmo de Hans. Actualmente no existe, no obstante, evidencia clínica suficiente para tomar una decisión terapéutica diferente a la inmunoquimioterapia convencional en función de este resultado, fuera del entorno de un ensayo clínico (**Grado 2B**).*

4. *Es recomendable determinar la expresión de MYC y BCL2 en las muestras de LBDCG e informar del resultado en el informe anatomopatológico. Actualmente no existe, no obstante, evidencia clínica suficiente para tomar una decisión terapéutica diferente a la inmunoquimioterapia convencional en función de este resultado, fuera del entorno de un ensayo clínico (**Grado 2A**).*

5. *La demostración de los reordenamientos de MYC, BCL2 y/o BCL6 se puede realizar mediante técnicas citogenéticas convencionales (cariotipo) y/o FISH y es un requisito para el diagnóstico de los casos de Linfoma B de alto grado con DH/TH y de cara a la actitud terapéutica (véase apartado: algunos subtipos específicos) (**Grado 2A**).*

6. *Se recomienda establecer la presencia o ausencia de expresión de CD30 mediante IHQ en las muestras de LBDCG al diagnóstico. Actualmente no existe, no obstante, evidencia clínica suficiente para tomar una decisión terapéutica diferente a la inmunoquimioterapia convencional en función de este resultado, fuera del entorno de un ensayo clínico (**Grado 2B**).*

3. DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se utiliza el sistema clásico de extensión de Ann Arbor. Se han propuesto pequeñas modificaciones (fundamentalmente exclusión de síntomas B y la irrelevancia de enfermedad extranodal en los pacientes que ya tienen enfermedad avanzada) que no están todavía contrastadas[33].

3.1. PRUEBAS DE IMAGEN

Hoy en día, la PET/TC se muestra imprescindible para un correcto diagnóstico de extensión y para la interpretación de posteriores estudios que se puedan realizar con la misma; ofrece mayor exactitud diagnóstica que la TC con contraste intravenoso (iv), especialmente debido a su mayor sensibilidad para la detección de enfermedad ganglionar y extraganglionar[34-36]. El componente TC de la PET/TC puede emplearse como TC de baja dosis sin contraste iv (PET/TCbd) ó como TC diagnóstico de alta dosis con contraste iv (PET/TCiv). En la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar el empleo rutinario de la PET/TCiv para el estudio inicial de los pacientes con linfoma, ya que raramente afecta el manejo clínico[37-39], y además conlleva mayor irradiación del paciente.

La PET/TC ofrece una elevada rentabilidad diagnóstica para detectar infiltración de médula ósea. Una PET/TC positiva con patrón de captación focal es más sensible que la biopsia de médula ósea y puede sustituir a la misma[33,40-43], pero no así en los casos de PET/TC negativa o dudosa[33,44].

La PET/TC es de valor limitado en la detección de enfermedad leptomeníngea. Si existe sospecha de infiltración del SNC la técnica de elección es la resonancia magnética [44-46].

La medida de la carga tumoral empleando el volumen metabólico tumoral (MTV) ha demostrado tener valor pronóstico al comienzo de la enfermedad, aunque todavía no ha sido validado en la práctica clínica[47-48].

3.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Dentro de la valoración inicial se debe hacer una historia clínica completa (hoy en día, no se considera necesaria la búsqueda de síntomas B: fiebre, hiperdiaforesis y pérdida de peso)[45] y estado funcional (ECOG) y exploración física (haciendo hincapié en la búsqueda de adenomegalias y/o otras tumoraciones y la presencia de hepato-esplenomegalia. Se debe incluir una analítica con los valores hematimétricos (Hb, Leucocitos y fórmula

diferencial y plaquetas) y bioquímicos (LDH, b2-microglobulina, creatinina, Na, K, P, Ca, uratos, AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma-GT, albúmina, inmunoglobulinas y serologías para VIH, VHB y VHC)[46]. Es necesario valorar la función cardíaca determinando la fracción de eyección ventricular, especialmente en pacientes por encima de 60 años. Hay que considerar las medidas para preservar la fertilidad en personas jóvenes.

Descartar la afectación de SNC cuando el paciente presente síntomas y hacer una punción lumbar exploratoria cuando se cumplan criterios de riesgo (**Ver Apéndice 3**).

RECOMENDACIONES

1. *La PET/TC - FDG es el método estándar para la estadificación de los pacientes con LBDCG, tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos (**Grado 1B**).*
2. *La biopsia de médula ósea puede evitarse en los casos de PET/TC positivo que demuestra infiltración de dicho órgano. Ésta se recomienda en caso de PET/TC negativo, cuando el resultado de la prueba pueda cambiar el pronóstico y/o el tratamiento (**Grado 2C**).*

4. PRONÓSTICO

Numerosos factores relacionados con el estado del paciente y con las características del tumor tienen valor en el LBDCG.

4.1. PRONÓSTICO CLÍNICO

Se han descrito numerosos factores que individualmente tienen algún efecto pronóstico en el LBDCG:, como edad, sexo, estado funcional del paciente (PS según ECOG), estado nutricional, comorbilidades presentes, infección por virus como VHB, VHC y VIH, síntomas B, masa voluminosa, infiltración de la médula ósea, elevación de β_2-microglobulina, niveles de vitamina D, elevación sérica de cadenas ligeras libres y probablemente cualquier otro marcador vicariante de la masa y agresividad del tumor[49-59], pero, ninguno de ellos tiene efecto pronóstico individual suficiente para condicionar las decisiones clínicas.

Más práctica es la combinación de factores clínicos con influencia pronóstica independiente. El más clásico es el Indice Pronóstico Internacional (IPI) que incluye 5 factores de peso estadístico similar (**Tabla 2**), cuya combinación separa 4 grupos de riesgo: bajo (B), intermedio-bajo (BI), Intermedio-alto (IA) y alto (A) con diferente supervivencia a 5 años (S5a)[60]. En los pacientes con edad ≤ 60 años un IPI ajustado a la edad (AA-IPI) se basa sólo en 3 factores, estadio III/IV, LDH y PS[60]. El IPI se desarrolló cuando las combinaciones de QT no incluían rituximab. En la era rituximab (R-IPI) se ha hecho necesaria una agrupación diferente de los factores, estratificando 3 subgrupos pronósticos, pero sin que el sistema pueda identificar pacientes de verdadero alto riesgo[61].

Tabla 2: Variables y puntuación (*scoring*) en los diferentes sistemas (IPI, NCCN-IPI y GELTAMO-IPI).

	IPI	*Score*	NCCN-IPI	*Score*	GELTAMO-IPI	*Score*
Edad (años)	NA* >60 NA*	1	>40 a ≤60 >60 a ≤75 >75	1 2 3	<65 ≥65 a ≤79 ≥80	0 1 2
Estadio Ann Arbor	III-IV	1	III-IV	1	III-IV	1
LDH, normalizada **	>1 NA*	1	>1 a ≤3 >3	1 2	>1 NA*	1
Afectación extranodal	≥2	1	NA*		NA*	
Afectacion extranodal (Específica NCCN)***	NA*		Cualquiera	1	NA*	
Performance status	≥2 NA*	1	≥2 NA*	1	2 3-4	1 2
β2 mcg normalizada**	NA*		NA*		>1	1
***Score* Máximo**		5		8		7

** No Aplica. ** Valor Normalizado: Relación entre el valor individual y el valor normal en el laboratorio local. Valores: normal, alta >1 y alta>3. *** Afectación extranodal de Médula Osea, SNC, Hígado/Tracto gastrointestinal/Pulmón.*

En 2014, la NCCN desarrolló un nuevo índice pronóstico utilizando las mismas variables que el IPI excepto la afectación de más de un área extranodal, que no fue significativa (**Tabla 2**), pero con una estratificación diferente para la edad y las LDH y separa, de esta forma, 4 grupos de riesgo con diferente supervivencia a los 5 años[62], aunque estos resultados se han validado en una serie con pacientes mayores[63], no se pudo reproducir exactamente en otra serie en la que la estadificación se hizo con PET/TC pero cuando se incorpora la valoración final mediante el PET/TC no se reproduce de igual forma[64]. En un estudio del GELTAMO el NCCN-IPI separa los 4 grupos de riesgo y tiene mejor discriminación que el IPI pero no es capaz de identificar el grupo de alto riesgo que tiene una supervivencia a 5 años del 49%. Más recientemente el GELTAMO-IPI añade β_2 microglobulina a los factores del NCCN-IPI (excepto la afectación extranodal definida por el NCCN-IPI), aunque con diferente estratificación (**Tabla 2**); este sistema discrimina mejor que el NCCN-IPI, identifica pacientes con alto riesgo (supervivencia a 5 años del 39%) y no se influencia por la presentación primaria extranodal ni por tratamientos más intensos que R-CHOP[65]. Estos nuevos índices pronósticos requieren validación en futuras series.

4.2. PRONÓSTICO SEGÚN ALGUNOS SUBGRUPOS HISTOLÓGICOS

Hay algunas entidades en el contexto del LBDCG con localizaciones especiales, como el linfoma intravascular, el linfoma de cavidades, el linfoma asociado a inflamación local o el linfoma plasmablástico, que presentan un peor pronóstico, sin embargo, otros, como el linfoma B primario de mediastino, presentan un mejor comportamiento. A estos y otros con especiales características, que tienen biología y comportamiento clínico diferente, no se les pueden aplicar los criterios generales pronósticos del LBDCG-NOS. Aunque en la práctica se puede aplicar el IPI como orientación pronóstica, no constituye un instrumento pronóstico adecuado y dada la baja frecuencia de estos subtipos de LBDCG, el factor pronóstico viene definido, principalmente, por su histología que se traduce en alteraciones biológicas específicas que condicionan su comportamiento.

4.3. PRONÓSTICO SEGÚN EL PERFIL Y FIRMA GENÉTICA Y EL ORIGEN CELULAR

Marcadores inmunohistoquímicos. El efecto pronóstico de los marcadores IHQ, exceptuando alteraciones concretas como la expresión de MYC y BCL2, no tiene un efecto consistente ni peso para influir en las decisiones terapéuticas. En el estudio RICOVER-60 la expresión de CD5, CD10, BCL2, BCL6, MUM1 y Ki67 no tuvo relevancia pronóstica significativa[8]. El estudio del *Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium* con los marcadores IHQ más representativos (BCL2, BCL6, CD5, CD10, MUM1, Ki 67 y HLA-DR), encontró poca reproducibilidad[66] y sólo CD5, Ki 67 y, marginalmente, BCL2 se asociaron a supervivencia, pero con menor impacto pronóstico que el IPI[67].

Marcadores moleculares. Utilizando perfiles de expresión génica (PEG) se han desarrollado modelos predictivos mediante la agrupación de genes: modelos con 17 genes[68], una firma de 3 componentes (uno de genes del centro germinal y dos de genes del estroma)[69], o utlizando 6 genes[70-71] o 2 genes[72]. Todos ellos tienen buena discriminación y un efecto pronóstico que es independiente del IPI, pero tienen, además, limitaciones técnicas y prácticas y dificultades en la aplicación clínica habitual, que hace que no sean útiles en la práctica diaria.

Importancia de las translocaciones de MYC, BCL2 y BCL6. En la mayoría de los estudios, la translocación aislada de *MYC* condiciona peor supervivencia en los pacientes tratados con R-CHOP independientemente del IPI[8,73-74], aunque este hecho no se confirma en otros estudios[75]. Estas discrepancias en el efecto adverso pueden ocurrir únicamente cuando el partner de la translocación es el gen *IGH*[76-77]. Efecto adverso que sólo se encontró en los linfomas GCB[78].

También hay discrepancias sobre el pronóstico de la translocación de *BCL2* o *BCL6* aisladas[79-81].

Lo que sí realmente confiere un pronóstico adverso es la asociación de la translocación de ambos genes, *MYC* y *BCL2*[76,82], estimándose un riesgo de mortalidad 9 veces superior a los LBDCG sin translocaciones[83].

RECOMENDACIONES

1. *El IPI es el instrumento estándar, en la práctica, para valorar el pronóstico del LBDCG. En pacientes tratados con rituximab y quimioterapia tiene la importante limitación de no identificar población de muy alto riesgo. Es útil como instrumento pronóstico para estratificar pacientes en ensayos clínicos (**Grado 1A**).*
2. *No hay datos sólidos que confirmen que el efecto pronóstico del NCCN-IPI es superior al del IPI y no tiene todavía fundamento contrastado para utilizarlo para la toma de decisiones terapéuticas (**Grado 2B**).*
3. *Los marcadores inmuhistoquímicos aislados tienen escaso valor pronóstico (**Grado 1B**).*
4. *La presencia de la translocación y de la sobreexpresión simultánea de MYC, BCL2 ± BCL6 tiene un efecto pronóstico que, hoy, requiere utilizar tratamientos más intensivos (**Grado 2B**).*

5. TRATAMIENTO

El tratamiento estándar de los pacientes con LBDCG ha sido la poliquimioterapia tipo CHOP durante muchos años, con la que se conseguía una supervivencia a largo plazo del 40%[84]. La combinación del CHOP con rituximab (anticuerpo monoclonal antiCD20) ha mejorado la supervivencia de los pacientes ancianos[85-86] y de los pacientes jóvenes con IPI de bajo riesgo (estudio MiNT)[87], y se considera actualmente el tratamiento estándar del LBDCG, con el que se consigue globalmente una supervivencia a largo plazo del 60-70%.
Hoy en día, el tratamiento de primera línea del LBDCG se puede estratificar en función de si la enfermedad está localizada o diseminada, la edad del paciente y los factores pronósticos al diagnóstico (IPI o IPI ajustado por edad, aaIPI en los pacientes menores de 60 años).

5.1. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

LOCALIZADO

Se consideran estadios localizados, los estadios I de Ann Arbor y los estadios II que abarcan un solo campo de irradiación.

En la era pre-rituximab, el tratamiento combinado de QT y radioterapia (RT) fue valorado inicialmente por el grupo SWOG[88] y por el grupo ECOG[89]. Estos estudios demostraron que aunque la eficacia de la RT como tratamiento de consolidación era especialmente útil en transformar una RP en RC, a largo plazo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los pacientes que recibieron RT y los que no. En esta misma línea, el *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte* (GELA) evaluó prospectivamente el papel de la RT en el linfoma agresivo en estadio inicial en otros dos estudios[90-91]. En ninguno de los dos estudios se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los pacientes de ambos brazos, hubieran recibido o no RT.

La incorporación de rituximab al tratamiento del LBDCG hace que lo anteriormente dicho se encuentra en el momento actual sujeto a revisión. Actualmente el régimen de CHOP y rituximab (R-CHOP) se considera el estándar de tratamiento sistémico en el LBDCG[85-87,92].

La mayor parte de trabajos en la era rituximab han analizado el papel de la RT añadida al R-CHOP de forma retrospectiva o indirecta[87,93-97]. Para intentar aclarar de forma fehaciente el papel que la RT pueda jugar en las formas localizadas de LBDCG se han diseñado nuevos ensayos clínicos que emplean R-CHOP seguido por una aleatorización a

RT utilizando técnicas de administración que han disminuido la toxicidad comparándola con la abstención terapéutica. A partir de 2005 se iniciaron dos ensayos clínicos con tales premisas. El estudio UNFOLDER del grupo alemán DSHNHL (DSHNHL 2004-3) para pacientes jóvenes de bajo riesgo desfavorable aleatorizaba a los pacientes con enfermedad voluminosa o extranodal a recibir R-CHOP14 o R-CHOP21, los pacientes que alcanzaban la RC, eran sometidos a nueva aleatorización entre observación o RT de consolidación. Este estudio tuvo que cerrar de forma prematura los brazos de R-CHOP14 y R-CHOP21 sin RT en los estadios poco avanzados pero con enfermedad voluminosa debido a la elevada tasa de recaídas. Este hecho sugería un beneficio de la adición de RT a ciertas subpoblaciones de pacientes.

En 2005 el grupo francés Lysa/Goelams inició un ensayo aleatorizado en pacientes con LBDCG no voluminoso (definido por un tamaño del tumor <7 cm) en estadio limitado. Los pacientes fueron estratificados según el IPI modificado por Miller: pacientes con IPI = 0 (sin factor de riesgo) y pacientes con IPI≥1 (≥1 factor de riesgo) recibieron 4 ó 6 ciclos consecutivos de R-CHOP 14, respectivamente, seguidos o no por RT sobre campo afecto (dosis de 40 Gy). Una novedad de este estudio es que todos los pacientes fueron evaluados mediante PET-FDG al inicio del estudio, después de 4 ciclos de R-CHOP y al final del tratamiento. Para los pacientes en respuesta parcial (RP, definida por una regresión del tumor > 50%, pero con una PET-FDG persistente positiva) después de cuatro ciclos se recomendaron 2 ciclos adicionales de R-CHOP seguido de RT (aunque no estuviese asignada inicialmente). Los resultados preliminares de este estudio, aunque sin publicar todavía, se han presentado en el congreso de ASH de 2014[98]. La supervivencia libre de evento (SLE) fue del 87% en el grupo de R-CHOP frente a 91% en el grupo R-CHOP + RT, y la SG a 5 años del 90% en el grupo R-CHOP frente a 95% en el grupo de R-CHOP + RT. En ninguna de las dos se observaron diferencias estadísticamente significativas. Para los pacientes en remisión completa después de los 4 ciclos de R-CHOP, a 5 años la SLE fue del 89% en el grupo R-CHOP frente a 91% en el grupo R-CHOP + RT. Estos resultados demuestran que en LBDCG en estadios limitados y sin enfermedad voluminosa, 4 a 6 ciclos de R-CHOP inducen una muy alta tasa de remisiones completas evaluadas con PET-FDG, con una muy buena SG y una tasa de recaída muy baja. Con el seguimiento actual, la adición de la RT no es significativamente superior a la administración solo de R-CHOP y debe reservarse a la minoría de pacientes que no alcanzan remisión completa después de R-CHOP.

RECOMENDACIONES

1. *En pacientes con LBDCG con forma de presentación de enfermedad localizada y sin factores pronósticos adversos se recomienda tratamiento con inmunoquimioterapia según R-CHOP 21 x 4-6 ciclos. En estos pacientes la adición de radioterapia sobre el área afecta por la enfermedad no ha demostrado beneficio si se administra como consolidación (**Grado 1A**).*
2. *Otra opción en estos pacientes, en especial si la tolerancia a la quimioterapia es mala, es considerar la administración de R-CHOP x 3 ciclos seguida de radioterapia sobre campo afecto (**Grado 2B**).*
3. *En general, la adición de radioterapia podría reservarse para los pacientes que no alcanzan la remisión completa evaluada mediante PET después de haber recibido tratamiento con R-CHOP (**Grado 1A**).*
4. *En los pacientes con LBDCG, enfermedad localizada, con IPI bajo pero con masa voluminosa (> 7 cm) o con IPI bajo/intermedio se recomienda tratamiento con inmunoquimioterapia según R-CHOP 21 x 6 ciclos más radioterapia sobre la zona voluminosa tanto en jóvenes (**Grado 2B**), como en mayores (**Grado 2C**).*

NO LOCALIZADO (DISEMINADO O ESTADIOS AVANZADOS)

A. Pacientes 60-80 años

El tratamiento estándar es 6-8 ciclos de la combinación de rituximab-CHOP (R-CHOP) administrado cada 21 días, basada en el estudio fase III del grupo GELA publicado en el año 2002 en el que se comparaban 8 ciclos de R-CHOP con 8 ciclos de CHOP y se demostró un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con R-CHOP[85]. Este beneficio en la supervivencia se ha mantenido en posteriores actualizaciones del ensayo: la SG a los 5 años de los pacientes tratados con CHOP *vs.* R-CHOP fue del 45% *vs.* 58% (p=0,0073)[86]. El aumento de densidad de dosis, administrando R-CHOP cada 14 días, fue valorado inicialmente en pacientes de 60 a 80 años por el grupo alemán en el ensayo RICOVER-60, la adición de rituximab a dosis densas de CHOP mejoró de forma significativa la supervivencia respecto a CHOP[99], pero en los 2 grandes ensayos aleatorizados en los

que se comparó R-CHOP administrado cada 21 días con R-CHOP administrado cada 14 días, no se demostró una mejoría en la supervivencia ni en mayores ni en jóvenes[100-101]. El tratamiento con RT sobre enfermedad voluminosa o lesiones extranodales es controvertido. Los pacientes del ensayo RICOVER-60 recibieron RT sobre las áreas con enfermedad voluminosa y en las zonas de afectación extranodal al diagnóstico. Un estudio de cohortes comparó un grupo de pacientes mayores de 60 años que recibieron el mismo tratamiento de inmunoquimioterapia que en el ensayo RICOVER-60, pero no se trataron con RT sobre enfermedad voluminosa o extranodal, y la SLP fue peor en el grupo que no había recibido RT (HR: 4,4; IC 95%: 1,8 a 10,6; p=0,001)[97].

B. Pacientes < 60 años con IPI bajo (IPI 0-2 o aaIPI 0-1)

El tratamiento estándar es 6 ciclos de la combinación de R-CHOP administrado cada 21 días. En el ensayo MiNT estos pacientes se aleatorizaron a tratamiento con 6 ciclos de CHOP-*like* o 6 ciclos de R-CHOP-*like*; la SLE a los 6 años fue 55,8% en los pacientes tratados con CHOP *vs.* 74,3% (p<0,0001) en los pacientes tratados con R-CHOP[87,96]. Los pacientes con aaIPI 1 o con enfermedad voluminosa tuvieron peor pronóstico comparados con los pacientes con aaIPI 0, con una SLE de 71,0% *vs.* 84,3% (p=0,005). Los pacientes del ensayo MiNT recibieron RT en las áreas con enfermedad voluminosa al diagnóstico, este grupo recomienda RT sobre el campo afecto en las zonas inicialmente voluminosas y en las localizaciones extranodales[87,96]. En un estudio aleatorizado en pacientes de 18 a 59 años con aaIPI 1 se comparó R-ACVBP seguido de ciclos de metotrexato (MTX), R-ifosfamida-etopósido y citarabina y posterior tratamiento de consolidación con TAPH con R-CHOP, y se demostró beneficio en la supervivencia a los 3 años del 92% *vs.* 84%, pero con una mayor toxicidad[102-103]. En este estudio no se incluyeron pacientes con aaIPI > 1.

C. Pacientes < 60 años con IPI elevado (aaIPI 2-3)

No hay un tratamiento estándar para este grupo de pacientes, pero suelen tratarse con 6 a 8 ciclos de R-CHOP administrados cada 21 días. El tratamiento a dosis densas de R-CHOP cada 14 días no ha demostrado beneficio respecto al R-CHOP cada 21 días cuando se analizó el subgrupo de jóvenes con IPI alto en un ensayo británico[100]. En un estudio fase II se trataron pacientes de alto riesgo (IPI 3-5, aaIPI 2-3) con R-EPOCH-DA, consiguiendo una SLE y una SG a los 10 años del 47,8% y 63,6% respectivamente[80]. Actualmente, se esperan los resultados de un estudio aleatorizado comparando R-EPOCH-DA con R-CHOP (NCT00118209). Dado su mal pronóstico se han diseñado algunos estudios que contemplan la consolidación con QT a altas dosis seguida de rescate con TAPH. Un estudio alemán comparó R-CHOEP-14 con R-MegaCHOEP seguido de consolidación con TAPH en pacientes jóvenes con aaIPI 2-3 y no se demostró un beneficio de la intensificación del tratamiento: SLE a los 3 años 69,5% en el grupo de R-CHOEP-14 y 61,4% en el grupo de

R-MegaCHOEP (p=0,14)[104]. El SWOG (*South West Oncology Group*) publicó un ensayo en que 397 pacientes con aaIPI 2-3 recibieron 5 ciclos de CHOP o R-CHOP y se aleatorizaron a tratamiento con tres ciclos adicionales de CHOP/R-CHOP *vs.* 1 ciclo de CHOP/R-CHOP seguido de TAPH, y encontraron beneficios del TAPH en la SLP pero no en la SG[105]. Por lo tanto, la consolidación con TAPH en primera línea no ha demostrado una mayor SG y se ha de considerar todavía como experimental.

D. Pacientes muy ancianos > 80 años o con comorbilidad cardíaca

No hay tratamiento estándar para los pacientes mayores de 80 años. Se recomienda realizar una valoración geriátrica para identificar los pacientes "fit". La combinación de rituximab y poliquimioterapia con adriamicina induce remisiones completas y supervivencias prolongadas, por lo que se recomienda utilizar siempre que se pueda tratamientos convencionales como R-CHOP, o con dosis atenuadas de los mismos fármacos (R-miniCHOP)[106]. En los pacientes que no puedan tolerar la adriamicina por patología cardíaca, ésta puede omitirse (régimen RCOP) o sustituirse por adriamicina liposomal u otros agentes como mitoxantrona, etopósido o gemcitabina[107-110].

RECOMENDACIONES

1. *El tratamiento estándar para pacientes de 60 a 80 años es 6-8 ciclos de la combinación de rituximab-CHOP (R-CHOP) administrado cada 21 días (**Grado 1A**). El tratamiento con radioterapia sobre enfermedad voluminosa o lesiones extranodales podría beneficiar a algunos pacientes (**Grado 1B**).*

2. *El tratamiento estándar para pacientes menores de 60 años con aaIPI 0-1 es 6 ciclos de la combinación rituximab-CHOP (R-CHOP) administrado cada 21 días (**Grado 1A**). El tratamiento con radioterapia sobre enfermedad voluminosa o lesiones extranodales podría beneficiar a algunos pacientes (**Grado 1B**).*

3. *No hay un tratamiento estándar para los pacientes menores de 60 años IPI elevado (aaIPI 2-3) y se recomienda incluirlos en ensayos clínicos. Por extensión suelen tratarse con 6 u 8 ciclos de R-CHOP administrados cada 21 días (**Grado 1B**). El uso de regímenes más intensivos todavía no se ha demostrado superior al R-CHOP (**Grado 2C**). La consolidación con TAPH en primera línea se ha de considerar como un procedimiento experimental (**Grado 2C**).*

4. *No hay tratamiento estándar para los pacientes mayores de 80 años. Se recomienda realizar una valoración geriátrica para identificar los pacientes "fit". Se recomienda utilizar siempre que se pueda tratamientos convencionales como R-CHOP, o con dosis atenuadas de los mismos fármacos (R-miniCHOP) (**Grado 1C**). En los pacientes que no puedan tolerar la adriamicina por patología cardíaca, ésta puede omitirse (régimen RCOP) o sustituirse por adriamicina liposomal u otros agentes como etopósido, mitoxantrona o gemcitabina (**Grado 1C**).*

5.2. TRATAMIENTO DE RESCATE

PACIENTES CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS SEGUIDO DE TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH)

En conjunto, entre el 30-40% de los pacientes con LBDCG presentan enfermedad refractaria o recaen tras la primera línea de tratamiento. Esto supone una incidencia en la Unión Europea de 1/100.000/año[46]. En pacientes con sospecha de enfermedad refractaria o en recaída en base a las pruebas de imagen, es recomendable repetir la biopsia tumoral antes de proceder al tratamiento de segunda línea, debido a la posibilidad de falsos positivos de la PET en el caso de pacientes que no alcanzan RC metabólica tras la primera línea[45], o para excluir otras enfermedades (como tuberculosis, sarcoidosis, infección fúngica, carcinoma...) o cambios histológicos en el caso de pacientes en recaída[111]. El estudio de extensión debe ser similar al realizado al diagnóstico.

Los pacientes deben recibir un régimen de rescate antes de proceder al TAPH, ya que éste no está indicado en pacientes quimio-refractarios[112]. Hoy día, con el empleo de regímenes de primera línea altamente efectivos que combinan rituximab y QT, los pacientes que son refractarios o recaen son más difíciles de rescatar con los tratamientos habituales, hecho documentado en un estudio retrospectivo multicéntrico del grupo GELTAMO mediante el análisis de 163 pacientes tratados con R-ESHAP (rituximab, etopósido, citarabina, cisplatino, metilprednisolona), observándose una significativamente peor SLP (17% *vs.* 57% a los 3 años) y SG (38% *vs.* 67% a los 3 años) en los pacientes pre-tratados con rituximab[113].

No existe ningún régimen de rescate que haya demostrado superioridad sobre los demás y todos ellos han mostrado pobres resultados en pacientes pre-tratados con rituximab, como se muestra en la **Tabla 3**, con tasas de respuesta entre 40-50% y SLP a largo plazo en torno al 20%. La elección de uno u otro dependerá de la experiencia clínica del centro y el perfil de toxicidad de cada régimen. Se han realizado 2 estudios comparativos fase III:

a. El estudio CORAL con 396 pacientes con LBDCG en recaída o refractarios que fueron aleatorizados a recibir R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino) o R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido), seguido de TAPH en los pacientes quimiosensibles. La eficacia de los 2 regímenes fue similar, pero la incidencia de trombocitopenia y, sobre todo, la toxicidad renal grados 3-4 fue mayor con R-DHAP[114].

b. El ensayo LY.12 con 619 pacientes con linfoma agresivo en recaída o refractario (un 71% LBDCG) que fueron aleatorizados a recibir R-GDP (rituximab, gemcitabina,

dexametasona, cisplatino) o R-DHAP seguido de TAPH. Una vez más, la eficacia fue similar, pero R-DHAP se asoció con tasas mayores de hospitalización (99 *vs.* 47%), toxicidad grados 3-4 (61 *vs.*47%), neutropenia febril (23 *vs.* 9%), transfusiones de plaquetas (47 *vs.* 31%) y muertes relacionadas con el tratamiento (6 *vs.* 2 pacientes)[115].

El beneficio de añadir rituximab al régimen de rescate en pacientes sin exposición previa al mismo ha sido demostrado en un estudio aleatorizado[116], pero no hay estudios que demuestren su utilidad en pacientes pre-tratados con este anticuerpo monoclonal. Dado su adecuado perfil de toxicidad y la necesidad de obtener respuesta para poder proceder al trasplante, su empleo parece recomendable, especialmente en los pacientes que han presentado respuesta anterior con una duración mayor de 6 meses.

En resumen, el régimen que ha mostrado mejor perfil eficacia/toxicidad en estudios fase III es el R-GDP. Sin embargo, los resultados son pobres con todos los regímenes mencionados, por lo que la mejor opción para estos pacientes es incluirlos en ensayos clínicos con regímenes que incluyan nuevos fármacos. En este contexto, la sustitución de ofatumumab por rituximab no ha demostrado ningún beneficio en un estudio aleatorizado[117]. Sin embargo, la incorporación de lenalidomida al régimen de rescate ha mostrado resultados esperanzadores en varios estudios fase I[118-119], como se muestra en la **Tabla 3**, aunque son necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes antes de que pueda recomendarse su uso.

La situación del linfoma y el IPI en el momento de recibir el régimen de rescate son factores pronósticos importantes[113-114,120]. Así, los pacientes con enfermedad refractaria primaria raramente alcanzan RC con los regímenes de segunda línea[113], y los pacientes con recaída precoz (<1 año desde el diagnóstico) tienen peor pronóstico que los pacientes con recaída tardía. Aquí, la PET/TC ofrece importante valor pronóstico en pacientes con enfermedad refractaria, antes de la intensificación y trasplante. La SLP a los tres años para los pacientes PET positivo oscila entre 31-41%, frente a los pacientes con PET negativos del 75-82%[121-122]. Respecto a los factores biológicos, en un subanálisis del estudio CORAL se observó que los pacientes con reordenamiento de *C-MYC* tenían peores resultados con cualquiera de los regímenes de rescate (29 *vs.* 62% de SG a los 4 años), mientras que los pacientes con un perfil tipo GCB tenían mejores resultados con R-DHAP que con R-ICE (SLP del 100% *vs.* 27%), si bien solo se realizó perfil de expresión génica a 39 pacientes[123], por lo que este hallazgo debería confirmarse en series más amplias. Dado que un 50-60% de los pacientes no responden al tratamiento de rescate, ¿deben estos pacientes ser sometidos a una tercera línea de tratamiento? Pues bien, un posterior análisis de los pacientes que no habían obtenido una respuesta adecuada dentro del estudio CORAL, demostró que

es factible (39% RG, 27% RC, 31% de pacientes trasplantados), pero los pacientes con IPI terciario superior a 2 o *BCL2* traslocado presentan una evolución muy pobre[124].

La superioridad del TAPH sobre la QT de consolidación en pacientes con linfoma agresivo en recaída quimiosensible fue establecida por el estudio aleatorizado PARMA en los años 90[120]. Aunque no existen estudios aleatorizados en la era del rituximab, el TAPH sigue considerándose el tratamiento estándar para estos pacientes, ya que menos del 10% de los pacientes tratados con regímenes de rescate sin trasplante consiguen remisiones prolongadas[125]. La actitud habitual es administrar 2-3 ciclos del régimen de rescate, movilizar con G-CSF, recolectar los progenitores hematopoyéticos en el momento de la recuperación de la aplasia de alguno de los ciclos y reevaluar el linfoma mediante PET/TC (y biopsia ósea en caso de infiltración previa) a las 3-4 semanas del último ciclo. En el caso de alcanzar al menos RP, se puede proceder al TAPH. En este sentido, el principal factor pronóstico es la situación del linfoma en el momento del trasplante (valorada mediante PET/TC), ya que los pacientes en RC metabólica tienen resultados significativamente mejores que los pacientes en RP (SLP del 72-87% *vs.* 18-49%)[122,126-128]. Por el contrario, la exposición previa a rituximab no tiene influencia sobre los resultados del trasplante[129]. En cuanto al régimen de acondicionamiento, no hay estudios aleatorizados que demuestren la superioridad de ninguno, siendo el régimen BEAM (BCNU, etopósido, citarabina, melfalán) el más utilizado en Europa. La mortalidad relacionada con este régimen es <5%[130]. En caso de falta de disponibilidad de BCNU, este puede sustituirse por bendamustina[131], o bien puede emplearse otro régimen basado en tiotepa, fármaco aprobado en Europa para esta indicación. La incorporación de radioinmunoterapia al régimen de acondicionamiento ha mostrado buenos resultados en estudios fase II[132-133], pero no ha demostrado superioridad sobre los regímenes convencionales en el único ensayo clínico fase III publicado hasta el momento[134]. El rituximab de mantenimiento tras el TAPH tampoco ha demostrado beneficio en el estudio fase III CORAL[135].

Diversos estudios retrospectivos han mostrado que el trasplante alogénico puede ser eficaz en pacientes en recaída o progresión tras múltiples líneas de tratamiento, incluido el TAPH[136-140]. La interpretación de estos estudios es difícil debido a la heterogeneidad de los mismos y su diseño retrospectivo. La tasa de mortalidad no debida a recaída es muy elevada (40-50%) cuando se emplea un régimen mieloablativo, por lo que parecen más recomendables los regímenes no mieloablativos (mortalidad 20-30%, SLP 20-40%), salvo en pacientes muy jóvenes que no han recibido un TAPH previo. Al igual que ocurre con el TAPH, la situación del linfoma al trasplante es el factor pronóstico más importante, con resultados muy pobres en pacientes con enfermedad quimio-refractaria[136,140]. Sin embargo, el impacto de la ausencia de RC metabólica no parece tan determinante como

en el TAPH[141], por lo que el trasplante alogénico podría ser una alternativa al TAPH en pacientes de alto riesgo en RP tras los regímenes de rescate.

Tabla 3.

Régimen	Diseño	N	RC (%)	RG (%)	TAPH (%)	SLP/SLE
Inmunoquimioterapia convencional						
R-DHAP/ R-ICE (Gisselbrecht, *et al* 2010)	Fase III	244	ND	51	52	21% a 3 años
R-DHAP/R-GDP (Baetz, *et al* 2014)	Fase III	318	16	46	52	22% a 4 años
R-DHAP (van Imhoff, *et al* 2014)	Fase III	223	22	42	33	26% a 2 años
Incorporación de nuevos fármacos						
O-DHAP (van Imhoff, *et al* 2014)	Fase III	222	15	38	36	21% a 2 años
O-DHAP/ O-ICE (Matasar, *et al* 2013)	Fase II	61	37	61	55	31% a 1 año
RICER (Feldman, *et al* 2014)	Fase I	15	60	73	67	ND
LR-ESHAP (Martin, *et al* 2016)	Fase I	19	47	79	74	44% a 2 años

RECOMENDACIONES

1. *En pacientes con sospecha de enfermedad refractaria o en recaída en base a las pruebas de imagen, es recomendable repetir la biopsia tumoral antes de proceder al tratamiento de segunda línea (**grado 1B**).*
2. *Los pacientes con LBDCG refractario o en recaída deben ser incluidos en ensayos clínicos con regímenes de rescate que incorporen nuevos fármacos (**grado 1B**).*
3. *El régimen de rescate con un perfil de toxicidad más adecuado es R-GDP, aunque otros regímenes como R-ESHAP, R-DHAP o R-ICE presentan una eficacia similar y pueden también emplearse en función de la experiencia clínica del centro y la valoración individual de cada paciente (**grado 1B**).*
4. *Es recomendable asociar rituximab al régimen de rescate, especialmente en pacientes que han presentado una respuesta anterior con una duración mayor de 6 meses (**grado 2B**).*
5. *Los pacientes que alcanzan al menos RP con el tratamiento de rescate deben ser sometidos a TAPH con BEAM o similar como acondicionamiento (**grado 1B**).*
6. *El trasplante alogénico está indicado en pacientes en los que no es posible la movilización de progenitores hematopoyéticos o que recaen tras el TAPH, siempre que la enfermedad no sea refractaria (**grado 1C**), y puede considerarse también como alternativa al TAPH en pacientes de alto riesgo (IPI elevado, recaída o progresión precoz) en RP metabólica tras el tratamiento de rescate (**grado 2C**).*

PACIENTES FRÁGILES O NO CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS SEGUIDO DE TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH)

Aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de LBDCG tienen más de 65 años y constituyen un grupo heterogéneo por la frecuente incidencia de comorbilidades, aunque éstas solo en ocasiones contraindican el uso de QT[142]. Comorbilidades relevantes están presentes en más del 60% de los pacientes mayores de 70 años y en más del 85% de los pacientes mayores de 80 años, frente al 48% de los pacientes jóvenes[143].

El índice de Charlson y la *Cumullative Illness Rating Scale* (CIRS) son las escalas más utilizadas para cuantificar estas comorbilidades al estar validadas y ser reproducibles[144-145]. Pero, muchas veces las comorbilidades no necesariamente significan que el paciente no pueda recibir un tratamiento adecuado. Para ello, se han desarrollado escalas que permiten cuantificar la fragilidad del paciente frente a la QT y que discriminan mejor qué pacientes son subsidiarios de una QT a dosis plenas, a dosis reducidas o aquellos a los que sólo podemos aplicar tratamientos paliativos[146-148], aunque los ensayos clínicos pocas veces las aplican.

La edad que define al paciente mayor es arbitraria, el IPI la situó en los 60 años, la NCCN establece 3 grupos de edad (65-75, 75-85 y mayores de 85 años) y muchos autores establecen que el paciente es mayor si por su edad no es candidato a trasplante.

A. Segunda línea de quimioterapia

Disponemos de un número muy reducido de ensayos clínicos que nos permitan identificar el tratamiento de elección en los pacientes mayores con LBDCG en recidiva o refractario, sobre todo en los pacientes frágiles, mayores de 80 años o aquellos con comorbilidades significativas, que son excluidos de forma sistemática de la mayoría de los ensayos clínicos. No disponemos de ensayos clínicos comparativos que nos permitan determinar cuál es el tratamiento de elección en este grupo de pacientes, aunque sí tenemos interesantes datos de eficacia de varios esquemas de rescate:

GemOx-rituximab: 3 ensayos fase II en pacientes con LBDCG en recaída/refractarios no candidatos a trasplante de progenitores tratados con gemcitabina más oxaliplatino y rituximab (6 a 8 ciclos) nos indican que se trata de un esquema eficaz, con unas RG de alrededor del 60% (43-73%) y unas RC de alrededor del 40% (34-43%) (**Tabla 4**). El perfil de toxicidad es muy aceptable y la SG y SLP a un año varía en los estudios disponibles, coincidiendo los 2 más recientes en una SG de alrededor de un 45% y una SLP de alrededor del 25% a los 12 meses[149-152]. Al finalizar el tratamiento, si se obtuviera una RC o RP, podríamos reconsiderar la posibilidad de trasplante autólogo, en el caso de que la situación del paciente en ese momento lo permitiera. La exposición previa a rituximab y/o una recidiva precoz (< 6 - 12 meses) parecen empeorar estos resultados.

Tabla 4.

ESTUDIOS FASE II (Autor/año)	N	EDAD (media/ rango)	Rituximab o TAPH previos	RESPUESTAS RG y RC/RCu	SUPERVIVENCIA SG/SLP/SLE
El Gnaoui *et al.* (2007)	33	64 años (43-78)	TAPH 57% Ritux. 42%	RG 73% RC/RCu 73%	SLE 2 años 43% SG NR
A. López *et al.* (2008)	32	69 años (32-85)	TAPH NR Ritux. 75%	RG 43% RC/RCu 34%	SLP 1 año 29% SG 1 año 41%
Corazzeli *et al.* (2009)	32	65 años (32-79)	TAPH 9% Ritux. 65%	RG 78% RC/RCu 50%	SLE 42 meses 28% SG 42 meses 37%
Mounier *et al.* (2013)	49	69 años (41-77)	TAPH 35% Ritux. 63%	RG 61% RC/RCu 44%	SLP 5 años ≈ 13% SG 5 años ≈ 14%

NR: no reportada.

Bendamustina-rituximab: a pesar de la marcada actividad que muestra este esquema de tratamiento en linfomas indolentes en situación de recaída/refratariedad, los resultados en el LBDCG son muy inferiores y varían de forma notable en los ensayos fase II disponibles. En todo caso se trata de un esquema de tratamiento atractivo por su aceptable perfil de toxicidad y relativa eficacia (RG superiores al 30%) en pacientes frágiles[153-156] (**Tabla 5**).

Tabla 5.

ESTUDIOS (Autor/año/tipo)	N	EDAD (media/ rango)	Rituximab o TAPH previos	RESPUESTAS RG y RC/RCu	SUPERVIVENCIA SG/SLP/SLE
Rigacci *et al.* (2012) Retrospectivo	34	64 años (26-87)	TAPH 21% Ritux. 78%	RG 33% RC/RCu 12%	SLE 1 año ≈ 15% SG 1 año ≈ 35%
Horn *et al.* (2012) Fase II	15	72 años (51-86)	TAPH NR Ritux. NR	RG 67% RC/RCu 27%	SLP 1 año NR SG 1 año NR
Ohmachi *et al.* (2013) Fase II	59	67 años (36-75)	TAPH 13% Ritux. 96%	RG 62% RC/RCu 37%	SLP media 6,7 meses SG 1 año ≈ 38%
Vacirca *et al.* (2014) Fase II	59	74 años (25-90)	TAPH 8% Ritux. 95%	RG 45% RC/RCu 15%	SLP media 3,7 meses SG 1 año NR

NR: no reportada.

R-CHOP-like: en casos de recidivas tardías (>12 meses), se ha estudiado la sustitución de adriamicina por pixantrona en el esquema CPOP (ciclofosfamida, pixantrona, vincristina y prednisona) en un estudio fase I/II que incluyó 75 pacientes diagnosticados de LNH agresivos en recaída (se excluyeron los refractarios) que habían recidivado tras CHOP +/-rituximab, obteniendo una tasa de RG del 74%, con RC del 47% y SG media de 17,9 meses; 4 pacientes presentaron clínica de insuficiencia cardíaca[157].

B. Tercera línea o posteriores

A partir de tercera línea de QT la evidencia científica es inferior a la disponible en líneas previas. En ocasiones se utilizan esquemas de tratamiento con poliquimioterapia de segunda línea sin resistencias cruzadas con los esquemas utilizados previamente en cada caso, aunque la situación de los pacientes en estas circunstancias y la escasa reserva medular que presentan con frecuencia nos inducen finalmente a utilizar esquemas de monoterapia, entre los que destaca pixantrona (único fármaco autorizado de forma específica en ficha técnica para el tratamiento de estos pacientes) y lenalidomida.

Pixantrona: se trata de una nueva aza-antracenodiona cuya eficacia fue estudiada en un ensayo clínico aleatorizado fase III (PIX301, EXTEND) que incluyó 140 pacientes diagnosticados de LNH agresivos en recaída o refractarios que habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento, el 55% incluyeron rituximab. Se compararon los resultados de 70 pacientes tratados con pixantrona 50 mg/m^2 (equivalente a 85 mg/m^2 de pixantrona dimaleato) los días 1, 8 y 15 de ciclos de 28 días con los resultados de 70 pacientes que recibieron tratamiento con un comparador en monoterapia seleccionado por el investigador: oxaliplatino (46%), ifosfamida (18%), vinorelbina (16%), etopósido (13%), mitoxantrona (6%) o gemcitabina (1%). El 20% de los pacientes tratados con pixantrona alcanzaron una RC en comparación con el 5,7% del grupo comparador (p=0,021), la RG fue del 40% con pixantrona, frente al 14,3% del brazo comparador. El efecto secundario grado 3-4 más frecuente fue la neutropenia (41% *vs.* 19,4% en el grupo comparador), aunque la incidencia de infecciones grado 3-4 fue similar en ambos grupos[158]. Estos datos permitieron la aprobación de pixantrona por la EMA y la AEMPS para el tratamiento como monoterapia de pacientes adultos con LNH de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento. La evaluación realizada por el NICE, por la Sociedad Italiana de Hematología y por un reciente artículo publicado sobre coste-eficacia apoyan el uso de pixantrona en tercera y cuarta línea de tratamiento[159-161]. No obstante, cuando se analizan los pacientes con resistencia primaria, los datos no son mejores que con otro tipo de monoterapia[162]. No disponemos de datos de actividad de pixantrona en combinación o monoterapia a partir de la quinta línea de QT.

Lenalidomida: en un estudio en el que se incluyeron 108 pacientes con LBDCG en recaída o resistentes, la monoterapia con lenalidomida obtuvo un índice de RG de un 28%[163], resultados similares a una serie de 60 pacientes que había recibido TAPH previo[164]. En otro estudio, con 40 pacientes con LBDCG que habían recibido una mediana de 4 tratamientos previos, se objetivó una mejor respuesta en el subgrupo de pacientes con LBDCG no-GCB, según el algoritmo de Hans: las RG fueron del 52,9% en el no-GCB frente al 8,7% en el subtipo GCB (p=0,006) y las RC del 23,5% *vs.* 4,3%. La SLP fue superior (6,2 meses *vs.* 1,7 meses, p=0,004), aunque sin diferencias significativas en la SG[165]. Combinando lenalidomida con rituximab, en un grupo de 45 pacientes también se objetivaron mejores respuestas en el subgrupo no-GCB, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (RG 37,5% *vs.* 10%, p=0,19; RC 31,3% *vs.* 0%, p=0,12)[166]. Un reciente meta-análisis sobre el papel de lenalidomida, sola o en combinación, en los distintos subtipos de LBDCG ha concluido que, a pesar de la mayor tasa de RG en el subtipo no-GCB, no se detectaron diferencias en la SLP ni en la SG entre los 2 subtipos[167].

Otros tratamientos en monoterapia: no disponemos de ensayos clínicos que nos puedan indicar qué tratamiento de monoterapia es más adecuado en cada caso, aunque estos tratamientos sí han sido utilizados como brazo comparador en varios ensayos clínicos fase III, por lo que tenemos algunos datos sobre su eficacia, que habitualmente es pobre en términos de RG (por lo general < 20%) pero que aportan un beneficio clínico al paciente (reducción del dolor/compresión y estabilización del proceso linfoproliferativo). A continuación detallamos algunos de los esquemas más frecuentes[158]:

- Rituximab 375 mg/m^2 días 1, 8, 15 en el primer ciclo y en el día 1 a partir del segundo ciclo (ciclos de 3 semanas).
- Gemcitabina 1000 ó 1250 mg/m^2 días 1, 8, 15 cada 4 semanas.
- Oxaliplatino 100 mg/m^2 día 1 cada 3 semanas.
- Ifosfamida 3000 mg/m^2 días 1 y 2 cada 4 semanas.
- Etopósido 100 mg/m^2 días 1, 2, 3, 4 y 5 cada 4 semanas.
- Etopósido 50 mg al día durante 21 días cada 4 semanas.
- Mitoxantrona 14 mg/m^2 día 1 cada 3 semanas.
- Vinorelbina 30 mg/m^2 días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas.

Radioterapia paliativa: disponemos de escasos ensayos clínicos que establezcan los mejores esquemas de RT paliativa para cada indicación. Habitualmente se realiza tratamiento de campo afecto con 4 a 8 Gy, obteniendo una alta tasa de RG (entre el 75% y el 85%), que permiten un mayor control local y disminución del dolor[168-170]. En un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 160 pacientes diagnosticados de linfoma y

que requirieron RT entre el año 2008 y 2012, 20 pacientes (12,5%) recibieron tratamiento paliativo, de los cuales 6 presentaban masa voluminosa y 10 pacientes múltiples masas. La dosis mediana de radiación fue de 34 Gy (4-50), el 95% de los pacientes presentaron respuesta significativa con reducción de dolor, prevención de la aparición de síntomas neurológicos y mejoría significativa de su calidad de vida, en el 5% de los casos no se alcanzó una mejoría clínica ni radiológica de las lesiones[171]. Aunque es menos habitual en pacientes con linfoma, en ocasiones puede ser útil realizar tratamiento radioterápico paliativo en pacientes con esplenomegalia masiva. En una serie retrospectiva de 32 pacientes con hemopatías malignas (linfomas 16%) fueron tratados con 6-10 Gy, obteniendo una reducción del tamaño del bazo en el 78% de los casos, mejoría de la anemia en el 75% y de la trombocitopenia del 63%, sin excesiva toxicidad, según los autores[172].

Tratamiento con dosis metronómicas: las dosis metronómicas de QT intentan mantener estable el proceso linfoproliferativo a través de su toxicidad directa sobre las células del linfoma y de la inhibición de la angiogénesis. En síndromes linfoproliferativos disponemos de los resultados de 2 esquemas de tratamiento:

- *Celecoxib, metotrexato y ciclofosfamida:* la combinación de celecoxib a altas dosis (400 mg al día), bajas dosis de MTX (2,5 mg 4 veces/semana) y ciclofosfamida 50 mg al día fue estudiada de forma prospectiva en un ensayo clínico fase II que incluyó 41 pacientes diagnosticados de LBDCG en situación recaída/refractariedad, el esquema fue bien tolerado y no presentó toxicidades mayores, siendo la astenia (61%), náuseas (22%), anemia (22%) y neutropenia (19%) los efectos adversos más frecuentes. El 31,7% de los pacientes presentaron una RP y el 48,8% obtuvo una estabilización de su proceso[173].

- *PEP-C:* la combinación de prednisona (20 mg por la mañana), ciclofosfamida (50 mg en el almuerzo), etopósido (50 mg en la cena) y procarbacina 50 mg antes de dormir junto a ondansetrón fue analizada de forma prospectiva en 75 pacientes tratados en un único centro. La mayoría de los pacientes incluidos estaban diagnosticados de linfomas indolentes y de linfoma de células del manto, solo 9 pacientes con LBDCG fueron tratados, 2 alcanzaron una RC y 1 una RP. La mielotoxicidad suele ser elevada, conllevando a reducciones de dosis que facilitan el fracaso terapéutico[174].

RECOMENDACIONES

1. *A pesar de los moderados resultados de la poliquimioterapia sin consolidación con TAPH, la buena tolerancia y el significativo número de respuestas globales alcanzadas hacen que se recomiende utilizar esquemas de moderada-baja intensidad basados en platino (GemOx-rituximab) o bendamustina-rituximab en pacientes no candidatos a TAPH con LBDCG refractario o en recaída (**Grado 1B**).*

2. *No hay recomendaciones claras sobre terceras líneas o posteriores. Un ensayo fase III demostró la superioridad de pixantrona sobre otros quimioterápicos (oxaliplatino (46%), ifosfamida (18%), vinorelbina (16%), etopósido (13%), mitoxantrona (6%) o gemcitabina (1%)) en monoterapia (**Grado 1B**).*

3. *Se recomienda, siempre que sea posible, la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos (**Grado 1C**).*

6. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

6.1. RESPUESTA

La remisión completa (RC) después del tratamiento es el mejor criterio pronóstico para el LBDCG, aunque, obviamente, no es inmediato. La valoración con PET/TC al final del tratamiento es el mejor instrumento para valorar respuesta y elimina el concepto ambiguo de RCu (remisión completa no confirmada), con un valor predictivo negativo del 80-100% y un menor valor predictivo positivo del 50-100%.

La recomendación de la conferencia de Lugano es utilizar la escala de 5 puntos de Deauville (**Tabla 6**) con valores 1, 2 y 3 como criterio de RC metabólica. Un *score* de 4-5 indica ausencia de respuesta, aunque la actividad se haya reducido con respecto a la inicial. Un *score* 4-5 que no cambia durante el tratamiento o la aparición de nuevos focos, indica fallo del tratamiento. La presencia de una masa residual en el contexto de RC metabólica no es criterio de enfermedad activa[33,44-46].

La PET intermedia (iPET) se utiliza para valorar la respuesta precoz al tratamiento (no la RC), pero hay discrepancias sobre su utilidad, por problemas de estandarización en las técnicas y en la interpretación de la PET[45]. Una RC metabólica por PET/TC a mitad de tratamiento conlleva un excelente pronóstico, mientras que el pronóstico de los pacientes iPET positivo es objetivamente peor. Sin embargo, en un ensayo prospectivo del SAKK después del tratamiento con R-CHOP-14, la positividad o negatividad de la iPET no condicionó diferencias substanciales en la supervivencia a los 2 años[175]. Los estudios que valoran la escalada de tratamiento basado en iPET no han demostrado beneficio en relación al R-CHOP[176,177]. Por ello, hoy en día, no se recomienda el empleo de la iPET para modificar la conducta terapéutica[33,44].

6.2. SEGUIMIENTO

El seguimiento después de alcanzar la RC debe ser clínico, con controles periódicos para valorar la situación, los eventuales cambios en la exploración y en los datos analíticos; es suficiente cada 3-4 meses en los dos primeros años y cada 6 en los 3 años siguientes[33], aunque estos intervalos, que pueden ser necesarios en ensayos, en la vida real pueden variar en virtud de las necesidades individuales y las posibilidades estructurales. Es aconsejable el seguimiento clínico anual para valorar posibles toxicidades tardías y la posible aparición de segundas neoplasias a corto y a largo plazo. No se aconseja el empleo rutinario de la PET/TC en el seguimiento de los pacientes con LBDCG. Los estudios PET/

TC de seguimiento deben responder a una indicación clínica concreta[33,44-46]. En pacientes en RC no hay ninguna evidencia que indique que la realización rutinaria de TC o PET/TC tenga ventajas sobre el control clínico[45-46]. La mayoría de las recaídas se producen fuera de las consultas de control y sólo el 1-2% se detectan con las pruebas de imagen[178]. No se debe hacer, ya que ni proporciona ventajas para la detección precoz de recaídas ni tiene repercusión en la supervivencia, pero sí puede causar toxicidad añadida, especialmente la aparición de segunda neoplasia[33,178].

Los pacientes con LBDCG que mantienen la remisión durante 2 años no tienen diferencias significativas en la supervivencia con respecto a la población general[179], motivo por el que es imprescindible un seguimiento estrecho en este periodo de tiempo. Pero es importante el seguimiento clínico a largo plazo (a intervalos razonables) para detectar complicaciones tardías (segundas neoplasias, complicaciones cardiovasculares, etc.).

Tabla 6: Escala de Deauville (DS).

1. No captación
2. Captación ≤ mediastino
3. Captación > mediastino pero ≤ hígado
4. Captación moderadamente mayor que el hígado
5. Captación marcadamente superior al hígado y/o nuevas lesiones
X. Nuevas áreas de captación no relacionadas con el linfoma

RECOMENDACIONES

1. *La PET/TC es la modalidad de imagen estándar para valorar la respuesta al final de tratamiento (**Grado 1A**).*
2. *La valoración de la respuesta debe realizarse de manera visual por la escala de Deauville (**Grado 2B**).*
3. *En los casos de enfermedad residual metabólicamente activa, si se considera tratamiento de rescate, es recomendable la realización de biopsia (**Grado 2C**).*
4. *En la práctica clínica, se puede emplear la iPET tras 3-4 ciclos de tratamiento para descartar progresión (**Grado 2C**).*
5. *No se recomienda el cambio de estrategia terapéutica basado en el resultado de la iPET, a no ser que haya clara evidencia de progresión (**Grado 2C**). La iPET temprana realizada tras 2-4 ciclos debe reservarse para ensayos clínicos.*
6. *Se desaconseja el empleo rutinario de las pruebas de imagen en el seguimiento de los pacientes con LBDCG en remisión completa (**Grado 1A**).*

7. ALGUNOS SUBTIPOS ESPECÍFICOS

7.1. LINFOMA PLASMABLÁSTICO

El linfoma plasmablástico es una entidad clinicopatológica descrita por primera vez en 1997[180] y reconocida en la actualidad[4] como un subtipo de LBDCG. Se asocia principalmente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), donde representa hasta un 2% de todos los linfomas, aunque también se observan casos en pacientes con otros tipos de inmunodepresión (como los receptores de trasplante de órganos sólidos), pero también en pacientes inmunocompetentes. En una revisión de 590 casos[181], 369 (63%) habían sido diagnosticados en pacientes con infección por VIH, 164 (28%) en pacientes sin infección por VIH, 37 (6%) en pacientes receptores de trasplante y 20 (3%) como transformación a linfoma plasmablástico. La presentación habitual es la afección extraganglionar, particularmente la cavidad oral en prácticamente la mitad de los casos, seguida del tracto gastrointestinal y la piel y, sobre todo, en pacientes infectados por el VIH, es frecuente la presentación en estadios avanzados. El pronóstico del linfoma plasmablástico es pésimo, con medianas de supervivencia de 8-15 meses en las distintas series publicadas[182-183].

No existe un estándar de tratamiento claro para los pacientes con linfoma plasmablástico. En pacientes con infección por VIH se ha descrito algún caso anecdótico de regresión espontánea del linfoma tras el inicio del tratamiento antirretroviral[184-185]. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es apenas de 3-4 meses[186]. Respecto a la pauta de QT a emplear, en algunas revisiones de grupos científicos no recomiendan las pautas de QT estándar como CHOP en favor de la administración de pautas más intensivas como EPOCH, CODOX-M/IVAC o hyperCVAD/MA, sobre todo dado el papel de alteraciones *MYC* en la patogénesis del linfoma[181,187]. Sin embargo, dos estudios retrospectivos no han encontrado beneficio en la supervivencia en pacientes tratados con pautas intensivas respecto a la utilización de CHOP[188-189]. La utilización de profilaxis frente a la recaída en SNC no se ha evaluado de manera sistemática, pero parece aconsejable dada la frecuente afección extraganglionar, el alto índice proliferativo y la presencia de reordenamientos *MYC* en muchos casos[181]. La RT local o loco-regional ha sido utilizada en algunos casos, sin que se pueda establecer su papel en el tratamiento de estos enfermos[181,190]. En cuanto al TAPH, hay controversia, mientras algunos autores sugieren utilizarlo como consolidación en primera línea[191], otros, sólo lo contemplan cuando se cumplen ciertos criterios de riesgo: IPI ajustado a edad (aaIPI) ≥ 2, negatividad para VIH, reordenamiento *MYC*, deleción *TP53* o ausencia de RC a la primera línea de tratamiento[192-193]. Recientemente se han publicado

resultados esperanzadores con la incorporación de nuevos fármacos a pautas de QT, particularmente talidomida, lenalidomida y especialmente con el inhibidor de proteasoma bortezomib, que, en combinación tanto con EPOCH-DA[194], como con CHOP[195] seguido de TAPH produjo remisiones duraderas en 6 pacientes, resultados prometedores que hay que confirmar.

RECOMENDACIONES

1. *No hay un tratamiento estándar en el linfoma plasmablástico. Hay autores que recomiendan regímenes más intensivos, como EPOCH-DA, sobre todo si hay reordenamiento de MYC (**Grado 2C**).*
2. *Aunque la evidencia es escasa y procede de casos anecdóticos, podría considerarse la administración de bortezomib asociada a la quimioterapia, preferiblemente con dosis y pautas referenciadas en la bibliografía (**Grado 2C**).*
3. *Se recomienda realizar una evaluación específica del riesgo de recaída en SNC y administrar profilaxis del SNC en casos de riesgo elevado (**Grado 1C**).*
4. *No existen datos suficientes para recomendar la realización de TAPH en primera línea (**Grado 2C**).*

7.2. LINFOMA B DE CÉLULAS GRANDES PRIMARIO DE MEDIASTINO

El LBDCG primario de mediastino (LBPM) es una entidad con características clínicas, patológicas y genéticas diferenciadas, por lo que en la clasificación de la OMS es reconocida como un subtipo específico de LBDCG[196]. Constituye aproximadamente el 2-4% de todos los LNH y un 6-10% de los LBDCG. Afecta de manera predominante a adultos jóvenes, preferiblemente mujeres, en torno a la tercera-cuarta década de la vida y se manifiesta habitualmente como una masa voluminosa mediastínica, a menudo con derrame pleural, pericárdico y síndrome de vena cava superior. Con menor frecuencia puede afectar

otros territorios ganglionares fuera del mediastino, así como territorios extraganglionares como pulmón, riñón, tracto gastrointestinal o el cerebro. El origen celular en el LBPM está relacionado con la célula B tímica, con un origen tardío en la maduración y diferenciación en el centro germinal y post-centro germinal[196-198].

Aunque existen pocos estudios prospectivos en el LBPM, algunos subanálisis de estudios prospectivos, como el MInT[199], con un 11% de pacientes con LBPM dentro del LBDCG, concluye que la adición de rituximab a pautas CHOP-*like* (CHOP o CHOEP) incrementó de forma significativa la tasa de RC (84% *vs.* 50%, p=0,03), disminuyó la tasa de progresión (2,5% *vs.* 24%, p=0,006) y aumentó las probabilidades de SLP (78% *vs.* 52%, p=0,01) a 3 años, aunque no la de SG (88,5% *vs.* 78,2%, p=0,15), posiblemente por el escaso número de pacientes en este subgrupo. Otros estudios retrospectivos han comparado la pauta R-CHOP con CHOP, con resultados favorables para la primera, con SLP a 5 años del 68-77% y SG del 79-90%[200-202]. Con esquemas más intensivos (MACOP-B y VACOP-B) algunos estudios no han podido demostrar el beneficio de la adición de rituximab, en términos de RC y supervivencia libre de recaída[203]. Un estudio prospectivo fase II del *National Cancer Institute*[197] con la pauta infusional EPOCH-DA en combinación con rituximab en 51 pacientes (65% con masa voluminosa ≥ 10 cm, LDH sérica elevada en un 78% y estadio IV en 29%) obtuvo una tasa de RC del 94% (48/51 pacientes); con una mediana de seguimiento de 5 años la probabilidad de SLE fue del 93% y la de SG del 97%. Sólo 2 pacientes precisaron RT y en el momento de la publicación de los resultados todos los pacientes permanecían libres de recaída. Los resultados de esta serie fueron verificados con los de otra serie retrospectiva de la Universidad de Stanford de 16 pacientes tratados también con la misma pauta de inmunoquimioterapia, en los que, tras una mediana de seguimiento de 37 meses, la SLE fue del 100%, sin RT en ningún caso. Asimismo, estos resultados fueron superiores a los de una serie de 18 pacientes tratados con EPOCH-DA sin rituximab del NCI, en los que, con una mediana de seguimiento de 16 años, se observaron SLE y SG significativamente peores (67% [p=0,007] y 78% [p=0,01], respectivamente)[197]. Con todo, no existen estudios en los que estas pautas de inmunoquimioterapia más intensiva hayan sido comparadas con R-CHOP de manera prospectiva, además de la superior toxicidad de las pautas más intensivas en comparación con R-CHOP.

Otro tema en discusión es la utilización de la RT debido a los efectos secundarios a largo plazo. La RT en la era previa a la incorporación de rituximab parece aumentar la tasa de RC, pero no mejora la supervivencia[204]. La incorporación de rituximab a la QT convencional no ha despejado la incógnita. En una serie de la *British Columbia*[205], que incluía pacientes tratados con R-CHOP, con CHOP y con pautas intensivas como MACOP-B y VACOP-B, no se encontraron diferencias en SLP ni SG con la utilización o

no de RT, al igual que en otro gran estudio retrospectivo poblacional en 258 pacientes tratados con inmunoquimioterapia[206]. La utilización de inmunoquimioterapia con pautas de QT más intensiva y en infusión continua ofrece buenos resultados sin necesidad de RT, como demostró el estudio del NCI antes mencionado[197] en el que sólo 2 (4%) de los 51 pacientes recibieron RT, o un estudio del MSKCC[207] en el que los pacientes eran tratados con una pauta secuencial de dosis densas de R-CHOP e R-ICE, sin RT, y en el que la SLP y SG a 3 años fueron 78% y 88%, respectivamente. El papel definitivo de la RT guiado por los resultados de la PET podría quedar dilucidado cuando se conozcan los resultados del estudio del IELSG (IELSG-37) en el que los pacientes que alcancen RC metabólica serán aleaorizados a RT u observación (www.clinicaltrials.gov; NCT01599559). Por otra parte, el TAPH en primera línea como consolidación no parece aportar beneficio si se utilizan esquemas intensivos ± rituximab en primera línea[204,208].

La refractariedad y la recaída se asocian, por lo general, a un pronóstico desfavorable, las recaídas suelen ser precoces, y suelen afectar territorios extraganglionares[208]. El tratamiento suele basarse en inmunoquimioterapia de rescate similar a la empleada en el LBDCG y consolidación con TAPH, aunque con peores resultados que en el LBDCG[209].

RECOMENDACIONES

1. *El tratamiento de los pacientes con LBPM debe basarse en inmunoquimioterapia con rituximab (**Grado 1A**).*
2. *No existen estudios aleatorizados que hayan demostrado una mayor eficacia de las pautas más intensivas, como R-EPOCH-DA o R-MACOP-B/R-VACOP-B, frente a las convencionales, como R-CHOP, aunque las pautas más intensivas podrían ser más eficaces sobre todo en casos con factores de riesgo desfavorables (**Grado 2B**).*
3. *No está claro el papel de la administración de radioterapia complementaria en pacientes que no hayan alcanzado la remisión completa metabólica. Se recomienda, siempre que sea posible, rebiopsiar dado la elevada tasa de falsos positivos y el limitado valor del PET/TC en estos casos (**Grado 1B**).*

7.3. LINFOMA B DE ALTO GRADO CON REORDENAMIENTO DE *MYC* Y *BCL2* Y/O *BCL6* (DOBLE *HIT*/TRIPLE *HIT*)

Es un linfoma B agresivo que se caracteriza por reordenamiento del gen *MYC* y reordenamientos adicionales del gen *BCL2*, *BCL6* o ambos (doble *hit* o triple *hit*). En cuanto a los factores pronósticos, el IPI tiene escasa relevancia, ya que la presentación de este tipo de linfoma suele ser en edades avanzadas, con frecuente afectación extraganglionar y LDH elevada. Uno de los factores que podría influir de forma adversa en el pronóstico es la presencia de la translocación *MYC-IGH*, en comparación con la translocación de *MYC* con un gen no codificante para inmunoglobulina, como han demostrado algunos estudios[74,210].

Es difícil establecer el tratamiento apropiado de este tipo de linfomas, ya que la mayor parte de la evidencia procede de estudios retrospectivos que incluyen en muchos casos pacientes con doble reordenamiento o con sólo reordenamiento *MYC*. Lo que parece claro es que la inmunoquimioterapia estándar basada en la pauta R-CHOP ofrece pobres resultados en comparación con el resto de LBDCG, con tasas de RC en un 40% y SG a 2 años en torno al 35%-41%[73,82] y a 5 años del 27%[21], similares a los observados en otros estudios[210-213]. Sorprendentemente, el estudio británico[100] que comparó R-CHOP-21 y R-CHOP-14 en 1080 pacientes con LBDCG > 60 años no encontró diferencias en la SG en función de la presencia o no de *MYC* reordenado, ni tampoco en función de la presencia de doble reordenamiento (*MYC* y *BCL2*).

Es importante diferenciar los linfomas DH/TH de los que presentan una doble expresión proteica (DP) de MYC y BCL2 (dobles expresadores), que parecen tener igualmente una evolución más desfavorable con la inmunoquimioterapia estándar. Un estudio danés[22] de 193 pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP encontró que un 29% de los casos correspondían a DP y presentaban una SLP y una SG inferiores al del resto de la serie (SLP a 3 años del 39% *vs.* 75% [p<0,001] y SG de 43% *vs.* 86% [p<0,001]) y similar a las de los pacientes con doble reordenamiento (el 6% de la serie). Además, dentro de este grupo no hubo diferencias entre los que presentaban doble reordenamiento y los que no. Otro estudio canadiense con 167 pacientes tratados con R-CHOP[21], observó que un 21% de los casos correspondía a DP y la SG fue inferior, hecho confirmado posteriormente en otros estudios[23,83,214-215]. No hay acuerdo en si la expresión de MYC por sí sola confiere un pronóstico adverso, como se observó en un estudio español[216], a diferencia de lo observado en el estudio canadiense mencionado previamente[21] en el que la expresión de MYC sólo se asoció a peor SG y SLP sólo en presencia de expresión simultánea de BCL2. En cualquier caso, existen dudas en el momento actual si los linfomas DP, al contrario que los que presentan doble reordenamiento, deben tener una aproximación terapéutica diferente[217]; por otra parte esta doble expresión en el subtipo no-GCB

podría explicar su peor pronóstico global. Dado su mal pronóstico cuando son tratados con inmunoquimioterapia estándar, diversos autores han preconizado la utilización de regímenes más agresivos, similares a los utilizados en el linfoma de Burkitt, con la limitación de la edad de estos pacientes que suele ser superior. Así, en la serie retrospectiva del MD Anderson de 56 pacientes con DH[82] tratados con R-CHOP, R-hyperCVAD o R-EPOCH-DA, el tratamiento basado en R-CHOP obtuvo una menor tasa de RC (20%) respecto a R-hyperCVAD/MA (70%, p=0,003) y R-EPOCH-DA (68%, p=0,008). R-hyperCVAD/MA no prolongó sin embargo la SLE ni la SG, mientras que R-EPOCH-DA sí que resultó en superior SLE (hazard ratio [HR] 0,37, IC 95% 0,18-0,77, p=0,008) y tendencia a mejor SG (HR 0,47, IC 95% 0,19-1,14, p=0,096). El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) no mejoró la SLE en los pacientes que habían alcanzado la RC. Por el contrario, otro estudio retrospectivo[27] en el que el tratamiento de inducción se basó en R-CHOP o R-hyperCVAD/MA no encontró diferencias en SG entre ambas pautas, ni tampoco con el TPH. En la serie (también retrospectiva) del BCCA canadiense recientemente publicada[218] de 25 pacientes con linfoma con DH tratados de manera uniforme con R-CODOX-M/IVAC y TPH, la tasa de RG fue del 80%, pero con una tasa de RC del 36% tras la inducción (y menos refractariedad primaria en comparación con el uso de otras pautas). La SLP y SG a 2 años para el global de la serie fueron del 41% y 53%, respectivamente, y del 60% y 82%, respectivamente, para los pacientes que fueron trasplantados. Un gran estudio multicéntrico retrospectivo norteamericano[219] que incluyó 311 pacientes con linfoma con DH (32% tratados con R-CHOP, 21% con R-hyperCVAD/MA, 21% con R-EPOCH-DA, 14% con R-CODOX-M/IVAC) observó mayor tasa de RC (significativamente) con la pauta R-EPOCH-DA que con cualquiera de las otras. Asimismo, la administración de pautas intensivas (en conjunto) repercutió en una mayor SLP en comparación con R-CHOP (21,6 *vs.* 7,8 meses, p=0,001); esta diferencia se mantuvo significativa respecto a R-CHOP para cualquiera de las pautas intensivas, pero no hubo diferencias entre las mismas. En los pacientes que alcanzaron RC, no hubo diferencias en la SG entre aquellos que recibieron consolidación con TPH y los que no (mediana de SG no alcanzada *vs.* 103 meses, p=0,14). Esta posible mayor eficacia de las pautas de QT más intensivas, particularmente de la pauta R-EPOCH-DA, se analizó de forma retrospectiva en un estudio prospectivo del *National Cancer Institute* (NCI) y *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB)[220], con SLE similares en pacientes con y sin *MYC* reordenado (SLE a 4 años 83% *vs.* 76%, p=0,46). Finalmente, una revisión sistemática y meta-análisis[221] de 11 estudios, con un total de 394 pacientes tratados con R-CHOP (n=180), R-EPOCH (n=91) y R-hyperCVAD/R-MA o R-CODOX-M/R-IVAC (n=123), observó medianas de SLP de 12,1, 22,2 y 18,9 meses, respectivamente. El tratamiento con R-EPOCH redujo de manera significativa el riesgo de progresión en comparación con R-CHOP (reducción del 34%, p=0,03), aunque de todas formas no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre las 3 estrategias (medianas de SG de 21,4,

31,4 y 25,2 meses, respectivamente). Un reciente estudio retrospectivo ha corroborado los pobres resultados del TAPH en los pacientes con linfoma DH[222].

Una cuestión importante a considerar en este subtipo de linfomas es la frecuencia elevada de infiltración en SNC, ya sea al diagnóstico o como recaída[223]. El uso de profilaxis intratecal (IT) ha demostrado una disminución de la incidencia de recaída en SNC, siendo la incidencia a 3 años del 5% *vs.* 15% (p=0,017)[82]; asimismo, los pacientes con infiltración del SNC al diagnóstico tuvieron inferior SG (6 *vs.* 36 meses, p<0,0001), pero en los pacientes sin infiltración del SNC el uso de profilaxis el SNC basada en MTX IT o iv mostró una tendencia a mejor SG respecto a los pacientes que no la recibieron (mediana de 45 *vs.* 14 meses, p=0,06)[219]. La Guía GELTAMO (*guía GELTAMO, 2015*) sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la infiltración del SNC en pacientes con LBDCG recoge, entre los criterios de riesgo para administrar profilaxis del SNC, la presencia de reordenamiento *MYC*.

Los pacientes refractarios o en recaída presentan un mal pronóstico con rescates convencionales. En la serie anteriormente mencionada[219], la mediana de supervivencia tras el tratamiento de rescate, con el esquema R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido) fue de 17 meses.

RECOMENDACIONES

1. *Dado el mal pronóstico de los pacientes con doble reordenamiento se recomienda, siempre que sea posible, su inclusión en ensayos clínicos. En un contexto asistencial se recomienda el tratamiento con inmunoquimioterapia basada en pautas intensivas como R-EPOCH-DA u otras pautas intensivas, como las utilizadas en el tratamiento del linfoma de Burkitt, frente al tratamiento estándar como R-CHOP (**Grado 1B**).*
2. *No existen datos que hayan demostrado el beneficio de la consolidación con TAPH en primera línea en pacientes que hayan alcanzado una remisión completa (**Grado 2C**).*
3. *Dada la elevada frecuencia de infiltración/recaída en sistema nervioso central se recomienda la administración de profilaxis del SNC (**Grado 1C**).*

7.4. LBDCG EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

El LBDCG es una neoplasia definitoria de sida y constituye la segunda neoplasia más frecuente en pacientes con infección por el VIH. Como en la población inmunocompetente, el LBDCG es también el linfoma más frecuente en los pacientes infectados por el VIH, aunque desde la introducción generalizada del tratamiento antiretroviral (TAR) se ha observado una disminución en su incidencia. De hecho, el desarrollo de linfoma en pacientes infectados está relacionado con los recuentos bajos de linfocitos CD4 y la ausencia de TAR[224]. Las maniobras diagnósticas y de estadiaje en estos pacientes deben ser similares a las de los pacientes no infectados.

El pronóstico de los pacientes con LBDCG en la era previa al TAR era malo, en la era del TAR, particularmente desde la introducción del TAR de gran actividad (TARGA), la supervivencia es similar a la de los pacientes no infectados por el VIH[225-226] y el pronóstico depende más de las características del linfoma.

Las pautas más utilizadas en primera línea han sido R-CHOP y R-EPOCH-DA. Con la primera, dos estudios fase II[227-228], observaron tasas de RC entre un 69% y un 77% y SG a 2 y 3 años del 75% y 56%, respectivamente. Un hecho controvertido en estos pacientes es la utilización de rituximab. En este sentido, un estudio norteamericano fase III[229] que comparó R-CHOP seguido de mantenimiento con rituximab frente a CHOP observó un aumento de la mortalidad infecciosa en la rama de R-CHOP en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 < 50 células/µL, aunque también una tendencia a mejor respuesta, menor resistencia primaria a la QT y menor mortalidad por el linfoma en los pacientes tratados con inmunoquimioterapia. Otro estudio fase II aleatorizado del mismo grupo[230], en el que se utilizó la pauta infusional EPOCH en combinación con rituximab (administrado simultáneo con la QT o de manera posterior a la QT con periodicidad semanal durante 6 semanas) observó una gran eficacia con ambas pautas de rituximab (RC en 73% y 55%, respectivamente, una SLP a 2 años del 64% y 60%, y SG del 63% y 66%), y ligero incremento (no significativo) de mortalidad infecciosa en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 < 50 células/µL tratados con la pauta concurrente de rituximab y EPOCH (mortalidad infecciosa a 30 días de finalizado el tratamiento del 9,8% en la pauta simultánea y 7,3% en la secuencial). Sobre la elección de la pauta de QT más eficaz para combinar con rituximab, algunos estudios han señalado que las pautas infusionales como EPOCH parecen ofrecer, al menos en comparación con controles históricos, mejores resultados que R-CHOP en cuanto a tasa de respuesta, supervivencia y menor mortalidad por infección[230-232], aunque ambas pautas no se han comparado en un estudio aleatorizado. De hecho, en pacientes no infectados por VIH, no hay, de momento, estudios aleatorizados que hayan demostrado

su superioridad sobre R-CHOP[224]. Es importante considerar en estos pacientes una adecuada profilaxis anti-infecciosa antimicrobiana y el uso de G-CSF como profilaxis primaria de la neutropenia febril, así como vigilancia clínica estrecha, especialmente en pacientes con un recuento de linfocitos CD4 < 50 células/µL[224]. La administración de TAR ha demostrado una mejoría tanto de la respuesta como de la supervivencia[233-234], aunque es importante el manejo multidisciplinar de estos pacientes, con participación de especialistas en infección por VIH, de cara a elegir pautas de TAR que no supongan un aumento de la toxicidad[224].

Otra de las cuestiones controvertidas ha sido la administración o no de profilaxis frente a la infiltración neuromeníngea, ya que en la era previa al uso generalizado de TAR algún estudio sugería una mayor incidencia de infiltración en SNC en comparación con los pacientes no infectados por el VIH[235], que estaría en relación a la presentación más frecuente en estadios avanzados o con factores de riesgo[224]. En este sentido, un estudio español[236] demostró una disminución de dicha infiltración en pacientes que recibían TARGA en comparación con los pacientes que no recibían dicho tratamiento (0/30 *vs.* 12/8, p=0,023). En línea con estos resultados, un consenso español recomienda guiar la administración de profilaxis de la recaída en SNC según los mismos criterios que en los pacientes inmunocompetentes[237].

Respecto a las recaídas, varios estudios[238-241] han señalado que es factible y eficaz una estrategia similar a la de los pacientes no infectados por VIH, basada en pautas intensivas y consolidación con trasplante autogénico en pacientes respondedores, con resultados similares a los de los pacientes inmunocompetentes, como han demostrado 2 estudios retrospectivos del *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT)[242-243].

RECOMENDACIONES

1. *El tratamiento de los pacientes infectados por VIH con LBDCG debe basarse en inmunoquimioterapia con rituximab (**Grado 1B**)*
2. *No existen estudios aleatorizados que hayan demostrado una mayor eficacia de las pautas infusionales como R-EPOCH-DA frente a pautas convencionales, como R-CHOP, por lo que se recomienda la utilización preferente de pautas estándar por su menor toxicidad (**Grado 2B**).*
3. *Se recomienda tratamiento antirretroviral y manejo multidisciplinar del paciente de cara a definir la pauta óptima de tratamiento antirretroviral (**Grado 2B**).*
4. *Se recomienda efectuar profilaxis primaria de la neutropenia febril con G-CSF tras cada ciclo de inmunoquimioterapia, así como adecuada profilaxis antiinfecciosa y vigilancia clínica estrecha (**Grado 2B**).*
5. *Se recomienda profilaxis de la infiltración del SNC en presencia de los mismos factores de riesgo que en pacientes inmunocompetentes (**Grado 2C**).*
6. *En pacientes en recaída quimiosensible, se recomienda la administración de tratamientos de rescate similares a los de los pacientes inmunocompetentes, seguidos de consolidación con TAPH (**Grado 1B**).*

7.5. SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TRASPLANTE

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante (SLPT) constituyen una de las complicaciones más graves que pueden sufrir los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido o a un TAPH. Su incidencia global oscila entre el 1 y el 20%. Entre los factores que aumentan el riesgo de padecer SLPT destacan el tipo y la intensidad del tratamiento inmunodepresor, el tipo de trasplante (más frecuente en el trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidénticos, trasplantes multiviscerales y de corazón/pulmón), la edad del paciente (más frecuente en jóvenes) y la primoinfección por el VEB.

En el 80% de los pacientes con SLPT se encuentra el VEB en los linfocitos proliferantes. La inmunodepresión empleada para evitar el rechazo hace que los linfocitos T no controlen de forma adecuada la proliferación de los linfocitos B infectados por VEB, lo que aumenta la posibilidad de errores en el reordenamiento de los genes, la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores, y el desarrollo del linfoma.

En la clasificación de la OMS los SLPT se reconocen como una entidad clínico-patológica específica. Se describen tres tipos: las lesiones tempranas, como la hiperplasia plasmacítica reactiva, que suelen ser policlonales, los SLPT polimorfos y los SLPT monomorfos, similares a los linfomas convencionales y que suelen ser monoclonales. La mayoría de los SLPT monomorfos son linfomas B de célula grande, aunque también se han descrito linfomas T y linfomas de Hodgkin[3].

Aproximadamente, la mitad de los SLPT aparece en el primer año del trasplante. Estos casos se asocian con mayor frecuencia a la presencia del VEB en los linfocitos y muchos de ellos son policlonales. Algunos de estos pacientes presentan un síndrome mononucleósico, con fiebre y adenopatías, mientras que otros presentan un cuadro de disfunción del órgano trasplantado por afectación del injerto. Los casos de aparición tardía se presentan de forma similar a un linfoma clásico, aunque con mayor frecuencia tienen afectación extranodal, sobre todo gastrointestinal.

El diagnóstico de SLPT se debe hacer preferentemente en una biopsia de una adenopatía o de otros tejidos que puedan estar afectados. Se recomienda hacer el estadiaje de los SLPT mediante PET/TC, ya que se trata de una patología con avidez por la glucosa[33,44].

Cuando se sospecha un SLPT, la primera medida que debe adoptarse es la reducción de la inmunodepresión, sin llegar a poner en peligro la viabilidad del injerto[244]. Con esto se obtienen entre 20 y 50% de respuestas, siendo más frecuentes en los casos de SLPT polimorfo. Los SLPT localizados pueden erradicarse mediante resección quirúrgica o RT. En el caso de los SLPT diseminados en los que fracasa la reducción de la inmunosupresión el tratamiento de elección no está claramente establecido. Las QT que se emplean habitualmente en otros linfomas son muy tóxicas en estos pacientes y su supervivencia es baja, 30% a los 5 años[245]. El tratamiento con rituximab en monoterapia en los casos que expresan CD20 ha demostrado eficacia y poca toxicidad. En un ensayo fase II con 4 u 8 dosis de rituximab a dosis estándar, se consiguieron 60% de remisiones completas. Los pacientes que no conseguían remisión se trataron con R-CHOP o R-CHOP-*like*. La supervivencia en este ensayo fue del 47% a los 2 años[246]. En otro ensayo fase II, los pacientes se trataron con 4 dosis de rituximab seguido de 4 ciclos de R-CHOP

consiguiendo un 68% de remisiones completas, y una mediana de supervivencia de 6,6 años[247]. Se ha utilizado la infusión de linfocitos T citotóxicos alogénicos específicos contra el VEB en pacientes que habían fracasado a otros tratamientos, obteniéndose un 45% de remisiones completas[248-249]. Estos resultados son muy prometedores, pero esta estrategia no se puede aplicar en todos los centros por su alto coste y la necesidad de una infraestructura para poder prepararlos.

A los pacientes trasplantados con alto riesgo de SLPT (trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidénticos, trasplantes multiviscerales y de corazón / pulmón, pacientes VEB negativo antes del TPH....) se recomienda hacer un seguimiento frecuente de las copias del VEB durante los primeros 6 meses para poder iniciar un tratamiento anticipatorio. No existe un umbral estándar a partir del cual se tenga que iniciar tratamiento, algunos autores recomiendan iniciarlo si hay más de 1.000 copias, otros más de 10.000 o incluso más de 40.000. En los casos en el que el número de copias vaya en aumento y con unos umbrales que localmente se consideren significativos, el tratamiento anticipatorio disminuyendo la inmunosupresión y con rituximab semanal, de una a cuatro dosis en función de la evolución de la carga viral, previene el desarrollo del SLPT en una proporción muy elevada de casos[250].

RECOMENDACIONES

1. *Cuando se diagnostica (o hay la fuerte sospecha) de un SLPT, la primera medida que debe adoptarse es la reducción de la inmunodepresión, sin llegar a poner en peligro la viabilidad del injerto (**Grado 1B**).*
2. *Los SLPT localizados pueden erradicarse mediante resección quirúrgica o radioterapia (**Grado 1A**).*
3. *Los SLPT diseminados que no responden a la disminución de la inmunosupresión y son CD20 positivos, se ha de iniciar con rituximab semanal (de 4 a 8 dosis), y si no se consigue remisión completa se ha de continuar con 3-4 ciclos de R-CHOP (**Grado 1B**).*
4. *En los pacientes trasplantados con alto riesgo de desarrollar un SLPT se ha de realizar un seguimiento frecuente de las copias del VEB durante al menos los primeros seis meses post trasplante, y hacer el tratamiento anticipatorio si las copias aumentan y alcanzan un umbral que se considere significativo. El tratamiento anticipatorio consiste en la disminución de la inmunosupresión y de una a cuatro dosis de rituximab en función de la respuesta de la carga viral (**Grado 1C**).*

7.6. NUEVOS FÁRMACOS

A pesar de los notables avances en el conocimiento de la biología del LBDCG, que nos permite identificar nuevas dianas terapéuticas potenciales, seguimos necesitando biomarcadores más robustos y aplicables en la práctica clínica convencional para valorar los resultados de los ensayos clínicos actuales y optimizar el diseño de nuevos. Una de las áreas de más interés es el estudio de marcadores moleculares que puedan predecir el fracaso del tratamiento estándar inicial. Sólo un pequeño número de genes presentan mutaciones recurrentes en más del 20% de los LBDCG, como *MLL2, PIM1, TP53, CREBBP, RDG, FOXO1*, etc., aunque conocemos pocos datos sobre la relevancia clínica de muchas de ellas[251].

Desde el año 2000 podemos diferenciar dos grupos de LBDCG con distinto pronóstico, aquellos con perfil de expresión genómica GCB, con mejor pronóstico, y los que presentan

perfil ABC. Los LBDCG con perfil GCB con frecuencia presentan mutaciones que afectan a la epigenética, como *CREBBP*, *EZH2* y *MLL2*, mientras que los que presentan un perfil activado (ABC) se caracterizan por una activación constitutiva de la vía del factor nuclear κB (NF-κB). Ambos subtipos presentan alteraciones de *BCL2*, aunque por mecanismos diferentes[252]. A continuación vamos a hacer un somero repaso de las diferentes estrategias terapéuticas con fármacos diana y modificadores de la respuesta inmune.

A. INHIBIDORES DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN MEDIADA POR EL RECEPTOR DE LAS CÉLULAS B

A.1. Inhibición de la tirosín kinasa esplénica (SYK)

Fosfamatinib disódico (R788) es un profármaco oral que *in vitro* ha demostrado ser capaz de inhibir SYK. En un ensayo fase I realizado en pacientes con LNH y Leucemia Linfática Crónica que incluyó 23 pacientes con LBDCG en recidiva se obtuvieron respuestas objetivas en el 22% de los casos[253]. Sin embargo, un reciente ensayo fase II en el que se trataron 64 pacientes diagnosticados de LBDCG en recaída o refractarios las respuestas objetivas fueron del 3%, sin encontrar beneficio en el subgrupo ABC[254]. Otros inhibidores de SYK, como cerdulatinib parecen tener una mayor actividad antitumoral en ambos tipos de LBDCG[255].

A.2. Inhibición de la tirosín kinasa de Bruton (BTK)

Ibrutinib es el primer inhibidor oral de la BTK. Tras demostrar actividad *in vitro* y en ensayos fase I, fue estudiado en un ensayo fase I/II como monoterapia en pacientes con LBDCG (recaída o refractarios) que incluyó 80 pacientes, obteniendo una RG en el 37% (14/38) de los pacientes con subtipo ABC pero sólo de un 5% (1/20) en los pacientes con subtipo GCB[256], por lo que su actividad parece limitada al subgrupo ABC. Actualmente se encuentra en estudio la combinación de ibrutinib con R-CHOP como tratamiento de primera línea del LBDCG ABC. También se están desarrollando inhibidores de segunda generación con la intención de reducir sus efectos secundarios.

A.3. Inhibición de PKC-β

Enzastaurina es un inhibidor oral de PKC-β que ha demostrado actividad en el LBDCG en recaída/refractario. En un ensayo fase II aleatorizado en el que se combinó R-CHOP con enzastaurina o placebo, la SLP fue superior en el brazo de enzastaurina (71% *vs.* 52%)[257]. Sin embargo en un ensayo aleatorizado fase III que incluía pacientes diagnosticados de LBDCG de alto riesgo en el que se utilizó enzastaurina *vs.* placebo para consolidar la RC alcanzada con R-CHOP, no consiguió su objetivo de aumentar de forma significativa la SLP[258]. Los resultados del ensayo fase II que ha combinado GemOx-rituximab con enzastaurina no han sido publicados aún.

A.4. Inhibición de la vía NF-κB

Los inhibidores del proteosoma como bortezomib disminuyen la degradación de IKKα fosforilada, reduciendo la actividad de NF-κB. Estudios *in vitro* producen una apoptosis dependiente de la mitocondria en el subtipo ABC del LBDCG, y aunque no tiene ninguna actividad *in vivo* en monoterapia, parece sensibilizar a las células al efecto de la QT. Dunleavy *et al.* realizaron un ensayo fase II en el que 49 pacientes diagnosticados de LBDCG en recidiva o refractarios recibieron EPOCH (dosis ajustada) con bortezomib (23 de ellos recibieron previamente bortezomib en monoterapia, sin repuestas significativas): las RG alcanzaron el 83% (43% RC) en el subgrupo ABC, frente al 13% de RG (6% RC) en el grupo GCB ($p<0.001$)[259]. Sin embargo, un reciente ensayo fase II realizado con pacientes diagnosticados de LBDCG ABC, en el que se sustituyó vincristina por bortezomib de forma aleatorizada 1:1, no mostró diferencias significativas entre los dos grupos, ni a nivel de RG/RC ni en SG o SLP[260]. Actualmente se está realizando un ensayo fase III en primera línea con R-CHOP +/- bortezomib en pacientes con LBDCG no seleccionados.

Lenalidomida es un fármaco inmunomodulador oral que ha demostrado actividad en monoterapia en pacientes con LBDCG en situación de recidiva/refractario, probablemente con mayor eficacia en los pacientes ABC. Lenalidomida inhibe IRF4, que normalmente sirve como factor de transcripción de NF-κB; los niveles de IRF4 podrían predecir la respuesta a lenalidomida. La combinación de R-CHOP con lenalidomida es segura según los resultados reportados por 2 ensayos fase II sin brazo comparador, en los que lenalidomida parece eliminar las diferencias de respuesta y SLP entre los subtipos ABC y GCB[261-262]. Actualmente se está realizando un ensayo clínico fase III en primera línea con R-CHOP +/- lenalidomida en pacientes con LBDCG ABC.

CC-122 es un nuevo agente inmunomodulador análogo de la talidomida que se une directamente a cereblon provocando *in vitro* e *in vivo* apoptosis en células del LBDCG. La actividad de CC-122 es independiente de la célula de origen (ABC o GCB), a diferencia de lo que ocurre con lenalidomida. Actualmente se está estudiando dentro de ensayos clínicos fase I, en monoterapia, asociado a rituximab o a obinutuzumab[263].

B. INHIBICIÓN DE LA VÍA PI3K/AKT/mTOR

La vía de PI3K se encuentra implicada en el metabolismo, reproducción celular, angiogénesis y supervivencia de las células de tumores sólidos y hematológicos. En el LBDCG la inactivación del gen supresor de tumores *PTEN* y la amplificación del microRNA (miR) 17-92 promocionan la proliferación celular. La inactivación de *PTEN* se observa en el 55% de los LBDCG GCB y tan sólo en el 14% de los ABC, lo cual se correlaciona con la actividad de PI3K y de AKT[252].

Hay 3 clases de PI3K, de las cuales sólo la clase I parece tener las mayores implicaciones en la biología del cáncer. Se están llevando a cabo ensayos clínicos con diversos inhibidores de PI3K en pacientes con LBDCG (idelalisib, IPI-145 y BAY 80-6946).

Los inhibidores de mTOR everolimus y temsirolimus parecen tener una actividad en monoterapia de entre el 25% y el 30% en pacientes con LBDCG, alcanzando un 38% en el casos de everolimus al combinarlo con rituximab[264]. Actualmente se está realizando un ensayo con R-CHOP en combinación con everolimus y otro ensayo que aplica R-DHAP en combinación con temsirolimus.

C. INHIBIDORES DE BCL2

BCL2 es un regulador de la apoptosis y es el gen que presenta mayor prevalencia de mutaciones en los LBDCG GCB. ABT-199 es un inhibidor de segunda generación que parece demostrar una actividad en monoterapia de alrededor del 33%, con un 11% de RG en LBDCG, aunque no disponemos de suficientes datos publicados. Actualmente se está realizando un ensayo con ABT-199, bendamustina y rituximab en LNH-B, incluyendo LBDCG, así como un fase III con obinutuzumab *vs.* rituximab + CHOP + venetoclax.

D. INHIBIDORES DE JAK-STAT

Actualmente se encuentran en estudio 2 inhibidores orales de JAK-2, pacritinib y ruloxitinib en pacientes con LBDCG.

E. INHIBIDORES DE LA DEACETILASA DE HISTONAS

Vorinostat se ha mostrado capaz de inhibir la reproducción celular y volver a sensibilizar las células de linfomas resistentes a QT y a rituximab. En el LBDCG ha sido combinado en un ensayo fase I/II con ciclofosfamida, etopósido, procarbacina, prednisona y rituximab en un grupo de 30 pacientes mayores de 60 años no candidatos a trasplante, obteniendo unas RG del 57% (RC 35%) y una SG mediana de 17 meses (SLP mediana de 9 meses)[265].

F. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Brentuximab vedotin es un anticuerpo anti-CD30, antígeno expresado con frecuencia en el LBDCG (alrededor del 25% al diagnóstico)[28]. Un reciente estudio fase 2 que incluyó 49 pacientes diagnosticados de LBDCG con expresión variable de CD30 en situación de recidiva/refractario, obtuvo unas RG del 44% (RC 17%)[266].

Obinutuzumab (GA-101), anticuerpo anti-CD20 humanizado de tipo 2 que ha sido utilizado en un ensayo clínico fase II como monoterapia para pacientes con LBDCG R/R, alcanzando unas RG del 32% en pacientes con varias líneas de tratamiento previas[267].

Actualmente se está comparando en un ensayo fase III R-CHOP *vs.* CHOP-obinutuzumab, en primera línea.

Inotuzumab ozogamicina, anticuerpo anti-CD22 conjugado con calicheamicina, presenta en monoterapia unas RG del 15%[268], que aumentan al 28% en asociación con rituximab[269], aunque estos resultados deben ser confirmados con nuevos estudios.

G. ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS (BiTEs)

Blinatumomab: anticuerpo biespecífico (anti-CD3/CD19), que une de forma temporal células T (CD3+) y B (CD19+), ha mostrado una notable actividad en monoterapia en un reciente ensayo clínico fase II que incluyó 21 pacientes que habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento: un 43% presentaron una respuesta objetiva, 19% completa[270].

H. BLOQUEADORES DE IMMUNOCHECKPOINTS

Los inhibidores de PD-1, PD1 ligando y CTLA-4 actúan aumentando la capacidad antitumoral de los linfocitos T del paciente, intentando evitar la evasión inmune de las células tumorales, y constituyen un nuevo tipo de terapia antitumoral. Distintos subtipos de LBDCG expresan PD-1 con intensidad, existiendo datos prometedores en los pocos ensayos fase I-II disponibles. Hoy se sabe que su uso después del TAPH es capaz de prolongar la SLP en los pacientes que, tras el mismo, presentan PET/TC positivo[271].

I. T-CARs: CÉLULAS T CON RECEPTOR ANTIGÉNICO QUIMÉRICO

La tecnología que permite inducir a las células T autólogas a expresar un receptor quimérico con especificidad CD19 se comenzó a utilizar en Leucemias Linfoblásticas y en Leucemia Linfática Crónica. Actualmente estas células, con especificidad anti-CD19 o anti-CD20, constituyen, junto a los tratamientos dirigidos frente a los immunocheckpoints, los tratamientos más prometedores en el LBDCG.

APÉNDICE 1

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Como se ha dicho en la introducción, para la valoración de los niveles de evidencia y grados de recomendación se han seguido los criterios establecidos por *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence* (http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/) y su publicación de 2008[6].

GRADO DE RECOMENDACIÓN

Grado 1 (o fuerte): Cuando los beneficios superan a los riesgos y se pueden aplicar de forma uniforme a casi todos los pacientes. Se considera como "recomendado".

Grado 2 (o débil): El beneficio es menos seguro y requieren una aplicación sensata en cada uno de los pacientes de forma individual. Se considera como "sugerido".

NIVEL DE EVIDENCIA

A ó Alta: Cuando nuevas investigaciones no van a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto. Se deriva de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes o de metanálisis de grupos homogéneos.

B o Moderada: Nuevas investigaciones pueden modificar nuestra confianza y puede cambiar la estimación del efecto. Se basa en ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes, evidencia muy fuerte de estudios observacionales o series de casos.

C o Baja: Cuando muy probablemente futuras investigaciones van a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la misma. Esta evidencia proviene de estudios observacionales, series de casos u opiniones de expertos.

APÉNDICE 2

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE LISIS TUMORAL (SLT)

Descrito por primera vez por Bedrna y Polcák en 1929 en pacientes con leucemia crónica tratados con RT, el SLT es un síndrome metabólico causado por la ruptura de las células malignas. Se caracteriza por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkaliemia e hipocalcemia que puede llevar a insuficiencia renal, arritmias cardíacas, crisis comiciales e, incluso, muerte[272]. Con más frecuencia aparece en los primeros días del tratamiento antitumoral, pero también se puede observar de forma espontánea y está relacionado con el alto volumen tumoral y con su alto índice proliferativo. Hay factores relacionados con su incidencia: la LDH muy elevada, la afectación de médula ósea extensa y la preexistencia de insuficiencia renal[273-274]. Es más frecuente en el linfoma de Burkitt y en el LBDCG con alto índice proliferativo. Está causado por la excesiva liberación de ácidos nucléicos, proteínas y metabolitos intratumorales.

Teniendo en cuenta los criterios de Cairo y Bishop[275], los trastornos electrolíticos han de ser monitorizados en los pacientes con linfoma y riesgo de SLT con el fin de evitar la presencia del cuadro clínico. Existe debate sobre si un 25% de cambio en los valores basales debe ser un criterio definitorio de SLT, pero se ha de tener muy en cuenta como alarma y estrecha monitorización.

El trastorno más precoz del SLT sule ser la hiperkaliemia, que ha de tratarse inmediatamente para evitar la amenaza de muerte del paciente, casi simultáneamente aparece la hiperuricemia, cuyos cristales precipitan en el túbulo renal afectando el filtrado renal. La función renal se compromete más cuando aparece la hiperfosfatemia y comienza a cristalizar en forma de fosfato cálcico en los tejidos (incluido el riñón). Si se produce fallo renal, la hiperkaliemia e hiperuricemia posterior producen acidosis que acelera la cristalización del ácido úrico en el túbulo renal, produciendo un círculo vicioso que se escapa al control homeostático[272,276].

FACTORES DE RIESGO DE SLT

Incluyen :

1. Carga tumoral voluminosa
2. Alto índice proliferativo
3. Insuficiencia renal pre-existente

4. Edad avanzada
5. Tratamiento con agentes cicloespecíficos muy activos
6. Uso concomitante de algunos fármacos o drogas que pueden incrementar los niveles séricos de ácido úrico: ácido ascórbico, alcohol, aspirina, cafeína, cisplatino, diazóxido, diuréticos tiacídicos, epinefrina, etambutol, levodopa, ácido nicotínico, piracinamida, fenotiacidas y teofilinas

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Hay varios modelos de estratificación de riesgo de SLT. Pero el principio general es:

1. Comprobar si hay estratificación de SLT clínico o de laboratorio al diagnóstico
2. Comprobar si el tumor *per se* es de alto riesgo
3. Buscar los factores de riesgo del apartado anterior

Los expertos han consensuado modelos de estratificación de riesgo en 3 categorías: 1) riesgo bajo, 2) riesgo intermedio y 3) riesgo alto.

La actitud ante cada uno de estos grupos será diferente. Dentro del LBDCG se deben considerar de alto riesgo los pacientes con enfermedad voluminosa (hoy en día aquellos cuyo diámetro mayor de la masa sea ≥ 10 cm), LDH más de 2 veces superior al límite superior normal del laboratorio, pacientes dentro del subgrupo "MYC-*driven*" y pacientes con insuficiencia renal[275-277].

PROFILAXIS DEL SLT

1. Los pacientes con bajo riesgo se deben monitorizar y tratar con hidratación
2. A los pacientes con riesgo intermedio se les debe hacer una estrecha monitorización y ofrecerles alopurinol
3. Los pacientes con riesgo alto deben ser tratados con hidratación y rasburicasa

Hay que prestar atención a los pacientes que van a ser tratados con nuevas moléculas en las que se hayan comunicado alto riesgo de SLT aunque no cumplan criterios de riesgo alto o intermedio[276].

PROFILAXIS CON HIDRATACIÓN

El volumen a infundir no se sabe exactamente, pero parece razonable la utilización de 3L/24 horas en adultos. Si el riesgo es alto, se recomienda diuresis forzada. La alcalinización de la orina con bicarbonato sódico es más controvertida ya que mientras el ácido úrico aumenta su solubilidad en un pH alcalino, la de sus precursores, xantina e hipoxantina, son menos solubles en ambiente alcalino y pueden precipitar antes de que se forme ácido úrico[278].

PROFILAXIS CON ALOPURINOL

La dosis recomendada en profilaxis en adultos es de 200-400 mg/m^2/día en 1 a 3 dosis con un máximo de 800 mg/día. Su dosis se debe ajustar en caso de insuficiencia renal. Se debe mantener hasta 7 días después de haber iniciado el tratamiento. En pacientes alérgicos, tratar solamente con hidratación o rasburicasa[276].

PROFILAXIS CON RASBURICASA

Es, junto con la hidratación, el fármaco recomendado en los pacientes con alto riesgo de SLT. No se debe emplear en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

Si bien, se ha mostrado muy eficaz en el tratamiento del SLT, se utiliza también en su profilaxis, pero no ha sido comparado con alopurinol, salvo en un estudio con un valor estadístico pobre. La dosis en ficha técnica es de 0,2 mg/kg y con una duración de 5-7 días, sin embargo hay publicaciones en las que se ha probado a dosis inferiores, como 0,1 mg/kg/día o 0,15 mg/kg/día pero discrecional en el número de días, de tal forma que la mayoría de los pacientes solo requirieron una única dosis. Trifilio *et al.*[279] han analizado una cohorte de 247 pacientes tratados con rasburicasa, solo 51 requirieron una segunda dosis y estaba en relación con los niveles de ácido úrico. La eficacia de una sola dosis ha sido confirmada en un estudio de pacientes hematológicos con alto riesgo de SLT, y solo 8 de los 42 pacientes requirieron más de una dosis fija de 3 mg. Un reciente meta-análisis ha demostrado que una dosis única no es inferior al tratamiento más prolongado. Teniendo en cuenta todo, se puede aconsejar una única dosis de 3 mg de rasburicasa y monitorizar muy de cerca los parámetros del SLT y en caso de no respuesta o progresión a esta única dosis, repetirla a diario hasta la resolución de los indicadores[275,278,280-283].

Hay que tener muy en cuenta que la rasburicasa puede bajar los niveles de uratos *in vitro*, por lo que se recomienda enviar las muestras y mantenerlas hasta su análisis en hielo, para evitar los falsos negativos[276].

TRATAMIENTO DE SLT ESTABLECIDO

El tratamiento del SLT requiere un abordaje multidisciplinario: hematólogos, nefrólogos e, incluso, intensivistas. Las condiciones clínicas del paciente pueden cambiar súbitamente y requieren una estrecha monitorización.

BALANCE HÍDRICO

El primer paso es mantener la diuresis del paciente mediante hidratación y un buen balance hídrico. No hay ensayos que demuestren un balance hídrico concreto, sugerir

hidratar al paciente con 3L/día parece razonable con la intención de mantener una diuresis igual o superior a 100 mL/hora. El control de la diuresis ha de ser cada hora y el balance se debe calcular cada 6 horas. Especial atención se ha de prestar a los pacientes mayores o con problemas cardíacos o renales previos. Debe controlarse el peso diariamente. No se recomienda alcalinizar la orina puesto que incrementa el riesgo de precipitación de fosfato cálcico y disminuye la solubilidad de la xantina[276-278,284].

MANEJO DE LA HIPERURICEMIA

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que actúa previniendo la formación de cristales de ácido úrico, pero no actúa rompiendo los ya depositados en los túbulos renales, luego no es el fármaco de elección en el SLT establecido.

Por el contrario, la rasburicasa metaboliza los uratos directamente a un componente más soluble, la alantoina, por lo que rompe los depósitos de cristales de ácido úrico en el túbulo renal y reduce drásticamente los niveles séricos de uratos. La dosis recomendada es de 0,2 mg/kg/día durante 3 a 7 días o hasta la estabilización de los parámetros electrolíticos del SLT[280,283,285].

MANEJO DE LA HIPERFOSFATEMIA E HIPOCALCEMIA

Si las medidas anteriores no controlan estos niveles, su control no es fácil. No se ha de suplementar calcio ya que puede favorecer la precipitación de fosfato cálcico en el riñón, a menos que aparezcan síntomas clínicos (arritmias, tetania o crisis comiciales), en cuyo caso se ha de suplementar gluconato cálcico a dosis estándar, teniendo en cuenta que el objetivo es controlar el cuadro clínico no los parámetros bioquímicos[275,278].

MANEJO DE LA HIPERKALEMIA

Se recomienda hacer una monitorización cardíaca en pacientes que presentan niveles de K en plasma supeior a 6 mmol/L. Si se sobrepasan los niveles de 7 mmol/L, se ha de considerar una emergencia médica y se debe dializar urgentemente al paciente. Si se detectan signos o síntomas de toxicidad cardíaca, se debe utilizar gluconato cálcico en una infusión rápida, a la vez que se monitoriza el corazón mediante un electrocardiograma continuo. También se han utilizado salbutamol iv o nebulizado, insulina y glucosa iv (ambas estrategias incrementan la movilización del potasio desde el espacio extracelular al intracelular)[276].

DIÁLISIS RENAL

La aparición de rasburicasa ha disminuido de forma significativa el número de pacientes que son sometidos a diálisis renal. No obstante, cuando las medidas descritas

anteriormente han fracasado, la diálisis está plenamente indicada. No se recomienda la diálisis peritoneal puesto que es más lenta que otras formas de diálisis. Además, algunos pacientes tienen patología abdominal tumoral que puede contraindicar este procedimiento. No hay estudios comparativos entre hemodiálisis y hemofiltración, pero ambos procedimientos parecen igualmente eficaces. Algunos autores sugieren que la hemodiálisis diaria debe ser la estrategia estándar y debe mantenerse hasta la estabilización del paciente, de su función renal y de la diuresis[281,284].

RECOMENDACIONES

1. *Los pacientes con riesgo bajo deben manejarse mediante la monitorización de balance hídrico y parámetros de laboratorio y sólo considerar la posibilidad de administrar alopurinol (**Grado 2C**). Los pacientes con riesgo intermedio han de ser tratados con alopurinol durante 7 días e hidratación (**Grado 2C**). Los pacientes con riesgo alto deben tratarse con rasburicasa e hiperhidratación (**Grado 1B**). No debe utilizarse a la vez, rasburicasa y alopurinol, ya que se puede ver reducida la eficacia de rasburicasa (**Grado 2C**).*
2. *El tratamiento del SLT establecido requiere un manejo multidisciplnario (**Grado 1C**).*
3. *No se debe administrar potasio con la hidratación a menos que haya cuadro clínico evidente (**Grado 1A**). La alcalinización de la orina no es recomendable (**Grado 1C**). No se debe tratar la hipocalcemia asintomática (**Grado 2C**). La hipocalcemia sintomática se debe tratar con gluconato cálcico (**Grado 1C**).*
4. *La sobrecarga hídrica, hiperkalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia o hipocalcemia intratable es indicación de diálisis renal. Esta se debe continuar hasta que se restablezca la función renal y la diuresis y se resuelvan los trastornos electrolíticos (**Grado 1A**). No se recomienda la diálisis peritoneal (**Grado 1C**).*

APÉNDICE 3

PROFILAXIS DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) EN PACIENTES CON LBDCG

Este aspecto de la guía ha sido tratado extensamente en una guía específica reciente del grupo GELTAMO (**Guía de GELTAMO para el diagnóstico, prevención y manejo terapéutico de la afectación del sistema nervioso central en pacientes con linfoma B difuso de célula grande, 2015**), por lo que se asumen las consideraciones y las recomendaciones efectuadas en tal Guía y nos remitimos a la misma.

A continuación y de forma resumida, se exponen algunas consideraciones.

FACTORES DE RIESGO DE RECAÍDA EN SNC

La recaída neuromeníngea en pacientes con LBDCG es una complicación que ocurre en aproximadamente un 5% de los pacientes y se asocia a mal pronóstico, por lo que resulta esencial identificar a estos pacientes de cara a decidir cuándo y cómo administrar profilaxis. Sin embargo, dicha identificación conlleva dificultades, como la naturaleza retrospectiva de la mayoría de estudios, o el impacto que han supuesto las nuevas técnicas diagnósticas como la CFM[286, 287].

La incorporación de rituximab al tratamiento de primera línea del LBDCG parece haber demostrado una disminución en la frecuencia de recaída en SNC por un mayor control sistémico de la enfermedad[287-293]. Hecho no corroborado en otros estudios[294-299]. Un reciente meta-análisis observó una disminución significativa en la incidencia de recaída neuromeníngea en los pacientes tratados con rituximab (4,7% frente a 5,7%; odds ratio [OR]: 0,7; IC 95%: 0,54 a 0,91)[300], y en este mismo sentido se pronuncian las guías británicas[301].

En la era previa a la introducción de rituximab, varios estudios retrospectivos describieron una mayor frecuencia de recaídas en SNC en pacientes con valores elevados de LDH sérica y/o presencia de más de una localización extraganglionar[302-305]. Ya en la era de la inmunoquimioterapia basada en rituximab, un estudio francés en pacientes de edad superior a 60 años con LBDCG aleatorizados a R-CHOP o CHOP encontró que el único factor de riesgo de recaída en SNC fue un aaIPI >1[295]. Tras excluir el aaIPI del análisis, un valor de LDH sérica incrementado y un mal estado general (PS>1) fueron factores predictivos independientes de recaída en SNC. En otro estudio similar, también en pacientes de más

de 60 años con LBDCG aleatorizados a R-CHOP-14 o CHOP-14, los factores asociados con recaída en SNC fueron: más de una localización extraganglionar, LDH sérica elevada y un PS>1[306]. En pacientes con esta combinación de factores de riesgo la probabilidad de recaída fue de un 33,5% comparada con sólo un 2,8% del resto de pacientes que recibieron R-CHOP y carecían de dichos factores. Asimismo, en una revisión de 2.196 pacientes con linfoma B agresivo tratados con ensayos clínicos del *German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group*[292] se observó que la LDH sérica elevada y la afección de más de una localización extraganglionar se asociaron con recaída en SNC (análisis multivariante). Sin embargo, la combinación de estos factores de riesgo fracasó en predecir la recaída neuromeníngea en más del 70% de los casos. En un meta-análisis reciente[300], tanto la LDH sérica elevada como la presencia de más de una localización extraganglionar fueron factores de riesgo independientes de recaída neuromeníngea. Estos resultados han llevado a que en una reciente revisión[307] se recomiende considerar como pacientes de alto riesgo de recaída en SNC a aquellos con LDH sérica elevada y más de una localización extraganglionar. Por otra parte, en lo que se refiere a factores biológicos, varios estudios han descrito un elevado porcentaje de infilración en SNC en pacientes con LBDCG y reordenamiento del gen *MYC*[293] y la revisión antes mencionada[307] recomienda también considerar como alto riesgo de recaída neuromeníngea a pacientes con LBDCG y reordenamientos del gen *MYC*.

La infiltración por el linfoma de diversas localizaciones extraganglionares se ha asociado asimismo a mayor probabilidad de recaída en SNC. La evidencia en la bibliografía es amplia y clara para la infiltración testicular y de mama (ya sea como localización primaria del linfoma o como extensión de un linfoma ganglionar diseminado), con tasas de recaída en SNC del orden del 15% o superiores[293] en ausencia de profilaxis o profilaxis inadecuada. Recientemente, algunos estudios[299,308] han relacionado la infiltración renal por linfoma con un mayor riesgo de recaída neuromeníngea. Para otras localizaciones extraganglionares hay menor evidencia[293].

PROFILAXIS DE LA RECAÍDA EN SNC

La administración de profilaxis de la recaída en SNC se basa en la administración IT de fármacos en monoterapia o combinación, en la administración de fármacos por vía sistémica, generalmente a altas dosis, con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) o en una combinación de ambas estrategias.

Históricamente, la profilaxis del SNC se ha administrado generalmente por vía IT y por tanto dirigida principalmente al compartimento leptomeníngeo, lo que a juicio de algunos autores sería ineficaz y no protegería frente a las recaídas parenquimatosas (más

propias de la era de la inmunoquimioterapia), que quedarían alejadas del compartimento leptomeníngeo. Entre las diferentes opciones de profilaxis IT, una de las más frecuentes es la administración de MTX IT en cada ciclo de QT a dosis de 12 mg, que consigue niveles terapéuticos en el LCR (>1 µmol/l) durante 24-48 horas[309–311], aunque también se han utilizado otras dosis. No existe sin embargo ningún estudio aleatorizado que demuestre la eficacia de la profilaxis con MTX IT y varios estudios en la era de la inmunoquimioterapia basada en rituximab cuestionan su eficacia[288,312, 313].

Aunque el MTX es el fármaco más frecuentemente utilizado en la profilaxis del SNC, otros fármacos como la citarabina liposómica y el rituximab también se han utilizado para su administración por vía IT, aunque carecen de esta indicación.

Una alternativa a la utilización de profilaxis IT es el uso de dosis altas de QT sistémica, generalmente MTX o citarabina, por vía iv, con o sin QT IT. Respecto al uso de MTX iv, existe controversia acerca de cuál es la dosis capaz de alcanzar niveles terapéuticos adecuados en el SNC. Parece que las dosis de MTX iv ≥3 g/m^2 alcanzan niveles terapéuticos en LCR y parénquima[309]. Tres estudios han examinado este método de profilaxis en la era post-rituximab, con dosis de 3-3,5 g/m^2, aunque la administración de otros fármacos, el momento y el número de dosis variaron según el protocolo[102,314, 315]. Abramson *et al.*[315] comunicaron buenos resultados en un análisis retrospectivo de 65 pacientes con LBDCG de alto riesgo que recibieron una media de 3 ciclos de HDMTX (3,5 mg/m^2, rango 1-8 ciclos) administrados el día 15 de ciclos alternos con R-CHOP. Este manejo tiene problemas logísticos, aunque se ha demostrado que es factible sin provocar retrasos en los siguientes ciclos R-CHOP, lo cual es un objetivo esencial para evitar una disminución en el control de la enfermedad sistémica. Cuando se utilizan dosis altas de MTX (HDMTX), puede ser necesario ajustar la dosis de los esquemas utilizados en función del estado general del paciente y su función renal (guía GELTAMO, 2015).

Un caso especial es el de los pacientes con linfoma testicular primario, una localización que se asocia con un riesgo elevado de recaída neuromeníngea. Un estudio del IELSG[316] demostró una disminución en la tasa de recaídas en SNC hasta un 6% a los 5 años tras la administración de MTX IT como profilaxis. En la actualidad está en curso un nuevo estudio en el que se añadirá MTX iv como profilaxis de la recaída en SNC.

RECOMENDACIONES

1. *Se recomienda cribado de detección de afectación del SNC (con examen del LCR mediante citología convencional y CFM) y administración de profilaxis en LDH sérica aumentada y más de una localización extraganglionar (**Grado 1B**), afectación extraganglionar testicular o mamaria (**Grado 1B**), afectación extraganglionar renal (**Grado 2C**), afectación extraganglionar del espacio epidural (**Grado 2C**) y reordenamientos del gen MYC (**Grado 1C**).*

2. *La profilaxis dirigida al SNC debe ofrecerse a pacientes con alto riesgo de recaída en el SNC (**Grado 1B**).*

3. *Se recomienda MTX iv (**Grado 2 B**) como estrategia de elección para la prevención de la afectación del SNC en pacientes con LBDCG y factores de riesgo. Se debe administrar durante el tratamiento de primera línea a una dosis ≥3 g/m^2, alternando con inmunoquimioterapia (**Grado 1B**) siguiendo los esquemas de tratamiento publicados y valorando la necesidad de ajustar la dosis en función del estado general del paciente y su función renal. Debe evitarse retrasar los siguientes ciclos de inmunoquimioterapia sistémica (**Grado 1B**).*

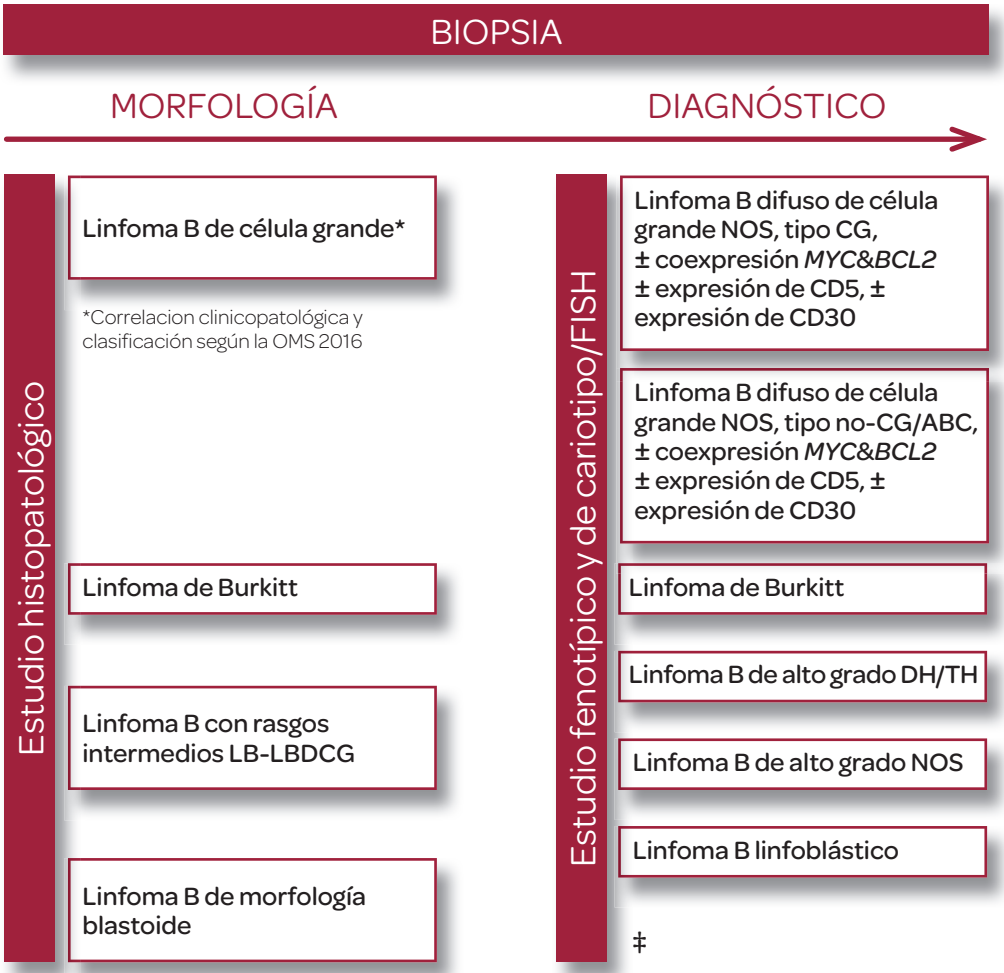
4. *El MTX IT puede ser una opción razonable para profilaxis, dependiendo de la edad, el estado general, las comorbilidades y las preferencias del paciente y/o del médico (**Grado 2C**).*

5. *Los pacientes con linfoma testicular primario deben recibir MTX IT durante la quimioterapia de primera línea (**Grado 1B**).*

APÉNDICE 4

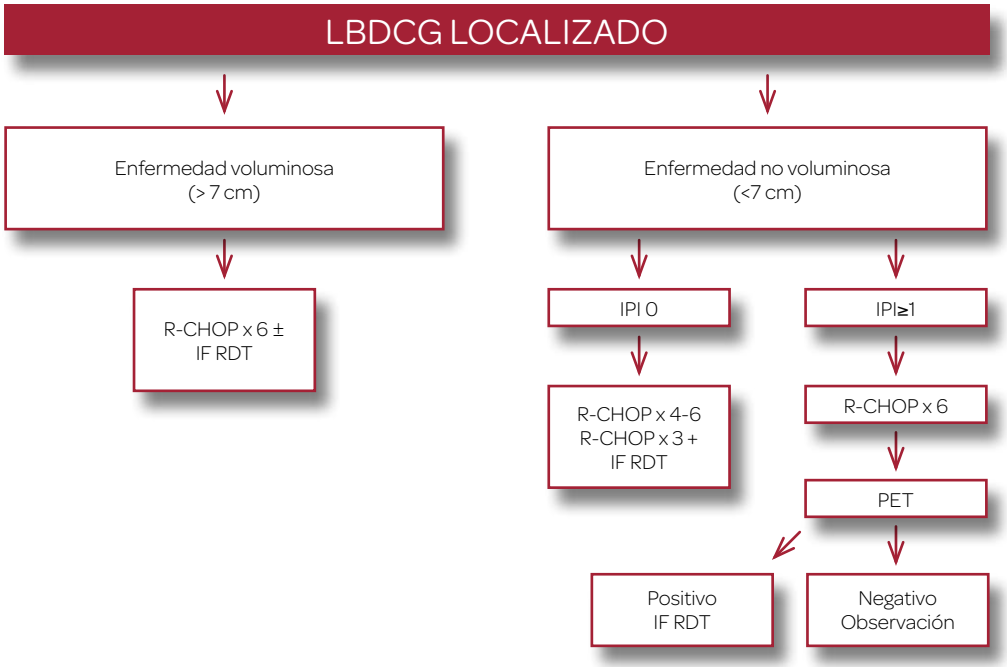
ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO Y DE TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

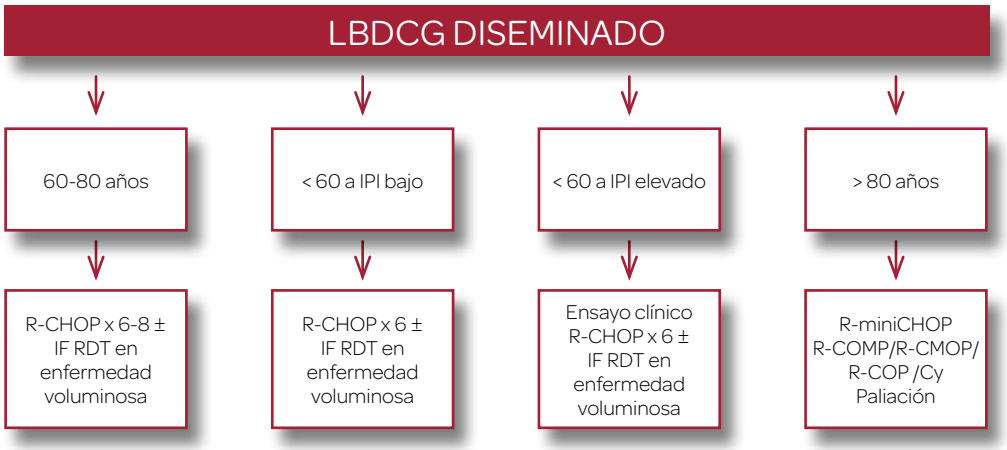


‡ Otras entidades clínico-patológicas (linfoma plasmablástico, linfoma B rico en T e histiocitos, linfoma B mediastínico primario, granulomatosis linfomatoide, LBDCG primario del SNC, LBDCG primario cutáneo de tipo pierna, LBDCG VEB positivo, NOS, LBDCG asociado con inflamacion crónica, LBDCG intravascular, LBDCG ALK positivo, LBDCG HHV8-positivo NOS, LBDCG primario de cavidades, linfoma B Burkitt-like con 11q, linfoma B de célula grande con reordenamiento de IRF4, linfoma B con rasgos intermedios entre LBDCG y LH.

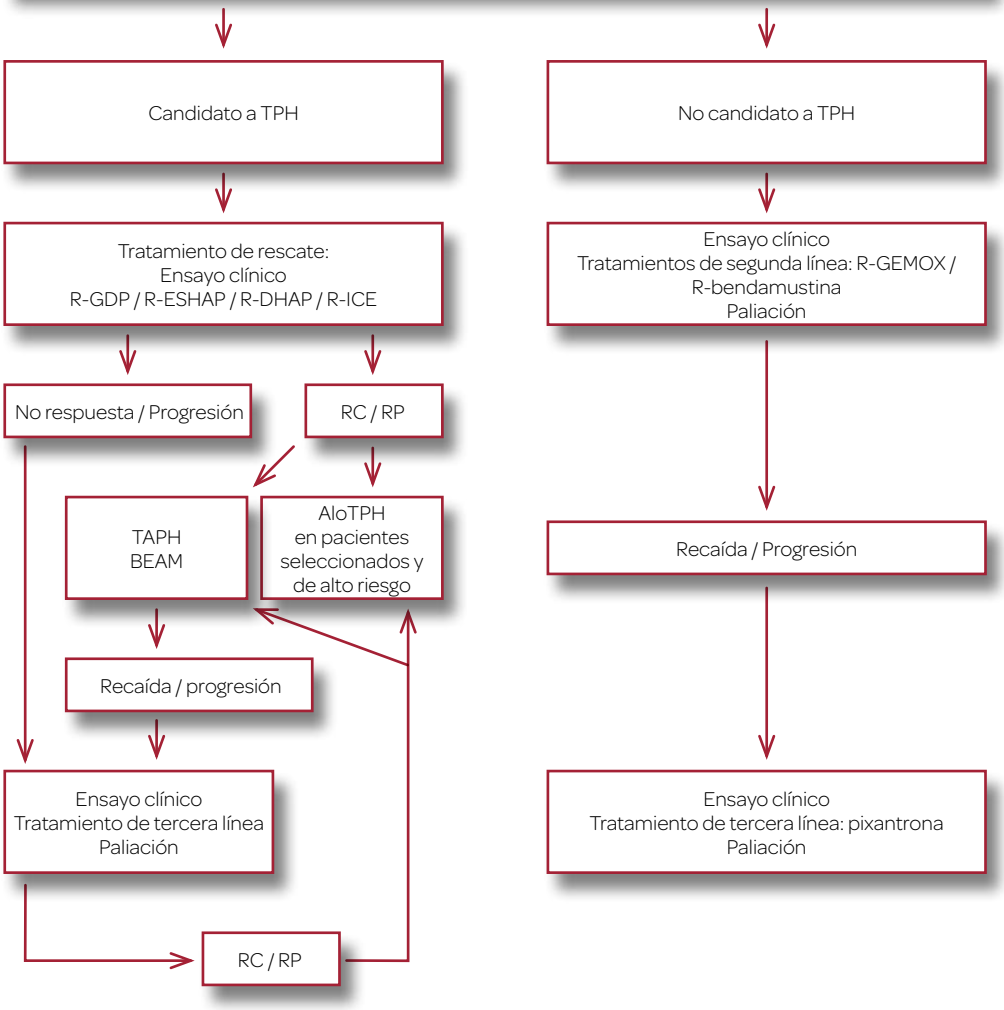
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA



TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA



TRATAMIENTO LBDCG RECAÍDA / REFRACTARIO



SUBTIPOS ESPECÍFICOS

Linfoma plasmablástico

CHOP x 6 o EPOCH-DA* x 6 (*si *MYC* reordenado) + Considerar bortezomib 1,3 mg/m^2 días 1, 4, 8 y 11 en cada ciclo

Evaluar si es necesario profilaxis de recaída en SNC

Linfoma primario de mediastino

R-EPOCH-DA x 6 (> eficacia si factores de riesgo desfavorables) o R-CHOP x 6 + Considerar radioterapia en caso de persistencia masa residual metabólicamente activa (tras biopsia para descartar falso positivo)

Linfoma B de alto grado con *MYC* reordenado y *BCL2* y/o *BCL6* reordenados

R-EPOCH-DA x 6 o Inmunoquimioterapia con esquemas tipo Burkitt

+ profilaxis de recaída en SNC

LBDCG en VIH

Primera Línea
R-CHOP

Segunda línea
Como en inmunocompetentes

+ Tratamiento antirretroviral (vigilar interacciones con quimioterapia) + Profilaxis primaria neutropenia febril con G-CSF

Síndromes linfoproliferativos post-trasplante (SLPT)

Monitorizar VEB en 6 primeros meses si alto riesgo SLPT: reducción inmunodepresión + tratamiento anticipado con rituximab semanal si VEB positivo

Reducción inmunodepresión (vigilar viabilidad injerto)

No respuesta

SLPT localizado → Cirugía o Radioterapia

SLPT diseminado → Rituximab c/semana x 4-8 (si CD20 +) → No respuesta → R-CHOP x 3-4 ciclos

REFERENCIAS

1. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, et al: Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 87:146–171, 2013.
2. Jaffe ES HN SH and VJ: In Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2001
3. Swerdlow SH, Jaffe, E.S., Pileri SA, Stein H VJ: WHO Classification of tumours. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al: The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond : evolving concepts and practical applications The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 117:5019–5033, 2011
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al: THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classi fi cation of lymphoid neoplasms127:2375–2391, 2016
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al: Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations : GRADE : An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations RATING QUALITY OF EVIDENCE OF RECOMMENDATIONS GRADE : of evidence an emerging and consensus of on rati. Br Med J 336:924–926, 2008
7. Montes-Moreno, S, Mollejo M, Fraga M, Garcia JF, Villar JL, Martinez A, Rocriguez SR, Batlle A, Provencio M, Rozman M G-SR: Recomendaciones Para El Estudio Histopatológico, Inmunohistoquímico, Citogenético y Molecular e Informe Diagnóstico De Los Procesos Neoplásicos Linfoides. 1a Edición SEAP, SEHH, GOTEL , 2015
8. Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al: Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/ nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. Blood 116:4916–25, 2010.
9. Feller A DJ: Histopothology of nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 2004
10. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 403:503–11, 2000.
11. Wright G, Tan B, Rosenwald A, et al: A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A 100:9991–6, 2003.
12. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Neoplasia 103:275–282, 2004.
13. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al: A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin Cancer Res 15:5494–5502, 2009
14. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al: Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. J Clin Oncol 29:200–7, 2011
15. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, et al: Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium. Leukemia 26:2103–13, 2012
16. Coutinho R, Clear AJ, Owen A, et al: Poor concordance among nine immunohistochemistry classifiers of cell-of-origin for diffuse large b-cell lymphoma: Implications for therapeutic strategies. Clin Cancer Res 19:6686–6695, 2013

17. Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, et al: Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemothera. Blood 117:4836–4843, 2012

18. Read JA, Koff JL, Nastoupil LJ, et al: Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-Cell lymphoma survival: A meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk 14:460–467.e2, 2014

19. Scott DW, Wright GW, Williams PM, et al: Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Blood 123:1214–1217, 2014

20. 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 33:JCO.2014.60.2383-, 2015

21. 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 30:3452–3459, 2012

22. Green TM, Young KH, Visco C, et al: Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 30:3460–3467, 2012

23. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al: MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood 121:4021–4032, 2013

24. Perry AM, Crockett D, Dave BJ, et al: B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma: Study of 39 cases. Br J Haematol 162:40–49, 2013

25. Aukema SM, Siebert R, Schuuring E, et al: Double-hit B-cell lymphomas. Blood 117:2319–31, 2011

26. Swerdlow SH: Diagnosis of "double hit" diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: When and how, FISH versus IHC. Hematology 2014:90–99, 2014

27. 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 25:145–156, 2012

28. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, et al: CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: A population-based study from British Columbia. Br J Haematol 167:608–617, 2014

29. Campuzano-Zuluaga G, Cioffi-Lavina M, Lossos IS, et al: Frequency and extent of CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma and its relation to clinical and biologic factors: a retrospective study of 167 cases. Leuk Lymphoma 54:2405–11, 2013

30. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, et al: CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. Blood 121:2715–24, 2013

31. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, et al: EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients : a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. Blood 126:863–873, 2015

32. Montes-Moreno S, Montalbán C, Piris MA: Large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation: a biological and therapeutic challenge. Leuk Lymphoma 53:185–94, 2012

33. 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 32:3059–3067, 2014

34. Raanani P, Shasha Y, Perry C, et al: Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? Ann Oncol 17:117–122, 2006

35. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, et al: Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. Ann Oncol 19:1770–1773, 2008

36. Pelosi E, Pregno P, Penna D, et al: Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. Radiol Med 113:578–90, 2008

37. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al: Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease: Coregistered FDG PET and CT at Staging and Restaging—Do We Need Contrast-enhanced CT? Radiology 232:823–829, 2004

38. Gollub MJ, Hong R, Sarasohn DM, et al: Limitations of CT during PET/CT. J Nucl Med 48:1583–1591, 2007

39. Chalaye J, Luciani A, Enache C, et al: Clinical impact of contrast-enhanced computed tomography combined with low-dose (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on routine lymphoma patient management. Leuk Lymphoma 55:2887–92, 2014

40. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al: In Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Determination of Bone Marrow Involvement with 18F-FDG PET/CT Provides Better Diagnostic Performance and Prognostic Stratification Than Does Biopsy. J Nucl Med 54:1244–50, 2013

41. Mittal BR, Manohar K, Malhotra P, et al: Can fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography avoid negative iliac crest biopsies in evaluation of marrow involvement by lymphoma at time of initial staging?. Leuk Lymphoma 52:2111–6, 2011

42. Pelosi E, Penna D, Douroukas A, et al: Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. Q J Nucl Med Mol Imaging 1–7, 2010

43. 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-Naive Patients With Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 30:4508–14, 2012

44. 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 32:3048–3058, 2014

45. 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 32, 2014[cited 2014 Aug 12]

46. 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 26:v116–v125, 2015

47. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, et al: Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. Eur J Nucl Med Mol Imaging 43:1209–1219, 2016

48. Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al: Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. Ann Hematol 91:697–703, 2012

49. Advani RH, Chen H, Habermann TM, et al: Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index. Br J Haematol 151:143–51, 2010

50. Gang AO, Pedersen MØ, Knudsen H, et al: Cell of origin predicts outcome to treatment with etoposide-containing chemotherapy in young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 8194:1–8, 2015

51. Müller C, Murawski N, Wiesen MHJ, et al: The role of gender and weight on rituximab clearance and serum elimination half life in elderly patients with DLBCL . 119:3276–3285, 2012

52. Barta SK, Samuel MS, Xue X, et al: Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 26:958–966, 2015

53. Coutinho R, Pria AD, Gandhi S, et al: HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. Aids 28:689–697, 2014

54. Baptista MJ, Garcia O, Morgades M, et al: HIV-infection impact on clinical–biological features and outcome of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the combination antiretroviral therapy era. Aids 29:811–818, 2015

55. Merli M, Visco C, Spina M, et al: Outcome prediction of diffuse large B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: A study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. Haematologica 99:489–496, 2014

56. Pfreundschuh M, Zwick C, Zeynalova S, et al: Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: II. Results of the randomized high-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Ann Oncol 19:545–52, 2008

57. Miyashita K, Tomita N, Taguri M, et al: Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. Leuk Res 39:1187–1191, 2015

58. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, et al: Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio during rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone treatment cycles predicts clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 55:2728–38, 2014

59. Maurer MJ, Micallef INM, Cerhan JR, et al: Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 29:1620–6, 2011

60. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 329:987–994, 1993

61. 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 The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of o109:1857–1861, 2008

62. 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 123:837–843, 2015

63. Melchardt T, Troppan K, Weiss L, et al: A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and b2-microglobulin. Br J Haematol 168:239–245, 2015

64. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, et al: Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. J Clin Oncol 33, 2015

65. Montalbán C, Díaz-López A, Santana HG, et al: Validation of the NCCN-IPI for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Nation-Wide Spanish Series of 1885 Patients. the Geltamo-IPI Project. Blood 126:3955, 2015. (Accepted for publication in Br J Haematol in October 2016)

66. de Jong D, Rosenwald A, Chhanabhai M, et al: Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications--a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. J Clin Oncol 25:805–12, 2007

67. Salles G, de Jong D, Xie W, et al: Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. Blood 117:7070–8, 2011

68. 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 346:1937–1947, 2002

69. Lenz G, Wright GW, Emre NCT, et al: Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. Proc Natl Acad Sci U S A 105:13520–5, 2008

70. Alizadeh A, Gentles AJ, Lossos IS, et al: Molecular Outcome Prediction in Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 360:2794–2795, 2009

71. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh A a, et al: Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. N Engl J Med 350:1828–1837, 2004

72. Alizadeh AA, Gentles AJ, Alencar AJ, et al: expression of 2 genes reflecting tumor and microenvironment Prediction of survival in diffuse large B-cell lymphoma based on the expression of 2 genes reflecting tumor and microenvironment. Blood 118:1350–1358, 2012

73. 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 28:3360–5, 2010

74. Savage KJ, Johnson NA, Ben-neriah S, et al: MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood 114:3533–3537, 2009

75. 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 381:1817–1826, 2013

76. Johnson N a, Johnson N a, Savage KJ, et al: Lymphomas with concurrent bcl2 and myc translocations: the critical factors associated with survival. Hematology 114:2273–2279, 2009

77. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, et al: MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: A GELA/LYSA study. Blood 126:2466–2474, 2015

78. Batlle-López A, González de Villambrosía S, Mazorra F, et al: Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. Oncotarget 7:18036-18049,2016

79. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al: MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 121:2253–2263, 2013

80. 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 169:188–198, 2015

81. Visco C, Tzankov A, Xu-Monette ZY, et al: Patients with diffuse large B-cell lymphoma of germinal center origin with BCL2 translocations have poor outcome, irrespective of MYC status: a report from an International DLBCL rituximab-CHOP Consortium Program Study. Haematologica 98:255–63, 2013

82. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al: Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol 166:891-901,2014

83. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, et al: MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. Br J Haematol 165:382–391, 2014

84. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman Jr CA MT: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemothrapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 328:1002–1006, 1993

85. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F GC: CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 346:235–242, 2002

86. 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 23:4117–26, 2005

87. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 7:379–391, 2006

88. Miller TP, Dahlberg MS, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E FR: Chemotherapy Alone Compared With Chemotherapy Plus Radiotherapy for localized intermediate and High-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 339:21–26, 1998

89. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al: Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. J Clin Oncol 22:3032–3038, 2004

90. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al: ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. N Engl J Med 352:1197–1205, 2005

91. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al: CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 25:787–792, 2007

92. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 24:3121–3127, 2006

93. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al: Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. J Clin Oncol 26:2258–2263, 2008

94. Phan J, Mazloom A, Jeffrey Medeiros L, et al: Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. J Clin Oncol 28:4170–6, 2010

95. Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, et al: Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 52:1867–72, 2011

96. 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 12:1013–1022, 2011

97. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al: Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive b-cell lymphoma. J Clin Oncol 32:1112–1118, 2014

98. Lamy T, Damaj G, Gyan E, et al: R-CHOP with or without Radiotherapy in Non-Bulky Limited-Stage Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL): Preliminary Results of the Prospective Randomized Phase III 02-03 Trial from the Lysa/Goelams Group. Blood 124:393, 2014

99. 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 9:105–16, 2008

100. Cunningham D, Hawkes E a, 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 6736:1–10, 2013

101. 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 14:525–533, 2013

102. 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 378:1858–67, 2011

103. Jo Molina T, 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/Lymp. J Clin Oncol 32:3996–4003, 2014

104. 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 13:1250–1259, 2012

105. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al: Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 369:1681–90, 2013

106. 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 12:460–468, 2011

107. Fields PA, Linch DC: Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol 157:159–170, 2012

108. 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 32:282–287, 2014

109. Luminari S, Montanini A, Caballero D, et al: Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results from the phase II EUR018 trial. Ann Oncol 21:1492–1499, 2009

110. 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 15:152–158, 2015

111. Armitage JO, Dc W: How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 110:29–36, 2007

112. Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriondo A, et al: High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: Results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish cooperative group. Ann Oncol 14:140–151, 2003

113. 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 93:1829–36, 2008

114. 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 28:4184–4190, 2010

115. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al: Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 32:3490–3496, 2014

116. Vellenga E, Putten WLJ Van, Veer MB Van, 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 111:537–543, 2008

117. Imhoff GW Van, Mcmillan A, Matasar MJ, et al: Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma : The Orcharrd Study (OMB110928). Blood 124:630, 2014

118. Feldman T, Mato AR, Chow KF, et al: Addition of lenalidomide to rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide (RICER) in first-relapse/primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 166:77–83, 2014

119. Martin A, Redondo AM, Dlouhy I, et al: Lenalidomide in combination with R-ESHAP in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A phase 1b study from GELTAMO group. Br J Haematol 173:245–252, 2016

120. Philip T, Guglielmi C, Hagembeck A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harrousseau JL, Coiffier B, Biron P, Mandelli F CF: Autologous Bone Marrow Transplantation As Compared With Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 333:1540–1545, 1995

121. Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, et al: Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 38:211–6, 2006

122. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, et al: Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. Blood 109:486–491, 2007

123. 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 29:4079–87, 2011

124. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al: Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study . Bone Marrow Transplant, 2016 [Epub ahead of print]

125. Oliansky DM, Czuczman M, Fisher RI, et al: The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large b cell lymphoma: Update of the 2001 evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant 17:20–47, 2011

126. Derenzini E, Musuraca G, Fanti S, et al: Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer 113:2496–2503, 2008

127. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, et al: Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 125:2579–2582, 2015

128. Terasawa T, Dahabreh IJ, Nihashi T: Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Oncologist 15:750–759, 2010

129. Redondo AM, Pomares H, Vidal MJ, et al: Impact of prior rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma: A multicentre retrospective Spanish group of lymphoma/autologous bone marrow transplant study. Br J Haematol 164:668–674, 2014

130. Martin A, Caballero MD, Perez-Simon JA, et al: Results of autologous transplantation in lymphoma are not improved by increasing the dose of etoposide in the BEAM regimen: a single-centre sequential-cohort study. Bone Marrow Transpl 34:675–682, 2004

131. Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al: BeEAM (bendamustine , etoposide , cytarabine , melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant / relapsed lymphoma patients118:3419–3426, 2015

132. Briones J, Novelli S, García-Marco JA, et al: Autologous stem cell transplantation after conditioning with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan plus BEAM in refractory non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma: Results of a prospective, multicenter, phase II clinical trial. Haematologica 99:505–510, 2014

133. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, et al: Phase II Trial of 131-Iodine Tositumomab with High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 19:123–128, 2013

134. Vose JM, Carter S, Burns LJ, et al: Phase III Randomized Study of Rituximab/Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan (BEAM) Compared With Iodine-131 Tositumomab/BEAM With Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results From the BMT C. J Clin Oncol 31:1662-1668,2013

135. Gisselbrecht C: Is there any role for transplantation in the rituximab era for diffuse large B-cell lymphoma?. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012:410–6, 2012

136. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, et al: Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity?. Blood 120:4256–4262, 2012

137. Escalón MP, Champlin RE, Saliba RM, et al: Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: A promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. J Clin Oncol 22:2419–2423, 2004

138. Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T, et al: Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre experience. Br J Haematol 143:395–403, 2008

139. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al: T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. J Clin Oncol 28:3695–3700, 2010

140. van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, et al: Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol 29:1342–8, 2011

141. Ulaner GA, Goldman DA, Sauter CS, et al: Prognostic Value of FDG PET/CT before Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Aggressive Lymphoma. Radiology 277:518–526, 2015

142. Lin TL, Kuo MC, Shih LY, et al: The impact of age, Charlson comorbidity index, and performance status on treatment of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 91:1383–1391, 2012

143. Janssen-Heijnen MLG, Van Spronsen DJ, Lemmens VEPP, et al: A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: Prognostic impact independent of International Prognostic Index. Br J Haematol 129:597–606, 2005

144. Kobayashi Y, Miura K, Hojo A, et al: Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol 137:1079–1084, 2011

145. Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, et al: Comorbidity in patients with cancer: Prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. Crit Rev Oncol Hematol 61:269–276, 2007

146. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, et al: Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: A systematic review. Lancet Oncol 13:e437–e444, 2012

147. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al: Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. J Geriatr Oncol 6:353–361, 2015

148. Balducci L: Studying Cancer Treatment in the Elderly Patient Population. Cancer Control 21: 215-220,2014

149. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al: Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 18:1363–8, 2007

150. 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 80:127–32, 2008

151. 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 64:907–16, 2009

152. 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 98:1726–1731, 2013

153. Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, et al: Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). Ann Hematol 91:1013–22, 2012

154. Horn J, Kleber M, Hieke S, et al: Treatment option of bendamustine in combination with rituximab in elderly and frail patients with aggressive B-non-Hodgkin lymphoma : rational , efficacy , and tolerance. Ann Hematol 91:1579-1586,2012

155. 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 31:2103–2109, 2013

156. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara I a., et al: Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 93:403–409, 2014

157. Borchmann P, Herbrecht R, Wilhelm M, et al: Phase I/II study of pixantrone in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 52:620–8, 2011

158. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al: Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial Lancet Oncol 13:696–706, 2012

159. Landells LJ, Prescott C, Hay N, et al: NICE guidance on pixantrone monotherapy for multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. Lancet Oncol 15:381–382, 2014

160. Zinzani PL, Corradini P, Martelli M, et al: Critical concepts, practice recommendations, and research perspectives of pixantrone therapy in non-Hodgkin lymphoma: a SIE, SIES, and GITMO consensus paper. Eur J Haematol , 2016 [Epub ahead of print]

161. Muszbek N, Kadambi A, Lanitis T, et al: The Cost-effectiveness of Pixantrone for Third/Fourth-line Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Clin Ther 38:503–515, 2016

162. Eyre TA, Linton KM, Rohman P, et al: Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol 173:896–904, 2016

163. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al: An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 22:1622–1627, 2011

164. Vose JM, Habermann TM, Czuczman MS, et al: Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. Br J Haematol 162:639–47, 2013

165. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, et al: Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. Cancer 117:5058–5066, 2011

166. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al: Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. Leukemia 27:1902–9, 2013

167. Fang C, Zhu D, Dong H, et al: Lenalidomide alone or in combination with chemotherapy treatment for subtypes of diffuse large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med 8:10705–10713, 2015

168. Johannsson J, Specht L, Mejer J, et al: Phase II study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma 8:220–223, 2002

169. Murthy V, Thomas K, Foo K, et al: Efficacy of palliative low-dose involved-field radiation therapy in advanced lymphoma: a phase II study. Clin Lymphoma Myeloma 8:241–245, 2008

170. Matoba M, Oota K, Tonami H, et al: Palliative radiotherapy with 1 x 8 Gy using conformal radiotherapy for chemotherapy-refractory, recurrent, aggressive lymphomas. Jpn J Radiol 28:220–223, 2010

171. Katayama E, Asakawa I, Inoue K, et al: EP-1109: Palliative radiotherapy may improve quality of life in patients with chemoresistant malignant lymphoma. Radiother Oncol 106:S419–S420, 2013

172. Lavrenkov K, Krepel-Volsky S, Levi I, et al: Low dose palliative radiotherapy for splenomegaly in hematologic disorders. Leuk Lymphoma 53:430–434, 2012

173. El Bary NA, Hashem T, Metwally H, et al: A phase II study of high-dose celecoxib and metronomic "low-dose" cyclophosphamide and methotrexate in patients with relapsed and refractory lymphoma. Hematol Oncol Stem Cell Ther 3:13–18, 2010

174. Coleman M, Martin P, Ruan J, et al: Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: Low-dose metronomic, multidrug therapy. Cancer 112:2228–2232, 2008

175. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al: Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). J Clin Oncol 33:2523–9, 2015

176. Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, et al: Phase II Study of Risk-Adapted Therapy of Newly Diagnosed, Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Based on Midtreatment FDG-PET Scanning. Biol Blood Marrow Transplant 15:242–248, 2009

177. Pardal E, Coronado M, Martín A, et al: Intensification treatment based on early FDG-PET in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: A phase II GELTAMO trial. Br J Haematol 167:327–336, 2014

178. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, et al: Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 32:3506–3512, 2014

179. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais J-P, 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 32:1066-1073,2014

180. 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 89:1413–1420, 1997

181. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN: The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. Blood 125:2323–2330, 2015

182. Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ: HIV-associated plasmablastic lymphoma: Lessons learned from 112 published cases. Am J Hematol 83:804–809, 2008

183. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al: HIV-negative plasmablastic lymphoma: Not in the mouth. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk 11:185–189, 2011

184. Nasta SD, Carrum GM, Shahab I, et al: Regression of a plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. Leuk lymphoma 43:423–426, 2002

185. Armstrong R, Bradrick J, Liu YC: Spontaneous Regression of an HIV-Associated Plasmablastic Lymphoma in the Oral Cavity: A Case Report. J Oral Maxillofac Surg 65:1361–1364, 2007

186. 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 51:2047–2053, 2010

187. NCCN: Non-Hodgkin ' s Lymphomas, 2016

188. Castillo JJ, Furman M, Beltran BE, et al: Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: Poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer 118:5270–5277, 2012

189. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al: Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma. Oncologist 15:293–9, 2010

190. Liu M, Liu B, Liu B, et al: Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma: A comprehensive analysis of 114 cases. Oncol Rep 33:1615–1620, 2015

191. Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, et al: Hematopoietic Cell Transplantation for Plasmablastic Lymphoma: A Review. Biol Blood Marrow Transplant 20:1877–1884, 2014

192. 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 56:267–9, 2015

193. Liu JJ, Zhang L, Ayala E, et al: Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: A single institutional experience and literature review. Leuk Res 35:1571–1577, 2011

194. Castillo JJ, Reagan JL, Sikov WM, et al: Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. Br J Haematol 169:352–355, 2015

195. 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 57:463–466, 2016

196. Jaffe ES, Pittaluga S: Aggressive B-cell lymphomas: a review of new and old entities in the WHO classification. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011:506–14, 2011

197. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al: Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 368:1408–1416, 2013

198. Bhatt VR, Mourya R, Shrestha R, et al: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Cancer Treat Rev 41:476–485, 2015

199. 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 22:664–670, 2011

200. Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, et al: Prognostic significance of pleural or pericardial effusion and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: A multicenter retrospective study in Japan. Haematologica 99:1817–1825, 2014

201. 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 55:538–43, 2014

202. Xu L-M, Fang H, Wang W-H, et al: Prognostic significance of rituximab and radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma receiving doxorubicin-containing chemotherapy. Leuk Lymphoma 54:1684–90, 2013

203. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al: Mediastinal Lymphoma +RT: Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. Clin Lymphoma Myeloma 9:381–385, 2009

204. 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 87:1258–64, 2002

205. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al: Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: The British Columbia experience. Ann Oncol 17:123–130, 2006

206. Giri S, Bhatt VR, Pathak R, et al: Role of radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma in rituximab era: A US population-based analysis. Am J Hematol 90:1052–1054, 2015

207. Moskowitz C, Hamlin PA, Maragulia J, et al: Sequential Dose-Dense RCHOP Followed by ICE Consolidation (MSKCC protocol 01–142) without Radiotherapy for Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. Blood 116:420, 2010

208. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA: Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep 9:273–283, 2014

209. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, et al: Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 49:1329–36, 2008

210. Pedersen M, 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 92:42–48, 2014

211. 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 92:1335–1342, 2007

212. 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 22:2226–9, 2008

213. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, et al: Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. Leukemia 23:777–783, 2009

214. Yan LX, Liu YH, Luo DL, et al: MYC expression in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. PLoS One 9:1–16, 2014

215. Zhou M, Wang J, Ouyang J, et al: MYC protein expression is associated with poor prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients treated with RCHOP chemotherapy. Tumour Biol 35:6757–62, 2014

216. Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, et al: MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Haematologica 98:1554–1562, 2013

217. Dunleavy K: Double-hit lymphomas: Current paradigms and novel treatment approaches. Hematology 2014:107–112, 2014

218. Sun H, Savage KJ, Karsan A, 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 15:341–348, 2015

219. Petrich AM, Gandhi M, Jovanvoic B, et al: Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in patients with double-hit lymphoma : a large multicenter retrospective analysis. Blood 0:1–9, 2014

220. 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 124:395, 2014

221. 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 170:504–514, 2015

222. Herrera AF, Mei M, Low L, et al: Relapsed or Refractory Double-Expressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol , 2016 [Epub ahead of print]

223. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B: Double-hit and double-protein-expression lymphomas: Aggressive and refractory lymphomas. Lancet Oncol 16:e555–e567, 2015

224. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, et al: British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. HIV Med 15:1–92, 2014

225. Navarro J-T, Lloveras N, Ribera J-M, et al: The prognosis of HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is similar to that of HIV-negative patients receiving chemotherapy. Haematologica 90:704–6, 2005

226. Diamond C, Taylor TH, Im T, et al: Presentation and outcomes of systemic non-Hodgkin's lymphoma: a comparison between patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) treated with highly active antiretroviral therapy and patients without AIDS. Leuk Lymphoma 47:1822–1829, 2006

227. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al: Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 24:4123–4128, 2006

228. Ribera J-M, Oriol A, Morgades M, et al: Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. Br J Haematol 140:411–9, 2008

229. Kaplan LD, Lee JY, Ambindetr RF, et al: Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 106:1538–1543, 2005

230. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al: Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 115:3008–3016, 2010

231. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al: The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and SC-EPOCH-RR in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. Blood 115:3017–3024, 2010

232. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al: Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. Cancer 118:1–7, 2011

233. 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 112:909–15, 2001

234. 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 Germa. Cancer 106:1560–1568, 2006

235. Sarker D, Thirlwell C, Nelson M, et al: Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. AIDS 17:861–5, 2003

236. Navarro JT, Vall-Llovera F, Mate JL, et al: Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. Haematologica 93:149–150, 2008

237. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM: [Diagnosis, prophylaxis and treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients]. Med Clin 135:417–422, 2010

238. Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, et al: HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. Exp Hematol 33:487–494, 2005

239. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al: Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. Blood 105:874–8, 2005

240. Gabarre J, Marcelin A-G, 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 89:1100–1108, 2004

241. Re BA, 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. JClinOncol 21:4423–4427, 2003

242. Balsalobre P, Díez-Martín JL, Re A, et al: Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. J Clin Oncol 27:2192–2198, 2009

243. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, et al: Comparable survival between HIV+ and HIV- no-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Blood 113:6011–6015, 2016

244. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, et al: Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. Am J Transplant 11:336–347, 2011

245. 2Choquet S, Trappe R, Leblond V: CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. Haematologica 92:273–274, 2007

246. 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 92:1489–1494, 2007

247. 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 13:196–206, 2012

248. 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 P. Blood 110:1123–1132, 2007

249. 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 31:39–48, 2013

250. Choquet S, Varnous S, Deback C, et al: Adapted treatment of epstein-barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. Am J Transplant 14:857–866, 2014

251. Gascoyne RD: Summary and future directions. Semin Hematol 52:143–7, 2015[cited 2016 Oct 2]

252. Mehta-Shah N, Younes A: Novel Targeted Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Semin Hematol 52:126–137, 2015

253. Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, et al: Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Blood 115:2578–2585, 2010

254. 2Flinn IW, Bartlett NL, Blum KA, et al: A phase II trial to evaluate the efficacy of fostamatinib in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Eur J Cancer 54:11–17, 2016

255. 255. Ma J, Xing W, Coffey G, et al: Cerdulatinib, a novel dual SYK/JAK kinase inhibitor, has broad anti-tumor activity in both ABC and GCB types of diffuse large B cell lymphoma. Oncotarget 6:43881–43896, 2015

256. 256. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al: Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. Nat Med 21:1–6, 2015

257. Hainsworth JD, Arrowsmith ER, McCleod M, et al: A randomized, phase 2 study of R-CHOP plus enzastaurin vs R-CHOP in patients with intermediate- or high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 57:216–218, 2016

258. Leppä S, Fayad LE, Lee J-J, et al: A Phase III Study Of Enzastaurin In Patients With High-Risk Diffuse Large B Cell Lymphoma Following Response To Primary Treatment: The Prelude Trial. Blood 122:371, 2013

259. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, et al: Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. Blood 113:6069–76, 2009

260. Offner F, Samoilova O, Osmanov E, et al: Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. Blood 126:1893–1901, 2015

261. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al: Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: A phase II study. J Clin Oncol 33:251–257, 2015

262. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, et al: Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diff use large B-cell lymphoma : results of the REAL07 open-label , multicentre , phase 2 trial. Lancet Oncol 15:730–737, 2014

263. Camicia R, Winkler HC, Hassa PO: Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review. Molecular Cancer 14:207,2015

264. Barnes J a, Jacobsen E, Feng Y, et al: Everolimus in combination with rituximab induces complete responses in heavily pretreated diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 98:615–9, 2013

265. Straus DJ, Hamlin PA, Matasar MJ, et al: Phase I/II trial of vorinostat with rituximab, cyclophosphamide, etoposide and prednisone as palliative treatment for elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not eligible for autologous stem cell transplantation. Br J Haematol 168:663–670, 2015

266. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al: Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed / refractory DLBCL with variable CD30 expression. Blood 125:1394-1402,2015

267. Morschhauser FA, Cartron G, Thieblemont C, et al: Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/ refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. J Clin Oncol 31:2912–2919, 2013

268. Advani A, Coiffier B, Czuczman MS, et al: Safety, pharmacokinetics, and preliminary clinical activity of inotuzumab ozogamicin, a novel immunoconjugate for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Results of a phase I study. J Clin Oncol 28:2085–2093, 2010

269. Wagner-Johnston ND, Goy A, Rodriguez MA, et al: A phase 2 study of inotuzumab ozogamicin and rituximab, followed by autologous stem cell transplant in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 56:2863–2869, 2015

270. Viardot A, Goebeler M-E, Hess G, et al: Phase 2 study of bispecific T-cell engager (BiTE(R)) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Blood 127:1410–1417, 2016

271. Armand P, Nagler A, Weller EA, et al: Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large b-cell lymphoma: Results of an international phase II trial. J Clin Oncol 31:4199–4206, 2013

272. Will A, Tholouli E: The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. Br J Haematol 154:3–13, 2011

273. Ribeiro RC, Pui C-H: Recombinant urate oxidase for prevention of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in lymphoid malignancies. Clin Lymphoma 3:225–32, 2003

274. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al: Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. Am J Med 116:546–554, 2004

275. Cairo MS, Bishop M: Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 127:3–11, 2004

276. Jones GL, Will A, Jackson GH, et al: Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 169:661–671, 2015

277. Matthey F, Parker a, Rule S a J, et al: Facilities for the treatment of adults with haematological malignancies--'Levels of Care': BCSH Haemato-Oncology Task Force 2009. Hematology 15:63–69, 2010

278. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, et al: Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 26:2767–2778, 2008

279. Trifilio S, Gordon L, Singhal S, et al: Reduced-dose rasburicase (recombinant xanthine oxidase) in adult cancer patients with hyperuricemia. Bone Marrow Transplant 37:997–1001, 2006

280. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al: Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: Report of an international compassionate use study. Cancer 98:1048–1054, 2003

281. Darmon M, Vincent F, Camous L, et al: Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique. Br J Haematol 162:489–497, 2013

282. Digumarti R, Sinha S, Nirni SS, et al: Efficacy of rasburicase (recombinant urate oxidase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia: an Indian experience. Indian J Cancer 51:180–183, 2014

283. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al: A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 97:2998–3003, 2001

284. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al: Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. Haematologica 93:1877–1885, 2008

285. Pui C-H, Jeha S, Irwin D, et al: Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy- associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate- use trial. Leukemia 15:1505–1509, 2001

286. Quijano S, López A, Manuel Sancho J, et al: Identification of leptomeningeal disease in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: improved sensitivity of flow cytometry. J Clin Oncol 27:1462–9, 2009

287. Wilson WH, Bromberg JEC, Stetler-Stevenson M, et al: Detection and outcome of occult leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. Haematologica 99:1228–35, 2014

288. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al: 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 113:3896–3902, 2013

289. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, et al: 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 21:1046–1052, 2009

290. 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 89:577–583, 2009

291. Mitrovic Z, Bast M, Bierman PJ, Bociek RG, Vose JM, Chan WC, Armitage JO. The addition of rituximab reduces the incidence of secondary central nervous system involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 157:401–403, 2012

292. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B, et al: CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Ann Oncol 23:1267–73, 2012

293. Sancho JM1, Ribera JM2; Working Group on Diagnosis P and T of CI in P with D: Recaida en el sistema nervioso central del linfoma B difuso de célula grande. Med Clin 146:74–80, 2015

294. Chihara D, Oki Y, Matsuo K, et al: Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: analyses with competing risk regression model. Leuk Lymphoma 52:2270–2275, 2011

295. Feugier P, Virion JM, Tilly H, et al: Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: Influence or rituximab. Ann Oncol 15:129–133, 2004

296. Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R, et al: Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Haematol 85:6–10, 2010

297. Deng L, Song Y, Zhu J, et al: Secondary central nervous system involvement in 599 patients with diffuse large B-cell lymphoma: Are there any changes in the rituximab era? Int J Hematol 98:664–671, 2013

298. Cao B, Zhou X, Ji D, et al: Central nervous system involvement in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma: Influence of rituximab. Oncol Lett 4:541–545, 2012

299. Tai WM, Chung J, Tang PL, et al: Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. Ann Hematol 90:809–18, 2011

300. 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 55:509–14, 2014

301. Mcmillan A, Ardeshna KM, Cwynarski K, et al: Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 163:168–181, 2013

302. 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 18:149–157, 2007

303. Haioun C, Besson C, Lepage E, et al: Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: A GELA study on 974 patients. Ann Oncol 11:685–690, 2000

304. van Besien K, Ha C-S, Murphy S, et al: Risk factors, treatment and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate grade and immunoblastic lymphoma. Blood 91:1178–1184, 1998

305. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, et al: Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: A risk model. Ann Oncol 13:1099–1107, 2002

306. Boehme V, Zeynalova S, Lengfelder E, et al: CNS-Disease in elderly patients treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of CNS events in the RICOVER-60 trial of the Gerrman high-grade non-Hodgkins lymphoma study group (DSHNHL) [Abstract No. 519] Blood 110, 2007

307. Fletcher CD, Kahl BS: Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. Leuk Lymphoma 55:2228–2240, 2014

308. Villa D, Connors JM, Sehn LH, et al: Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. Haematologica 96:1002–7, 2011

309. Hill QA, Owen RG: CNS prophylaxis in lymphoma: Who to target and what therapy to use. Blood Rev 20:319–332, 2006

310. Ghose A, Kundu R, Latif T: Prophylactic CNS directed therapy in systemic diffuse large B cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 91:292–303, 2014

311. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U: Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. Clin Pharmacokinet 44:1–31, 2005

312. Bernstein SH, Unger JM, LeBlanc M, et al: 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 27:114–119, 2009

313. 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 118:2944–51, 2012

314. Holte H, Leppä S, Björkholm M, et al: Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: Results of a phase II Nordic lymphoma group study. Ann Oncol 24:1385–1392, 2013

315. 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 116:4283–4290, 2010

316. 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 29:2766–2772, 2011

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS:

Nombre	Titulación	Hospital	Honorarios como ponente	Consultor o asesor remunerado	Ayudas a investigación	Ayudas a Formación Continuada
Santiago Montes-Moreno	MD, PhD	H.U. Marqués de Valdecilla, Santander		Servier		
Carlos Montalbán	MD, PhD	H. MD Anderson, Madrid		Servier	Mundipharma	
Mónica Coronado	MD, PhD	Hospital Universitario La Paz, Madrid		Servier		
Carlos Panizo	MD, PhD	Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona	Takeda, Janssen, Roche	Servier, Takeda, Janssen		
Eva González-Barca	MD, PhD	Instituto Catalán de Oncología (ICO), L'Hospitalet de Llobregat	Roche	Servier, Sanofi, Gilead, Janssen		
Alejandro Martín	MD, PhD	H. Clínico Universitario de Salamanca	Celgene, Janssen, Roche, Servier	Gilead, Celgene, Servier, Roche	Janssen	
Guillermo Rodríguez	MD, PhD	H. U. Virgen de la Macarena, Sevilla	Roche, Takeda, Janssen, Celgene, Servier	Servier		Roche, Takeda, Janssen, Celgene
Juan Manuel Sancho	MD, PhD	H. U. Germans Trias i Pujol, Badalona	Roche, Gilead, Janssen y Mundipharma	Roche, Gilead, Janssen, Sanofi, Servier	Teva	
Andrés López	MD, PhD	H. U. Vall d'Hebron. Barcelona	Servier, Janssen, Gilead, Celgene, Takeda	Gilead, Takeda, Servier	Roche	Janssen, Celgene, Abbvie, Roche, Servier, Pfizer, Takeda

Con la colaboración de: