



# Guía de Práctica Clínica

## Manejo Multidisciplinario del Linfoma no Hodgkin de Células B Grandes Difuso

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red Auna y su aplicación seguirá el respectivo programa oncológico (Oncoplus, Onco clásico pro y Onco Clásico) contratado por el paciente.

### Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; en publicaciones científicas y médicas; siempre que se citen expresamente los autores y a AUNA como institución con su logotipo adecuadamente.

**Referenciar como:** Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario del Linfoma no Hodgkin Células B Grandes Difuso AUNA 2019.

Acta de aprobación	Fecha de aprobación
GA.DC.G.08	01.02.2019

<b>COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA - AUNA</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑA</b>
Dr. Frank Young T.	Cirugía Oncológica	Director Médico de la Clínica Oncosalud
Dra. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Subdirector Médico de la Clínica Oncosalud
Dr. Jesús Canales V	Anestesiología	Director Médico de la Clínica Delgado
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncología Médica	Director Científico y Académico, Presidente del Comité de GPC, AUNA
Dra. Bibiana Pérez V.	Auditoría Médica	Jefe de Calidad Médica, Red AUNA
Dr. Luis Mas L.	Oncología Médica	Miembro del Comité.
Dr. Victor Rojas G.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité.
Dr. Nestor Juarez H.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité.
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Miembro del Comité.

<b>GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CBGD</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑA</b>
Dr. César Samanez F.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dra. Shirley Quintana T.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dra. Lourdes López Ch.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dr. Daniel Enríquez V.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radiooncólogo	Colaborador Experto
Dr. Cristian Rau V.	Radiooncólogo	Colaborador Experto
Dr. Jorge Guerrero	Radiólogo	Colaborador Experto
Dr. Manuel Villarán L.	Epidemiología	Colaborador experto
MSc. Claudio Flores F.	Estadístico	Consultor estadístico
Dra. Karina Aliaga LI.	Oncología Médica y Consultoría metodológica	Líder de la Unidad de GPC - AUNA. Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia.

		Redacción de la guía.
Dra. Mariana Serrano C.	Oncología Médica y Consultoría metodológica.	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncología Médica y Consultoría metodológica	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE LINFOMA NO HODGKIN DE CBGD		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑA
Dr. Armando López-Guillermo.	Oncología Médica Unidad Hematología, Hospital Clínic Barcelona	Revisor experto

### Conflictos de interés

Para asegurar la integridad y confianza pública en las actividades de los colaboradores expertos y el equipo elaborador de la guía; cada uno declaró sus conflictos de interés según el Formulario para Declaración de Conflictos de Interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), el cual contempla declarar cualquier potencial conflicto de interés personal y/o de un familiar inmediato en el área financiera, profesional u otros que pudieran afectar la objetividad e independencia de los resultados.

El Comité de Guías de Práctica Clínica, revisó los formularios de cada uno de los participantes donde ninguno de los colaboradores expertos declaró un potencial conflicto de interés.

### Entidad financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

### Proceso de elaboración de la guía

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Guías de Prácticas Clínicas y el Equipo GPC, el cual se encuentra en el documento de gestión AUNA: "Plan para la elaboración de Guías de Prácticas Clínicas adaptadas" (2).

Se inició el proceso con la estrategia de búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio y la evaluación de la calidad de las mismas se realizó a través del instrumento AGREE II; posteriormente se realizaron reuniones multidisciplinarias con los expertos para la aplicación de la herramienta ADAPTE a las recomendaciones y valoración del GRADE para brindar la fuerza y dirección a las recomendaciones. Todo ello, dio como resultado una versión preliminar de la guía; la cual fue evaluada por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindó aportes de mejora con el fin de iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta su publicación final. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada ([Anexo N° 1](#)).

- **Estrategia de búsqueda sistemática de GPC:**

Se realizó la búsqueda por pares en bases de datos biomédicos ([Anexo N° 2](#)).

1. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Pubmed - Medline con los términos MESH:

Se encontraron un total de 79 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

((("lymphoma, large b-cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "b-cell"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields]) OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma, large b cell, diffuse"[All Fields]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields])) AND ("lymphoma, non-hodgkin"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "non-hodgkin"[All Fields]) OR "non-hodgkin lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "hodgkin"[All Fields]) OR "lymphoma, non hodgkin"[All Fields])

2. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Embase-Clinical Key.

Se encontraron un total de 19 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

Lymphoma, guidelines, clinical practice guidelines.

3. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de ProQuest Central.

Se encontraron un total de 246 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

((("lymphoma, large b-cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "b-cell"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields]) OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR "lymphoma, large b cell, diffuse"[All Fields]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields])) AND ("lymphoma, non-hodgkin"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "non-hodgkin"[All Fields]) OR "non-hodgkin lymphoma"[All Fields] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "hodgkin"[All Fields]) OR "lymphoma, non hodgkin"[All Fields])

4. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de SCIELO con los términos MESH:

Se encontraron un total de 467 publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

Se realizó una búsqueda utilizando los términos “Linfoma No Hodgkin” OR “Guías de Práctica Clínica” OR “Linfoma de Células B Grandes Difuso”.

Además, se realizó la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de guías con los términos de búsqueda: clinical practice guidelines and lymphoma ([Anexo N° 2](#)).

Se encontraron un total de 11 registros identificados en repositorios de instituciones elaboradoras y recopiladoras de GPC.

Organismos elaboradores (OE)	Organismos recopiladores (OR)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- National Institute for Clinical Excellence (NICE), <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a></li> <li>- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a></li> <li>- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <a href="http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf">http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf</a></li> <li>- Cancer Care Ontario. Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a></li> <li>- ESMO Clinical Practice Guideline <a href="http://www.esmo.org/Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines</a></li> </ul>	<p>Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a">http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a</a></p>

### - Criterios de preselección de las GPC

Se consideraron 13 guías preseleccionadas según los siguientes criterios ([Anexo N° 3](#)):

1. Año de publicación no mayor a 5 años.
2. Coincidencia con el tópico de estudio.
3. Población objetivo similar.
4. Información sobre la conformación del grupo de autores.
5. Descripción del proceso de desarrollo de la GPC.
6. Búsqueda de información en múltiples bases de datos.
7. Replicabilidad de la búsqueda de la evidencia primaria.
8. Recomendaciones basadas en la evidencia encontrada.

### - Evaluación de la calidad metodológica de las GPC: AGREE II

La calidad metodológica de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (3), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del Equipo GPC. Se consideró a una GPC adecuada para iniciar el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global del 1 al 7  $\geq 4$  y un puntaje  $\geq 60\%$  en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos, rigor metodológico o aplicabilidad.

Finalmente, 13 GPC sobre linfoma difuso de células grandes B alcanzaron una calificación satisfactoria ([Tabla N°1](#)), de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo y manteniendo el nivel de evidencia utilizado en cada guía.

**Tabla N° 1: Calificación AGREE II de las GPC**

N°	Guía de práctica clínica	Calidad Global	¿Recomendaría para su uso?
1.	Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) (2017).	5	Sí, con modificaciones.
2.	Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. British Committee for Standards in Haematology (2016).	6	Sí, con modificaciones.

3.	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015).	5	Sí, con modificaciones.
4.	Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2015)	4	Sí, con modificaciones.
5.	Therapy of HIV-associated lymphoma recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). Annals of Hematology (2014).	4	Sí, con modificaciones.
6.	The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia. Journal for Immunotherapy of Cancer (2016).	6	Sí, con modificaciones.
7.	Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. Lancet Oncology (2015).	6	Sí, con modificaciones.
8.	Management of B-cell non-Hodgkin lymphoma in Asia: resource-stratified guidelines. Lancet Oncology (2013).	5	Sí, con modificaciones.
9.	Non-Hodgkin Lymphoma. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016).	7	Sí, con modificaciones.
10.	ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. European Society Medical Oncology (ESMO) (2018).	5	Sí, con modificaciones.
11.	ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. European Society Medical Oncology (ESMO) (2018).	5	Sí, con modificaciones.
12.	Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Cancer Care ontario (CCO) (2012).	7	Sí, con modificaciones.
13.	Lymphoma. Clinical Practice Guideline. Alberta Health Services (2018)	5	Sí, con modificaciones.

El flujograma de selección de GPC Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB) se describe en el [Anexo N°4](#).

- **Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia**

El Equipo GPC consideró como criterios de inclusión para la selección de la evidencia los ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos controlados bien diseñados no aleatorizados, estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, series prospectivas comparativas de gran muestra, revisiones sistemáticas y trabajos comunicados en congresos con impacto en la práctica clínica como la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

Los criterios de exclusión fueron múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

- **Jerarquización de la evidencia**

El Equipo GPC consideró la jerarquización de la evidencia, descritos en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar, los cuales se describen a continuación:

1. Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) (4), realizó una búsqueda sistemática de artículos en inglés en PubMed, EMBASE y MEDLINE publicados hasta junio de 2015. Se analizaron los listados de referencias de los artículos de revisión, así como los 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. Se excluyeron los estudios que incluyeron pacientes con leucemia. Las discusiones iniciales del panel de expertos comenzaron en mayo de 2014 y el consenso final se cerró en junio de 2015. Utiliza el sistema GRADE para evaluar la fuerza de las recomendaciones y el nivel de evidencia de las mismas ([Tabla N°2](#)). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia B, GELTAMO)**, según corresponda.

**Tabla N° 2: Sistema de clasificación de evidencia según GELTAMO. Metodología GRADE.**

Calidad de la evidencia	Significado
Alta	Más investigación al respecto no va a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes.
Moderada	Más investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (p. ej., resultados inconsistentes, imprecisión – intervalos de confianza amplios o defectos metodológicos – p. ej. ensayos no ciegos, pérdidas grandes durante el seguimiento, fallo en la adherencia en el análisis de intención de tratar), o evidencia muy fuerte proveniente de estudios observacionales o series de casos (p. ej. estimaciones grandes o muy grandes y consistentes de la magnitud del efecto de un tratamiento o la demostración de un gradiente dosis-respuesta).
Baja	Muy probablemente más investigación va a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie nuestra estimación. La evidencia actual proviene de estudios observacionales, series de casos u opiniones.

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se recomienda</b> hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se sugiere</b> hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se recomienda</b> no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se sugiere</b> no hacerlo
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

- British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (5), seleccionó un grupo representativo de expertos del Reino Unido para la elaboración de la presente guía sobre evaluación y tratamiento del LCBGD. Se realizó una revisión sistemática de literatura publicada en Inglés hasta Enero del 2015. Las palabras claves de la base de datos MEDLINE son LCBGD, tratamiento, radioterapia y trasplante. Además, se incluyeron guías internacionales como el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la European Society for Medical Oncology (ESMO). Se aplicó la metodología GRADE para la evaluación del nivel de evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones ([Tabla N°2](#)). La revisión de la guía estuvo a cargo del Haemato-oncology sounding board of the British Society for Haematology (BSH) y por un representante de los pacientes elegido por la asociación. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)**, según corresponda.
- La European Society Medical Oncology (ESMO) (6,7,8), realiza un consenso a cargo de un panel multidisciplinario. Luego del consenso, se recogieron las preguntas clínicas relevantes y cada grupo era responsable de compilar la evidencia relevante para el desarrollo de la recomendación. No se realizó una búsqueda sistemática de la literatura. El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación se definió según el Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas ([Tabla N°3](#)). Finalmente se realizó un voto para determinar el nivel de consenso entre los panelistas para cada una de las recomendaciones. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia II, ESMO)**, según corresponda.

**Tabla N° 3: Sistema de clasificación de evidencia según ESMO. Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.**

Niveles de evidencia	
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.



III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
<b>Grados de recomendación</b>	
A	Fuerte evidencia para eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
B	Evidencia sólida o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente para eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), es opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no se recomienda.
E	Pruebas sólidas contra la eficacia o por resultados adversos, nunca recomendadas.

- International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) (9), realiza un consenso formal a cargo del Comité Directivo basado en la mejor evidencia disponible y la experiencia de sus miembros con respecto al Linfoma Difuso de Células Grandes B primario cutáneo tipo pierna. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, ILROG)**, según corresponda.
- Oncology Working Group of the German Study Group (OWGGSG) (10), realizó una búsqueda de la literatura en PubMed, Medline y base de datos Cochrane. Además se consideró abstracts de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Hematology (ASH) y el European Society of Hematology (EHA). El proceso de consenso fue llevado a cabo por email y en discusión de grupos. Los criterios usados para la fuerza de la recomendación y el nivel de evidencia se describen en la [Tabla N° 4](#). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia III, OWGGSG)**, según corresponda.

**Tabla N° 4: Sistema de clasificación de evidencia según OWGGSG.**

Fuerza de la recomendación	Significado
A	Buena evidencia para apoyar una recomendación de uso.
B	Evidencia moderada para apoyar una recomendación de uso.
C	Poca evidencia para apoyar una recomendación.
D	Evidencia moderada para apoyar una recomendación en contra de su uso.
E	Buena evidencia para apoyar una recomendación en contra de su uso.
<b>Calidad de la evidencia</b>	
I	Evidencia de $\geq 1$ ensayo controlado y aleatorizado correctamente.

II	Evidencia de $\geq 1$ ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización, de estudios analíticos de cohorte o de casos controlados (preferiblemente de $> 1$ centro), de series temporales múltiples o de resultados dramáticos de experimentos no controlados.
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, en términos descriptivos.

6. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus (SITC) (11,12), es una organización profesional sin fines de lucro, dedicada a la comprensión básica y aplicaciones clínicas de la inmunoterapia contra el cáncer. En el 2014, se estableció un panel de expertos en neoplasias hematológicas y se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos MEDLINE desde 2004 hasta el 2014, limitado a estudios en humanos, ensayos clínicos y estudios controlados y/o randomizados. La literatura fue revisada y graduada de acuerdo al sistema de evidencia establecido en la guía de origen y las recomendaciones fueron elaboradas según consenso formal ([Tabla N°5](#)). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia B, SITC)**, según corresponda.

**Tabla N° 5: Sistema de clasificación de evidencia según SITC.**

Nivel de evidencia	Significado
A	Datos sólidos basados en evidencia de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y metanálisis.
B	Datos de apoyo moderados basado en ensayos clínicos prospectivos no controlados.
C	Datos de apoyo débiles basado en revisiones retrospectivas e informes de casos.

7. European Association for Neuro-Oncology (EANO) (11) , estableció un grupo de trabajo multidisciplinario en el año 2013 representando 11 países europeos. Basado en la mejor evidencia clínica disponible, el grupo de trabajo realizó un primer bosquejo el cual fue luego revisado por el Comité con su respectiva enmienda y consenso final en Septiembre 2014. Las referencias fueron identificadas a través de Pubmed con los términos de búsqueda “linfoma primario del SNC”, “linfoma primario intraocular”, “adultos mayores”, “radioterapia”, “quimioterapia” y “Rituximab” entre enero 1980 hasta Septiembre 2014. Se identificaron artículos adicionales individualmente a través de búsquedas en los registros propios de los autores. Además, se incluyeron abstracts presentados en la reuniones de la American Society of Clinical Oncology 2013 - 2014, considerados relevantes para el grupo de trabajo. La evidencia científica fue evaluada y graduada de acuerdo a las siguientes categorías ([Tabla N°6](#)). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia B, EANO)**, según corresponda.

**Tabla N° 6: Sistema de clasificación de evidencia según EANO.**

Niveles de evidencia	Significado
Clase I	La evidencia se derivó de ensayos clínicos aleatorios fase 3.
Clase IIa	La evidencia se derivó de ensayos clínicos aleatorios fase 2.
Clase IIb	La evidencia se derivó de ensayos clínicos fase 2.
Clase IIIa	La evidencia se derivó de estudios prospectivos, incluyendo estudios observacionales, estudios cohorte y estudios casos - control.
Clase IIIb	La evidencia se derivó de estudios retrospectivos.
Clase IV	La evidencia se derivó de serie de casos controlados, reporte de casos y opinión de expertos.
Niveles de recomendación	Significado
A	Requiere al menos un estudio Clase I o dos estudios Clase IIa consistentes.
B	Requiere al menos un estudios Clase IIa consistente o varios estudios Clase IIb y III.
C	Requiere al menos dos estudios Clase III consistentes.
Punto de Buena Práctica	Si no existe evidencia suficiente para categorizar el nivel de recomendación.

8. Management of B - cell non Hodgkin lymphoma in ASIA (13), realiza un consenso formal basado en la mejor evidencia científica disponible estratificando las recomendaciones según los recursos disponibles para países asiáticos sobre la base de un marco establecido por la Breast Health Global Initiative. Los recursos de atención de la salud se estratifican con el uso de un sistema de cuatro niveles (básico, limitado, mejorado y máximo), de acuerdo con los recursos disponibles. Los miembros del panel formularon las recomendaciones para unificar adecuadamente los enfoques diagnósticos y terapéuticos. No utiliza un sistema de evaluación del nivel de evidencia ni graduación de la recomendación. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, ASIA)**, según corresponda.
9. La National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)(14), desde el año 2009 utiliza la pauta GRADE (Grading of recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia del tratamiento y procedimientos terapéuticos. Solo difiere de GRADE en dos puntos: integra una revisión de la calidad de los estudios de coste efectividad y no utiliza etiquetas como “resumen global” para la calidad de la evidencia o la fuerza de una recomendación, sino que utiliza la redacción de recomendaciones a fin de reflejar la fuerza de la recomendación ([Tabla N°7](#)).

Finalmente cabe señalar, que NICE presenta la información a través de un resumen de la calidad de la evidencia, el que es elaborado tras la aplicación de la evaluación sistemática de la información, utilizando para ello las herramientas ya mencionadas

y la ulterior redacción de recomendaciones (15). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(1++, NICE)**, según corresponda.

**Tabla N° 7: Sistema de clasificación de evidencia según NICE.**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

10. Cancer Care Ontario (CCO) (16), utiliza el programa del cuidado basado en evidencia (Program in Evidence - Based Care-PEBC). El objetivo de este programa es mejorar la calidad de los cuidados oncológicos gracias a la aplicación de la mejor evidencia científica a través de una revisión sistemática, adaptación de guías disponibles, fuentes de organizaciones relevantes y un consenso formal. No utilizan de forma rutinaria sistemas de graduación para evaluar la calidad de la evidencia pero en cambio las características relevantes del estudio (Ejemplo: cegamiento, métodos de randomización, cálculo del tamaño muestral, análisis con intención a tratar, etc) son descritos de forma narrativa para que el lector juzgue la calidad de la evidencia de los estudios incluidos. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, CCO)**.

11. Alberta Health Services (17), realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Medline, EMBASE, Cochrane Database y Pubmed así como una revisión actualizada de guías de práctica clínica existentes como el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), British Columbia Cancer Agency (BCA), European Society for Medical Oncology (ESMO) y el British Committee for Standards in Haematology. Para el proceso de adaptación o adopción CCO utiliza el CAN-IMPLEMENT© el cual obedece los conceptos del ADAPTE, pero según el contexto de Canadá. CCO no utiliza un esquema formal para describir la fuerza de las recomendaciones; sin embargo describe, en un lenguaje convencional y explícito, el tipo y calidad de la evidencia tomando en

consideración la descripción de todos los beneficios y posibles riesgos así como la discusión sobre el rol de la experiencia clínica. Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, Alberta)**.

A pesar que la guía B - Cell Lymphomas del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no ha logrado calificar dentro de las guías seleccionadas, se considera esta última debido a su continua actualización y a su fácil aplicación en la práctica diaria; ofreciendo así opciones de manejo de reciente aprobación.

12. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (18), utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros ([Tabla N°8](#)). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Categoría 1, NCCN)**, según corresponda.

**Tabla N° 8: Sistema de clasificación de evidencia según NCCN.**

Categoría de Recomendación	Interpretación
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

- **Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE**

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado ([Tabla N°9](#)) (1), que califica en base a 4 ítems:

**Tabla N° 9: Ítems a evaluar en el ADAPTE.**

Ítems de Evaluación		Tipo de Calificación		
		SI	Dudoso	No
1.	El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible.			
2.	La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados.			
3.	La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso.			
4.	Existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación.			

Se hizo entrega de las recomendaciones a cada uno de los colaboradores expertos según sus áreas de competencia. A la semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en los ítems del 1 al 3 o sí en el ítem 4; se realizó una discusión al respecto y se acordó mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

- **Recomendaciones observadas luego del ADAPTE**

Un total de 45 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar la herramienta ADAPTE.

El grupo elaborador por consenso, luego de una revisión de la literatura actualizada decidió modificar, eliminar o mantener las recomendaciones; el sustento se señala en el [Anexo N°5](#).

- **Graduación de las recomendaciones: Sistema GRADE**

El sistema GRADE (1) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias así como costes y uso de recursos ([Tabla N° 10](#)).

La recomendación es **fuerte** cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se recomienda** hacerlo. La recomendación es **débil** cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se sugiere** hacerlo o es **una opción** más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención.

Por otro lado, un **punto de buena práctica** se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia.

**Tabla N° 10: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE.**

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se recomienda</b> hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se sugiere</b> hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se recomienda</b> no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se sugiere</b> no hacerlo
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

Creemos fehacientemente que el carácter metodológico para la adaptación de estas 13 guías nos permitirá abordar de manera óptima el Manejo Multidisciplinario del Linfoma no Hodgkin en nuestra institución.

Por otro lado, el valor agregado de la presente guía radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), mediante la aplicación de la herramienta ADAPTE a cada

una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.

#### - **Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC**

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés, definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en el tema; consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC a través de un mailing donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback opinando acerca de su utilidad y claridad a través de una encuesta simple ([Anexo N°6](#)). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realiza luego de considerar la opinión de los grupos de interés así como los aportes y/o alcances de los revisores externos. Las herramientas utilizadas para la difusión son la publicación de las guías en el portal AUNA, capacitaciones mensuales a los grupos de interés sobre el manejo multidisciplinario basado en guías de práctica clínica con su respectiva acreditación, y difusión a través de banners y spot publicitarios.

La aplicación de las GPC será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de auditoría médica de Oncosalud y el Grupo Elaborador de Guías, se consideraron 2 indicadores básicos para medir la adherencia de las recomendaciones vertidas en la GPC ([Anexo N°7](#)).

#### - **Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales**

Oncosalud con el respaldo del Grupo Auna, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Dentro de los factores facilitadores para la aplicación de las recomendaciones se consideran el haber sido elaboradas por expertos reconocidos a nivel nacional e internacional, contar con revisión por pares, describir un proceso de actualización continua y ser una herramienta de evaluación de auditoría médica así como de aprobación de medicamentos de alta complejidad.

Una barrera organizativa potencial para generalizar su aplicación es el plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Sin embargo, la elaboración de la misma servirá como estrategia para empoderar al paciente sobre las mejores opciones de manejo disponibles y así poder tomar una decisión informada al momento de optar por un tipo de cobertura.

#### - **Criterios de monitorización y auditoría**

La auditoría a los profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con Linfoma se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de Oncosalud - AUNA.

## - Proceso de actualización

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un comité de actualización permanente conformado por un miembro del equipo GPC y un colaborador experto líder en cada área ([Anexo N°8](#)); responsables de la actualización de la evidencia.

El Comité de GPC acordó en reunión que la actualización de la GPC será en un periodo de 12 meses y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo de los grupos de interés (médicos staffs, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros), colaboradores expertos y el equipo GPC; el cual consiste en identificar información que sugiera la necesidad de actualizar la GPC antes del plazo máximo estimado. Además el equipo GPC realizará una búsqueda sistemática focalizada y revisará el [Anexo N° 5](#): Lista de recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE, para reconocer aquellas recomendaciones que puedan ser consideradas al tiempo actual.

Como resultado tendremos un número de recomendaciones nuevas a considerar o recomendaciones ya consideradas que han cambiado su evidencia, desenlace de interés, disponibilidad y valores del medio que las hacen susceptibles de actualización. Estas recomendaciones serán discutidas en el Comité de Actualización de Guías quien evaluará si la recomendación cumple los criterios de validez para realizar una actualización basado en cuatro puntos (19):

1. Las intervenciones (ya sean diagnósticas o de tratamiento) han sido sustituidas o reemplazadas por otras intervenciones?
2. ¿Ha cambiado la nueva evidencia la relación riesgo/beneficio?
3. Si los resultados no considerados en el momento de la guía original se vuelven importantes o los resultados considerados importantes ahora pierden importancia.
4. Hay evidencia de que el rendimiento actual es óptimo y la directriz ya no es necesaria.

Las recomendaciones serán aceptadas siempre y cuando la droga se encuentre en el Petitorio Institucional, tenga registro sanitario por DIGEMID, esté recomendada por una guía de novo internacional así como contar con la aprobación de organismos internacionales como FDA y/o EMA; caso contrario será rechazada. Además como parte del proceso de mejora continua, el listado de las recomendaciones rechazadas se enviarán al Comité de Innovación Tecnológica y al Comité de Calidad para continuar con el proceso regulatorio de la droga de forma paralela.

Finalmente las recomendaciones aceptadas serán expuestas a los colaboradores expertos con el fin de aplicar el ADAPTE y GRADE para graduar la fuerza de la recomendación y sea considerado dentro de las recomendaciones claves de la guía.

## - Puntos de vista y preferencias de la población diana

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con el que debe contar una guía para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron presentadas en la [Tabla N° 11](#):



**Tabla N° 11: Encuesta a pacientes para el uso de GPC en la atención médica.**

1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?
  - a. Si
  - b. No
  - c. No sé
2. ¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
  - a. Sustento científico para el tratamiento.
  - b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento
  - c. Los efectos adversos de los tratamientos
  - d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.
3. ¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?

Los resultados de la encuesta son descritos en el [Anexo N°9](#).

**- Revisión externa**

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC fue evaluada por un revisor externo internacional con conocimiento amplio en el tema, quien considera que la guía tiene un adecuado soporte bibliográfico muy detallado en cada uno de los capítulos, lo que supone un trabajo de gran calidad científica. El análisis detallado de la revisión externa del experto se encuentra en el [Anexo N°10](#), sus sugerencias fueron evaluadas por el grupo de colaboradores expertos de la GPC y tomadas en cuenta para el mejoramiento de la calidad de la misma.

**Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**  
**Guía de Práctica Clínica: Manejo Multidisciplinario del Linfoma no Hodgkin de CBGD**

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación
<b>A. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso</b>		
<b>i. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC I y II</b>		
1.	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC I y II sin enfermedad bulky, <b>se recomienda</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 3 ciclos seguido de radioterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Nivel de evidencia 1b, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
2.	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC I y II con o sin enfermedad bulky, <b>se recomienda</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
3.	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC I y II con respuesta completa (PET negativo/FPS 1-3) durante la quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> completar los cursos planificados con o sin radioterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 1b, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
4.	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC I y II con enfermedad bulky o respuesta parcial (PET positivo/FPS 4-5) durante la quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> complementar con radioterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta) (Fuerte a favor)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>ii. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC III y IV</b>		
5.	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV, <b>se recomienda</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
6.	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta parcial después de 2 - 4 ciclos de quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> completar los cursos planificados como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
7.	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV menores de 65 años, <b>se sugiere</b> R-CHOEP 14 (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Etopósido y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b>	<b>Débil a favor</b>

<a href="#">8.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta completa (PET negativo/FPS 1-3) posterior a la quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">9.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta completa (PET negativo/FPS 1-3) posterior a la quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> radioterapia sobre la enfermedad bulky o enfermedad extranodal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Nivel de evidencia 1b, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">10.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta parcial posterior a la quimioinmunoterapia, <b>se sugiere</b> radioterapia sobre la enfermedad bulky como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>B. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B con características especiales</b>		
<b>i. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso muy frágiles y mayores de 80 años o con pobre función ventricular izquierda</b>		
<a href="#">11.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso muy frágiles y mayores de 80 años o con pobre función ventricular izquierda, <b>se sugiere</b> R-CDOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina liposomal, Vincristina y Prednisona) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">12.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso muy frágiles y mayores de 80 años o con pobre función ventricular izquierda, <b>se sugiere</b> R-GCVP (Rituximab, Gemcitabina, Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisolona) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">13.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso muy frágiles y mayores de 80 años, <b>se recomienda</b> R-mini-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">14.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso en cualquier estadio clínico mayores de 80 años o muy frágiles con ECOG>2, <b>se sugiere</b> prefase con esteroides para valorar la administración de R-CHOP o R-mini-CHOP como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">15.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso en cualquier estadio clínico mayor de 65 años, frágil o con comorbilidades, <b>se recomienda</b> profilaxis con factor estimulante de colonias granulocíticas. <b>(Nivel de evidencia 2a, BCSH/BSH) (Nivel de evidencia I, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">16.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con pobre función ventricular izquierda, <b>se sugiere</b> R-CEOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina y Prednisolona) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>ii. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso y compromiso del SNC</b>		

<a href="#">17.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso y compromiso parenquimal del SNC, <b>se recomienda</b> Metotrexate 3g/m <sup>2</sup> asociado a R-CHOP como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">18.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso y compromiso leptomeníngeo del SNC, <b>se recomienda</b> quimioterapia basado en Metotrexate EV con o sin Metotrexate y Citarabina intratecal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>iii. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso asociado a VIH</b>		
<a href="#">19.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso asociado a VIH, <b>se recomienda</b> quimioterapia concurrente con terapia antirretroviral activa. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">20.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso asociado a VIH, <b>se recomienda</b> R-DA EPOCH (Rituximab, Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia II, OWGSG) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">21.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso asociado a VIH, <b>se sugiere</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia III, OWGSG)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">22.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC asociado a VIH no candidatos a quimioterapia sistémica, <b>se sugiere</b> radioterapia holocraneal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, OWGSG)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iv. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso Primario Mediastinal</b>		
<a href="#">23.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario mediastinal, <b>se recomienda</b> R-DA EPOCH (Rituximab, Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina) por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">24.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario mediastinal, <b>se sugiere</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>v. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Células B de Alto Grado con translocación MYC, BCL2 y/o BCL6 (Doble / Triple HIT)</b>		
<a href="#">25.</a>	En pacientes con Linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, <b>se recomienda</b> R-DA EPOCH (Rituximab, Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">26.</a>	En pacientes con Linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, <b>se recomienda</b> R-HyperCVAD (Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina,	<b>Fuerte a favor</b>

	Doxorrubicina y Dexametasona alternando con dosis altas de Metotrexate y Citarabina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	
<a href="#">27.</a>	En pacientes con Linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, <b>se sugiere</b> R-CODOX-M/R-IVAC (Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Metotrexate/ Rituximab, Ifosfamida, Etopósido y Citarabina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">28.</a>	En pacientes con Linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, expuestos a quimioterapia con respuesta $\geq$ parcial, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>vi. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario cutáneo tipo pierna</b>		
<a href="#">29.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario cutáneo tipo pierna, <b>se recomienda</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona) con o sin radioterapia al sitio comprometido. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ILROG)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">30.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario cutáneo tipo pierna con enfermedad localizada y/o no aptos a quimioterapia, <b>se recomienda</b> radioterapia al sitio comprometido. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ILROG)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>vii. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC</b>		
<b>a. Tratamiento sistémico en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC</b>		
<a href="#">31.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC, <b>se recomienda</b> Metotrexate 8g/m <sup>2</sup> asociado y Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">32.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC, <b>se recomienda</b> Metotrexate 8g/m <sup>2</sup> , Rituximab y Temozolamida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">33.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC, <b>se recomienda</b> Metotrexate 3.5g/m <sup>2</sup> , Rituximab y Temozolamida seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">34.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC, <b>se recomienda</b> Metotrexate $\geq$ 3g/m <sup>2</sup> y Citarabina como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia B, EANO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>b. Tratamiento local en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC</b>		
<a href="#">35.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con compromiso vítreo y sin respuesta a terapia sistémica, <b>se sugiere</b> radioterapia al globo ocular y quimioterapia intraocular como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO)</b>	<b>Débil a favor</b>

<a href="#">36.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC no aptos a tratamiento sistémico o expuestos a quimioterapia y enfermedad residual, <b>se recomienda</b> radioterapia holocraneal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">37.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo localizado por RNM no aptos a tratamiento sistémico, <b>se sugiere</b> RT holocraneal y luego quimioterapia intratecal asociado a RT local como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">38.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo por estudio de LCR positivo y no aptos a tratamiento sistémico, <b>se recomienda</b> RT holocraneal y luego quimioterapia intratecal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>c. Tratamiento de consolidación en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC</b>		
<a href="#">39.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">40.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, <b>se recomienda</b> consolidación con dosis altas de Citarabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">41.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, <b>se sugiere</b> consolidación con dosis altas de Citarabina con Etopósido como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">42.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, <b>se recomienda</b> consolidación con dosis bajas de radioterapia holocraneal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">43.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, <b>se sugiere</b> consolidación con dosis altas de Metotrexate cada 4 semanas hasta completar el año como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>C. Profilaxis del SNC en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso</b>		
<a href="#">44.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso y compromiso del testículo, mama, glándula adrenal o riñón, <b>se recomienda</b> profilaxis del SNC. <b>(Recomendación, NICE) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Nivel de evidencia B, GELTAMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">45.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con IPI-SNC de alto riesgo, <b>se recomienda</b> profilaxis del SNC. <b>(Recomendación, NICE) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Nivel de evidencia B, GELTAMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">46.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con DHL elevada	<b>Débil a favor</b>

	y compromiso extraganglionar, <b>se sugiere</b> profilaxis del SNC. <b>(Nivel de evidencia B, GELTAMO)</b>	
<a href="#">47.</a>	En pacientes con Linfoma células B de alto grado doble/triple HIT, <b>se sugiere</b> profilaxis del SNC. <b>(Nivel de evidencia B, GELTAMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">48.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con factores de riesgo para compromiso del SNC y en tratamiento con R-CHOP, <b>se sugiere</b> profilaxis con Metotrexate EV 3.5 g/m <sup>2</sup> los días 15 de cada ciclo. <b>(Recomendación, Alberta) (Débil a favor)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">49.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con IPI-SNC de alto riesgo, <b>se sugiere</b> profilaxis al SNC con Metotrexate 12-15 mg intratecal por 4-6 dosis o terapia intratecal triple con Metotrexate 15 mg, Citarabina 40 mg e Hidrocortisona 20 mg durante el tratamiento. <b>(Nivel de evidencia C, GELTAMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>D. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario</b>		
<b>i. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario aptos para TPH</b>		
<a href="#">50.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> DHAP (Dexametasona, Cisplatino y Citarabina) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Recomendación, CCO) (Nivel de evidencia I, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">51.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, Citarabina y Cisplatino) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Recomendación, CCO) (Nivel de evidencia I, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">52.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, <b>se sugiere</b> MINE (Mesna, Ifosfamida, Mitoxantrona y Etopósido) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">53.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>ii. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario no candidatos para TPH</b>		
<a href="#">54.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Bendamustina con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">55.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se</b>	<b>Débil a favor</b>

	<b>sugiere</b> Brentuximab para enfermedad CD30+ como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	
<a href="#">56.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se sugiere</b> MEP (Mitoxantrona, Etopósido y Prednisona) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">57.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se sugiere</b> Gemcitabina, Vinorelbina con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 3, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">58.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso de tipo células B activadas (ABC) con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se sugiere</b> Ibrutinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">59.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se sugiere</b> Lenalidomida con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia B, SITC)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iii. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario aptos o no a TPH</b>		
<a href="#">60.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial), <b>se recomienda</b> GDP (Gemcitabina, Dexametasona y Cisplatino) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASIA) (Recomendación, CCO) (Nivel de evidencia I, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">61.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial), <b>se recomienda</b> Gemcitabina, Dexametasona, Carboplatino con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">62.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial), <b>se recomienda</b> GEMOX (Gemcitabina y Oxaliplatino) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">63.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario mediastinal recurrente, <b>se recomienda</b> Pembrolizumab. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>iv. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC recurrente o refractario</b>		
<a href="#">64.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con un tiempo de recurrencia $\geq$ 12 meses, <b>se sugiere</b> retratar con quimioterapia basada en dosis altas de Metotrexate con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia C, EANO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">65.</a>	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> Ibrutinib como una opción de	<b>Débil a favor</b>



	manejo. <b>(NCCN, Categoría 2A)</b>	
<a href="#">66.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> Temozolamida con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">67.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> Lenalidomida con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">68.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> Topotecan como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">69.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario con respuesta a segunda línea, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia B, EANO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">70.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> dosis altas de Citarabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">71.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> Dexametasona, Cisplatino y dosis altas de Citarabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">72.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<a href="#">73.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario expuestos a dosis altas de Metotrexate sin radioterapia, <b>se recomienda</b> radioterapia holocraneal o radioterapia al campo comprometido con o sin quimioterapia secuencial como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">74.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario expuestos a radioterapia holocraneal, <b>se recomienda</b> radioterapia local dependiendo del tiempo a la recurrencia, tamaño de la lesión y las dosis de RT administradas. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>E. Tratamiento posterior a la segunda línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario</b>		
<a href="#">75.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con respuesta $\geq$ parcial a segunda línea de tratamiento aptos para TPH, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Recomendación, ASIA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<a href="#">76.</a>	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con respuesta $\geq$ parcial a segunda línea de tratamiento, <b>se recomienda</b> TPH alogénico en casos de falla a la movilización y recaída post TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, NICE)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

<a href="#">77.</a>	<p>En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con respuesta <math>\geq</math> parcial a segunda línea de tratamiento y expuestos a TPH, <b>se recomienda</b> radioterapia sobre enfermedad residual como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p><b>Fuerte a favor</b></p>
<a href="#">78.</a>	<p>En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso sin respuesta a múltiples líneas de tratamiento, <b>se recomienda</b> radioterapia paliativa como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p><b>Fuerte a favor</b></p>

### ABREVIATURAS

<b>aaIPI</b>	Índice pronóstico internacional ajustado a la edad
<b>ABC (siglas en inglés)</b>	Células B activadas
<b>AraC</b>	Citarabina
<b>AraC DA</b>	Citarabina dosis altas
<b>CAR T cell Therapy</b>	Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico
<b>CTV</b>	Volumen de objetivo clínico
<b>DHL (Siglas en inglés)</b>	Double Hit Lymphoma
<b>EC</b>	Estadio clínico
<b>ECOG (siglas en inglés)</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EE</b>	Enfermedad estable
<b>EMD</b>	Efecto máximo del diámetro (EMD)
<b>EV</b>	Endovenoso
<b>FEC</b>	Factor estimulante de colonias
<b>FEVI</b>	Fracción de eyección ventricular izquierda
<b>FISH</b>	Hibridación in situ fluorescente
<b>GCB (Siglas en inglés)</b>	Células B del centro germinal
<b>GEP (Siglas en inglés)</b>	Gene expression profile
<b>HR (Siglas en inglés)</b>	Hazard ratio
<b>IARC</b>	Agencia Internacional para Investigación en Cáncer
<b>IDR</b>	Intensidad de dosis relativa
<b>IFRT (Siglas en inglés)</b>	Radioterapia de campo involucrado
<b>IHC</b>	Inmunohistoquímica
<b>IPI</b>	Índice pronóstico internacional
<b>ISRT (Siglas en inglés)</b>	Radioterapia del sitio involucrado
<b>IT</b>	Intratecal
<b>LB</b>	Linfoma de burkitt

<b>LCBGD</b>	Linfoma de Células B Grandes Difuso
<b>LCBGPC</b>	Linfoma de células B grandes primario cutáneo
<b>LCBPM</b>	Linfoma de Células B Primario Mediastinal
<b>LCFPC</b>	Linfoma de centro folicular primario cutáneo
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LDH</b>	Lactato deshidrogenasa
<b>LNH</b>	Linfoma no Hodgkin
<b>LZMPC</b>	Linfoma de la zona marginal primario cutáneo
<b>m</b>	Meses
<b>ML</b>	Meningitis linfomatosa
<b>MO</b>	Médula ósea
<b>MTX</b>	Metotrexate
<b>MTX DA</b>	Metotrexate dosis altas
<b>NA</b>	No alcanzado
<b>NE</b>	No evaluable
<b>OMS</b>	Organización mundial de la Salud
<b>PE</b>	Progresión de enfermedad
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>QTIT</b>	Quimioterapia intratecal
<b>RC</b>	Respuesta completa
<b>RM</b>	Respuesta menor
<b>RP</b>	Respuesta parcial
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>SEC</b>	Sobrevida específica por cáncer
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLe</b>	Sobrevida libre de eventos
<b>SLE</b>	Sobrevida libre de enfermedad
<b>SLF</b>	Sobrevida libre de falla
<b>SLP</b>	Sobrevida libre de progresión

<b>SUV</b>	Valor de captación estandarizada.
<b>TARGA</b>	Terapia antirretroviral
<b>TFT</b>	Tiempo a la falla del tratamiento
<b>TP</b>	Tiempo a la progresión
<b>TPH</b>	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
<b>TRG</b>	Tasa de respuesta global
<b>TRO</b>	Tasa de respuesta objetiva
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VO</b>	Vía oral
<b>VP-16</b>	Etopósido

## INDICE

I.	<a href="#">FINALIDAD</a> .....	1
II.	<a href="#">OBJETIVOS</a> .....	1
III.	<a href="#">POBLACION DIANA</a> .....	1
IV.	<a href="#">USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN</a> .....	1
V.	<a href="#">PROCESO A ESTANDARIZAR</a> .....	1
	5.1 <a href="#">Nombre y código CIE 10</a> .....	1
VI.	<a href="#">CONSIDERACIONES GENERALES</a> .....	1
	6.1 <a href="#">Definición</a> .....	1
	6.2 <a href="#">Etiología</a> .....	1
	6.3 <a href="#">Fisiopatología</a> .....	2
	6.4 <a href="#">Aspectos epidemiológicos</a> .....	4
	6.5 <a href="#">Factores de riesgo</a> .....	5
VII.	<a href="#">CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS</a> .....	8
	7.1 <a href="#">Cuadro clínico</a> .....	8
	7.1.1 <a href="#">Signos y síntomas</a> .....	8
	7.2 <a href="#">Diagnóstico</a> .....	9
	7.2.1 <a href="#">Criterios diagnósticos</a> .....	9
	7.2.2 <a href="#">Diagnóstico diferencial</a> .....	9
	7.3 <a href="#">Exámenes auxiliares</a> .....	10
	7.3.1 <a href="#">Procedimientos especiales</a> .....	10
	7.3.2 <a href="#">Imágenes</a> .....	10
	7.3.3 <a href="#">Patología clínica</a> .....	11
	7.3.4 <a href="#">Anatomía patológica</a> .....	12
	7.3.5 <a href="#">Evaluación genética y molecular</a> .....	15
	7.4 <a href="#">Clasificación del Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso</a> .....	16
	7.4.1 <a href="#">Clasificación histológica</a> .....	16
	7.4.2 <a href="#">Clasificación molecular</a> .....	17
	7.4.3 <a href="#">Estratificación de riesgo</a> .....	17
	7.5 <a href="#">Linfoma No Hodgkin de células B con características especiales</a> .....	21
	7.5.1 <a href="#">Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central</a> .....	21
	7.5.2 <a href="#">Linfoma No Hodgkin Primario Gástrico</a> .....	22
	7.5.3 <a href="#">Linfoma No Hodgkin Primario Cutáneo</a> .....	24
	7.5.4 <a href="#">Linfoma No Hodgkin Primario Testicular</a> .....	26
	7.5.5 <a href="#">Linfoma No Hodgkin de Células B Primario Mediastinal</a> .....	27
	7.5.6 <a href="#">Linfoma No Hodgkin de alto grado con características con translocación del MYC y BCL-2 y/o BCL-62</a> .....	28
	7.6 <a href="#">Estadificación del Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso</a> .....	28
	7.7 <a href="#">Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive</a> .....	30
	7.7.1 <a href="#">Manejo multidisciplinario</a> .....	30
	A. <a href="#">Principios de tratamiento sistémico</a> .....	30
	B. <a href="#">Principios del tratamiento con radioterapia</a> .....	33
	C. <a href="#">Profilaxis del sistema Nervioso central</a> .....	34
	D. <a href="#">Cuidados paliativos</a> .....	35
	7.7.2 <a href="#">Tratamiento</a> .....	37
	A. <a href="#">Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso</a> .....	37
	i. <a href="#">Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC I y II</a> .....	37
	ii. <a href="#">Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC III y IV</a> .....	39
	B. <a href="#">Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B con características especiales</a> .....	41
	i. <a href="#">Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso muy frágiles o mayores de 80 años o con pobre función ventricular</a> .....	41

ii.	<a href="#">Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso y compromiso del sistema nervioso central</a>	44
iii.	<a href="#">Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso asociado a VIH</a>	45
iv.	<a href="#">Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B primario mediastinal</a>	47
v.	<a href="#">Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B de alto grado con translocación MYC, BCL2 y/o BCL6 (Doble / Triple HIT)</a>	48
vi.	<a href="#">Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin Células B Grandes Difuso primario cutáneo, tipo pierna</a>	50
vii.	<a href="#">Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes primario del SNC</a>	51
a.	<a href="#">Tratamiento sistémico en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del sistema nervioso central</a>	51
b.	<a href="#">Tratamiento local en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del sistema nervioso central</a>	53
c.	<a href="#">Tratamiento de consolidación en pacientes Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del sistema nervioso central</a>	55
C.	<a href="#">Profilaxis del SNC en pacientes con Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B</a>	57
D.	<a href="#">Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario</a>	60
i.	<a href="#">Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario aptos a TPH</a>	60
ii.	<a href="#">Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario no aptos a TPH</a>	62
iii.	<a href="#">Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario aptos o no a TPH</a>	65
iv.	<a href="#">Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC recurrente o refractario</a>	68
E.	<a href="#">Tratamiento posterior a la segunda línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario</a>	73
7.7.3	<a href="#">Esquemas de tratamiento sistémico</a>	75
7.7.4	<a href="#">Eventos adversos o colaterales del tratamiento</a>	80
7.7.5	<a href="#">Evaluación de la respuesta al tratamiento</a>	87
7.7.6	<a href="#">Signos de alarma</a>	90
7.7.7	<a href="#">Criterios alta y seguimiento</a>	90
7.7.8	<a href="#">Pronóstico</a>	91
7.8	<a href="#">Complicaciones</a>	91
7.9	<a href="#">Criterios de referencia y contrareferencia</a>	95
7.10	<a href="#">Algoritmos</a>	96
	<a href="#">Algoritmo N° 1: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC I y II</a>	96
	<a href="#">Algoritmo N° 2: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC III y IV</a>	97
	<a href="#">Algoritmo N° 3: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso con características especiales</a>	98
	<a href="#">Algoritmo N° 4: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC</a>	101
	<a href="#">Algoritmo N° 5: Profilaxis del SNC en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso</a>	102
	<a href="#">Algoritmo N° 6: Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario</a>	103
	<a href="#">Algoritmo N° 7: Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC recurrente o refractario</a>	104
	<a href="#">Algoritmo N° 8: Tratamiento posterior a la segunda línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario</a>	105
VIII.	<a href="#">ANEXOS</a>	106
	<a href="#">Anexo N° 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud – Auna</a>	106

	<a href="#">Anexo N° 2:</a> Guías identificadas en base de datos biomédicos y repositorios de guías de práctica clínica.....	107
	<a href="#">Anexo N° 3:</a> Criterios de preselección de las Guías de práctica clínica .....	109
	<a href="#">Anexo N° 4:</a> Flujograma de selección de GPC de Linfoma de Células B Grandes Difuso .....	112
	<a href="#">Anexo N° 5:</a> Recomendaciones observadas luego de aplicar la herramienta ADAPTE .....	113
	<a href="#">Anexo N° 6:</a> Encuesta dirigida a los grupos de interés .....	126
	<a href="#">Anexo N° 7:</a> Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones .....	127
	<a href="#">Anexo N° 8:</a> Panel de actualización de la GPC Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso.....	128
	<a href="#">Anexo N° 9:</a> Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPC .....	129
	<a href="#">Anexo N° 10:</a> Revisión externa del experto.....	130
<b>IX.</b>	<b><a href="#">REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</a></b> .....	133



## I. FINALIDAD

La GPC Manejo Multidisciplinario de Linfoma de Células B Grandes Difuso (LCBGD) tiene como finalidad brindar las recomendaciones, en base a la mejor evidencia científica disponible para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de LCBGD.

## II. OBJETIVOS

- Realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con LCBGD, según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del LCBGD.
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

## III. POBLACIÓN DIANA

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes adultos con sospecha clínica y/o diagnóstico patológico de LCBGD de origen nodal y extranodal.

## IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los usuarios a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico patológico de LCBGD. El ámbito de aplicación de la GPC será en todas las sedes asistenciales del Grupo Auna involucradas en el manejo de pacientes con diagnóstico de LCBGD.

El médico especialista dentro de un entorno multidisciplinario tomará decisiones para la asistencia médica de los pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

## V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario de Linfoma de Células B Grandes Difuso (LCBGD)

### 5.1 Nombre y código CIE 10

Linfoma de Células B Grandes Difuso - Código CIE 10: C833

## VI. CONSIDERACIONES GENERALES

### 6.1 Definición

Según la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud el LCBGD es una neoplasia linfoide agresiva tipo Linfoma no Hodgkin caracterizado por la proliferación difusa de células grandes B maduras. Es una neoplasia clínicamente, morfológicamente y molecularmente heterogénea (20).

### 6.2 Etiología

La etiología del LNH, similar al resto de neoplasias, aún es incierta con solo dos factores de riesgos establecidos: infección e inmuno desregulación. Los agentes infecciosos, específicamente se relacionan con la génesis de subtipos de linfomas menos frecuentes,

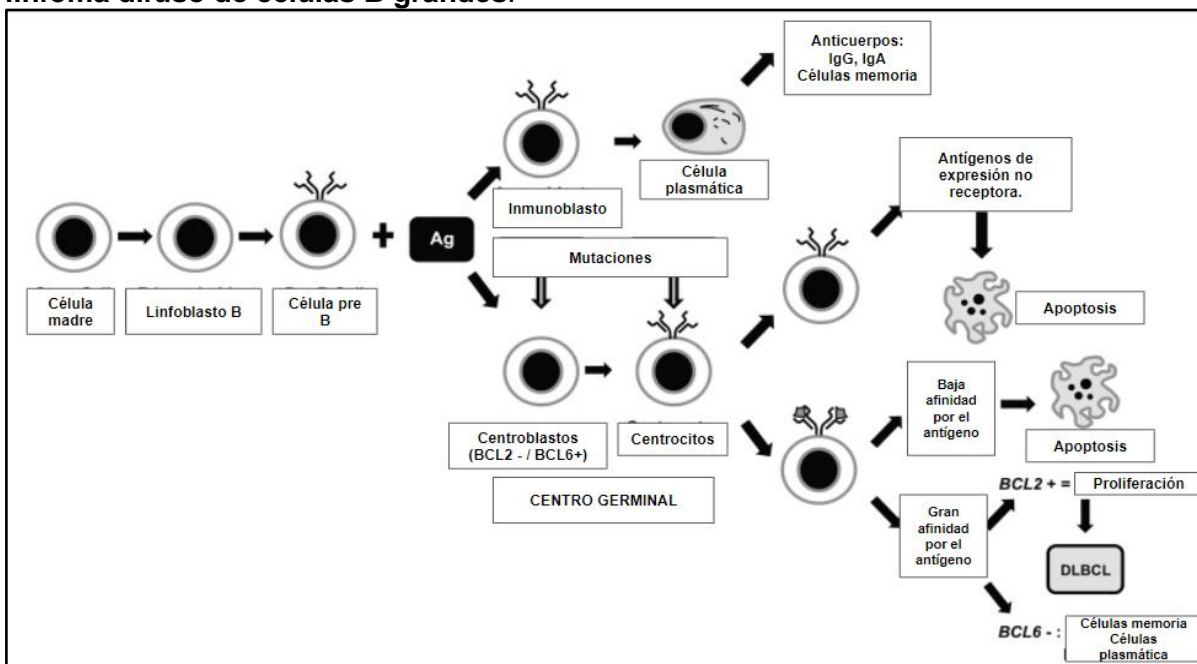
como el Virus Epstein Barr y Linfoma de Burkitt, Virus Linfoma/ Leucemia de células T tipo 1 con Linfoma/Leucemia de células T del adulto, Virus Herpes Humano tipo 8 y Linfoma de efusión primaria, Helicobacter Pylori y el Linfoma asociado a los tejidos de la mucosa gástrica (MALT) (21).

Por otro lado, la elevada incidencia de LNH en la población inmunosuprimida (pacientes trasplantados, tratamiento inmunosupresor y HIV/SIDA) y en pacientes con enfermedades autoinmunes (Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, Psoriasis, Síndrome de Sjogren y Enfermedad Celíaca) confirma su relación causal. Sin embargo, las condiciones mencionadas sólo explican una pequeña proporción de los casos de LNH e incluso sin abarcar los más frecuentes como el Linfoma de células B grandes difuso y el Linfoma folicular (22).

### 6.3 Fisiopatología

El LCBGD se origina de una célula B madura en diferentes estadios de diferenciación. Las mutaciones génicas promueven cambios en las células B, cambiando su expresión génica y promoviendo su transformación neoplásica ([Figura N° 1](#)).

**Figura N° 1: Diagrama sobre la diferenciación y maduración de los linfocitos B normales y posibles alteraciones moleculares que pueden conducir a la patogenia del linfoma difuso de células B grandes.**



Fuente: Guilherme RS. Exames laboratoriais complementares indicados no apoio ao diagnóstico do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). Arq. Bras. Ciê. Saúde, 2008 (23).

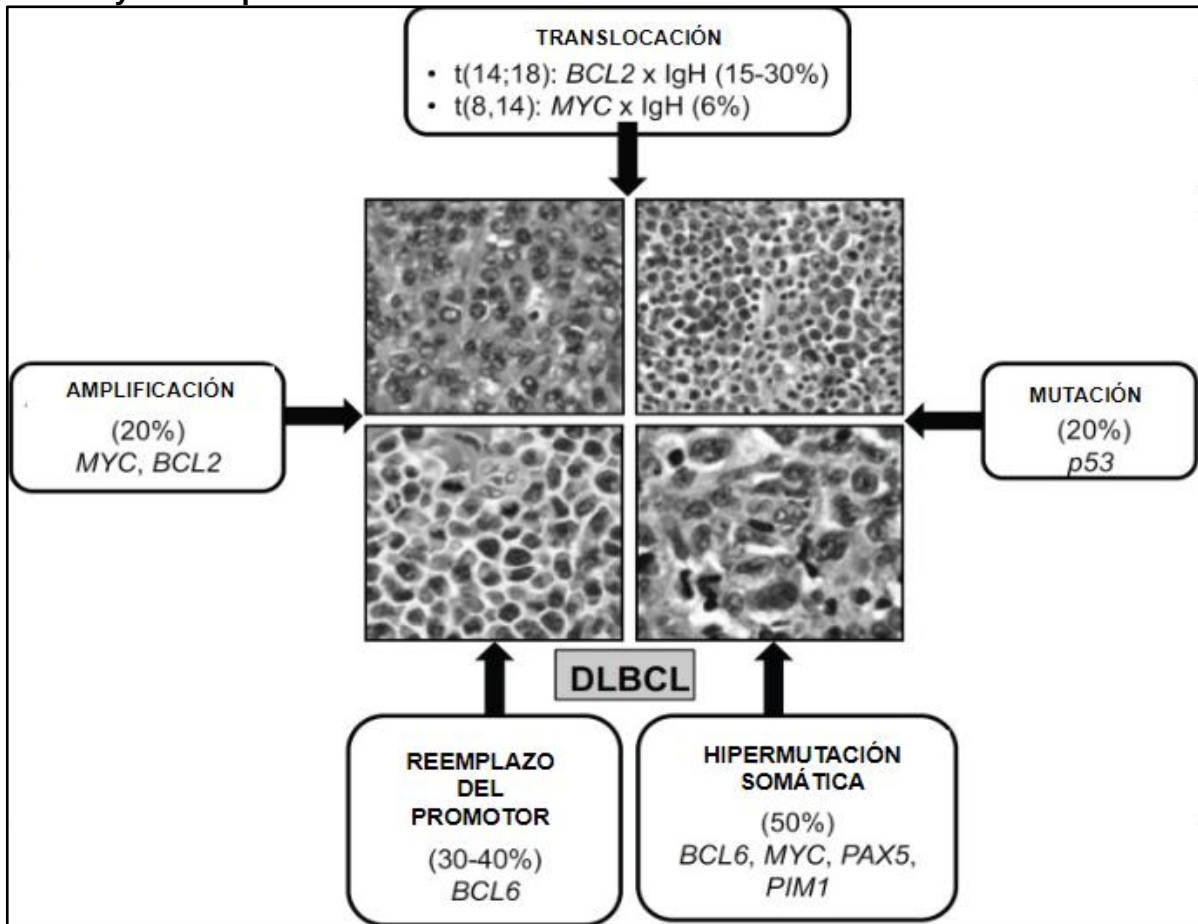
Además los LCBGD pueden surgir de Linfomas de células B de bajo grado transformadas como LLC de células B (transformación de Richter's), linfoma linfoplasmácítico, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal (MALT) y linfoma de la zona marginal esplénica (24).

### Eventos moleculares

La patogénesis molecular es compleja e incluye alteraciones genéticas que son relativamente específicas (Ejemplo el rearreglo BCL6) y alteraciones moleculares que son compartidas con otras variantes del LNH.

En los procesos de transformación maligna participan la inhibición de los genes supresores del tumor y la activación inapropiada de proto - oncogenes, estos últimos se activan por anomalías genéticas como translocación cromosómica, mutación génica o amplificación ([Figura N° 2](#)).

**Figura N° 2: Lesiones genéticas principales que se producen en la patogénesis del LCBGD y sus respectivas frecuencias.**



Fuente: Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. J. Clin. Oncol., 2005 (25).

### - Principales oncogenes

- **Gen BCL2.** El gen BCL2 juega un rol importante en la patogénesis del LNH ya que codifica una proteína anti apoptótica localizada en la membrana externa de la mitocondria y el citoplasma. En pacientes con LCBGD sin expresión de BCL2 ni Ciclina D2 se ha observado mayor SLE y SG (26). Sin embargo, otros estudios han demostrado un efecto negativo de la expresión del BCL2 en un subgrupo de LCBGD activados (27–29).
- **Gen BCL6.** Es un protooncogen localizado en el cromosoma 3q27 y expresado en células B normales del centro germinal. La proteína BCL6 bloquea a genes involucrados en la progresión del ciclo celular y participa en la reparación del ADN (30). Entonces, alteraciones en la expresión de la proteína BCL6 causa falla en la diferenciación celular con una mayor proliferación celular. Promoviendo una mayor sobrevivencia de la célula y mayor inestabilidad genética que contribuye con la transformación maligna (25).

- **Principales genes supresores relacionados a la patogénesis y pronóstico del LCBGD**
  - **Gen p53.** Se localiza en el cromosoma 17 y codifica una fosfoproteína nuclear p53 que regula la transcripción del ADN, la proliferación celular y la apoptosis. El 30% de los linfomas de células B presentan la mutación p53 el cual les confiere mayor agresividad y peor pronóstico. La mutación ocurre mayormente en los exones 5 y 9 afectando su función en el control de la reparación del ADN (31). Algunos estudios han sugerido que el p53 podría estar activado por el gen BCL6 durante la génesis del linfoma (25).
  - **Gen MYC.** Las mutaciones ocurren en regiones de exones e intrones. La recombinación del gen MYC y otros genes varía en 2% a 16% de los LCBGD, siendo mayor en el tipo extranodal. Se asocia con menores tasas de remisión completa y peor SG.
- **Principales factores de transcripción relacionados a la patogénesis y pronóstico del LCBGD**

Los factores de transcripción controlan la diferenciación y proliferación de las células B (32). Las proteínas OCT-1 y OCT-2, factores de transcripción de la familia POU, están involucrados en la regulación de la célula B (33).

La proteína OCT-1 está altamente expresado en células pre B, lo que sugiere que puede estar involucrada en la fase temprana del desarrollo de la célula B. Sin embargo, la proteína OCT-2 es poco expresada en las células pre B, células T, células mielomonocíticas y epiteliales; y altamente expresado en células B maduras (33).

A través de técnicas de interferencia del RNA, estudios recientes han demostrado que los factores de transcripción OCT influyen la supervivencia de las células en linfomas con t(14;18). OCT-2 activa al gen promotor BCL2 y está involucrado en la transformación maligna en linfomas B. En cambio, a menor expresión de OCT-1, OCT-2 y BOB1 mayor es la proporción de apoptosis (34).

#### 6.4 Aspectos epidemiológicos

La Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC) en su proyecto GLOBOCAN 2018 ubica al LNH dentro de las diez neoplasias más frecuentes en el Perú con una incidencia de 9.9 y una tasa de mortalidad de 3.8 en 100.000 habitantes (35). Según el Registro de Cáncer en Lima Metropolitana 2000 - 2012 la incidencia es de 10.4 y la tasa de mortalidad de 4.8 en 100.000 habitantes (36).

Oncosalud - AUNA en el periodo 2008 - 2013 reportó una incidencia de 6.4 y resultados en SG de 56.8% a los 5 años ([Tabla N° 12](#)). Los EC más representativos fueron el EC I y IV con 33.9% y 31.3%, respectivamente ([Figura N° 3](#)).

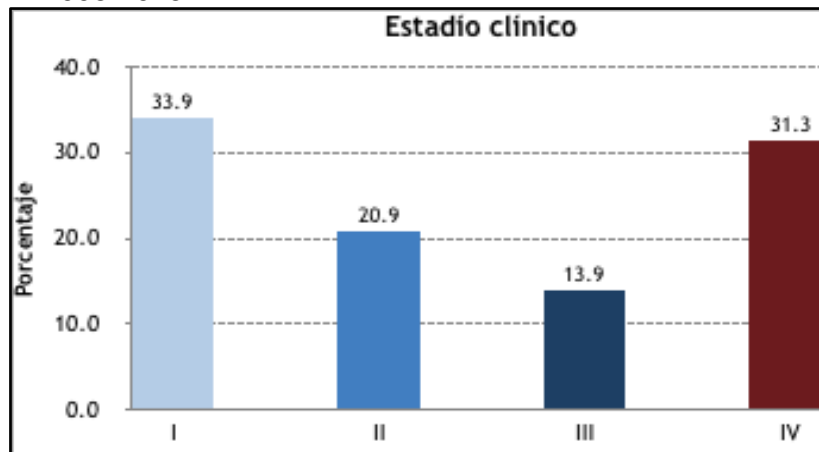
**Tabla N° 12. Incidencia y mortalidad del LNH.**

Según sexo	Perú <sup>a</sup>		Lima-Metropolitana <sup>b</sup>		Oncosalud - Auna <sup>c</sup>	
	Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad	Incidencia (2008 - 2013)	SG (2000 - 2005)

Mujer	9.2	3.1	9.2	4.0	5.6	5a: 56.8% 10a: 52.1%
Varón	10.7	4.7	11.9	5.9	7.8	
Ambos	9.9	3.8	10.4	4.8	6.4	

<sup>a</sup>: Globocan 2012, <sup>b</sup>: Lima Metropolitana 2000 - 2012, <sup>c</sup>: Reporte Interno de Oncosalud, SG: supervivencia global, a: años  
La incidencia y mortalidad es presentado como tasa estandarizada según edad e indica la proporción en 100, 000 habitantes.

**Figura N° 3: Distribución en frecuencia de los LCBGD según estadios clínicos, Oncosalud - AUNA 2008-2013.**



## 6.5 Factores de riesgo

### 6.5.1 Factores de riesgo clínicos y medioambientales

Los estudios epidemiológicos han sugerido que ciertas exposiciones ambientales y ocupacionales, así como, cambios en el estilo de vida pueden estar asociados con el riesgo de LNH; sin embargo, algunos de los resultados no son consistentes. Varios análisis combinados que utilizan datos del Consorcio Internacional de Epidemiología de Linfoma (InterLymph) han investigado algunos de los factores con mayor detalle. Por ejemplo; el consumo de cigarrillo se asoció con mayor riesgo de Linfoma Folicular en fumadores vs. ex fumadores (37). El consumo de alcohol se asoció con un riesgo reducido de LNH, con el efecto protector más bajo para el linfoma de Burkitt (38).

Las mujeres que comenzaron a usar tintes para el cabello antes de 1980, reportaron mayor riesgo de Linfoma Folicular y Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma linfocítico de células pequeñas aunque no se puede excluir un riesgo similar entre las mujeres que comenzaron a usar tintes para el cabello luego de 1980 (39). La asociación entre luz ultravioleta y el riesgo de LNH es controversial (40,41). Aunque el análisis combinado de InterLymph sugirió un efecto protector de la exposición a la radiación ultravioleta artificial en el LNH, la heterogeneidad entre los estudios involucrados en este análisis fue significativa (42).

El análisis combinado de InterLymph también sugirió que la obesidad severa aumentaba el riesgo de LCBGD (43). Un reciente metaanálisis de estudios prospectivos también indicó una asociación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de LCBGD (44). Además, se ha sugerido que la exposición ocupacional a solventes orgánicos se asocia con un mayor riesgo de LNH (45–47). Sin embargo, las asociaciones entre disolventes individuales (es decir, benceno, tolueno, estireno, tricloroetileno, tetracloroetileno, etc.) y los subtipos específicos de LNH han sido inconsistentes (48–50).

Además, se ha informado que los niveles séricos más altos de compuestos organoclorados (es decir, bifenilos policlorados (PCB) y p, p'-diclorodifenildicloroetileno (p, p'-DDE) están asociados con un mayor riesgo de LNH en algunos estudios (51,52) pero no otros (53,54).

Varios estudios también han explorado la ingesta dietética y el riesgo de LNH. La ingesta alta de proteínas y grasas se asoció con un mayor riesgo de LNH, mientras que la ingesta alta de vegetales y frutas se asoció con un riesgo reducido de LNH (55,56).

### 6.5.2 Factores de riesgo infecto-contagiosos

Evidencia creciente de tipo epidemiológica y biológica han relacionado a las infecciones con el desarrollo de Linfoma ([Tabla N° 13](#)).

El VEB se identificó inicialmente en África en los casos de Linfoma de Burkitt endémico. Posteriormente, se detectó VEB en casos de LB esporádico, linfomas asociados con VIH y trastornos linfoproliferativos postrasplante. En contraste con el LB endémico donde el VEB está asociado invariablemente, el VEB solo está asociado a aproximadamente un tercio de los casos de LB esporádicos (57,58). En los linfomas asociados con el VIH, el VEB se detecta en aproximadamente el 40% de todos los casos (80-100% de los linfomas primario del SNC y el linfoma de efusión primaria, el 80% de los LCBGD con características inmunoblásticas y el 30-50% de los casos de LB y casi todos los casos de LH) (59).

El virus de la leucemia de células T del retrovirus humano tipo 1 (HTLV-1) es una causa establecida para el desarrollo de Leucemia /Linfoma de células T en adultos (ATLL), una neoplasia de células T periféricas que es endémica en Japón, el Caribe y partes de África Central. La distribución de la enfermedad está vinculada a la prevalencia de HTLV-1 en la población (60).

El VHH8, conocido también como herpes virus del sarcoma de Kaposi, se identificó inicialmente en tejidos de pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a SIDA y posteriormente se relacionó con un tipo peculiar de linfoma conocido como linfoma de efusión primaria (61). El VHH8 también se ha relacionado con una fracción significativa de la enfermedad de Castleman multicéntrica.

Varios estudios han reportado una fuerte asociación entre el Virus de inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH / SIDA) con varios subtipos de linfoma de células B. El riesgo es mayor para el linfoma no Hodgkin (LNH) con un riesgo de 60 a 200 veces más en pacientes VIH positivos (62,63). Los linfomas asociados con el VIH incluyen el LCBGD; hasta un tercio de los casos se presentan como linfomas primarios del sistema nervioso central, el Linfoma de Burkitt, el Linfoma de efusión primaria y el Linfoma plasmablastico.

La patogenia de los linfomas asociados con el VIH incluye varios mecanismos, entre ellos la estimulación crónica de antígenos, anormalidades genéticas, desregulación de citoquinas e infecciones por el virus de Epstein-Barr (EBV) y el Virus del herpes humano 8 (HHV8) (64). La incidencia de linfomas asociados con el VIH ha disminuido significativamente con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA).

Los estudios epidemiológicos han asociado la infección crónica por hepatitis C con algunos subtipos de LNH de células B, incluidos los linfomas de zona marginal, en particular los esplénicos, extranodal (principalmente no gástrico) de tejido linfático asociado a la mucosa (MALT), linfoma linfoplasmocítico y LCBGD. Si bien la relación causal sigue siendo controvertida, la prueba más convincente es la observación, principalmente limitada a

algunos subtipos indolentes, de regresiones de linfoma de células B después de la erradicación del virus de la hepatitis C (VHC) con interferón (IFN) y Ribavirina (65).

Los linfomas de las células B de la zona marginal extranodal tipo MALT surgen de poblaciones linfoides inducidas por la inflamación crónica en sitios extranodales. El órgano afectado con mayor frecuencia es el estómago, donde el linfoma MALT se asocia indiscutiblemente con una gastritis crónica inducida por *Helicobacter pylori* (HP). La observación inicial en algunos casos de que este linfoma puede regresar después de la erradicación del HP fue confirmado posteriormente por un gran número de ensayos clínicos y la terapia de erradicación de HP representa hoy en día la primera línea estándar de tratamiento para el linfoma MALT gástrico localizado HP positivo (60).

Se ha encontrado que otras infecciones bacterianas están implicadas en la patogenia de Linfomas de la zona marginal que surgen en la piel (*Borrelia burgdorferi*), en los anexos oculares (*Chlamydia psittaci*), en el intestino delgado (*Campylobacter jejuni*), y posiblemente en el pulmón (*Achromobacter xylosoxidans*) (66).

**Tabla N° 13. Agentes infecciosos asociados con Linfoma.**

Agente infeccioso	Linfoma maligno
Virus Epstein Barr	Linfoma de Burkitt. Linfoma post trasplante de órganos. Linfoma primario del SNC. Enfermedad de Hodgkin. Linfoma extranodal de células T / NK, tipo nasal
HTLV -1	Leucemia / Linfoma de células T en adultos.
Herpesvirus humano 8	Enfermedad de Castleman. Linfoma de efusión primaria.
HIV	Linfoma difuso de células B grandes. Linfoma de Burkitt.
Hepatitis C	Linfoma linfoplasmocítico.
<i>Helicobacter pylori</i>	Linfoma MALT gástrico.
<i>Chlamydia psittaci</i>	Linfoma anexial de la órbita.
<i>Campylobacter jejuni</i>	Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado.
<i>Borrelia Burgdorferi</i>	Linfoma MALT cutáneo.
Adaptado de Factores de riesgo, etiología y patogénesis. Stathis A., Owens C. En: Younes A. (eds) Handbook of Lymphoma. Adis cham (2016).	

### 6.5.3 Factores de riesgo genéticos y genómicos

Existen pruebas de que los polimorfismos genéticos comunes alteran el riesgo del LNH (67–69). El InterLymph Consortium demostró que los polimorfismos específicos en los genes de la ruta de las citoquinas Th1/Th2 (FNT e IL10) aumentaban el riesgo de Linfomas de células B en comparación con los sujetos control (70).

Un estudio realizado en Alemania descubrió que los genes de los receptores tipo Toll como TLR2 y TLR4 estaban asociados con subtipos de LNH (71). Un análisis conjunto de tres estudios de casos y controles realizados en los Estados Unidos y Australia informó que las

variaciones genéticas en la región TLR10-TLR1-TLR6 se asocian con el riesgo de LNH y sugirió que las variantes de TLR2 influyen en la susceptibilidad al Linfoma de célula B de la zona marginal (72).

Un estudio reciente examinó los polimorfismos en 1.253 genes inmunes e inflamatorios en relación con el riesgo de LNH y encontró 12 genes (TRAF1, RIPK3, BAT2, TLR6, MAP3K5, DUSP2, CREB1, B3GNT3, SELPLG, LSP1, FGG, ITGB3) con un posible rol en la génesis del tumor (73).

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) propagan citoquinas pro inflamatorias que activan moléculas para la proliferación de linfocitos y células tumorales. Además, a través de la activación de los factores de transcripción, responden al estrés ambiental y regulan muchas acciones celulares, incluida la apoptosis, la diferenciación celular y la proliferación (74).

Las translocaciones cromosómicas, como la translocación t(3;22) del LCBGD y la translocación t(14,18) del LF, son una característica del LNH (75). Las aberraciones cromosómicas son una consecuencia de roturas de la cadena de ADN no reparadas o reparadas incorrectamente. Los polimorfismos en los genes de reparación del ADN pueden modificar la capacidad de reparación y alterar el riesgo de LNH. Varios estudios de casos y controles han encontrado un mayor riesgo de LNH asociado con polimorfismos genéticos en los genes de reparación del ADN, incluidos RAG1, LIG4, ERCC5, WRN, MGMT y XRCC1 (76).

El metabolismo de un carbono desempeña un papel clave en la síntesis y metilación del ADN en células de mamíferos. El sistema linfático tiene una gran demanda de disponibilidad rápida de precursores de nucleótidos porque su función depende de la proliferación y la división celular en respuesta a un estímulo extraño (77). La alteración del metabolismo de un carbono causa la alteración de la función inmunológica y da como resultado linfogénesis. Esto ha sido respaldado por estudios epidemiológicos que han informado sistemáticamente de un vínculo entre el riesgo de LNH y las variaciones genéticas en los genes de una vía metabólica del carbono (por ejemplo, TYMS, MTHFR, MTR, BHMT, CBS, FPGS, FTHFD y SHMT1) (78).

Recientes estudios de asociación del genoma han identificado tres variantes asociadas con el linfoma folicular a 6p21.32 (rs10484561, rs7755224 y rs2647012) (79,80) y varios estudios epidemiológicos informaron un aumento del riesgo de LNH asociado a SNP (polimorfismos de un solo nucleótido) en los genes de GPX1, NOS2A, SOD2, AKR1A1 y CYBA (68,81).

## VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 7.1 Cuadro clínico

#### 7.1.1 Signos y síntomas

Los pacientes con LCBGD generalmente presentan una masa sintomática que se agranda rápidamente, que puede ser en el cuello, abdomen, mediastino o en cualquier parte del cuerpo, en más del 40% de los pacientes la enfermedad nace en los tejidos extranodales como tracto gastrointestinal, testículos, hueso, tiroides, glándulas salivales, piel, hígado, mamas, riñones, cavidad nasal, senos paranasales, útero, cérvix, vagina y SNC (82). Las linfadenopatías se presentan en más de dos tercios de los pacientes con LCBGD y suelen ser linfadenopatías periféricas indoloras.

Los síntomas "B" se presenta en más del 40% de los pacientes con LCBGD y estos se definen de la siguiente manera:



- Fiebre: Temperatura > 38 °C
- Pérdida de peso: Pérdida inexplicable de > 10% del peso corporal en los últimos seis meses
- Sudoración: Presencia de sudoración nocturna

El examen físico debe dirigirse a todos los sitios linfoides involucrados en busca de masas palpables o aumento de volumen de distintos órganos, estos incluyen (82):

- Anillo de Waldeyer (amígdalas, base de la lengua, nasofaringe)
- Sitios de ganglios linfáticos más comunes (región cervical, supraclavicular, axilar, inguinal, femoral)
- Sitios ganglionares abdominales (mesentéricos, retroperitoneales)
- Sitios de ganglios linfáticos menos frecuentes (región occipital, preauricular, epitroclear, poplíteo)
- Hígado y bazo

## 7.2 Diagnóstico

### 7.2.1 Criterios diagnósticos

El diagnóstico del LCBGD es clínico y patológico, sin embargo el diagnóstico patológico es el que define el LCBGD; éste se realiza mediante una biopsia escisional de un ganglio linfático, en el caso que el paciente no presente una linfadenopatía manifiesta es necesario la evaluación patológica de otro tejido como líquido pleural, ascítico u otros.

El diagnóstico patológico del DLBCL se basa en la morfología y en la inmunofenotipificación, que es esencial para realizar el diagnóstico. La tinción para marcadores de células B, como CD20 y CD79a, son suficientes para establecer el diagnóstico en muchos casos, pero puede ser necesario un conjunto mucho más amplio de marcadores en casos de características morfológicas atípicas. Los LCBGD son un grupo heterogéneo de tumores que consisten en células B grandes transformadas con nucleolos prominentes y citoplasma basófilo, un patrón de crecimiento difuso y un alto índice de proliferación, éstas células tumorales generalmente expresan antígenos de células (CD19, CD20, CD22, CD79a). La mayoría tiene anomalías genéticas, pero no hay un cambio citogenético único que sea típico para el diagnóstico (83).

La evaluación patológica inicial de los LCBGD debe incluir una evaluación del riesgo molecular para clasificar aún más los casos de LCBGD de centro germinal o no germinal (incluido LCBGD activado) e identificar el LCBGD de doble o triple hit (83).

### 7.2.2 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del LCBGD considera otras entidades que pueden presentar linfadenopatías localizadas o diseminadas y características patológicas similares. Estos incluyen ([Tabla N° 14](#)):

**Tabla N° 14: Diagnósticos diferenciales del Linfoma de Células B Grandes Difuso**

Enfermedades malignas de células grandes	Enfermedades infecciosas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoma de Burkitt (84,85)</li> <li>- Linfoma de Hodgkin (86)</li> <li>- Linfoma anaplásico de células grandes (87)</li> <li>- Carcinoma</li> <li>- Melanoma (88)</li> <li>- Sarcoma de partes blandas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mononucleosis infecciosa (84)</li> </ul>

### 7.3 Exámenes auxiliares

#### 7.3.1 Procedimientos especiales

##### - Biopsia de ganglio linfático

La biopsia del ganglio linfático puede ser por escisión o incisión o con el uso de agujas finas. Sin embargo, el consenso general es que la evaluación histopatológica de los linfomas requiere una biopsia de tejido, preferiblemente un ganglio linfático completo y que las biopsias por aguja fina que sugieren la presencia de un linfoma deben seguirse con una biopsia escisional de tejido definitiva (89).

Solo una biopsia escisional de un ganglio linfático patológico permite de manera consistente un tejido suficiente con un material representativo para la evaluación histológica y molecular. En pacientes con enfermedad en sitios profundos o extranodales, la confirmación por biopsia de ganglios linfáticos es deseable a menos que el diagnóstico se considere inequívoco (90).

##### - Aspirado y biopsia de médula ósea

Todos los pacientes con LCBGD deben someterse a un aspirado y biopsia de médula ósea antes del inicio del tratamiento como parte de la estadificación. En general, la afectación morfológica de la médula ósea se produce en 30 a 50% de todos los pacientes con LNH, más comúnmente en las histologías indolentes (86,91,92).

##### - Punción lumbar

Los pacientes con linfomas muy agresivos (linfoma de Burkitt, leucemia-linfoma de células T adultas, leucemia/linfoma linfoblástico T precursor o B) o linfomas agresivos (LCBGD, linfoma de células T periféricas, linfoma del manto) que tienen afectación epidural, de la médula ósea, testicular, mamario, de los senos paranasales, o que al menos presenten dos sitios de enfermedad extranodal tienen riesgo de afectación del sistema nervioso central (SNC). Dichos pacientes deben someterse a un examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar y éste debe enviarse tanto para estudio citológico y para citometría de flujo (93).

#### 7.3.2 Imágenes

##### - Tomografía espiral multicorte (TEM) ([Tabla Nº 15](#))

**Tabla Nº 15: Ventajas de la TEM**

Tomografía espiral multicorte (TEM)	Ventajas
TEM de Cuello TEM de Torax TEM abdominopélvica	- Mide con mayor precisión las adenopatías - Permite discriminar entre una adenopatía extensa única y un conglomerado ganglionar - Útil para identificar mayor cantidad de adenopatías hiliares - Permite distinguir con mayor exactitud intestino de adenopatías - Útil para evaluar trombosis y compresión por efecto de masa - Útil para evaluar los vasos mediastinales - Es el examen de elección para la planificación de radioterapia

Fuente: Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059–68.

- **Tomografía por emisión de positrones (PET/TC)**

El PET con 18F-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG) se puede realizar como un estudio independiente o se puede fusionar con una exploración tomográfica simultáneamente a lo cual se le llama PET/TC integrada.

El PET identifica la ubicación de la captación relacionada con el linfoma y la distingue de la captación fisiológica y de otras causas de captación aumentada de FDG según la distribución y/o las características de la TC. El PET es altamente sensible y específico para detectar el LNH en sitios nodales y extranodales, aunque su fiabilidad para la detección de compromiso de la médula ósea es variable (94).

La puntuación de Deauville utiliza la captación de FDG e interpreta la avidéz de éste ante la sospecha de enfermedad en un paciente comparándolo con el reservorio de sangre mediastínica y hepática como control interno. La captación de FDG siempre está presente en estos dos sitios, encontrándose más altos en el hígado. La puntuación de Deauville interpreta la avidéz de FDG ante la sospecha de enfermedad en relación con la captación de FDG en estas dos ubicaciones ([Tabla Nº 16](#)).

**Tabla Nº 16: Score de Deauville de cinco puntos**

Score	Hallazgos
1	No captación
2	Captación $\leq$ que el mediastino
3	Captación $>$ que el mediastino, pero $\leq$ que el hígado
4	Captación moderadamente aumentada en comparación con el hígado en cualquier sitio
5	Captación notablemente aumentada en comparación con el hígado y/o nuevas lesiones
X	Las nuevas áreas de captación probablemente no estén relacionadas con linfoma

Fuente: Barrington SF et al. Concordance between four European Centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin Lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(10): 1824-33 (95).

Según Deauville, una puntuación de 1 o 2 es consistente con una respuesta metabólica completa; una puntuación de 3 depende del contexto clínico, para la mayoría de los pacientes que se someten a una PET/TC posterior al tratamiento después de la terapia estándar probablemente representa una respuesta metabólica completa; sin embargo, una puntuación de 3 podría ser subóptima en un paciente que se está evaluando a mitad del tratamiento; puntuaciones de 4 o 5 representan enfermedad metabólica residual (96).

El  $\Delta$ SUVmax es un método semicuantitativo alternativo para evaluar la respuesta del tratamiento en pacientes con LNH mediante un PET. Si bien la puntuación de Deauville proporciona al médico una medida de pronóstico que se interpreta más fácilmente que el  $\Delta$ SUVmax, estudios retrospectivos han encontrado que este último tiene una reproducibilidad y un rendimiento superior (96).

**7.3.3 Patología clínica**

Para el proceso de diagnóstico y manejo de los LCBGD, se requieren los siguientes exámenes de laboratorio ([Tabla N° 17](#)):

**Tabla N° 17: Exámenes de laboratorio para apoyo al diagnóstico en LCBGD.**

Exámenes de laboratorio de apoyo al diagnóstico en LCBGD	
<b>Hemograma completo</b>	Es necesario descartar anemia, trombocitopenia o leucopenia debida a una extensa infiltración de la médula ósea, hiperesplenismo por afectación esplénica o destrucción inmune
<b>Lactato deshidrogenasa (LDH)</b>	La elevación en suero la LDH está asociada a una alta carga tumoral, infiltración extensa del hígado, anemia hemolítica secundaria a la destrucción de los glóbulos rojos mediada por el sistema inmunitario o a formas de linfomas de rápido crecimiento, como el LCBGD, linfoma folicular transformado, linfoma de Burkitt o linfoblástico. La LDH elevada, especialmente si es más de dos o tres veces de lo normal, se asocia con un peor pronóstico
<b>B2 microglobulina</b>	Es junto a la LDH, uno de los marcadores pronósticos bioquímicos en los linfomas, estando en relación con la masa tumoral
<b>Calcio</b>	El 15% de los pacientes con LNH desarrollan hipercalcemia en algún momento durante la evolución de la enfermedad, la hipercalcemia es poco frecuente en el momento del diagnóstico, excepto en el linfoma de leucemia de células T en adultos asociado con HTLV-1, el linfoma folicular transformado y el LCBGD
<b>Ácido úrico</b>	La lisis tumoral espontánea se observa con el linfoma de Burkitt y, en particular, con algunos LNH agresivos como LCBGD. La hiperuricemia y el síndrome de lisis tumoral son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal subyacente, ya sea por una enfermedad renal preexistente independiente o por una obstrucción linfomatosa coincidente de los uréteres.
<b>Serológicos</b>	VIH test, Set Hepatitis B y C, estos son necesarios para descartar la asociación a algún tipo de linfoma de alto grado.
Fuente: B-Cell Lymphomas. Version 3. 2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN)	

### 7.3.4 Anatomía patológica

El LCBGD consiste en grandes células B transformadas con núcleo prominente y citoplasma basófilo con un patrón de crecimiento difuso y una alta fracción de proliferación (> 40%).

#### - Morfología

- **Morfología típica.** Los ganglios linfáticos pierden su arquitectura por las células linfoides atípicas. Las células tumorales son de gran tamaño con núcleos de al menos dos veces el tamaño de un linfocito pequeño y más grande que el núcleo de un macrófago tisular.

Los centroblastos son células grandes, no escindidas, con nucleolos redondos u ovalados, cromatina vesicular, múltiples nucleolos periféricos y un borde estrecho de citoplasma basófilo.

Los inmunoblastos son células más grandes con nucleolos muy prominentes y abundante citoplasma, a menudo con características plasmocitoides. Algunos tumores contienen mezclas de formas centroblásticas e inmunoblásticas.

Además de las morfologías típicas centroblásticas e inmunoblásticas, se reconocen varias otras variantes citológicas como las variantes multilobuladas y anaplásicas, estas últimas con significancia clínica aún no definida (97). Debido a su escasa reproducibilidad intra e inter observador dependiente la OMS agrupa a los subtipos morfológicos como una sola categoría. En cambio la variante morfológica plasmablástica tiene características inmunofenotípicas que permiten su distinción de otros LCBGD.

- **Linfoma plasmablástico.** Las células tumorales del linfoma plasmablástico típicamente tienen núcleos grandes, distribuidos de forma excéntrica con nucleolo prominente y abundante citoplasma basófilo; que en conjunto constituye con una apariencia similar a los plasmablastos. Son inmunofenotípicamente distintos, al ser células B tardías que expresan marcadores de células plasmáticas (Ejemplo. CD38) en vez de los marcadores del panel de células B (Ejemplo. CD20 y CD79a) (98).

#### - Inmunohistoquímica

El análisis inmunohistoquímico es esencial para la identificación, subclasificación, pronóstico y tratamiento del LCBGD.

Las células neoplásicas del LCBGD expresan el panel de antígenos de las células B como CD19, CD20 y CD22 así como los factores de transcripción de las células B PAX5, BOB1 y OCT2 (99,100). Además, el 50 - 70% de los LCBGD expresan inmunoglobulinas de superficie o citoplasmáticas IgM, IgG e IgA en ese orden (101). La determinación del inmunofenotipo juega un rol al determinar la presencia de blancos potenciales para las terapias.

La expresión de CD20 en las células neoplásicas es una indicación para adicionar Rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD20, a la quimioterapia y cerca del 10 al 15% de los LCBGD son CD30 positivo donde Brentuximab, anticuerpo monoclonal anti CD30, tiene un rol en pacientes que fallan a la quimioterapia estándar (102). Con respecto a la inmunoterapia, cerca del 20 al 25% de los casos de LCBGD expresan PD-L1 y L2; la correlación con la amplificación de PD L1/L2 en el cromosoma 9p24.1 se asocia con respuesta a los inhibidores PD 1 (103) ([Tabla N° 18](#)).

**Tabla N° 18: Marcadores comúnmente expresados en el LCBGD**

Marcadores	Frecuencia	Significado
CD19	A menudo	Diagnóstico, terapia blanco.
CD20	A menudo	Diagnóstico, terapia blanco.
CD22	A menudo	Diagnóstico, terapia blanco.
CD79a/ CD79b	A menudo	Diagnóstico.
PAX5	A menudo	Diagnóstico.
slg o citolG	50 - 75%, IgM más común	Diagnóstico.

CD5	5 - 10%	Pronóstico.
CD30	Expresión variable, más en anaplásico	Pronóstico, terapia blanco.
CD10	30 - 60%	Los 3 marcadores combinados (CD10, BCL6, MUM1) definen GCB vs. ABC.
BCL6	60 - 90%	
MUM1	35 - 65%	
Ki67	Expresión variable, usualmente > 40%	Marcador proliferativo.
MYC	20 - 40%	Define co expresión.
BCL2	A menudo	Pronóstico, terapia blanco.
P53	Variable	Pronóstico.

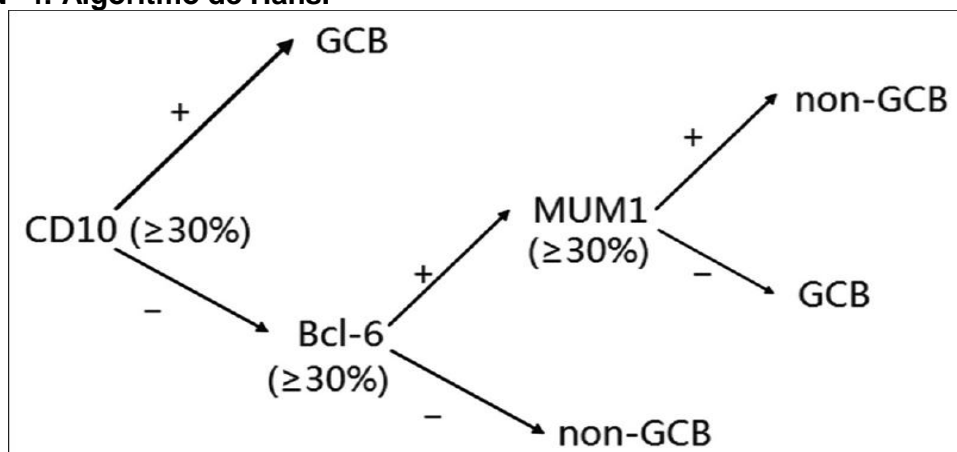
Adaptado de Diffuse large B-cell lymphoma. SHAOYING LI, KEN H. YOUNG AND L. JEFFREY MEDEIROS. Fuente: Department of Hematopathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, United States. Pathology (January 2018) 50(1), pp. 74–87.

- **Clasificación según su origen celular.**

Los métodos tradicionales de los perfiles de expresión génica (GEP) no son aplicables en la práctica diaria por una variedad de razones que incluyen no ser adecuados para el tejido fijado con formalina e incrustado en parafina. Como resultado, existen al menos 6 métodos subrogados para determinar GEP por IHQ (104–109)

El algoritmo de Hans es el primero en ser reportado y el más comúnmente usado. Utiliza los marcadores CD10, BCL6 y MUM1/IRF4 y un corte de reactividad del 30% (104). Los tumores GCB son CD10+ o BCL6+/CD10-/MUM1/IRF4-, y no GCB son CD10-/MUM1/IRF4+ (BCL6 puede ser positivo o negativo). Originalmente, el algoritmo de Hans reporta una coincidencia del 76% al detectar la célula de origen por GEP ([Figura N° 4](#)).

**Figura N° 4: Algoritmo de Hans.**



Otros dos métodos han mejorado los resultados del algoritmo de Hans con un reporte de del 93% de concordancia con GEP. Choi y col. propone un sistema con 5 anticuerpos (GCET1, CD10, BCL6, MUM1/IRF4 y FOXP1) (105) y Visco y col. propone un sistema con 3 anticuerpos CD10, FOXP1 y BCL6 (105). Meyer y col. brinda un enfoque distinto, en vez

de buscar los resultados de los anticuerpo en secuencia, utiliza 4 anticuerpos donde cada uno equivale a un punto: dos marcadores GCB (GCET1 y CD10) y 2 marcadores no-GCB (FOXP1 y MUM1 / IRF4). Al compararse los resultados de existir un empate se utiliza el marcador LMO2 que soporta al subtipo GCB (107).

En la era del esquema R-CHOP como terapia estándar para pacientes con LCBGD, los estudios que utilizan algoritmos de inmunohistoquímica han demostrado que los pacientes con GCB vs. no GCB tienen una mejor SG y supervivencia libre de eventos, aunque los HR son diferentes. Sin embargo, otros estudios han informado que estos algoritmos no son confiables para predecir el pronóstico (110). Al momento, la clasificación revisada de la OMS recomienda evaluar la célula de origen para todos los casos de LCBGD. A pesar de las limitaciones de los algoritmos de inmunohistoquímica, estos se consideran aceptables para la clasificación de células de origen si no existen otros métodos disponibles.

### 7.3.5 Evaluación genética y molecular

La aplicación de la técnica de secuenciación de siguiente generación (Next Generation Sequencing, NGS) ha revelado la complejidad molecular y la heterogeneidad clínica de los LBDCG (111,112).

La heterogeneidad de los LCBGD ha impuesto varias limitaciones importantes en estudios genéticos previos. En primer lugar las limitaciones en el tamaño de muestra de los estudios han obstaculizado el descubrimiento de mutaciones de baja frecuencia pero patológicamente importantes. El análisis sistemático del cáncer ha indicado que se necesitan 400 pares de tumores normales para descubrir de manera integral todos los genes mutados a una frecuencia del 5% o más con un poder al 90% (113).

Segundo definir la relación entre las mutaciones genéticas y los resultados clínicos es desafiante. Tercero, inclusive si las mutaciones genéticas estuvieran bien definidas, el impacto funcional de estas mutaciones o su rol en la promoción del crecimiento de las células de linfoma permanece poco claro, a pesar que estas son consideraciones críticas para explorar nuevas dianas terapéuticas (112).

Mediante el análisis del perfil de expresión genética (Gene Expression Profiling, GEP) se han identificado consistentemente grupos de LCBGD. La principal contribución del GEP al entendimiento de la patogénesis del LCBGD es la identificación de al menos 3 subtipos principales, los cuales presentan peculiaridades genéticas, biológicas y clínicas.

Estos subtipos son LBDCG de células B parecidas a las del centro germinal (GCB, de sus siglas en inglés), LCBGD de células B activadas (ABC, siglas en inglés), que se caracteriza por la falta de expresión de genes que expresan las células del centro germinal y se relaciona al receptor de células B que se mantiene durante la diferenciación plasmática de las células B y los linfomas de células grandes primario mediastinales, el cual comparte genes que expresan las células de Hodgkin, el cual es posiblemente derivado de las células tímicas. Los linfomas de células B primario mediastinales, son considerados una entidad molecular aparte de los LCBGD por la OMS (114).

#### **Alteraciones genéticas de los LCBGD tipo GCB.**

- Translocación cromosomal del BCL2
- EZH2

#### **Alteraciones Genéticas de los LCBGD subtipos ABC.**

- Diferenciación de células B.
- Señalamiento BCR y NF-KB.

- Ciclo celular.

Un análisis de secuenciación de ADN de muestras de biopsia de 574 pacientes con LCBGD, se identificaron 4 subtipos genéticos prominentes de LCBGD (115):

- MCD: basado en la co-presentación de mutaciones de MYD88<sup>L265P</sup> y CD79B.
- BN2: basado en mutaciones NOTCH2 y fusiones del BCL6 en LCBGD ABC o no clasificables.
- N1: basado en mutaciones de NOTCH1
- EZB: basado en mutaciones en EZH2 y traslocaciones del BCL2.

Los subtipos MCD y N1 se presentaron con mayor frecuencia en los casos de LCBGD ABC, el subtipo EZB fueron incluidos principalmente en los casos GCB y el subtipo BN2 estaba comprendido por los 3 grupos de expresión genética. Los subtipos BN2 y EZB responden bien al tratamiento, pero los subtipos MCD y N1, no. Debido a que unos subtipos se pueden encontrar tanto en los grupos ABC y GCB; así que, un paciente podría tener un LCBGD ABC, lo cual le confiere un pronóstico malo, pero a la vez podría tener un subtipo genético BN2, que responda bien a la quimioterapia.

## 7.4 Clasificación del Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso

### 7.4.1 Clasificación histológica

En el 2008 la clasificación de histopatológica de la OMS reconoció dos subtipos moleculares de Linfoma no Hodgkin de células B grandes difuso: Células B del centro germinal y de células B activadas, basado en el perfil de expresión genética. Ambos tipos difieren en sus alteraciones cromosómicas, activación de vías de señalización y sus resultados clínicos ([Tabla N° 19](#)) (83,116).

Mediante el análisis inmunohistoquímico, se han podido diferenciar estos dos tipos LNH CBGD (tipo células B del centro germinal y tipo de células B activadas), para los que se han utilizado algoritmos, como el de Hans, el cual utiliza los anticuerpos a CD10, BCL6 y IRF4/MUM1; sin embargo, no se ha encontrado una correlación exacta con los subtipos moleculares (83).

Dado que, la evaluación del perfil de expresión genética no está ampliamente disponible, la clasificación por inmunohistoquímica puede ser considerado aceptable. Aunque el algoritmo de Hans es el más popular, también se pueden utilizar otros y en general los algoritmos por IHQ pueden dejar de reconocer el 10-15% de los tumores no clasificables por el perfil de expresión genética (83).

**Tabla N° 19: Clasificación histológica de los Linfomas de células B grandes difuso de la OMS 2016.**

Clasificación histológica de los linfomas de células B grandes difuso
Linfoma de células B grandes difuso, NOS
- Tipo células B del centro germinal
- Tipo de células B activadas
Linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos
Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC



Linfoma de células B grandes difuso primario cutáneo, tipo pierna.
Linfoma de células B grandes difuso EBV positivo, NOS
Úlcera mucocutáneo EBV positivo
Linfoma de células B grandes difuso asociado con inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma de células B grandes primario mediastinal
Linfoma de células B grandes intravascular
Linfoma de células B grandes ALK positivo
Linfoma plasmablástico
Linfoma de efusión primaria
Linfoma de células B grandes difuso HHV8 positivo, NOS
Fuente: Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375- 2390

#### 7.4.2 Clasificación molecular

Mediante el análisis del perfil de expresión genética (Gene Expression Profiling, GEP) se han identificado consistentemente 3 grupos moleculares de LCBGD, según su origen celular, los cuales presentan peculiaridades genéticas, biológicas y clínicas (117). Estos subtipos son:

- LCBGD de células B similares a las del centro germinal (GCB, de sus siglas en inglés).
- LCBGD de células B activadas (ABC, siglas en inglés), que se caracteriza por la falta de expresión de genes que expresan las células del centro germinal y se relaciona al receptor de células B que se mantiene durante la diferenciación plasmática de las células B.
- LCBGD no clasificable, este tercer grupo se caracteriza por no poder tener las alteraciones en los grupos ABC o CGB, representa el 10-15, la biología de este grupo es poco entendido.

#### 7.4.3 Estratificación de riesgo

Los factores clínicos descritos por la International Pronostic Index (IPI), han sido utilizados para realizar la estratificación de riesgo en pacientes con linfoma de células B grandes difuso desde 1993 por la International Non-Hodgkin Lymphoma Pronostic Factors Project (118).

Por otro lado, el IPI ajustado a la edad ha sido utilizado, particularmente en estudios con tratamientos intensos tal como dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Aunque, el IPI ha probado valor en la estratificación de los pacientes en ensayos clínicos, presenta una variabilidad individual dentro de los grupos de riesgo.

Una estratificación de riesgo más actual, NCCN IPI, fue realizada mediante el análisis de 1650 pacientes con LCBGD diagnosticados entre los años 2000-2010, durante la era del tratamiento basado en Rituximab. Se encontró que este NCCN IPI (SG a 5 año: 96% vs 33%) discrimina mejor a los subgrupos de alto y bajo riesgo comparado con el score IPI (90% vs 54%) ([Tabla N° 20](#) y [Tabla N° 21](#)) (119).

**Tabla N° 20: Estratificación de riesgo en Linfoma de células grandes B difuso.**

<b>Índice Pronóstico Internacional (IPI)</b>	
Variable	Edad > 60 años LDH serico > Normal Estado funcional 2-4 Estadio clínico III o IV Compromiso extranodal > 1 sitio
Estratificación de riesgo IPI	
Bajo	0-1
Intermedio-bajo	2
Intermedio-alto	3
Alto	4 o 5
<b>Índice Pronóstico Internacional ajustado a la edad (aaIPI)</b>	
Variable	Pacientes ≤ 60 años: Estadio clínico III o IV LDH serico > normal Estado funcional 2-4
Estratificación de riesgo aaIPI	
Bajo	0
Intermedio-bajo	1
Intermedio-alto	2
Alto	3
<b>Índice Pronóstico Internacional modificado por el estadio</b>	
Variable	Pacientes con estadios clínicos I o II: Edad > 60 años LDH serico > Normal Estado funcional 2-4 Estadio clínico II o IIE
Estratificación de riesgo	
Bajo	0 o 1
Alto	2-4
<b>Índice Pronóstico Internacional NCCN-IPI</b>	

Variable	Edad, años: > 40 a ≤ 60: 1 > 60 a < 75: 2 ≥ 75: 3 LDH, valor normal: >1 a ≤ 3 V.N: 1 > 3 V.N: 2 Estadio Ann Arbor III o IV : 1 Enfermedad extranodal*: 1 Estado funcional ≥ 2: 1
Estratificación de riesgo NCCN-IPI	
Bajo	0-1
Intermedio-bajo	2-3
Intermedio-alto	4-5
Alto	≥ 6
*enfermedad en médula ósea, SNC, hígado/ tracto gastrointestinal o Pulmón	

**Tabla N° 21: Sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia acorde a grupos de riesgo del IPI y aaIPI.**

Grupos de riesgo	Número de factores adversos	Sobrevida libre de recurrencia a 5 años (%)	Sobrevida global a 5 años (%)
Índice pronóstico internacional (IPI)*			
Bajo	0-1	70	73
Intermedio-bajo	2	50	51
Intermedio-alto	3	49	43
Alto	4 o 5	40	26
Índice pronóstico internacional ajustado a la edad (aaIPI)			
Bajo	0	86	83
Intermedio-bajo	1	66	69
Intermedio-alto	2	53	46
Alto	3	58	32
NCCN-Índice pronóstico internacional			
Bajo	0-1	91	96
Intermedio-bajo	2-3	74	82
Intermedio-alto	4-5	51	64
Alto	≥6	30	33

Adaptado de The International Non-Hodgkin Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non Hodgkin Lymphoma. N Engl J Med (1993) y de Zheng Zhou et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B cell lymphoma treated in the Rituximab era. Blood 2014; 123 (6): 837-842 (118,119).

\*Las sobrevidas mostradas son de la era pre-Rituximab.

Los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central cuentan con un score pronóstico diseñado por el grupo de estudio internacional de linfoma extranodal (The International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG) ([Tabla N° 22](#) y [Tabla N° 23](#)).

**Tabla N° 22: Score de riesgo para el Linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC)**

Variable	Características favorables (valor 0)	Características desfavorables (valor 1)
Edad	<60 años	> 60 años
ECOG	0-1	>1
Lactato deshidrogenasa	Normal	Elevada
Nivel de proteínas en el LCR	Normal	Elevada
Compromiso de las regiones profundas del SNC.	No	Si

IELSG score 0-1: riesgo bajo, 2-3: riesgo intermedio, 4-5: alto riesgo.  
SNC: Sistema Nervioso Central.  
Fuente: Ferreri AJ et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. J Clin Oncol 2003; 21:266-272 (120).

**Tabla N° 23: Sobrevida global acorde a grupos de riesgo del IELSG.**

Grupos de riesgo	Número de factores adversos	Sobrevida global a 2 años (%)	Sobrevida global a 2 años (%)*
Bajo	0-1	80±8%	85±8%
Intermedio	2-3	48±7%	57±7%
Alto	4-5	15±7%	24±7%

\*en pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia basado en Metotrexate.  
Fuente: Ferreri AJ et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. J Clin Oncol 2003; 21:266-272 (120).

Por otro lado, se ha desarrollado un modelo pronóstico para evaluar el riesgo de enfermedad a nivel del sistema nervioso central ([Tabla N° 24](#)).

**Tabla N° 24: Estratificación para evaluar el riesgo de compromiso del SNC.**

Variable	Edad > 60 años LDH serico > Normal Estado funcional >1
----------	--

	Estadio clínico III o IV Compromiso extranodal > 1 sitio Compromiso de la glándula suprarrenal o del riñón
Estratificación de riesgo	
Bajo riesgo	0-1
Riesgo intermedio	2-3
Alto riesgo	4-6 o compromiso renal o suprarrenal.
Puede evidenciarse un incremento de riesgo de eventos en el SNC en pacientes con 4-6 factores de riesgo según este modelo pronóstico, en linfoma asociado a VIH, linfoma testicular, linfomas de alto grado con translocaciones MYC, BCL2 y/o BCL6 o compromiso renal o suprarrenal e inclusive el compromiso mamario. Adaptado de Schmitz N et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol 2016; 34: 3150-3156 (121).	

## 7.5 Linfoma No Hodgkin de células B con características especiales

### 7.5.1 Linfoma Primario del Sistema Nervioso Cerebral

Los linfomas primarios del Sistema Nervioso Central (LPSNC) son agresivos y devienen exclusivamente del SNC, esto es, del parénquima cerebral, médula espinal, globos oculares, nervios craneales y/o meninges (122).

En inmunocompetentes, este tipo de linfoma representa el 4% de las neoplasias intracraneales y el 4%-6% de todos los linfomas extraganglionares, algunos estudios han mostrado un incremento de su incidencia en inmunocompetentes (123,124). Este tipo de linfoma tiene un comportamiento diferente a los linfomas primarios ganglionares y muestra resultado menos favorable comparado con linfomas de igual histología pero de ubicación extracerebral.

#### - Etiología

La etiología exacta es desconocida. Los factores de riesgo más significativos son los estados de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia común variable o severa combinada tienen 4% de riesgo de desarrollar LPSNC. Los pacientes receptores de trasplante de hígado, pulmón, corazón tienen una probabilidad de desarrollar síndrome proliferativo en el SNC en 2%-7% y de riñón del 1%-2%, el probable agente etiológico es la inmunodeficiencia específica de linfocitos T, la cual es causada por el inmunosupresor Mofetil micofenolato (125). Los LPSNC en pacientes VIH está asociado con un recuento bajo de T -CD4 (<50 cel/uL) el cual está asociado con infección por virus Epstein-Barr, el cual está asociado también con los síndromes linfoproliferativos asociados a trasplante (126).

#### - Patogénesis

La patología revela células tumorales altamente proliferativas y presentan un patrón de crecimiento angiocéntrico con una infiltración difusa del SNC. La mayor parte de los LPSNC son linfomas de células B grandes difuso (LCBGD; 90%) y muy raramente linfoma Burkitt, linfomas de bajo grado o linfomas de células T (127). Mediante el estudio de inmunohistoquímica, se ha demostrado que la mayor parte de los LPSNC tipo LCBGD es tipo no centro germinal (128), el cual tiene peores resultados y presenta mutaciones que afectan la vía de señalización del receptor B (129).

Se ha encontrado que los LPSNC, el factor NFκB, parte del vía de señalamiento del receptor de células B, es frecuentemente afectado por mutaciones recurrentes principalmente en MYD88 y CD79B. Recientemente, la ganancia en el número de copias en el cromosoma 9p24.1, el ligando de muerte programada 1 y 2 han sido descritos, lo que sugeriría el rol de la evasión inmune en los LPSNC (130–134).

#### - **Presentación clínica**

En pacientes inmunocompetentes, los LPSNC usualmente se presentan como una masa supratentorial solitaria dentro de la materia blanca periventricular, con extensión subependimaria, edema vasogénico significativo y efecto de masa; mientras que en pacientes inmunocomprometidos las lesiones suelen ser múltiples (135). La única característica común a todos los linfomas del SNC es el angiotropismo, las células de linfoma comúnmente se acumulan alrededor de vasos pequeños y probablemente atraviesan la barrera hematoencefálica (136).

En pacientes inmunocompetentes, la mediana de edad al diagnóstico es 60 años, con una relación varón mujer de 1.2/1.7 (137). Los síntomas más frecuentes son: déficits focal, cambios de personalidad, incremento de la presión intracraneal, los síntomas B son raros (138).

El compromiso intraocular es observado en 10-20% de los pacientes y puede ser la única ubicación de enfermedad y puede ser seguido de aparición de lesiones cerebrales después de semanas o meses. Las células tumorales pueden infiltrar el humor vítreo, la retina, la coroides y el nervio óptico, solo la mitad de estos pacientes experimentan alteraciones visuales como visión borrosa, defectos en los campos visuales y disminución de la agudeza visual.

El LPSNC tiende a infiltrar los tejidos subependimarios y se disemina a través del líquido cefalorraquídeo a las meninges. El compromiso meníngeo concurrente, a menudo es asintomático y es detectado mediante examen citológico en el 16% de los pacientes (138), mientras que el linfoma leptomeníngeo aislado representa <5% de todos los LPSNC.

El linfoma primario de la médula espinal es una entidad rara del LPSNC. Este linfoma se origina de las regiones cervicales y torácicas y provocan síntomas, que devienen del área comprometida. Su pronóstico es pobre, principalmente a la demora en el diagnóstico. Por otro lado, los linfomas que devienen de los nervios espinales y ganglia (neurolinfomatosis), cauda equina, nervio ciático son extremadamente raros, estos deben ser distinguidos de la infiltración neural secundaria a linfoma sistémico (139).

### **7.5.2 Linfoma No Hodgkin Primario Gástrico**

Aproximadamente, el 2%-5% de las neoplasias malignas gastrointestinales son causadas por linfoma. En los EE.UU, el linfoma gástrico es el sitio extranodal más frecuente de linfoma, y los subtipos histológicos más frecuentes son el linfoma de la zona marginal, el linfoma asociado a tejido linfoide de mucosas y los LCBGD ([Tabla N° 25](#)).

Esto puede presentarse a diferente nivel del tubo digestivo, la ubicación gástrica es la más frecuente, representando aproximadamente el 68%-75% de los casos (140,141).

**Tabla N° 25: Distribución de los principales tipos histológicos en 393 pacientes con linfoma gástrico que fueron enrolados en el estudio del grupo de estudio de linfoma alemán.**

Tipo histológico	Frecuencia (%)
Linfoma de células B grandes	59
- con componente MALT	14
- sin componente MALT	45
Linfoma MALT de la zona marginal	38
Linfoma del Manto	1
Linfoma Folicular	5
Linfoma de células T periféricos	1.5

MALT: linfoma asociado a tejido de mucosas.  
Fuente: Koch P. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). JCO. 2005;23(28):7050-7059 (142).

### - Etiología

No se han identificado factores de riesgo definitivos, aunque algunos estudios han sugerido que este tipo de neoplasia es precedida de una gastritis atrófica, particularmente en el contexto de una inmunodeficiencia (143).

Además, se han identificado otros factores predisponentes como: la infección por helicobacter pylori, enfermedad autoinmune, inmunodeficiencias e inmunosupresión, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal e hiperplasia linfoide nodular (144–148).

### - Patogénesis

El LCBGD primario gástrico comparado a los linfomas de bajo grado como el linfoma MALT presenta menores tasas de respuesta y sobrevida más cortas. Permanece poco claro si los LCBGD gástricos se originan de novo en el estómago o si devienen de un linfoma MALT transformado (149,150).

El oncogén bcl-6 está frecuentemente presente en la mayoría de los linfomas extranodales; por el contrario, la expresión del oncogén bcl-2 se encuentra disminuido en los linfomas gástricos que en otros linfomas de alto grado extranodales (151,152). La expresión nuclear de la proteína P53 no se suele encontrar alterada.

### - Presentación clínica

Los pacientes con linfoma gástrico, no muestran síntomas específicos, suelen presentar síntomas generados por diferentes condiciones gástricas, como úlcera gástrica, adenocarcinoma gástrico y dispepsia no ulcerosa. Los síntomas más frecuentes incluyen: dolor epigástrico o disconfort (78%-93%), anorexia (47%), (153–155) pérdida de peso (25%), náusea o vómito (18%), sangrado gastrointestinal oculto (19%) y llenura precoz (140,153–156).

Los síntomas B están presentes en el 12% de los pacientes, la pérdida de peso es frecuentemente debido a compromiso local de estructuras gastrointestinales y no siempre es considerada como síntoma B. La hematemesis y melena son infrecuentes, La duración de los síntomas que preceden al diagnóstico es bastante variable.

El examen físico puede revelar masa palpable y/o linfadenopatía periférica cuando la enfermedad está avanzada. En los exámenes de laboratorio se puede encontrar anemia y elevación de la sedimentación globular (153).

A la endoscopia, la mayoría de los LBDCG aparecen como lesiones infiltrantes con ulceraciones peculiares y engrosamiento de pliegues, en algunos pacientes, se presenta una nodularidad polipoide peculiar de los segmentos invadidos (157). Focos de LBDCG pueden ser encontrados en los pacientes con Linfoma MALT (158).

### 7.5.3 Linfoma No Hodgkin Primario Cutáneo

Los linfomas cutáneos, son los linfomas extranodales más frecuentes. El 20%-30% de ellos son de células B (159,160). Existen tres tipos principales de Linfoma de células B primario cutáneo:

1. Linfoma del centro folicular primario cutáneo (LCFPC).
2. Linfoma de células B grandes primario cutáneo (LCBGPC), tipo pierna.
3. Linfoma de la zona marginal primario cutáneo, el cual incluye una amplia espectro de linfomas de células B de la zona marginal extranodal (LZMPC).

En la clasificación de OMS del 2008 y en la revisión del 2016, se considera a los LCBGPC tipo pierna como una entidad diferenciada de los LCBGD, independiente de si su ubicación es en la pierna u otro sitio, y presenta características clínicas y pronósticas particulares (83).

A continuación se describen las características de los principales subtipos de linfomas de células B ([Tabla N° 26](#)).

**Tabla N° 26: Características de los principales subtipos de linfoma de células B primario cutáneo.**

	LZMPC	LCFPC	LCBGPC, tipo pierna
<b>Edad</b>	Adultos (algunos jóvenes)	Adultos	Adultos (mujeres ancianas)
<b>Sexo</b>	F=M	F=M	F>M
<b>Lesiones dérmicas</b>	Pápulas, nódulos o placas eritematosas solitarias o de color rojizo, con forma de domo.	Nódulos solitarios o Múltiples y/o tumores de consistencia firme, no ulcerado.	Nódulos múltiples o solitarios y/o tumores
<b>Localización preferencial</b>	tronco y extremidades	cabeza y cuello	piernas
<b>Condiciones asociadas</b>	Anetoderma (algunos casos) Borrelia burgdorferi (algunos casos)	-	-
<b>Histopatología</b>	infiltrado nodular no epidermotropo o difuso	infiltrado nodular no epidermotropo o difuso	infiltrados difusos no epidermotropicos
<b>Citopatología</b>	linfocitos medianos o	centrocitos con	centroblastos o



	pequeños con núcleo indentado y citoplasma pálido, células linfoplasmocitoide, células plasmáticas.	algunos centroblastos e inmunoblastos.	inmunoblastos
<b>IHQ</b>	CD20+, CD79a+, BCL2+, BCL6- MUM1- (+ células plasmáticas) KiM1p+ CD10- CD5-, Cyclin D1-	CD20+, CD79a+ BCL2-/, BCL6+ MUM1- KiM1pCD10- CD5-, Cyclin D1	CD20+, CD79a+ BCL2+, BCL6+/- MUM1+ KiM1pCD10- CD5-, Cyclin D1-
<b>Rearreglos de la cadena pesada de la inmunoglobulina</b>	Clonal en la mayoría de los casos	Clonal	Clonal
<b>Traslocaciones cromosómicas</b>	t (14;18) ausente	t (14;18) presente en algunos casos	t (14;18) ausente t (9;21) presente en la mayoría de los casos.
<b>Genes</b>	-	-	Pérdida en la región 9p21 (gen CDKN2A: proteínas p16/INK4 y p14/ARF) Ganancia en la región 18q21.31-q21.33 (genes BCL2 y MALT1)
<b>Recaída cutánea</b>	Frecuente	Frecuente	Frecuente
<b>Diseminación extracutánea</b>	Muy raro	Raro (5-10%)	Frecuente
<b>Tasa de sobrevida a 5 años</b>	>95%	>90%	<60%
Fuente: Margarida Lima. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. An Bras Dermatol. 2015;90(5):687-706 (161).			

### - Etiología

Su etiología parece ser multifactorial y su desarrollo y su génesis probablemente involucra estimulación antigénica crónica, las cuales son asociadas con infección bacteriana y viral (161). Respecto a las infecciones virales que se encuentran relacionadas son los virus Herpes, como: Epstein Barr virus (EBV), Herpes virus humano 8 (HHV8), los cuales ocurren principalmente en pacientes inmunocomprometidos por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los receptores de trasplante.

### - Patogénesis

Los linfomas de células B grandes primario cutáneo (LCBGPC) tipo pierna muestra similitudes genéticas con el linfoma de células B grandes difuso que proviene de otros sitios, pero tiene diferencias marcadas con los linfomas del centro folicular primario cutáneo. El análisis de FISH muestra frecuentemente translocaciones que involucran al MYC, BCL6 y IgH en los linfomas de células B grandes primario cutáneo tipo pierna mas no en los LCFPC (162). Mediante el análisis de hibridación genómica comparativa y FISH, se encontraron altos niveles de amplificación del ADN en 18q21.31 a 18q21.33, incluyendo los genes del BCL2 y MALT, los cuales fueron detectados en el 67% de los casos (163). La

amplificación del BCL2 está relacionada con la expresión del BCL2, particularmente porque la t(14; 18) no es encontrada en este tipo de linfomas. La delección de una pequeña región del cromosoma 9q21.3 que contiene los loci de los genes CDKN2A Y CDKN2B han sido reportados en el 67% de los pacientes con LCBGPC tipo pierna y está asociado con mal pronóstico (164). LCBGPC tipo pierna presentan un perfil de expresión genética de los LCBGD del centro germinal (165).

Los estudios genéticos han reportado MYD88 L265P (60%) y mutaciones en los diferentes componentes de la vía de señalamiento del receptor B; incluyendo CARD11 (10%), CD79B (20%) y TNFAIP3/A20 (40%), cuales sugieren fuertemente una activación constitutiva de NF-kB en los LCBGPC tipo pierna (166–169).

#### - **Presentación clínica.**

Las lesiones dérmicas se caracterizan por placas, nódulos o tumores y pueden ser únicos o múltiples (161). La presencia de nódulos aislados o tumores múltiples en la pierna se asocia con linfoma de células B primario cutáneo tipo pierna (170). De 10%-15% de los pacientes desarrollan la lesión fuera de las extremidades inferiores.

El curso clínico de los linfomas de células B primario cutáneo generalmente es indolente y el pronóstico generalmente es más favorable, que sus contraparte de ubicación nodales, a pesar de su alta tasa de recurrencia (171). La presencia de síntomas B, recuento anormal de hematocrito o elevación de LDH deben hacer sospechar de linfoma sistémico (172).

### **7.5.4 Linfoma No Hodgkin Primario Testicular**

El linfoma primario testicular es un linfoma no hodgkin, representa <5% de la neoplasias malignas testiculares y el 1%-2% de todos linfomas no hodgkin (173). Tiene una mediana de edad al diagnóstico de 66-68 años (174,175). El linfoma primario testicular es la neoplasia maligna testicular más frecuente en pacientes mayores de 60 años y es la neoplasia testicular bilateral más frecuente (175).

Los pacientes con infección por VIH y linfoma primario testicular suelen ser más jóvenes (mediana de edad, 36 años) y presentan frecuentemente histología de tipo inmunoblástico, plasmablástico o Burkitt like. Sin embargo, con el advenimiento de la terapia antirretroviral, el subtipo histológico más frecuente es el LBDCG.

#### - **Etiología**

Existe data escasa sobre los factores de riesgo que especificos para linfoma primario testicular. Los pacientes con infección por VIH y linfoma, presentan mayor riesgo de presentar compromiso extranodal, incluyendo los testículos. Los pacientes con linfoma primario testicular muestran niveles bajos de expresión de p53 pero altos niveles de STAT3 (pSTAT3), sobre expresión de pCXCR4 y el sobreestimulación de la vía del factor nuclear KB (NF-kB). En ese sentido, se ha observado que los pacientes con sobreexpresión de CXCR4 y pCXCR4 presentan menor SLP (176).

#### - **Patogénesis**

La mayor parte de los linfomas primario testiculares (80 a 98%) son LCBGD, aunque los pacientes con infección VIH a menudo presentan variantes más agresivas (177). Los LCBGD primario testicular típicamente expresan marcadores de células B: CD 19, CD 20, CD 79a y PAX5; la proteína BCL-2 es expresada en el 70% de los casos, pero la expresión de BCL-6 raramente es expresada (176). Mediante el análisis de microarray, se ha determinado que el 60-96% de los casos son de tipo de células B activadas (ABC) (178–180).

La predominancia de este tipo en los linfomas primarios testicular puede brindarle su pobre pronóstico (117); además mutaciones a nivel del MYD88 en más del 70% de los linfomas primarios testiculares pero en menos del 20% de los pacientes con LCBGD nodal, provee evidencia de sus diferencias en su fisiopatología (181).

#### - **Presentación clínica**

La presentación típica consiste en una masa testicular dolorosa y firme, sin preferencia por algún lado, la mediana del tamaño de la tumoración suele ser 6 cm. Se encuentra asociado con hidrocele en el 40% de los casos. El compromiso bilateral sincrónico se presenta en 6% a 10% de los casos. Los síntomas constitucionales al diagnóstico son infrecuentes, pero si estos están presentes, probablemente se trate de una enfermedad con compromiso sistémico, el cual está presente en el 20%-30% de los pacientes. El linfoma primario testicular tiene un marcado tropismo extranodal, las recaídas frecuentemente involucran el SNC, piel, testículo contralateral y pleura (175).

### **7.5.5 Linfoma No Hodgkin de Células B Primario Mediastinal**

Los linfomas de células B primario mediastinal (LCBPM) representa el 10% de todos los LCBGD, es más frecuente en población joven (adolescentes y adultos jóvenes). Aunque categorizada como un subtipo de LBDCG, el LCBPM es una entidad demográfica, clínica y biológicamente distinta de otros tipos de LBDCG (182).

Comparte características más cercanas a los Linfoma de hodgkin tipo esclerosis nodular que se originan en el intestino, de hecho ambos tipos de linfoma comparten un tercio de sus genes así como sus mutaciones conductoras (drivers mutations) (183,184).

Los linfomas B que devienen del mediastino con características intermedias entre LCBPM y Linfoma de hodgkin esclerosis nodular es denominado linfoma mediastinal de la zona gris, estos linfomas son extremadamente raros y afecta con mayor frecuencia a varones que a mujeres (en contraste a los LCBPM), este tipo de linfoma constituye una entidad molecularmente distinta (185).

#### - **Etiología**

La etiología no está del todo definida, el perfil de expresión génica muestra que estos linfomas son más similares a los linfomas de Hodgkin que a los LCBGD, sus células muestran disminución de la expresión del señalamiento del receptor de células B y un incremento de la expresión de citoquinas y de componentes de la matriz extracelular (184,186).

#### - **Patogénesis**

No existe un solo cambio citogenético que sea típico de los LCBPM, aunque las translocaciones que involucran al gen CIITA ha sido encontrado hasta en el 40% de los casos (187,188). La amplificación del oncogen REL ha sido descrito en una minoría de casos (189). También, se ha descrito la presencia de un cariotipo hiperdiploide, con la ganancia en la región del gen del JAK2 y los genes que codifican los ligandos PD-L1 y PD-L2 del receptor de PD-1 ubicados en el cromosoma 9 brazo p (190). Por otro lado, el análisis de perfil de expresión génica, ha mostrado similaridad entre las líneas celulares de LCBPM y linfoma de Hodgkin (184,186,190,191).

- **Presentación clínica.**

La sintomatología de inicio es respiratoria y a nivel de imágenes se evidencia tumoración mediastinal, el 50% de los pacientes pueden tener signos o síntomas de síndrome de vena cava superior a la presentación, con edema facial, distensión venosa cervical y ocasionalmente trombosis venosa de miembro superior. Las tumoraciones mediastinales mayores de 10 cm son frecuentes y a menudo puede existir infiltración pulmonar, pleura, pared torácica y pericardio (192).

**7.5.6 Linfoma No hodgkin BDCG de alto grado con características con translocación del Myc y Bcl-2 y/o Bcl-6.**

El linfoma de células B grandes difuso es clínica y genéticamente una enfermedad heterogénea. La alteración de los oncogenes del MYC, BCL2 y BCL6 son las tres alteraciones más frecuentes. El oncogene BCL2 (cromosoma 18q21) está alterado en más del 30% de los LCBGD y no tiene impacto en la sobrevida cuando se presenta en forma aislada (193); igualmente la alteración en el gen del BCL6, se presenta en un tercio de los pacientes y no tiene valor pronóstico cuando se presenta aislada (194). Sin embargo, los rearrreglos del MYC (cromosoma 8q24) es visto hasta en el 15% de los pacientes LCBGD y confiere un peor pronóstico con el tratamiento estándar (195).

- **Etiología**

El linfoma Doble hit es una entidad diferenciada según la última clasificación de la WHO, pero que morfológicamente puede devenir de diferentes tipos de linfoma, incluido los LCBGD. Este tipo de linfoma se caracteriza por rearrreglos de MYC con rearrreglos coexistentes del BCL2 o BCL6 y cuando concurren las tres alteraciones, se denomina Linfoma Triple hit. Los rearrreglos del MYC y BCL2 son mas frecuentes que los rearrreglos del MYC y BCL6 (196). Los linfoma doble hit, comúnmente devienen de células B del centro germinal y los linfomas dobles expresores devienen de células B no centro germinal.

- **Presentación clínica**

La mayor parte de los linfomas doble hit son de alto grado y suelen presentar características de alto riesgo como por ejemplo: estadio clínico avanzado, compromiso del SNC, así también suelen presentar mayor compromiso extranodal, altos niveles de lactato deshidrogenasa y compromiso de médula ósea (197).

**7.6 Estadificación del Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso**

Para el estadiaje del LCBGD nodal y extranodal se utiliza el sistema de estadiaje de Lugano ([Tabla N° 27](#)), basado en el sistema Ann Arbor, originalmente desarrollado en 1974 para el LH y modificado en el año 1988 (198,199). El sistema de estadiaje de Lugano se centra en el número de sitios comprometidos (nodal y extranodal) así como su localización ([Figura N° 5](#)).

**Tabla N° 27: Sistema de estadiaje de Lugano**

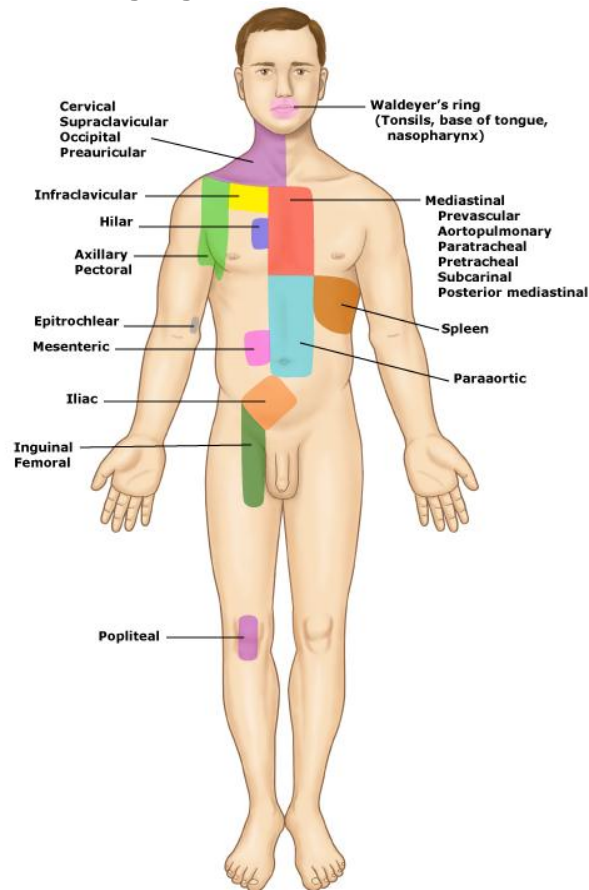
Estadiaje	Afectación	Extranodal (E)
<b>Limitado</b>		
I	Afectación de un ganglio o un grupo linfático adyacente.	Afectación extranodal única sin compromiso nodal (IE).

<b>II</b>	Afectación de dos o más grupos nodales en el mismo lado del diafragma.	I o II por extensión nodal con afectación extranodal contigua limitada (IIE).
<b>II Bulky</b>	Asociado a enfermedad Bulky.	No aplica.
<b>Avanzado</b>		
<b>III</b>	Afectación nodal en ambos lados del diafragma. Compromiso nodal sobre el diafragma con afectación del bazo.	No aplica.
<b>IV</b>	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extra linfáticos (p. ej., hígado, médula ósea, pulmón), con o sin afección asociada de los ganglios linfáticos.	No aplica.
Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, y otros. Recomendaciones para la evaluación inicial, la estadificación y la evaluación de la respuesta del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: la clasificación de Lugano. J Clin Oncol 2014; 32 (27): 3059-67.		

La letra “E” es utilizada cuando se documenta un compromiso extranodal limitado. El bazo es considerado un órgano nodal en vez de extranodal.

La letra “X” ha sido utilizada por el sistema Ann Arbor para designar la presencia de enfermedad Bulky; la clasificación de Lugano requiere además registrar el diámetro del tumor más largo. Para fines del manejo, el criterio de enfermedad Bulky varía según la histología y no contamos con un punto de corte validado con los tratamientos modernos (200,201). Sin embargo, los puntos de corte de 6 cm y de 6 a 10 cm han sido utilizados para el linfoma folicular y el LCBGD, respectivamente.

Figura N° 5: Regiones o áreas ganglionares



## 7.7 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

### 7.7.1 Manejo multidisciplinario

#### A. Principios de sistémico tratamiento

Las opciones de tratamiento para los pacientes con LCBGD difiere entre aquellos que presentan enfermedad temprana (Ann Arbor estadios clínicos I-II) y avanzados (Ann Arbor estadios clínicos III-IV). El pronóstico es extremadamente para los pacientes sin factores de riesgo (LDH elevada, Estadio clínico II con masa bulky, mayores de 60 años o ECOG  $\geq$  2).

El término masa bulky o voluminosa se define como masa tumoral ganglionar con un diámetro  $\geq$  7.5 cm según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), sin embargo en esta GPC también se considerará un diámetro que oscile entre 5 y 10 cm del diámetro mayor de la masa ganglionar.

El tratamiento de los LCBGD se basa principalmente en tratamiento con quimioterapia, ya que se trata de una enfermedad sistémica. Cuando es basado en antraciclina la evaluación cardiológica con ecocardiograma o MUGA scan (202).

#### - Evaluación de la respuesta en el interino y al final del tratamiento

La evaluación de la respuesta durante el tratamiento o durante el tratamiento (interina) está indicado para detectar a los pacientes que no responden o han progresado durante el tratamiento de primera línea o terapia de inducción. Esta evaluación idealmente debe realizarse con PET/CT, un PET/CT negativo después del 2-4 ciclo de la terapia de inducción se ha asociado con resultados favorables en muchos estudios (203–206).

PET/CT interino no está recomendado para para realizar cambios en la terapia. De considerar modificaciones en la terapia basado en el PET/CT interino debe realizarse una biopsia de la masa residual para confirmar un PET/CT positivo, previo a terapia adicional. Si la biopsia es negativa, de contar con un PET/CT negativo o con biopsia negativa debe completarse los cursos planificados de tratamiento.

Los pacientes deben ser sometidos a evaluación previo a recibir tratamiento con RT y debe incluirse todos los estudios positivos. Si RT no está planificada, la evaluación interina luego de 3-4 ciclos de R-CHOP es apropiado para confirmar la respuesta. Al finalizar el tratamiento se recomienda la re-evaluación de la enfermedad luego de 6-8 semanas.

- **Tratamiento posterior a la terapia de inducción en Linfoma de células B grandes Difuso.**

El rol del trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo como tratamiento de consolidación en pacientes con LCBGD en primera remisión completa es controversial (207). Estudios que evaluaron el valor del TPH autólogo en la era de Rituximab han mostrado resultados conflictivos (208–211). Además, un meta-análisis basado en los estudios realizados en la era pre-Rituximab, no han mostrado superioridad del TPH autólogo de consolidación comparado con la quimioterapia convencional (212). Por lo que, el TPH autólogo posterior al tratamiento de inducción, en primera remisión no es considerado un estándar de manejo en pacientes con LCBGD (207).

- **Tratamiento en pacientes con Linfoma de células B grandes Difuso recurrente/refractario.**

Todos los pacientes con LCBGD recurrente o refractario deben recibir tratamiento de rescate e ir a dosis altas de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo, en caso de ser quimiosensibles (213). Los pacientes con respuesta completa (con mayor nivel de evidencia) o parcial deben ser considerados para terapia de consolidación con altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo con o sin RT (214,215). En ese sentido, la RT previo a quimioterapia a altas dosis y TPH autólogo ha mostrado tener buen control de enfermedad local y mejorar los resultados (216).

Por otro lado, los pacientes no elegibles a trasplante deben ser tratados en la medida de lo posible en un ensayo clínico, en caso contrario pueden recibir alguna opción de tratamiento no intensa o de monoterapia o Rituximab monoterapia, y las líneas subsiguientes deben ser discutidas en forma multidisciplinaria.

- **Consideraciones para el tratamiento sistémico de los Linfoma de células B grandes Difuso asociado a infección por VIH.**

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral, el pronóstico de los linfomas asociados a VIH ha mejorado. Las guías recomiendan el uso de la terapia antirretroviral y el soporte con factor estimulante de colonias (213). Debido, a que algunos estudios mostraron altas tasas de muerte relacionado al tratamiento con Rituximab en pacientes con CD4<50/uL; por lo que algunas GPC no recomiendan su uso en este contexto (217).

Durante el tratamiento con quimioterapia combinada, la terapia anti-retroviral debe ser continuada, junto con la profilaxis anti-infecciosa; y la profilaxis antibiótica para organismos entéricos durante la neutropenia también está recomendado (213).

- **Consideraciones para el tratamiento sistémico de los pacientes adultos mayores con Linfoma de células B grandes Difuso**

Definición de adulto mayor o anciano ha sido tomado de estudios prospectivos, ubicando el punto de corte para diferenciar a los pacientes ancianos de los jóvenes entre los 60-65 años, siendo el punto de corte clínico más relevante a partir de los 75 años; edad en que las comorbilidades, la dependencia y los síntomas geriátricos comienzan a ser prevalentes. Condiciones que limitan el uso de altas dosis de quimioterapia y el TPH debido al excesivo riesgo de complicaciones severas.

- Prefase de tratamiento: Este procedimiento fue aceptado luego de observarse la marcada toxicidad luego del primer cursos de tratamiento (por ejemplo: leucopenia, neutropenia de mayor duración y alta tasa de muerte asociada al tratamiento) ya sea con CHOP 21 o CHOP 14 (218). La pre fase consiste en la aplicación de una sola dosis de vincristina 1 mg bolo y 7 días de prednisona oral antes del primer curso de CHOP. Las ventajas se detallan en la [Tabla N° 28](#):

**Tabla N° 28: Ventajas de la prefase de tratamiento**

Prefase de Vincristina 1 mg bolo y Prednisona diario por 7 días.
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor síndrome de lisis tumoral.</li> <li>- Menor número de muertes relacionadas al tratamiento.</li> <li>- Mejora del estado funcional</li> <li>- Menor tasa de toxicidad</li> </ul>
<p>Fuente: Michael Pfreundschuh. How I treat elderly patients with diffuse large B cell Lymphoma. Blood 2010; 116 (24) (219).</p>

- Tratamiento de soporte: Los pacientes adultos mayores requieren de un seguimiento agresivo, profilaxis y tratamiento de infecciones para prevenir la morbimortalidad. La profilaxis para la infección incluye Levofloxacino 500 mg/diario desde el día 7 de cada ciclo hasta la recuperación de los leucocitos y anfotericina suspensión después de cada comida al día 7 de cada ciclo hasta la recuperación de los neutrófilos.
- La sociedad americana de oncología clínica y la organización Europea de investigación y tratamiento del cáncer, han recomendado el uso de factor estimulante de colonias en los pacientes de alto riesgo de neutropenia febril >20%, el cual es el caso de los pacientes adultos mayores que reciben CHOP o R-CHOP (220).

**- Terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T cell Therapy)**

La terapia de células T con receptor de antígeno quimérico es un tipo de tratamiento en el que las células T del paciente se modifican en el laboratorio para que ataquen células cancerosas. Las células T se extraen de la sangre del paciente, y en el laboratorio, se le añade el gen para un receptor de antígeno quimérico (CAR, del inglés "chimeric antigen receptor") que se une a ciertas proteínas de las células cancerosas del paciente, finalmente grandes cantidades de células T con CAR se producen en el laboratorio y se administran al paciente mediante infusión (221).

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y tisagenlecleucel son terapias CAR T cell anti-CD19 aprobadas por la FDA para el tratamiento de pacientes con Linfoma de células B grandes difusas refractario o recurrente luego de 2 o más líneas de tratamiento sistémico basado en los resultado de los estudios de ZUMA-1 y JULIET (222), (223).

El estudio multicentrico fase II (ZUMA-1) evaluó el Axicabtagene ciloleucel en pacientes con LCBGD (n=81), Linfoma folicular transformado (LFT) (n=30), Linfoma primario mediastinal (LPM) (n=8) que habían sido expuestos a 2 o más líneas de tratamiento sistémico (78



pacientes) o que recurrieron luego de altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante autólogo (21 pacientes). Seis meses después de la infusión de Axicabtagene ciloleucel se encontró una tasa de respuesta objetiva de 82% (RC: 54% y RP: 28%). Con una mediana de seguimiento de 15 meses la SLP estimada a 15 meses y la SG estimada a 18 meses fue de 41% y 52% respectivamente. La tasa de respuesta objetiva para los pacientes con LCBGD fue 81% y para el grupo de LFT y LPM fue 83% (224). A los 27 meses de seguimiento, los datos iniciales del estudio ZUMA-1 fueron confirmados, 39% de los pacientes en remisión se mantuvieron en remisión y 51% de los pacientes siguieron vivos. La mediana de duración de la respuesta fue 11 meses y la mediana de la SLP fue 6 meses (222). El estudio multicéntrico fase II (JULIET) evaluó el Tisagenlecleucel en 115 pacientes con LCBGD recurrente o refractarios después de 2 líneas de tratamiento (Incluyeron Rituximab y una antraciclina) o en pacientes con LFT. Noventa y tres pacientes fueron incluidos en los análisis de eficacia con un seguimiento  $\geq 3$  meses, la tasa de respuesta objetiva fue 52% (RC: 40%, RP: 12%). La SLP estimada a los 12 meses fue 83% para quienes alcanzaron RC o RP a los 3 meses. La SG estimada a los 12 meses fue 49% para todos los pacientes y 90% para quienes alcanzaron RC (223).

Por tanto, la Guía NCCN versión 3, 2019 recomienda la terapia CAR T - cell (Axicabtagene ciloleucel o Tisagenlecleucel) para aquellos pacientes con LCBGD que alcanzaron RP luego de una segunda línea de tratamiento (independientemente de su elegibilidad para el trasplante) y para aquellos con recurrencia de enfermedad después de lograr una RC a la segunda línea de tratamiento o progresión de la enfermedad.

## **B. Principios del tratamiento con radioterapia**

La radioterapia puede ser administrada por fotones, electrones o protones dependiendo de las circunstancias clínicas.

Las técnicas de radioterapia avanzada se basan en dosis conformacionales y gradientes altos de radioterapia. Por tanto, la definición del objetivo, la delimitación y la administración del tratamiento requieren un excelente monitoreo para evitar el riesgo de pérdida de la localización del tumor y la posterior disminución del control del tumor. Reportes de experiencias institucionales han mostrado una significativa disminución de riesgo de daño y efectos tardíos en los tejidos normales (pulmones, corazón, mamas, riñones, médula espinal, esófago, arteria carótida, médula ósea, estómago, glándulas salivales y otros) sin comprometer el órgano target para el control local, todo esto, con el uso de técnicas avanzadas de planificación y administración de radioterapia como IMRT (radioterapia de intensidad modulada), simulación con TC-4D, radioterapia guiada por imágenes o inspiración profunda sostenida (225)(226,227) (228) (229).

Radioterapia para sitios involucrados (ISRT) se administra luego de la regresión de linfadenopatías posterior a la quimioterapia con el fin de limitar la radiación en órganos de riesgo adyacentes como pulmones, hueso, músculo o riñones minimizando así las posibles complicaciones a largo plazo. La radioterapia de campo extendido (EFRT) y la radioterapia de campos involucrados, han sido reemplazadas por la ISRT con el fin de restringir el campo de radiación de la RT (230),(231).

El volumen grueso tumoral (GTV) definido por imagen radiológica antes que una biopsia, quimioterapia o cirugía provee la base para la determinación del volumen clínico objetivo (CTV). La sospecha de enfermedad subclínica y las incertidumbres en la precisión o la localización de la imagen original pueden llevar a la expansión del CTV ([Tabla N° 29](#)) (232).

**Tabla N° 29: Dosis de radioterapia según la intención del tratamiento**

<b>Radioterapia como tratamiento definitivo (Fracciones diarias de 1.5 - 2 Gys)</b>	
<b>Intención de tratamiento</b>	<b>Dosis</b>
RT de consolidación luego de quimioterapia	RC: 30 - 36 Gys RP: 36 - 50 Gys
RT complementaria luego de RP	40 - 50 Gys
RT como tratamiento primario en pacientes refractarios o no candidatos a quimioterapia	30 - 55 Gys
RT en combinación con TPH, dependiendo de los sitios de la enfermedad o si fue expuesto a RT	20 - 36 Gys
<b>Radioterapia a título paliativo Dosis Altas/ fracción apropiada)</b>	
RT sola	24 - 30 Gys
RP: respuesta parcial Fuente: Principles of Radiation Therapy. B - Cell Lymphomas. NCCN Guidelines version 1.2019. NHODG - D 3/4	

### C. Profilaxis del sistema Nervioso central

En la época anterior al uso de Rituximab, la proporción entre recaídas parenquimatosas cerebrales y recaídas leptomenígeas era de aproximadamente el 50%, desde que se utiliza el rituximab las recaídas parenquimatosas son relativamente más comunes que la enfermedad leptomenígea (65-76%) (233), (234). Algunos estudios sugieren que el rituximab reduce el riesgo de recaída en el SNC (235), pero otros no encuentran esta relación (233).

El rituximab difunde muy poco en el SNC, así el rituximab administrado por vía intravenosa probablemente tiene un mínimo efecto sobre las células de linfoma presentes en las leptomeninges y en especial en el parénquima cerebral (236), por ello, la profilaxis dirigida al SNC debe plantearse de manera independiente. La recaída en el SNC se produce generalmente en menos de un año desde el diagnóstico (media de 6 meses) (236) y una proporción importante se presenta durante el tratamiento o poco después de que este haya finalizado (237). La recaída temprana en el SNC, sugiere que probablemente muchos pacientes tienen células malignas en el SNC en el momento del diagnóstico (93), (238). Por tanto, cualquier medida planificada de profilaxis debe realizarse tempranamente durante el tratamiento.

Históricamente, la profilaxis del SNC se ha administrado generalmente por vía IT y por tanto dirigida principalmente al compartimento leptomenígeo (238,239). No obstante, algunos autores sugieren que la profilaxis IT puede ser ineficaz, pues consideran que la mayor parte de las células malignas que tienden a colonizar el SNC no residen en contigüidad con el espacio donde circula el LCR y se encuentran en las profundidades del parénquima cerebral (238).

#### - Profilaxis IT con Metotrexato

La administración de MTX IT como profilaxis se indica en cada ciclo de quimioterapia hasta un total de 4-8 dosis (240). La dosis más habitual utilizada de MTX por vía IT es de 12 mg,

que consigue niveles terapéuticos en el LCR ( $>1 \mu\text{mol/l}$ ) durante 24-48 horas (240). Otras dosis utilizadas de MTX IT han sido 12,5 mg o 15 mg (241). No existe ningún estudio aleatorizado que muestre la eficacia de la profilaxis con MTX IT. Los estudios que han apoyado su utilización tienen limitaciones, como son el escaso número de pacientes estudiados, la ausencia de brazo control o la administración conjunta de MTX sistémico.

#### - Profilaxis IT con Citarabina

La citarabina liposomal es capaz de mantener una concentración citotóxica en el LCR de hasta 14 días tras una única inyección IT comparado con las 24-48 horas de la citarabina convencional (AraC) y el MTX (242). Además, la citarabina liposomal también se distribuye más homogéneamente que el MTX en el espacio subaracnoideo, especialmente en los ventrículos cerebrales, lugar donde con frecuencia se acumulan las células tumorales. La posible toxicidad neurológica derivada de la administración de citarabina liposomal puede minimizarse evitando la administración simultánea de quimioterapia sistémica que atraviese la barrera hematoencefálica (242,243).

Se han comunicado datos sobre la seguridad de la citarabina liposomal IT cuando se utiliza como tratamiento de la infiltración del SNC, pero hay poca información disponible de su tolerancia cuando se utiliza en profilaxis IT.

#### - Profilaxis IT con Rituximab

Existen datos que sugieren la eficacia del Rituximab cuando se utiliza por vía IT para el tratamiento de la recaída en el SNC, pero todavía no existen datos que apoyen su uso en profilaxis (244).

#### - Profilaxis Triple intratecal

La "triple intratecal" que contiene MTX, AraC e hidrocortisona es uno de los esquemas de profilaxis del SNC más utilizado en neoplasias hematológicas. Su utilización en leucemia aguda y linfoma de Burkitt está respaldada por varios estudios (245), sin embargo no existen estudios de profilaxis del SNC en LCBGD.

#### - Profilaxis sistémica

Una alternativa para reducir la tasa de eventos en el SNC en pacientes de alto riesgo es el uso de dosis altas de quimioterapia sistémica con o sin quimioterapia IT. (246). Los datos sobre la potencial eficacia de la quimioterapia sistémica para la profilaxis del SNC en pacientes con LNH de alto riesgo de recaída en el SNC se basan principalmente en la información extrapolada de la experiencia en el tratamiento de niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL). La dosis apropiada de MTX EV capaz de alcanzar niveles terapéuticos adecuados en el SNC es una cuestión controvertida. Así, una dosis de MTX EV  $\geq 3 \text{ g/m}^2$  parece que alcanza niveles terapéuticos en LCR y parénquima (247). Tres estudios han examinado este método de profilaxis en la era post-rituximab, con dosis altas de MTX (MTX DA) de 3-3,5  $\text{g/m}^2$ , aunque la administración de otros fármacos, el momento y el número de dosis variaron según el protocolo (248).

La profilaxis sistémica con dosis altas de Citarabina (Ara-C DA) de 3  $\text{g/m}^2$  cada 12 horas tras la administración de R-CHOEP-14, no mostró ser efectiva en la profilaxis del SNC en una serie pequeña de pacientes con LCBGD (249).

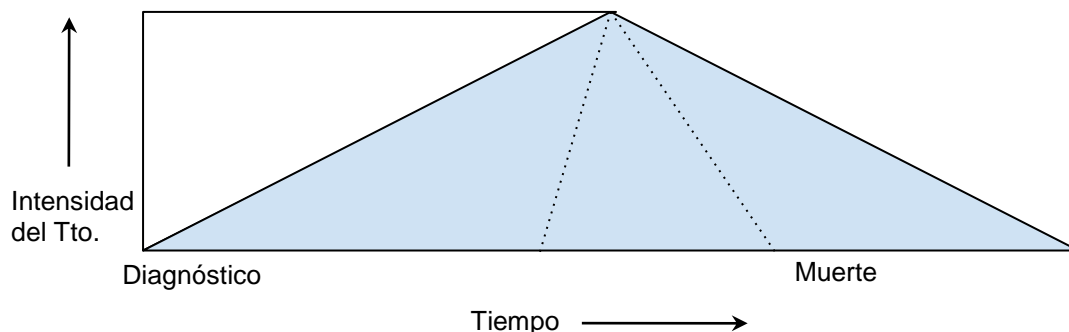
### D. Cuidados paliativos

Según el Centro de Cuidado Paliativo Avanzado (CAPC); “Los cuidados paliativos son cuidados médicos especializados para personas con enfermedades graves. Se centra en aliviar los síntomas y el estrés de conllevar una enfermedad grave. El objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente y de la familia” (250).

De manera similar, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los cuidados paliativos como “un enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias que enfrentan el problema asociado con una enfermedad que amenaza la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento mediante la identificación temprana, evaluación y el tratamiento del dolor y otros problemas, físico, psicosocial, y espiritual” (251).

Con respecto al cáncer, los CP son un componente esencial desde el diagnóstico el cual incrementa durante el curso de la enfermedad, según el modelo del triángulo invertido ([Figura N°6](#)).

**Figura N° 6: Modelo del cuidado paliativo concurrente**



Incorporar a los CP desde el diagnóstico es reafirmado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica que establece que todos los pacientes con cáncer metastásico o con síntomas refractarios deben tener acceso a los servicios de CP como parte de la atención integral del paciente.

Tres estudios randomizados y controlados (252),(253) han descrito la factibilidad y el beneficio de integrar los cuidados paliativos de forma temprana y concurrente con la terapia oncológica estándar. Demostrando que los cuidados paliativos de inicio temprano mejoran la calidad de vida de los pacientes, su estado de ánimo, la carga sintomática y otros aspectos importantes del cáncer incluyendo la conciencia pronóstica, satisfacción del cuidado y calidad de vida al final de la vida.

Los pacientes oncohematológicos experimentan una carga sintomática física y psicológica que es comparable o excede a lo experimentado por los pacientes con tumores sólidos; incluyen dolor, mucositis, disnea, fatiga, náusea, constipación y diarrea (254–256). En un estudio transversal de 180 pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas tuvieron un número considerable de síntomas psicológicos y físicos con un promedio de 8.8 síntomas (257). La mayor carga sintomática se observó durante el tratamiento, en pacientes con pobre estado funcional, pacientes hospitalizados y aquellos con enfermedad avanzada.

Otros estudios han demostrado de forma significativa disminución en la calidad de vida, aumento en los síntomas depresivos y alta carga sintomática en pacientes oncohematológicos hospitalizados en la unidad de trasplante (258). A pesar de lo descrito los datos sugieren que muchos pacientes con neoplasias hematológicas no reciben CP de alta calidad. Existe mayor número de hospitalizaciones durante el último mes de vida y a menudo los pacientes fallecen en la unidad de cuidado intensivo o reciben quimioterapia durante el último mes de vida (259,260)

## 7.7.2 Tratamiento

### A. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes

#### i. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC I y II

1. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC I y II sin enfermedad bulky, **se recomienda** R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 3 ciclos seguido de radioterapia como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Nivel de evidencia 1b, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II, SWOG 0014, tuvo por objetivo evaluar el efecto de Rituximab en pacientes con Linfoma de células B grandes. Este estudio enroló 60 pacientes con diagnóstico de Linfoma no hodgkin de células B grandes difuso con expresión CD 20+ vírgenes de tratamiento en estadios tempranos con al menos un factor de riesgo adverso según el índice internacional pronóstico (IPI). Éstos pacientes recibieron 4 dosis de Rituximab en los días -7, 1, 22 y 43 asociado a quimioterapia basada en Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona (CHOP) en los días 3, 24 y 45 seguido de radioterapia a las 3 semanas a dosis de 40-46 Gy. Después de una mediana de seguimiento de 5.3 años, la sobrevida libre de progresión (SLP) fue 93% a los 2 años y 88% a los 4 años. La sobrevida global (SG) fue 95% a los 2 años y 92% a los 4 años. Estos resultados fueron comparados con los resultados de un grupo histórico de pacientes tratados sin Rituximab del estudio SWOG 8736, demostrando una SLP de 78% y SG de 88%. La conclusión de este estudio fue que en pacientes con Linfoma no hodgkin de células B grandes difuso, la adición de Rituximab a 3 ciclos de CHOP y radioterapia brinda una SLP a 2 años de al menos 84% (261). Por otro lado, el estudio fase III, FLYER, del grupo alemán se encuentra en desarrollo y busca evaluar en forma comparativa la administración de 4 cursos R-CHOP seguido de 2 cursos de Rituximab vs 6 ciclos de R-CHOP en pacientes con LNH CBGD con IPI de bajo riesgo (262).

2. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC I y II con o sin enfermedad bulky, **se recomienda** R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio multicéntrico fase III MInT evaluó el rol de Rituximab asociado a CHOP en pacientes jóvenes con LCBGD y factores de buen pronóstico. Se enrolaron un total de 824 pacientes con edades comprendidas entre 18 - 60 años, sin factores de riesgo y sin enfermedad bulky o con un factor de riesgo según el IPI score, EC I con enfermedad bulky o EC II - IV, de los cuales fueron randomizados a 6 ciclos de R-CHOP (n=413) vs. 6 ciclos de CHOP (n=411). Los pacientes con enfermedad bulky y compromiso extraganglionar recibieron RT adicional. El objetivo primario fue la sobrevida libre de eventos y los secundarios fueron SG y frecuencia de eventos adversos. Se realizó un análisis por intención de tratar y por protocolo. Luego de una mediana de seguimiento de 34 meses, los pacientes asignados a R-CHOP tuvieron un incremento en la sobrevida libre de eventos a los 3 años de 79% (IC 95% 75 - 83) vs. 59% (IC 95% 54 - 64) con una diferencia entre los grupos de 20% (p<0.0001) y un incremento en SG de 93% (IC 95% 90 - 95) vs. 94% (CI 95% 80 - 88) con una diferencia entre los grupos de 9% (p=0.0001). La sobrevida libre de eventos en el grupo de buen pronóstico (enfermedad no bulky e IPI=0) fue superior (89%) comparado con los otros subgrupos (IPI=1 o enfermedad bulky, o ambos) (76%, p=0.0162). Sin embargo, la SG a los 3 años tuvo diferencias significativas (98% vs. 91%, p=0.08). Los grupos no difirieron en la frecuencia de los eventos adversos (263).

3. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC I y II con respuesta completa (PET negativo/FPS 1-3) durante la quimioinmunoterapia, **se recomienda** completar los cursos planificados con o sin radioterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 1b, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar el beneficio de la radioterapia como tratamiento de consolidación posterior a la quimioterapia en pacientes con Linfoma de células B grandes difuso. Se evaluaron 469 pacientes portadores de LCBGD tratados desde enero del 2001 al 2007. Las variables que se evaluaron fueron edad, sexo, enfermedad bulky, valor de captación estandarizado por PET (SUV), IPI y KI 67. De los 469 pacientes evaluados, 190 (40.5%) tuvieron estadios I y II y 279 (59.5%) tuvieron estadios III-IV, todos recibieron al menos 6 ciclos de R-CHOP y el 30.2% recibió radioterapia al campo comprometido. La mediana de seguimiento fue 36 meses, el análisis multivariado mostró que la radioterapia, el IPI, la respuesta a la terapia, el uso de 6 a 8 ciclos de tratamiento, el alto nivel de SUV y la enfermedad bulky influenciaron en la SG y la SLP. El análisis por pares mostró que en aquellos pacientes (incluidos EC I y II) que recibieron 6 u 8 ciclos de R-CHOP seguido de RT, la SG y la SLP fueron comparativamente mejor con los que no recibieron RT (264).

4. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC I y II con enfermedad bulky o respuesta parcial (PET positivo/FPS 4-5) durante la quimioinmunoterapia, **se recomienda** complementar con radioterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un análisis exploratorio del estudio multicéntrico fase III, MInT, evaluó el efecto máximo del diámetro (EMD) tumoral en pacientes con LCBGD en estadios tempranos y con enfermedad bulky. Los pacientes recibieron CHOP con o sin Rituximab seguido de RT si había enfermedad bulky o en casos de enfermedad extranodal. La información del EMD tumoral solo fue disponible en 802 pacientes. En el brazo CHOP seguido de RT, la SLE a 3 años fue de 78.2% en pacientes con un EMD del tumor < 5 cm (IC 95%, 68.3 - 85.4) vs. 41.3% en pacientes con un EMD del tumor ≥ 10 cm (IC 95% 31.8 - 50.4). En cambio, en el brazo R-CHOP seguido de RT, la SLE a 3 años fue de 83.2% (IC 95% 72.8 - 89.9) en pacientes con un EMD del tumor < 5 cm vs. 72.7% (IC 95% 63.8 - 79.7) en pacientes con un EMD del tumor ≥ 10 cm. Además, en el brazo CHOP seguido de RT la SG a 3 años se redujo de 92.9% en pacientes con un EMD del tumor < 5 cm a 73.5% en pacientes con un EMD del tumor ≥ 10 cm. En el brazo R-CHOP seguido de RT, la SG a 3 años se redujo de 98% en pacientes con un EMD del tumor < 5 cm a 85.2% en pacientes con un EMD del tumor > o = 10 cm. Los autores concluyen que Rituximab seguido de RT disminuyó, pero no eliminó el pronóstico adverso del EMD tumoral en pacientes jóvenes con estadios clínicos tempranos (265). Otro estudio randomizado evaluó el beneficio de R-CHOP seguido de RT en pacientes con LCBGD sin enfermedad bulky. Los pacientes recibieron 4 ó 6 ciclos consecutivos de R-CHOP cada 2 semanas y aquellos con respuesta completa luego de 4 ciclos de tratamiento según PET CT recibieron RT vs. observación. En aquellos pacientes con solo respuesta parcial recibieron 2 ciclos de QT seguido de RT a una dosis de 40 Gy. Todos los pacientes fueron evaluados con PET al inicio, luego de 4 ciclos de R-CHOP y al final del tratamiento. El objetivo primario del estudio fue SLE desde la randomización, con 165 pacientes en el brazo R-CHOP y 169 pacientes en el brazo R-CHOP seguido de RT. Se realizó un análisis por intención a tratar con una mediana de seguimiento de 64 meses. Cuando evaluaron sobrevida libre de eventos, no se encontró diferencia estadísticamente significativo en ambos brazos La (89% ± 2.9% en el brazo R-CHOP vs. 92% ± 2.4% en el brazo R-CHOP más RT, HR 0.61, IC 95% 0.3 - 1.2, p=0.18). Luego de RT, dos pacientes cursaron con mucositis grado 3 y un paciente presentó osteonecrosis mandibular. La toxicidad hematológica y cardíaca fue modesta y comparable en los pacientes expuestos a QT. Los autores concluyen que R-CHOP solo no es inferior a R-CHOP seguido de RT en pacientes con LCBGD sin enfermedad bulky (266).

## ii. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC III y IV

5. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV, **se recomienda** R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de R-CHOP 14 vs R-CHOP 21 en 1080 pacientes con LCBGD vírgenes de tratamiento. Los pacientes fueron asignados a recibir 6 ciclos de R-CHOP 14 más dos ciclos adicionales de Rituximab y 8 cursos de R-CHOP 21. Las características de los pacientes fueron: IPI  $\geq 4$  (17%), EC III/IV (63%), enfermedad bulky (51%). La mediana de edad fue 61 años en ambos brazos. El 82% de los pacientes completaron el tratamiento con R-CHOP 14 comparado con 89% en el brazo de R-CHOP 21. Las toxicidades grado III/IV en ambos brazos fueron: neutropenia (57% vs 31%), trombocitopenia (5% vs 9%), infección (22% vs 17%), cardíacas (1% vs 2%), náusea y vómito (8% vs 8%), mucositis (2% vs 3%). La tasa de respuesta radiológica fue 47% en ambos brazos de tratamientos. Luego una mediana de seguimiento de 14 meses, 805 pacientes permanecieron vivos. Estos resultados muestran, que R-CHOP 21, se mantiene como estándar de primera línea en paciente con LCBGD vírgenes de tratamiento, incluyendo estadios avanzados (267).

6. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta después de 2 - 4 ciclos de quimioinmunoterapia, **se recomienda** completar los cursos planificados como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El re-estadiaje interino está indicado para identificar aquellos pacientes que no han respondido o han progresado a la terapia de inducción o de primera línea. El PET negativo después de 2-4 ciclos del tratamiento ha sido asociado a mejores resultados. Un estudio prospectivo, evaluó el impacto pronóstico del PET después del segundo y cuarto ciclo de tratamiento en 103 pacientes con LCBGD no tratados previamente expuestos a R-CHOP 21 o R-CHOP 14. La mediana de la edad fue 53 años, el 68% fueron varones. El índice pronóstico internacional fue bajo en 22%, intermedio bajo en 19%, intermedio alto en 33% y alto en 26%. Noventa y nueve pacientes fueron evaluados por PET, y según los criterios de la International workshop criteria (IWC), el 78% presentó un PET negativo y el 22% tuvo un PET positivo. Los sobrevividos libres de eventos a 5 años fue 80% si los pacientes presentaron respuesta completa o respuesta completa no confirmada según al IWC y 70% en los que tuvieron menor a esta respuesta. Los pacientes con PET positivo presentaron una supervivencia libre de eventos a 5 años de 58% si presentaron respuesta completa o respuesta completa no confirmada versus 0% cuando fue menor a esta respuesta. La conclusión de este estudio fue que la integración del PET a la evaluación interina de los pacientes en tratamiento con terapia de primera línea tiene un rol predictivo en los pacientes con LCBGD (206). Un estudio randomizado fase III, LNH-98.5 tuvo por objetivo comparar R-CHOP con CHOP en pacientes ancianos con LCBGD. Este estudio incluyó pacientes de 60-80 años en EC II, III y IV, los cuales fueron randomizados a recibir 6 ciclos de R-CHOP cada 3 semanas o 8 ciclos CHOP cada 3 semanas. La tasa de respuesta completa fue significativamente mayor en el grupo de R-CHOP que en grupo de CHOP (76% vs 63%,  $p=0.005$ ). Luego de una mediana de seguimiento de 2 años, la supervivencia global libre de eventos fue significativamente mayor en el grupo de R-CHOP (268). Los resultados con mayor tiempo de seguimiento mostraron que R-CHOP presentó mejor SLP a 10 años (36.5% vs 20%) y SG a 10 años (43.5% vs 27.6%) (269). Estos resultados confirmaron los resultados a largo plazo de la adición de Rituximab a CHOP y los ciclos necesarios para obtener una supervivencia significativa.

7. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV menores de 65 años, **se sugiere** R-CHOEP 14 (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Etopósido y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. **(Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo realizado con la base de datos de linfoma de Dinamarca de pacientes, evaluó 159 pacientes diagnosticados de LCBGD de 18-60 años con una o dos características de riesgo (EC III-IV, LDH y ECOG 2-4) durante el periodo 2004-2009 con el objetivo de comparar los resultados R-CHOP 14 con R-CHOEP 14 como terapia de inducción administrado por 6-8 ciclos de tratamiento, seguido de RT sobre la enfermedad Bulky y/o enfermedad extranodal y masas residuales. La SG a 4 años fue 75% en el grupo de R-CHOEP 14 comparado con 62% en el grupo de R-CHOP 14 ( $p=0.04$ ). Esta superioridad fue también visto en la SLP a 4 años con R-CHOEP 14 que con R-CHOP 14 (70% vs 58%,  $p=0.02$ ). Respecto a la intensidad de dosis y toxicidad, la mediana de duración del ciclo fue 14.7 y 14.8 días en 2 cohortes, respectivamente; en el grupo de R-CHOP 14, 43% desarrolló toxicidad grado 3 o 4 y 66% en el grupo de R-CHOEP 14 ( $p=0.005$ ) (270).

8. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta completa (PET negativo/FPS 1-3) posterior a la quimioinmunoterapia, **se recomienda** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Dos estudios fase III en pacientes  $\geq 60$  años con LCBGD evaluaron las tasas de recurrencias temprana y tardía, estos fueron randomizados a CHOP ( $n=314$ ) vs. R-CHOP ( $n=318$ ) con una segunda randomización a mantenimiento con Rituximab ( $n=318$ ) vs. observación ( $n=208$ ) en pacientes con RC. El objetivo primario fue la sobrevida libre de falla (SLF). La tasa de SLF a 3 años fue de 53% para R-CHOP y 46% para CHOP ( $p=0.04$ ) con una mediana de seguimiento de 3.5 años. La tasa de SLF a 2 años en la segunda randomización fue de 76% para mantenimiento con Rituximab comparado con 61% en los pacientes con observación ( $p=0.009$ ). No se encontraron diferencias significativas en sobrevida según el tratamiento de inducción o mantenimiento recibido. La SLF fue prolongada con Rituximab en mantenimiento luego de CHOP ( $p=0.0004$ ) pero no luego de R-CHOP ( $p=0.81$ ) con una tasa de SLF a los 2 años luego de la segunda randomización de 77%, 79%, 74% y 45% para R-CHOP, R-CHOP más Rituximab de mantenimiento y CHOP, respectivamente. En un análisis secundario excluyendo los pacientes con Rituximab de mantenimiento, R-CHOP solo redujo los riesgos de falla al tratamiento ( $p=0.003$ ) y muerte ( $p=0.05$ ) comparado con CHOP solo. Los autores concluyen que Rituximab administrado como inducción o mantenimiento con CHOP significativamente prolonga la SLF en pacientes con LCBGD. Luego de R-CHOP, el Rituximab como mantenimiento vs. observación no brinda algún beneficio (271).

9. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta completa (PET negativo/FPS 1-3) posterior a la quimioinmunoterapia, **se recomienda** radioterapia sobre la enfermedad bulky o enfermedad extranodal como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Nivel de evidencia 1b, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo Ricover-noRTh tuvo por objetivo evaluar el rol de la radioterapia a la masa bulky y enfermedad extraganglionar en pacientes con LCBGD mayores de 60 años. Se comparó dos grupos, el grupo de estudio recibió R-CHOP 14 por 6 ciclos más 2 dosis adicionales de Rituximab seguido de radioterapia sobre la enfermedad bulky ( $\geq 7.5$  cm) y sobre la enfermedad extraganglionar y el grupo comparador recibió la misma quimioinmunoterapia pero sin RT. Después de una mediana de seguimiento de 39 meses, el análisis multivariado en la población con intención a tratar ajustado al IPI y a la edad  $>70$  años, mostró una sobrevida libre de eventos inferior en aquellos pacientes con enfermedad bulky que no recibieron radioterapia (HR 2.1,  $p=0.005$ ), y una tendencia a una menor SLP (HR 1.8,  $p=0.058$ ) y SG (HR 1.6,  $p=0.12$ ). La conclusión de este estudio fue que la radioterapia elimina el pronóstico y mejora la sobrevida en



pacientes ancianos con LCBGD y masa bulky; sin embargo en este estudio la evaluación de la respuesta no se realizó con PET (272). El estudio fase II Nordic tuvo por objetivo evaluar los resultados del PET realizados al final del tratamiento en pacientes con LCBGD de alto riesgo tratados en 5 centros hospitalarios. Los pacientes recibieron 6 ciclos de R-CHOEP 14 y una dosis altas de Citarabina y Metotrexate EV. El PET fue indicado en 53 pacientes que recibieron todo el tratamiento planificado. La mediana de seguimiento fue 30 meses, la SG y la sobrevida libre de falla al tratamiento fueron 91.3% y 88.4%, respectivamente. Nueve pacientes recibieron tratamiento de radioterapia de consolidación. El PET fue negativo en 39 casos (1 recaída), indeterminado en 6 (1 recaída) y positivo en 8 casos (2 recaídas y 1 neoplasia secundaria). Solo uno de 17 pacientes presentó biopsia positiva, 3 fueron indeterminado con necrosis total. Cuatro de 17 pacientes tuvieron PET 3 o mayor y recibieron radioterapia, todos en primera remisión. La conclusión de este estudio fue que los pacientes con PET negativo luego del tratamiento tienen un excelente pronóstico. Por otro lado, solo en pocos pacientes, la recaída puede ser evitada, con el uso de radioterapia (273).

10. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta parcial posterior a la quimioinmunoterapia no candidatos a quimioterapia intensa, **se sugiere** radioterapia sobre la enfermedad bulky como una opción de manejo. **(Recomendación, Alberta) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo analizó el rol de la RT de consolidación en 170 pacientes con LCBGD. La mediana de edad fue de 64 años (rango 17 - 95 años), 147 (56%) pacientes fueron varones, 80 (30%) pacientes EC I/II, 126 (48%) pacientes EC III/IV y 57 (22%) pacientes con Linfoma primario extranodal. No hubieron diferencias en las características de los pacientes entre los hospitales, ni en el uso de Rituximab, número de ciclos de QT o dosis acumuladas o distribución del tipo de respuesta luego de QT. El uso de RT tuvo diferencia estadística: 17 (23%) pacientes recibieron RT en el hospital A y 92 (65%) pacientes en el hospital B ( $p < 0.001$ ). En 219 pacientes con IPI score de 0 a 3, la SEC a 5 años fue de 67% en el hospital A y 81% en el hospital B ( $p = 0.012$ ). En 73 pacientes con RC luego de QT no hubo diferencias en sobrevida entre los pacientes con o sin RT. En 138 pacientes con alguna masa residual luego de QT, hubieron diferencias estadísticas en favor de recibir RT ( $n = 81$ ) vs. no RT ( $n = 57$ ): la SEC a 5 años fue de 89% vs. 69% ( $p < 0.001$ ) y la SG a 5 años fue de 82% vs. 59% ( $p = 0.005$ ). El efecto de RT a nivel de la masa residual fue evidente en la mayoría de los subgrupos, principalmente en bajo riesgo y riesgo intermedio, pero no en alto riesgo (IPI 4 - 5). Con las limitaciones de ser un estudio retrospectivo, estos datos sugieren que la RT de consolidación podría mejorar la supervivencia en pacientes con LCBGD con masa residual después de QT, también en enfermedad avanzada (274). Una revisión sistemática de estudios controlados randomizados comparó QT con RT vs. QT sola en pacientes con LNH avanzado. Se realizaron búsquedas en bases de datos en línea y se agruparon estimaciones de resultados similares. Dos estudios randomizados de un solo centro involucraron 254 pacientes en un periodo de seguimiento de 5 y 10 años. Ambos estudios fueron conducidos en la era pre Rituximab. Los pacientes tratados con RT de consolidación tuvieron mejor SG (HR 0.61, IC 95% 0.38 a 0.97) y SLE (HR 0.67, IC 95% 0.46 a 0.98) comparado a quienes no recibieron RT. Hubo un aparente beneficio de la RT en el control local (OR 0.09, IC 95% 0.04 a 0.20), aunque esto se estimó como un resultado dicotómico. La evidencia aunque limitada muestra los beneficios de la RT de consolidación en pacientes con LNH avanzado. Sin embargo, no se puede estimar el tamaño del efecto debido al pequeño número de ensayos y el tamaño de la muestra (275).

## B. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B con características especiales

### i. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso muy frágiles y mayores de 80 años o con pobre función ventricular izquierda

11. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso muy frágiles y mayores de 80 años o con pobre función ventricular izquierda, **se sugiere** R-CDOP (Rituximab,

Ciclofosfamida, Doxorubicina liposomal, Vincristina y Prednisona) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo evaluó la seguridad y eficacia del régimen R-CDOP usando Doxorubicina liposomal pegilada en vez de Doxorubicina convencional para reducir el perfil de toxicidad y preservar la dosis intensa del esquema (Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicina liposomal 40 mg/m<sup>2</sup>, Vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> y Prednisona 100 VO días 1 al 5) cada 21 días por un total de 6 ciclos. Se agregó FEC los días 10 al 14. Se evaluó la respuesta completa, parcial y global así como la toxicidad. Trece pacientes fueron tratados y 12 (92%) completaron los 6 cursos y fueron sensibles de medición. Una reducción de la dosis ocurrió en 2 casos (un paciente frágil y en un paciente refractario) debido al estado funcional. Siete pacientes (53%) obtuvieron RC, 5 (31%) RP y la tasa de respuesta global fue de 84%. No ocurrieron toxicidades grados 3-4. Solo un paciente retrasó la terapia por toxicidad hematológica grado 2. Después de una mediana de seguimiento de 18 meses (rango 8-22 meses), 7 pacientes mantuvieron RC (53%), 3 (23%) en RP y 1 en enfermedad estable, mientras que solo 2 pacientes progresaron. Los autores concluyen que la eficacia y tolerabilidad mostrada por R-CDOP sugiere que este régimen puede tener un papel importante en el tratamiento del paciente "frágil" no tratado (276). Un estudio fase II, prospectivo y multicéntrico enroló 30 pacientes con LCBGD y edades comprendidas entre 60 - 75 años, EC II - IV o EC I con enfermedad bulky (> 10 cm). Todos los pacientes recibieron R-CHOP pero con Doxorubicina liposomal pegilada a una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 6 ciclos. La toxicidad cardiaca fue evaluada con la medición de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por ecocardiografía. La tasa de respuesta global y la RC fueron de 76% y 59%, respectivamente. La SLE proyectada a 2 años y la SG es de 65.5% y 68.5%, respectivamente. No se documentó mortalidad relacionada al tratamiento. Con respecto a las toxicidades; neutropenia y trombocitopenia grado 3-4 fueron del 86% y del 3%, respectivamente. La toxicidad no hematológica grado 3-4 estuvo representada por un solo caso de infección, mucositis y hemorragia. Las evaluaciones de la FEVI y los niveles de troponina no mostraron cambios significativos a lo largo del tratamiento. Un paciente con antecedentes de fibrilación auricular experimentó un episodio único de arritmia. Ninguno de los pacientes desarrolló eritrodisestesia palmo-plantar. Los autores concluyen que el régimen es activo para el tratamiento de pacientes adultos mayores con LCBGD (277).

12. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso muy frágiles y mayores de 80 años o con pobre función ventricular izquierda, **se sugiere** R-GCVP (Rituximab, Gemcitabina, Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisolona) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II de United Kingdom National Cancer Research Institute, tuvo por objetivo evaluar los beneficios del R-GCVP en pacientes considerados no aptos para recibir tratamiento con quimioinmunoterapia por una comorbilidad cardiaca. Sesenta y un pacientes recibieron R-GCVP administrado en el día 1 y dosis de gemcitabina en los días 8 de ciclos de 21 días. La mediana de la edad fue 76.5 años. Todos los pacientes presentaron enfermedad avanzada, el 43.5% de los pacientes presentó FEVI ≤ 50% y el 56.5% presentó FEVI > 50% con algún factor de riesgo para comorbilidad cardiaca como enfermedad isquémica, diabetes mellitus o hipertensión. Treinta y ocho (61.3%) pacientes alcanzaron respuesta (RC [n=18], RP [n=14], RC no documentado/no confirmado [n=6]). La SLP a 2 años fue 49.8% y SG a 2 años fue 55.8%. Treinta y cuatro pacientes experimentaron toxicidad hematológica mayor igual a grado 3. Se presentaron 15 eventos cardiacos, de los cuales siete fueron grado 1-2 y 5 fueron grado 3-4 y 3 fueron fatales, reflejando el pobre estado funcional cardiaco en esta población (278).

13. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso muy frágiles y mayores de 80 años, **se recomienda** R-mini-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II, multicéntrico y de un solo brazo evaluó la eficacia y seguridad de reducir la dosis del esquema CHOP sin reducir la dosis convencional de Rituximab en pacientes con LCBGD. Los pacientes eran mayores de 80 años, tenían EC I con enfermedad bulky hasta EC IV y 65% tenían mal pronóstico de acuerdo al IPI. Todos los pacientes recibieron 6 ciclos de R-miniCHOP (Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup> y Vincristina 1 mg en el día 1 del ciclo y Prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 al 5). El objetivo primario fue SG y se realizó un análisis por intención a tratar en los 150 pacientes enrolados. La mediana de edad fue 83 años (rango 80 - 95). Luego de una mediana de seguimiento de 20 meses, la SG fue de 29 meses (IC del 95% 21 hasta el límite superior no alcanzado) y la SG a 2 años fue de 59% (49-67%). En el análisis multivariado, la SG solo fue afectada por la concentración sérica de albúmina de 35 g/L o menos (HR 3.2, IC 95% 1.4 - 7.1, p=0.0053). La mediana de SLP fue de 21 meses (IC del 95% 13 hasta el límite superior no alcanzado) con una SLP a 2 años de 47% (38-56). Se reportaron 58 muertes, donde 33 fueron secundarias a progresión de enfermedad y 12 muertes fueron atribuidas a toxicidad. El efecto adverso más frecuente fue toxicidad hematológica (neutropenia grado  $\geq 3$  en 59 pacientes y neutropenia febril en 11 pacientes). Los autores concluyen que R-miniCHOP es un esquema que ofrece eficacia y seguridad en pacientes mayores de 80 años (279). Un seguimiento a largo plazo con una mediana de 41 meses y 75 (50%) vivos tras el análisis; estimó una SG a 4 años de 49.3% (IC 95% 40.8 - 57.3%) y una mediana de SG de 38 meses. La tasa de SLP, SLe y SLE a los 4 años fue de 41.4% (IC 95% 33.1 - 49.5%), 39.4% (IC 95% 31.2 - 47.5%) y 57.9% (IC 95% 47.3 - 67.2%), respectivamente. Durante este seguimiento, 8 pacientes presentaron recurrencia (10% de los pacientes que alcanzaron RC) y 17 pacientes fallecieron. No se registró toxicidad a largo plazo. En el análisis multivariado un nivel de albúmina > 35 g/l se asoció de forma significativa con una mejor sobrevida. Los autores concluyen que los pacientes adultos mayores con LCBGD tratados con el esquema R-miniCHOP podrían cursar con una sobrevida prolongada y probablemente curarse (280).

14. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso en cualquier estadio clínico mayores de 80 años o muy frágiles con ECOG>2, **se sugiere** prefase con esteroides para valorar la administración de R-CHOP o R-mini-CHOP como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio no randomizado prospectivo tuvo por objetivo evaluar el rol de la prefase de corticosteroides previo al tratamiento definitivo en pacientes con LCBGD nuevos para tratamiento. Los pacientes fueron divididos en dos cohortes, una de prefase y otra sin prefase. Los pacientes en prefase recibieron Vincristina 1 mg en el día -6 y prednisolona 100 mg for 7 días desde el día -6 al día 0. El tratamiento de prefase fue seguido por CHOP o R-CHOP en el día 1. La cohorte sin prefase recibió quimioterapia sin corticoides. Un total de 100 pacientes con LCBGD fueron enrolados. Se evidenció una mejora significativa del estado funcional en los pacientes que recibieron la prefase de corticoides. La mayor parte de los pacientes (92%) presentó un buen estado funcional previo al inicio de la quimioterapia, en el grupo que recibió prefase de corticoides. Los pacientes que recibieron prefase de corticoides presentaron menor neutropenia grado 4 en forma significativa (16% vs 34%, p=0.03). La conclusión de este estudio fue que la prefase de corticoides previo a la quimioterapia mejora el estado funcional y disminuye los efectos adversos asociados al primer curso de tratamiento (281).

15. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso en cualquier estadio clínico, mayores de 65 años, frágiles o con comorbilidades, **se recomienda** profilaxis con factor estimulante de colonias granulocíticas. **(Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III investigó si la intensidad de dosis relativa (IDR) de CHOP podría mejorar con la adición de factor estimulantes de colonias (FEC) en 389 pacientes adultos mayores con LNH agresivo. Los pacientes con edades comprendidas entre 65 a 90 años (mediana 72 años) con EC II a IV fueron randomizados a recibir CHOP cada 3 semanas o CHOP más FEC cada 3 semanas los días 2 al 11 de cada ciclo. La IDR de Ciclofosfamida (mediana 96.3% vs. 93.9%, p=0.01) y Doxorubicina (mediana 95.4% vs. 93.3%, p=0.04) fue mayor en los pacientes

tratados con CHOP más FEC. La tasa de RC fue 55% y 52% para CHOP y CHOP más FEC, respectivamente ( $p=0.63$ ). La SG actuarial a los 5 años fue 22% con CHOP comparado con 24% de CHOP más FEC ( $p=0.76$ ), con una mediana de seguimiento de 33 meses. Los pacientes tratados con CHOP más FEC tuvieron similar incidencia de infecciones grado 3-4 (34 de 1191 ciclos vs. 36 de 1195 ciclos). Solo los días acumulados de antibióticos fueron menor con CHOP más FEC (mediana 0 vs. 6 días,  $p=0.006$ ) comparado con CHOP solo. EL número de admisiones y el número de días hospitalizados no fueron diferentes. Los autores concluyen que los pacientes adultos mayores, mejoran la IDR con CHOP más FEC pero sin impactar la tasa de RC o SG (282).

16. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con pobre función ventricular izquierda, **se sugiere** R-CEOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina y Prednisolona) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó la eficacia de sustituir Etopósido por Doxorubicina en el tratamiento estándar de R-CHOP en pacientes con LCBGD nuevos para tratamiento con contraindicación para el uso de antraciclinas. Etoposido fue administrado a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> EV en el día 1 y 100 mg/m<sup>2</sup> VO en los días 2 y 3 de cada ciclo y se realizó una evaluación comparativa de los resultados con pacientes que recibieron R-CHOP. Los pacientes con estadios tempranos recibieron 3-4 ciclos de quimioterapia con o sin radioterapia y los pacientes con enfermedad avanzada recibieron 6 ciclos de quimioterapia. Se identificaron 81 pacientes tratados con R-CEOP, la mediana de edad fue 73 años, el 18% presentó enfermedad en estadios temprana, mientras el 82% enfermedad avanzada. Con una mediana de seguimiento de 28 meses, el 41% de la población que recibió R-CEOP (principalmente por linfoma). El tiempo a la progresión (TP) a 5 años fue similar en los pacientes tratados con ambos esquemas (57% vs 62%,  $p=0.21$ ). La SG a 5 años fue menor en los pacientes que recibieron R-CEOP comparado con R-CHOP (49% vs 64%,  $p=0.02$ ), reflejando las comorbilidades y la fragilidad de esta población. De forma interesante, tanto la tasa de tiempo a la progresión y de SG a 5 años fueron similares en los pacientes que alcanzaron respuesta parcial con una antraciclina o no lo recibieron ( $p=0.49$  y  $p=0.77$ , respectivamente). La conclusión de este estudio, fue que una significativa proporción de pacientes puede curarse con este esquema sin antraciclinas, siendo bien tolerado en pacientes con comorbilidades (283).

## ii. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso y compromiso del SNC

17. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso y compromiso parenquimal del SNC, **se recomienda** Metotrexate 3g/m<sup>2</sup> asociado a R-CHOP como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo que evaluó 21 pacientes con LNH células B y compromiso del sistema nervioso central (la histología más frecuente fue el LCBGD) tratado con altas dosis de MTX 3 g/m<sup>2</sup> EV asociado a R-CHOP en forma alternante. La mediana de número de ciclos de MTX y R-CHOP fue 4 (rango 1-8) y 6 (rango 0-8), respectivamente. El 33% de los pacientes recibieron RT holocraneal en forma de consolidación. Luego de una mediana de seguimiento de 44 meses, la SLP a 3 años fue 45% y la SG a 3 años fue 49%. Más del 90% de los pacientes presentaron un IPI score desfavorable, lo cual se reflejó en una tasa mortalidad del 19% y mortalidad relacionada a recaída de 28%. Los resultados de estos pacientes fueron, sin embargo, inesperadamente buenos comparado con las recaídas secundarias a nivel del SNC (284).

18. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso y compromiso leptomeníngeo del SNC, **se recomienda** quimioterapia basado en Metotrexate EV con o sin Metotrexate y Citarabina intratecal como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó 23 pacientes con LCBGD y compromiso secundario del SNC tratados con R-IDARAM (Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1, MTX 12.5 mg intratecal día 1, Idarrubicina 10 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 2, Dexametasona 100 mg infusión 12h días 1-3, Citarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2, MTX 2000 mg/m<sup>2</sup> días 2 y 3). Diez de 23 (44%) de los pacientes presentaron compromiso del SNC al momento del diagnóstico, 10/23 (44%) tuvieron recaída a nivel del SNC y 3/23 (13%) presentaron enfermedad primaria refractaria. El 61% de los pacientes respondieron, el 26% alcanzó respuesta completa y 35% respuesta parcial. La toxicidad hematológica grado 3-4, se observó en todos los ciclos de tratamiento, no se observó toxicidad neurológica grado 3-4 o secuelas a largo plazo. La mediana de seguimiento para los supervivientes fue 49 meses. A los 2 años, la SLP fue 39% y la SG fue 52%. Los resultados fueron alentadores para los pacientes nuevos para tratamiento, con una SLP a 5 años de 50% y SG de 75%. R-IDARAM es bien tolerado y con eficacia en pacientes con LCBGD, aunque los pacientes con enfermedad recurrente o refractaria, el pronóstico es pobre (285).

### iii. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso asociado a VIH

19. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso asociado a VIH, **se recomienda** quimioterapia concurrente con terapia antirretroviral activa. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo comparó los resultados obtenidos en pacientes con Linfoma de burkitt (LB) y LCBGD luego del tratamiento con CHOP o M-BACOD (Metrotexate, Bleomicina, Ciclofosfamida y Etopósido) antes y luego del uso de TARGA. Un total de 363 pacientes con LNH asociado a SIDA fueron diagnosticados durante 1982 a 2003; incluyendo 262 pacientes de la era pre TARGA (LB n=117 y LCBGD n=145) y 101 pacientes de la era TARGA. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de edad, sexo, antecedente de uso de drogas EV, SIDA previo, nivel de DHL y EC al diagnóstico. Comparado con el LB, el LCBGD estuvo asociado con un menor conteo de CD4 en la era pre TARGA pero no en la era TARGA. Aunque la mediana de SG fue similar para ambos grupos en la era pre TARGA (LB 6.4 meses vs. LCBGD 8.3 meses, p=0.43), la SG fue significativamente peor en pacientes con LB en la era TARGA (LB 5.7 meses vs. LCBGD 43.2 meses, p=0.0003). En pacientes que no lograron RC y tuvieron recuento de CD4 < 100 células/ mm, predijeron de forma independiente una peor SG en la era pre TARGA. El LB y la ausencia de remisión completa fueron factores de pronóstico pobre independientes en la era TARGA. Los autores concluyen que la sobrevida de los pacientes con VIH asociado a LCBGD ha mejorado en la era TARGA, junto con el recuento de CD4, mientras que la sobrevida de los pacientes tratados de manera similar con VIH asociado a LB siguió siendo pobre (286).

20. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso asociado a VIH, **se recomienda** R-DA EPOCH (Rituximab, Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia II, OWGSG) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó el rol de la histogénesis (subtipo), PET-FDG y un curso corto de Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina con dosis densa de Rituximab (SC-EPOCH-RR) en pacientes con LCBGD de reciente diagnóstico con infección por el VIH. Los pacientes recibieron un mínimo de 3 ciclos y máximo de 6 ciclos con un ciclo adicional de tener una imagen estable. En general el 79% de los pacientes recibieron 3 ciclos. La terapia anti-retroviral combinada fue suspendido antes y reanudado después del tratamiento. Treinta y tres pacientes fueron enrolados y tuvieron una mediana de edad de 42 años, 76% presentó un IPI ajustado a la edad intermedio alto o alto. A los 5 años de mediana de seguimiento, la SLP y la SG fueron 84% y 68%, respectivamente. No se encontraron muertes relacionadas al

tratamiento o infecciones oportunistas nuevas durante el tratamiento, los pacientes tuvieron un conteo de CD4 sostenido y control de la replicación viral después del tratamiento. El PET luego de 2 ciclos de tratamiento no tuvo un valor predictivo positivo. La histología fue la única característica asociada con resultados específicos por linfoma. Los linfomas del centro germinal y no centro germinal presentaron una SLP a 5 años de 96% vs 44%, respectivamente. El estudio concluyó que SC-EPOCH-RR es altamente efectivo con menos efecto inmunosupresor y de corta duración comparado con estrategias estándar. Sin embargo, nuevos avances terapéuticos son necesarios en LCBGD no centro germinal, permaneciendo como una causa importante de muerte en este grupo de pacientes (287). El estudio fase III, CALGB/Alliance 50303, randomizó pacientes con LCBGD nuevos para tratamiento con EC  $\geq$  II, edad  $>$  18 años y fueron VIH negativos, a recibir R-CHOP o R-DA-EPOCH, además recibieron profilaxis intratecal con 12 mg de MTX en los ciclos 3-6 (4 dosis en total). El objetivo primario de este estudio fue la SLE de ambas opciones de tratamiento. Fueron evaluados 524 pacientes ingresados entre 2005 y 2013. Las características clínicas de ambos brazos de tratamiento no difirieron. La terapia fue completada según protocolo en 89% en el grupo de R-CHOP y 83% en el grupo R-EPOCH, la progresión de la enfermedad se presentó en 2.6% y 1.7%. Los efectos adversos principales llevaron a la discontinuación del tratamiento en 1.7% y 5.6%, respectivamente. Los pacientes que recibieron R-EPOCH presentaron con mayor frecuencia neutropenia grado 4 (90% vs 56%), trombocitopenia grado 4 (35% vs 6%), neutropenia febril grado 3/4 (37% vs 19%) y neuropatía grado 3. Los eventos grado 5 fueron iguales en ambos grupos. Respecto al objetivo primario no se evidenció diferencia en la SLE, luego de una mediana de 4.9 años. La SG no difirió entre ambos grupos de tratamiento (HR 1.19,  $p=0.4$ ) luego de una mediana de 5 años. El análisis adicional de la SLE y la SG considerando la edad y el tipo histológico aún no han sido informados (288).

21. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso asociado a VIH, **se sugiere** R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia III, OWGSG) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó la seguridad y eficacia de R-CHOP en pacientes con LNH asociado a VIH. Los criterios de exclusión fueron conteo de CD4  $<$ 100/microL, etapa SIDA previa o un estado funcional  $<$  2. La edad media fue 41 años, la mediana de conteo de CD4 fue 172/microL; dentro de los tipos de LNH se encontró LCBGD (n=42), Inmunoblástico (n=2), Linfoma burkitt (n=16) y Plasmablastico (n=1); EC III - IV (n=42), IPI 0 - 1 (n=31) y 2 - 3 (n=27). Las toxicidades grado 3 ó 4 fueron neutropenia febril en 9 pacientes, anemia en 16 y plaquetopenia en 5 pacientes. La RC o la RC no confirmada se obtuvo en 40 de los 52 pacientes, RP fue alcanzada en 5 pacientes y 7 pacientes experimentaron progresión. Cuarenta y tres paciente sobrevivieron luego de una mediana de 33 meses. La tasa de SG a 2 años fue 75% (IC 95% 64 - 86%). Dieciocho pacientes fallecieron, 16 por progresión, 1 por infección y otro por encefalitis. Los autores concluyen que la adición de Rituximab al esquema CHOP logra un a tasa de RC de 77% y una sobrevida a 2 años de 75% en los pacientes con LNH asociado a VIH (289).

22. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC asociado a VIH no candidatos a quimioterapia sistémica, **se sugiere** radioterapia holocraneal como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, OWGSG) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó los efectos de la RT y la terapia antirretroviral en 111 pacientes con diagnóstico de Linfoma primario del SNC asociado a VIH. La mediana de sobrevida fue 50 días (promedio 109 días, rango 4 - 991 días) con una mejora en SG en los pacientes diagnosticados luego de 1993. Los pacientes tratados con dos o más agentes antirretrovirales tuvieron una SG superior ( $p=0.01$ ), así como los pacientes que recibieron RT ( $p<0.0001$ ). Para los pacientes que recibieron RT, la finalización del curso prescrito y el tratamiento con una dosis  $\geq$  30 Gray (Gy) predijo de forma independiente un resultado más favorable. Los resultados de este estudio sugieren que la terapia antirretroviral y el tratamiento con RT  $\geq$  30 Gy mejora la SG en pacientes con VIH y Linfoma primario del SNC (290). Un estudio retrospectivo

multicéntrico en 23 pacientes con Linfoma primario del SNC asociado a VIH evaluó las variables pronósticas que afectan la SG en la era de la terapia antirretroviral. La tasa de SG a 3 años de toda la cohorte fue 64% (IC 95% 41 - 80.3%). La RT holocraneal tuvo un impacto positivo en SG de forma independiente (RT  $\geq$  30 Gy vs. otros,  $p=0.02$ ). Nueve de 10 pacientes con buen estado funcional (0-2) permanecieron con RC, mientras que 10 (77%) de 13 pacientes con mal estado funcional (3-4) fallecieron luego de un periodo corto. La tasa de SG a los 3 años estimada de los grupos con buen y mal estado funcional fue del 100% y 38% (IC 95%, 14 - 63%), respectivamente ( $p=0.01$ ). La leucoencefalopatía (grado  $\geq 2$ ) se desarrolló en el 21% de los que sobrevivieron más de 12 meses después de la radiación. Los pacientes que recibieron una dosis de radiación con intención curativa ( $\geq 30$  Gy) lograron una supervivencia prolongada mientras mantenían una buena calidad de vida en la era de la terapia antirretroviral, especialmente en los pacientes con un estado funcional favorable (291).

#### iv. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso Primario Mediastinal

23. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario mediastinal, **se recomienda** R-DA EPOCH (Rituximab, Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina) por 6 ciclos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II prospectivo tuvo por objetivo desarrollar una estrategia que mejore las tasas de respuesta y omitir la necesidad de radioterapia. Este estudio evaluó a 51 pacientes con LCBGD primario mediastinal vírgenes de tratamiento y les administraron DA-EPOCH-R. Los pacientes tuvieron una mediana de edad de 30 años y una mediana de diámetro tumoral de 11 cm, 59% fueron mujeres. Luego de una mediana de seguimiento de 5 años, la tasa de SLe fue 93% y la SG fue 97%. No se evidenció toxicidad cardiaca o morbilidad tardía en ningún paciente. Después de un seguimiento que fluctuó entre 10 meses y 14 años, todos los pacientes excepto 2 que recibieron R-EPOCH-R permanecieron en remisión completa. Estos dos pacientes recibieron radioterapia y estuvieron libres de enfermedad en el seguimiento. La conclusión de este estudio fue que el tratamiento basado en DA-EPOCH-R, obvia la necesidad de radioterapia en pacientes con LCBGD primario mediastinal (292). Un estudio retrospectivo multicéntrico reciente tuvo por objetivo evaluar la SG con R-CHOP y DA-EPOCH-R en primera línea de tratamiento en 111 pacientes con LCBGD primario mediastinal (56-R-CHOP y 76 DA-EPOCH-R). Las características demográficas fueron similares en ambos grupos. Las tasas de respuesta fue más alta con DA-EPOCH-R (84% vs 70%,  $p=0.04$ ), estos pacientes presentaron mayores eventos relacionados con la toxicidad. A 2 años, el 89% de los pacientes con R-CHOP y 91% de los DA-EPOCH-R estuvieron vivos (293).

24. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario mediastinal, **se sugiere** R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos con RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III del Grupo de Estudio Internacional Mabthera realizó un análisis de subgrupos para evaluar el impacto de la quimioterapia asociado a Rituximab en el Linfoma de células B primario mediastinal (LCBPM) en comparación con otros LCBGD. Los pacientes fueron randomizados a 6 ciclos de CHOP con o sin Rituximab. De un total de 824 pacientes enrolados, 87 tuvieron LCBPM y 627 otros tipos de LCBGD. Rituximab incrementó la tasa de RC (no confirmada) en el LCBPM (de 54% a 80%,  $p=0.015$ ) y LCBGD (de 72% a 87%,  $p<0.001$ ). En pacientes con LCBPM, Rituximab virtualmente eliminó la progresión de enfermedad (PE) (2.5% vs. 24%,  $p<0.001$ ), mientras sin Rituximab, la PE fue más frecuente en los pacientes con LCBPM que en los pacientes con LCBGD (24% vs. 10%,  $p=0.010$ ). Con una mediana de observación de 34 meses, la SLe mejoró con Rituximab para el LCBPM (78% vs. 52%,  $p=0.012$ ) y para LCBGD (81% vs. 61%,  $p<0.001$ ). El beneficio de SG fue similar para LCBGD (93% vs. 85%,  $p<0.001$ ) y LCBPM

(89% vs. 78%,  $p=0.158$ ) (294). Tras una mediana de observación de 62 meses para el LCBPM y de 73 meses para el LCBGD, la SLe a 5 años mejoró con Rituximab para los pacientes con LCBPM (79.1% vs. 47.3%,  $p=0.011$ ) y para LCBGD (76.9% vs. 59.7%,  $p<0.001$ ). Además, la SLP a 5 años mejoró con Rituximab para los pacientes con LCBPM (89.8% vs. 60.1%,  $p=0.006$ ) y para LCBGD (81.1% vs. 67.8%,  $p<0.001$ ). El beneficio de SG fue similar para LCBGD (92% vs. 80.9%,  $p<0.001$ ) y LCBPM (90.2% vs. 78.3%,  $p=0.234$ ) (295). Un estudio retrospectivo evaluó el rol de R-CHOP en pacientes con LCBPM, 65 pacientes consecutivos con LCBPM recibieron R-CHOP con o sin RT y fueron comparados con 45 controles históricos tratados con CHOP con o sin RT. Los grupos fueron bien balanceados. La tasa de falla temprana tratamiento fue menor con R-CHOP con o sin RT (9% vs. 30%,  $p=0.004$ ). La tasa libre de progresión a 5 años después de R-CHOP con o sin RT fue del 81%, en comparación con el 48% para CHOP con o sin RT ( $p<0.0001$ ). Las tasas de supervivencia libre de eventos a 5 años fueron del 80% y 47% ( $p<0.0001$ ) y las tasas de supervivencia específica para Linfoma a los 5 años fueron 89% y 69% ( $p=0.003$ ) y 91% y 69% ( $p=0.001$ ), respectivamente, con solo 7 de 76 muertes relacionadas con Linfoma. Entre los respondedores de R-CHOP, 52 de 68 recibieron RT. Los autores concluyen que en pacientes con LCBPM, R-CHOP cada 21 días con o sin RT puede ser considerado el nuevo estándar (296)

#### v. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Células B de Alto Grado con translocación MYC, BCL2 y/o BCL6 (Doble / Triple HIT)

25. En pacientes con Linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, **se recomienda** R-DA EPOCH (Rituximab, Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo, multicéntrico en pacientes con LCBGD o Linfoma de células B no clasificables con características intermedias entre LCBGD y LB con translocación MYC por hibridación fluorescente in situ (FISH) o pruebas citogenéticas convencionales evaluó la eficacia de R-DA EPOCH por 6 ciclos. Se incluyeron 52 pacientes. Dentro de las características clínicas; la mediana de edad fue de 61 años, varones 37 (71%), EC III o IV ( $n=38$ , 73%), IPI score 0-2 en 35% vs. 3-5 en 65% y VIH 4 (7%). Dentro de las características histológicas; LCBGD en 45 (86%) y Linfoma de células B no clasificable en 7 (14%). Todos los casos tuvieron rearreglo MYC. BCL2 estuvo reordenado en 14/31 (45%) y se sobreexpresó por IHC en 24/43 (56%) casos probados. Hubieron 3 muertes secundarias a complicación infecciosa y el resto de toxicidades fueron similares a los reportes previos del régimen. En una mediana de seguimiento de 14 meses, la SLP, el TP y la SG fue 79%, 86% y 77%, respectivamente. La SLP fue de 87% y 64% en los casos de FISH positivo (doble hit) e inmunohistoquímica positiva para BCL2, respectivamente. Los autores concluyen que a pesar de un seguimiento corto, R-DA-EPOCH en pacientes con LCBGD y translocación MYC ha demostrado una actividad prometedora en un entorno prospectivo multicéntrico (297).

26. En pacientes con Linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, **se recomienda** R-HyperCVAD (Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona alternando con dosis altas de Metotrexate y Citarabina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó 129 pacientes con Linfomas double hit, definido como Linfoma de células B con translocaciones que involucran MYC y BCL2 y/o BCL6. La mediana de edad fue 62 años, 84% de los pacientes presentaron enfermedad avanzada y el 87% tuvo un IPI  $\geq 2$ . Catorce (11%) pacientes tuvieron historia de Linfoma folicular de bajo grado. La translocación del MYC estuvo presente en 81%, translocación de la cadena pesada de BCL2 estuvo presente en el 84% de los pacientes. La tasa de SLE en los pacientes que recibieron R-HyperCVAD/MTX y AraC DA fue 32%. En los pacientes que alcanzaron respuesta completa con la terapia inicial y que luego fueron sometidos o no a TPH, se observó una SLE a 2 años de 68% y 53%, respectivamente ( $p=0.15$ ). La incidencia acumulada de compromiso del sistema nervioso central fue 13% a los 3 años. El análisis multivariado, identificó que el estado funcional mayor igual



a 2 y el compromiso de la médula ósea fueron factores pronósticos independientes de SLE y SG. El estudio concluyó que es necesario identificar factores predictivos y/o marcadores biológicos y abordaje terapéuticos nuevos para los pacientes con linfoma Double hit (298).

27. En pacientes con Linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, **se sugiere** R-CODOX-M/R-IVAC (Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Metotrexate/ Rituximab, Ifosfamida, Etopósido y Citarabina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Una revisión sistemática con metaanálisis comparó los resultados de supervivencia en pacientes con Linfoma B de alto grado doble hit en tratamiento con regímenes a dosis escaladas de dosis intensas (R-HyperCVAD/R-MTX y AraC DA, R-CODOX-M/R-IVAC), dosis intermedias (R-EPOCH) vs. dosis estándar de R-CHOP como primera línea de tratamiento. Se examinaron 11 estudios que incluían 394 pacientes. Los pacientes fueron tratados con R-CHOP (n=180), R-EPOCH (n=91), R-HyperCVAD/R-MTX y AraC DA (n=123) o R-CODOX-M/R-IVAC (n=123). La mediana de SLP para R-CHOP, R-EPOCH y regímenes a dosis intensas fue de 12.1, 22.2 y 18.9 meses, respectivamente. La primera línea de tratamiento con R-EPOCH redujo significativamente el riesgo de progresión comparado con R-CHOP (riesgo relativo de reducción 34%, p=0.032); sin embargo, la SG no fue significativa entre los diferentes tratamientos. Los autores concluyen que un subgrupo de pacientes podrían beneficiarse de terapia de inducción a dosis intensas con o sin TPH (299). Un estudio retrospectivo, multicéntrico en 311 pacientes con linfoma de alto grado doble hit caracterizado por rearrreglo MYC y BCL2 o BCL6, evaluó el impacto de los factores clínicos basales, terapia de inducción y TPH. Con respecto a la terapia de inducción, 95% recibió Rituximab como parte de la inducción. R-CHOP fue el esquema de inducción más frecuentemente usado (32%) seguido de R-HyperCVAD/R-MTX y AraC DA y R-DA EPOCH en 21% para cada uno. R-CODOX-M/R-IVAC fue administrado en 14% de los pacientes. Con una mediana de seguimiento de 23 meses, la mediana de SLP y SG en todos los pacientes fue de 10.9 y 21.9 meses, respectivamente. Cuarenta por ciento de los pacientes permanece libre de enfermedad y 49% se encuentra vivo a los 2 años. La terapia de inducción se asoció con mejora en SLP, pero no en SG. Con respecto a R-CHOP, el régimen intenso fue asociado con una mejora significativa en SLP (R-HyperCVAD, p=0.001; R-CODOX-M/R-IVAC, p=0.036; R-DA EPOCH, p=0.0463), pero no se encontraron diferencias entre ellos. El TPH no se asoció a mejor SG entre los pacientes que lograron remisión (p=0.14). Según el análisis multivariado; un estadio avanzado, compromiso del SNC, leucocitosis, y DHL > 3 del límite superior normal estuvieron asociados con un mayor riesgo de muerte. Corrigiendo estos factores, la terapia de inducción se asoció con mejora en SG (197).

28. En pacientes con linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, expuestos a quimioterapia con respuesta  $\geq$  parcial, **se recomienda** dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, Alberta) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó la supervivencia de los pacientes con Linfoma Double Hit tratados con CODOX-M/IVAC y Rituximab en el British Columbia Cancer Agency. Treinta y dos pacientes con Linfoma no Hodgkin con translocación concurrente MYC y BCL2 fueron evaluados, la mediana de la edad fue 53 años, el 73% fueron varones y el 94% presentaron EC III o IV. El tratamiento fue administrado en 25 (78%) de los pacientes, el 80% de ellos lograron una respuesta parcial o mayor, de los cuales 36% presentó una respuesta completa. El 59% de los pacientes fueron sometidos a TPH en primera remisión. Luego de una mediana de seguimiento de 26.4 meses, el 24% se encontraba en remisión, 47% falleció y 9% había recaído. La SLP y SG a 2 años de todos los pacientes fueron 41% y 53%, respectivamente. Los pacientes tratados con CODOX-M/IVAC y Rituximab seguido de trasplante tuvieron una SLP a 2 años de 60% y SG a 2 años de 82%. Los pacientes con linfoma double Hit tratados con CODOX-M/IVAC y Rituximab seguido de TPH pueden lograr remisiones prolongadas; sin embargo; la progresión de enfermedad antes del TPH permanece como un problema significativo (300). Un estudio fase III SWOG 9704, comparó CHOP con o sin Rituximab seguido o no de TPH autólogo. Se realizó IHQ, identificándose sobreexpresión del MYC en el 13.6% de los pacientes. el 74% presentó

concomitante sobreexpresión de BCL2. Solo 4 pacientes tuvieron diagnóstico de DHL y 16 pacientes fueron Doble expresores. Con una mediana de 127 meses, se evidenció una tendencia a favor del TPH en los pacientes con doble expresión, mientras que en los DHL murieron independientemente de ser sometidos o no TPH autólogo (301). Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo analizar los resultados del TPH en primera remisión en pacientes con DHL, estos recibieron tratamiento de inducción R-CHOP, R-EPOCH, R-HyperCVAD o R-CODOX-M/R-IVAC. Todos los pacientes fueron sometidos a TPH en primera remisión completa, definida como la ausencia de enfermedad mayor igual a 7.5 meses y además tuvieron 75 años o menos aptos para TPH. Fueron evaluados un total de 163 pacientes tratados en 17 centros. Sesenta y ocho (42%) recibieron TPH en primera remisión completa y 95 (58%) de los pacientes no recibieron TPH en primera remisión completa. El en grupo de TPH, 57 pacientes recibieron TPH autólogo, 10 TPH alogénico y uno ambos. Comparando las características, se reveló una alta frecuencia de sexo masculino ( $p=0.05$ ), linfoma de bajo grado transformado ( $p<0.01$ ) e inducción intensa ( $p=0.03$ ) en el grupo de TPH. Luego de una mediana de seguimiento de 23.5 meses (0.2-104.2). La SLP a 36 meses fue 87% y 74% en los pacientes sometidos a TPH y los que no, respectivamente ( $p=0.21$ ) y la SG fue 89% y 80%, respectivamente ( $p=0.49$ ). En conclusión, trasplante de consolidación, en primera remisión, no mostró mejorar la sobrevida (302).

#### vi. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Células B Grandes Difuso primario cutáneo tipo pierna

29. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario cutáneo tipo pierna, **se recomienda** R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona) con o sin radioterapia al sitio comprometido. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ILROG) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo analizó de forma consecutiva todos los pacientes con LCBGD tipo pierna registrados en el Grupo de Estudio de Linfomas Cutáneos de Francia y tratado con poliquimioterapia asociado a Rituximab. Se revisaron los registros médicos y se recopilieron datos completos, incluidas las características iniciales, el tipo de régimen, los eventos adversos, la respuesta al tratamiento, la recaída, la progresión extracutánea, los tratamientos posteriores y el estado final. Un total de 25 pacientes con edad media de 76 años fueron incluidos al estudio; 20 pacientes tuvieron lesiones localizadas en la pierna al debut mientras 5 tuvieron en otras áreas; 17 pacientes recibieron poliquimioterapia asociado a Rituximab como primera línea (grupo 1) y 8 como segunda línea en lesiones refractarias ( $n=5$ ) o diseminación visceral ( $n=3$ ) (grupo 2). El régimen de poliquimioterapia fue R-ACVBP (Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vindesina, Bleomicina y Prednisona) en 1 paciente, R-CHOP en 14 pacientes, R-miniCHOP en 7 pacientes y R-CVP en 4 pacientes. Todos los pacientes en el grupo 1 y 6 pacientes de 8 del grupo 2 lograron RC, pero 10 experimentaron recurrencia; en piel ( $n=8$ ), piel más ganglios ( $n=1$ ) y SNC ( $n=1$ ). Luego de una mediana de seguimiento de 33 meses, 20 pacientes estuvieron vivos (incluyendo 13 en RC), 3 fallecieron por linfoma y 2 fallecieron de causas no relacionadas. La tasa de SLE a los 3 años fue de 87%. Nueve pacientes (36%) tuvieron al menos un evento adverso grado 3 o más incluyendo neutropenia, trombocitopenia, sepsis, falla cardíaca, neumonía y trombosis venosa. Un paciente falleció por sepsis secundario a neutropenia. Los 25 pacientes tratados con poliquimioterapia asociado a Rituximab fueron comparados con una serie histórica de 47 pacientes tratados sin Rituximab. Los dos grupos no difirieron en los factores pronósticos clásicos, incluyendo edad ( $p=0.3$ ), ubicación de lesiones, EC, estado funcional y nivel de LDH. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con RC (92% vs. 64%,  $p=0.01$ ) y la tasa de SG a los 3 años (87% vs. 50%,  $p=0.004$ ) fue mejor en los pacientes tratados con Rituximab (303). Un estudio retrospectivo, multicéntrico con un seguimiento de 20 años; evaluó los resultados de RT en pacientes con LZMPC clasificados según la clasificación de la WHO y EORTC. Un total de 153 pacientes con Linfoma de células B cutáneo fueron inicialmente tratados con RT de intención curativa, siendo clasificados según la WHO-EORTC en 25 pacientes con Linfoma de la zona marginal primario cutáneo, 101 pacientes con LCFPC y 27 pacientes con LCBGPC tipo pierna. La tasa de remisión completa fue alcanzada en 151 de 153 pacientes (99%). La tasa de recurrencia para el LZMPC, LCFPC y LCBGPC tipo pierna fue de 60%, 29% y 64% y la SLP a 5 años fue de 95%, 97% y 59%, respectivamente. Los autores concluyeron que la radioterapia es un tratamiento

adecuado para un grupo grande de pacientes con Linfoma de células B cutáneo. Sin embargo, los pacientes con LCFPC y los LCBGPC tipo pierna, muestran un curso clínico más desfavorable y, por lo tanto, deben tratarse con modalidades de tratamiento más agresivas como quimioinmunoterapia (304).

30. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario cutáneo tipo pierna con enfermedad localizada y/o no aptos a quimioterapia, **se recomienda** radioterapia al sitio comprometido. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ILROG) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo multicéntrico, tuvo el objetivo de evaluar los resultados de la radioterapia en pacientes con Linfoma de células B primario cutáneo, clasificado acorde de los criterios WHO-EORTC. De 1985 al 2005, un total de 153 pacientes con diagnóstico de LCFPC (n=101), LCBGPC (n=27) y LZMPC (n=25) fueron tratados con RT local con una mediana de dosis de 40 Gy (rango, 20 - 46 Gy) aplicado a todas las lesiones visibles. La tasa de RC fue de 99%, la tasa de recaída para LZMPC, LCFPC y el LCBGPC tipo pierna fueron 60%, 29% y 64%, y la sobrevida específica a la enfermedad a 5 años fue 95%, 97% y 59%, respectivamente. Los Linfomas del centro folicular primario cutáneo ubicado en la pierna, presentaron una tasa alta de recaída (63%) y una sobrevida específica por cáncer a 5 años mucho menor (44%) que los Linfomas del centro folicular primario cutáneo de otras localizaciones (tasa de relapso: 25%; sobrevida específica por la enfermedad fue 99%). La conclusión de este estudio fue que la radioterapia es un tratamiento factible para una gran cantidad de pacientes con Linfoma de células B cutáneo. Sin embargo, los pacientes con linfoma del centro folicular primario cutáneo con lesión en la pierna y los pacientes con linfoma de células B primario cutáneo primario de la pierna presentan un pronóstico desfavorable, por lo que deberían recibir tratamientos más agresivos (304).

#### vii. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC

##### a. Tratamiento sistémico en pacientes con Linfoma de Células B Grandes Difuso primario del SNC

31. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC, **se recomienda** Metotrexate 8g/m<sup>2</sup> asociado y Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó Metotrexate a dosis altas y Rituximab en pacientes con Linfoma de células B primario del SNC no expuestos a RT. El objetivo primario fue SLP. Cuarenta pacientes con edad media de 61.5 años fueron tratados con Metotrexate dosis altas 8 g/m<sup>2</sup> y Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> bisemanal por 4 a 6 ciclos de inducción seguido de Metotrexate dosis altas por 4 ciclos cada 4 semanas como mantenimiento. Se realizó una evaluación neurológica y neuro radiográfica cada 4 semanas durante la terapia de inducción y cada 8 semanas durante la etapa de mantenimiento. La toxicidad reportada incluyó 16 eventos grado 3 en 13 pacientes (32.5%). Luego de la inducción, 8 pacientes (20%) cursaron con progresión de enfermedad y discontinuaron la terapia, 32 pacientes (80%) con RP (8/40, 20%) o RC (24/40, 60%). Al concluir la terapia de mantenimiento, 28 pacientes (70%) cursaron con RP (1/28) o RC (27/28). La SG de los 28 pacientes fue de 11 a 80 meses con una mediana de 33.5 meses. La SLP fue de 2 a 80 meses con una mediana de 21 meses (305). Un estudio retrospectivo examinó el impacto de Rituximab asociado a regímenes de quimioterapia como Metotrexate dosis altas (n=74), MTX DA y Citarabina (n=34), otras combinaciones de MTX DA (n=5) y quimioterapia sin MTX DA (n=6). El régimen de dosificación para MTX DA estuvo disponible para 108 pacientes, de los cuales 54 (50%) se les administró tratamiento de acuerdo con los protocolos de 8 g/m<sup>2</sup> por ciclo y al resto se les administró 2–3.5 g/m<sup>2</sup> por ciclo. Se identificaron 120 pacientes con edades comprendidas entre 21 a 81 años. La mediana de seguimiento en pacientes sobrevivientes fue de 30 meses. La tasa de SG a 5 años fue 46%. El análisis univariado reveló que la edad ≤ 60 años, estado funcional

$\leq 1$ , DHL normal, diagnóstico luego del 2004 y el tratamiento con MTX DA y Citarabina fueron factores pronóstico favorables para SG. El análisis multivariado identificó la edad como el único factor predictor independiente. Los autores concluyen que la adición de Rituximab a quimioterapia basado en Metotrexate dosis altas se asoció con un mejora en SG (306).

32. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC, **se recomienda** Metotrexate 8g/m<sup>2</sup>, Rituximab y Temozolamida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó una cohorte de 46 pacientes con LCBGD primario del SNC (27) o con compromiso secundario del SNC (19). Estos paciente recibieron Rituximab en el día 1, Metotrexate dosis altas en los día 1 y 15 y Temozolamida días 1-5 de ciclos de cada 28 días. Con una mediana de seguimiento de 21.2 meses, los pacientes habían recibido una mediana de 5 ciclos. La mediana de SG fue 26 meses y la mediana de SLP fue 8.6 meses. A 3 años, el 37% de los pacientes estuvieron libres de enfermedad. Los pacientes con LCBGD primario del SNC presentaron una mayor tasa de respuesta (RG 81% vs 47%, p=0.015) y una SG más prolongada que los linfomas del SNC de afectación secundaria. Las toxicidad fueron leves y manejables. La conclusión de este estudio fue que la asociación de Rituximab, Temozolamida y Metotrexate es una terapia efectiva en pacientes con LCBGD primario del SNC (307).

33. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC, **se recomienda** Metotrexate 3.5g/m<sup>2</sup>, Rituximab y Temozolamida seguido de RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase I y II, RTOG 0227, tuvo por objetivo determinar la máxima dosis tolerada de Temozolomida y la tasa de SG a 2 años del tratamiento de inducción con Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> administrado 3 días antes del ciclo 1, Metotrexate (3.5 g/m<sup>2</sup>) con rescates de leucovorina en las semanas 1, 3, 5, 7 y 9, Temozolomida por 5 días en las semanas 4 y 8 y Rituximab seguido de RT holocraneal hiperfraccionada y Temozolomida (200 mg/m<sup>2</sup>) por 5 días cada 28 días desde la semana 14 a 50 en pacientes con LPSNC. En total 13 pacientes fueron enrolados en el estudio de fase I, la máxima dosis tolerada de Temozolomida fue 100 mg/m<sup>2</sup> y la toxicidad hepática y renal fueron dosis limitante. En el estudio fase II, 53 pacientes fueron tratados, la mediana de seguimiento fue 3.6 años y la SG y la SLP a 2 años fueron 80.8% y 63.6%, respectivamente. Comparado con los controles históricos del estudio RTOG-9310, la SG y SLP a 2 años fue significativamente superada (p=0.006 y p=0.03, respectivamente). En el estudio fase II, la TRO fue 85.7%; de estos pacientes el 66% presentaron toxicidad grado 3 y 4 antes de la RT y 45% de los pacientes experimentaron toxicidad grado 3 y 4 atribuible a la RT posterior a quimioterapia; la función cognitiva y la calidad de vida fue mejorada o estabilizada luego de la RT (308).

34. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC, **se recomienda** Metotrexate  $\geq 3$ g/m<sup>2</sup> y Citarabina como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia B, EANO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II randomizado realizado en 24 centros de 6 países, tuvo por objetivo evaluar el efecto de añadir dosis altas de Citarabina a Metotrexate en paciente con reciente diagnóstico de Linfoma primario cerebral. Se evaluaron 79 pacientes con LCBGD primario del SNC, nervios craneales u ojos en edades de 18 a 75 años con ECOG  $\leq 3$ , los cuales fueron randomizados a recibir Metotrexato 3.5g/m<sup>2</sup> en el día 1 o Metotrexate 3.5g/m<sup>2</sup> en el día 1 más citarabina 2g/m<sup>2</sup> dos veces al día en los días 2 y 3, ambos regímenes fueron administrados cada 3 semanas y seguidos de RT holocraneal al cerebro. Todos los participantes fueron sometidos a análisis, luego de la quimioterapia 7 (18%) pacientes en el grupo de MTX monoterapia y 18 (36%) en el grupo de tratamiento combinado tuvieron respuesta completa (p=0.006); así mismo, el 40% y

69% alcanzaron respuesta parcial ( $p=0.009$ ). La toxicidad hematológica fue más frecuente en el grupo de tratamiento combinado (92% vs 15%) y 4 pacientes fallecieron de efectos tóxicos (3 vs 1). La conclusión de este estudio fue que en pacientes de 75 años o menores con linfoma primario del SNC. La adición de altas dosis de Citarabina a altas dosis de Metotrexate, mejora los resultados con un adecuado perfil de toxicidad comparado con MTX monoterapia (309).

**b. Tratamiento local en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC**

35. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con compromiso vítreo y sin respuesta a terapia sistémica, **se sugiere** radioterapia al globo ocular y quimioterapia intraocular como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo, multicéntrico describió las características demográficas, tratamiento y pronóstico en 221 pacientes inmunocompetentes con linfoma primario del SNC y compromiso ocular. La mediana de edad al diagnóstico fue de 60 años. Cincuenta y siete por ciento fueron mujeres. La mediana del estado funcional fue 2. Los síntomas más frecuentes fueron disturbios oculares y cambios cognitivos. La información sobre el tratamiento estuvo disponible en 176 pacientes. Un total de 102 pacientes recibieron terapia ocular (RT ocular  $n=79$ , Metotrexate intravítreo  $n=22$  y ambos  $n=1$ ), en adición al tratamiento del linfoma cerebral. En una mediana de seguimiento de 13 meses, 69% de los pacientes progresaron; los sitios de progresión fueron cerebro (52%), ojos (19%), cerebro y ojos (12%) y sistémico (2%). Los pacientes tratados con terapia ocular no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo de pérdida de la visión ( $p=0.7$ ). La mediana de SLP y SG para toda la cohorte fue de 18 y 31 meses, respectivamente. Los autores concluyen que esta es la serie más grande reportada de linfoma primario del SNC con compromiso intraocular. La SLP y SG fue similar a la reportada en pacientes con linfoma primario del SNC. La terapia ocular mejoró el control de la enfermedad pero no afectó la SG (310). Un estudio retrospectivo no comparativo de intervención de serie de casos, evaluó la seguridad y eficacia de Metotrexate intravítreo en el manejo de 17 pacientes con linfoma primario del SNC con compromiso ocular. Los pacientes fueron tratados con Metotrexate intravítreo (400 microg/0,1 ml) de acuerdo con un régimen estándar de inducción, consolidación y mantenimiento; se monitorizaron mediante exámenes seriados, incluida la medición de la agudeza visual, la biomicroscopía con lámpara de hendidura y la fundoscopia dilatada. En una mediana de seguimiento de 18.5 meses; 26 pacientes de 26 ojos (100%) se limpiaron clínicamente de células malignas después de un máximo de 12 inyecciones de Metotrexate. Una segunda remisión fue inducida en 3 pacientes, quienes fueron tratados con un curso extra de quimioterapia intravítrea luego de la recurrencia. Las complicaciones observadas durante el periodo de tratamiento y seguimiento incluyeron catarata (73% de 26 ojos), epitelopatía de córnea (58% de 26 ojos), maculopatía (42% de 26 ojos), hemorragia vítrea (8% de 26 ojos), atrofia óptica (4% de 26 ojos) y endoftalmitis estéril (4% de 26 ojos). Ningún paciente tuvo pérdida irreversible de la visión que pudiera atribuirse a inyección intravítrea de Metotrexate. Los autores concluyen que la quimioterapia intravítrea con Metotrexate es eficaz para inducir la remisión clínica en pacientes con linfoma primario del SNC y compromiso ocular con morbilidad aceptable (311).

36. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC no aptos a tratamiento sistémico o expuestos a quimioterapia y enfermedad residual, **se recomienda** radioterapia holocraneal como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó 36 pacientes con LCBGD primario del SNC o con compromiso secundario que recayeron luego del tratamiento con MTX y recibieron radioterapia holocraneal. Posterior a la RT, 18 (50%) lograron respuesta completa radiográfica y 6 (17%) alcanzaron respuesta parcial, dando una tasa de RG del 67%. La mediana de SG desde el inicio de la RT holocraneal fue 11.7 meses (rango 0.6-94.7 meses). Los pacientes tratados con

menos de 5 ciclos de MTX antes de la recaída presentaron una corta sobrevida global comparado con los que recibieron >5 ciclos (9.2 meses vs no alcanzado,  $p=0.04$ ). Los pacientes con compromiso secundario del SNC limitado al cerebro presentaron mejor SG que los pacientes con enfermedad en el cerebro y otras localizaciones del SNC (16.5 meses vs 4.5 meses,  $p=0.01$ ). La conclusión de este estudio fue que la RT de rescate es efectiva para los pacientes con enfermedad primaria o secundaria en el SNC por linfoma después de una terapia inicial con MTX, y debe considerarse que los pacientes que progresan luego de 5 ciclos de MTX presentan mejor sobrevida global (312).

37. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo localizado por RNM no aptos a tratamiento sistémico, **se sugiere** RT holocraneal y luego quimioterapia intratecal asociado a RT local como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo analizó los factores pronósticos potenciales en una cohorte de 519 pacientes con metástasis leptomeníngea en el Centro Nacional del Cáncer durante los años 2005 - 2014. Se enrolaron un total de 519 pacientes; 497 tenían tumores sólidos, 19 neoplasias hematológicas y 3 de etiología no determinada. Entre las neoplasias hematológicas se incluyeron linfomas con 14 (74%), leucemia 2 (10%) y mieloma múltiple 3 (16%). La mediana de edad fue de 56 años y el estado funcional según Karnofsky fue de 60. Treinta y cinco por ciento de los pacientes fueron diagnosticados por RNM, 22% por CF positiva y 42% en ambos. El tratamiento incluyó quimioterapia sola en 45%, RT sola en 10% en sus modalidades de RT holocraneal, RT local y RT holocraneal más RT local; y RT más QTIT en 17%. La mediana de SG fue de 3 meses. Los factores independientes asociados con mejor sobrevida fueron el estado funcional según Karnofsky  $\geq 70$ , CF  $\leq 50$  mg/dl al diagnóstico y el tratamiento activo con RT y QTIT (313).

38. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo por estudio de LCR y no aptos a tratamiento sistémico, **se recomienda** RT holocraneal y luego quimioterapia intratecal como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar los efectos de la quimioterapia intratecal (Metotrexate 15 mg/m<sup>2</sup>, prednisolona 10 mg/m<sup>2</sup> y citarabina 10 mg/m<sup>2</sup>) en 58 pacientes con carcinomatosis leptomeníngea (30 presentaron linfoma y 28 con otras neoplasias); los pacientes con diagnóstico de linfoma mostraron la mejor respuesta a nivel neurológico, tanto técnicamente y a nivel histológico en el LCR (314). Un estudio fase III evaluó la eficacia y seguridad de Citarabina en formulación de liberación lenta (DepoCyt 50 mg) que mantiene concentraciones de citotoxicidad en el LCR durante 14 días. Veintiocho pacientes con Linfoma y LCR positiva fueron randomizados a DepoCyt 50 mg una vez cada 2 semanas o AraC libre 50 mg dos veces por semana durante 1 mes. Los pacientes que logran un resultado de LCR negativo y sin progresión neurológica recibieron 3 meses adicionales de terapia de consolidación y luego 4 meses de terapia de mantenimiento. Todos los pacientes recibieron Dexametasona 4 mg VO BID los días 1 a 5 de cada ciclo de 2 semanas. La tasa de respuesta fue 71% para DepoCyt y 15% para Ara-C en una base de intención a tratar ( $p=0.006$ ). Todos los pacientes en el brazo DepoCyt 50 mg pero solo 53% del brazo AraC libre fueron capaces de completar el mes de la terapia de inducción. Hubo una tendencia a favor de DepoCyt en el tiempo a la progresión neurológica y la SG (mediana, 78.5 vs. 42 días y 99.5 vs. 63 días, respectivamente,  $p>0.05$ ). Los principales eventos adversos en ambos brazos fueron cefalea y aracnoiditis, que a menudo fueron causadas por la enfermedad subyacente (315). Un estudio retrospectivo en 55 pacientes con meningitis linfomatosa (ML) y LCBGD EC IV evaluó la efectividad y tolerancia de Citarabina liposomal. La mediana del número de ciclos recibidos fue 4 (rango, 1 - 10) y la mediana de seguimiento fue 124 días. La respuesta neurológica completa y parcial fue alcanzada en 27 y 12 pacientes, respectivamente (tasa de respuesta global, 72%). La mediana del tiempo de progresión neurológica en los respondedores fue 105.5 días. El tratamiento fue generalmente bien tolerado y el evento adverso más frecuente fue cefalea ( $n=17$ ). Los autores concluyen que Citarabina liposomal es efectivo y bien tolerado en el tratamiento de ML (316). Una revisión sistemática

exploró la literatura con el objetivo determinar la eficacia y la seguridad de la administración de Rituximab directo para el tratamiento de linfoma no hodgkin con compromiso del SNC. Se realizó una búsqueda en MEDLINE/EMBASE/CINAHL/BIOSIS encontrándose 148 reportes publicados entre 2002-2011, de los cuales 22 fueron incluidos (3 ensayos prospectivos, 2 estudios fase, 2 series de casos y 15 reportes de casos). En total se analizaron 74 pacientes entre las edades de 4-84 años, 28 % presentaron linfoma primario cerebral y el restante presentó un compromiso secundario. Los pacientes recibieron entre 1-22 dosis de 10-50 mg de Rituximab intratecal o intraventricular solo en combinación con otras terapias. La mediana de seguimiento fueron 43 semanas, 34% presentaron remisión completa y 28% presentaron respuesta parcial. Los pacientes que tuvieron compromiso tanto leptomeníngeo o parenquimal presentaron mayor riesgo de progresión comparado con solo los que presentaron compromiso leptomeníngeo o parenquimal. El 50% de los pacientes con enfermedad aislada en el compartimento leptomeníngeo presentaron remisión completa con Rituximab intratecal o intraventricular. La fatiga, náusea/vómitos y parestesias fueron los eventos adversos más frecuentes. En esta serie, 7 pacientes desarrollaron aracnoiditis. Hubo un solo caso de reactivación viral del VHB en un paciente con compromiso parenquimal. En conclusión, el uso de Rituximab directo al SNC para ser seguro y mostrar una modesta efectividad cuando es utilizado en conjunto con otras terapia de rescate. En general la proporción de complicaciones parece ser razonablemente baja (317).

### c. Tratamiento de consolidación en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC

39. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, **se recomienda** dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio multicéntrico fase II evaluó dosis altas de quimioterapia y TPH autólogo seguido de RT holocraneal hipofraccionada en pacientes con linfoma primario del SNC < 65 años. La QT incluyó tres pasos: 3 ciclos de MTX DA (8 g/m<sup>2</sup>); Citarabina (dos dosis de 3g/m<sup>2</sup>) y Tiotepa (40 mg/m<sup>2</sup>) seguido de colecta de células madre; dosis altas de Carmustina (400 mg/m<sup>2</sup>) y Tiotepa (dos dosis de 5 mg/kg) seguido de TPH autólogo. RT holocraneal (45 Gy, dos dosis de 1 Gy/día) se administró como consolidación. Treinta pacientes con una mediana de edad de 54 años fueron enrolados. Veintiocho pacientes respondieron a MTX: 6 pacientes lograron RC, 15 con RP y 7 EE. Veintiséis pacientes fueron expuestos a AraC y Tiotepa: 10 pacientes lograron RC, 14 pacientes RP, 1 paciente EE y un paciente progresión. Veintitrés pacientes recibieron dosis altas de QT más TPH autólogo, resultando en 15 pacientes con RC y 8 con RP. Luego de RT holocraneal, 21 de 21 pacientes lograron RC. Un paciente falleció de falla hepática luego de MTX. Las dosis altas de QT fue bien tolerado, aparte de la citopenia grado 3-4 de la OMS. Con una mediana de seguimiento de 63 meses (rango 4 a 84 m), la probabilidad de SG a 5 años fue 69% para todos los pacientes y 87% para los 23 pacientes que recibieron dosis altas de QT más TPH autólogo. La probabilidad de recurrencia o muerte fue 21% para todos los pacientes (n=30) y 8.7% para los pacientes tratados con dosis altas de QT más TPH autólogo (n=23). Los autores concluyeron que MTX, AraC y Tiotepa secuencial seguido de dosis altas de QT más TPH autólogo y RT holocraneal hipofraccionada es efectivo y con toxicidad leve como terapia inicial en pacientes con linfoma primario del SNC (318). Un estudio prospectivo reportó resultados a largo plazo de pacientes con linfoma primario del SNC que fueron tratados según los protocolos de dosis altas de QT más TPH autólogo. Se analizó tasas de sobrevida y recurrencia en 43 pacientes (< 67 años) inmunocompetentes tratados de acuerdo con dos protocolos diferentes basados en Metotrexate dosis alta seguidos de Carmustina/Tiotepa dosis alta (BCNU/TT) más TPH autólogo (con o sin RT holocraneal). Treinta y cuatro pacientes lograron RC, de ellos 12 recurrieron (35%), mientras 6 de ellos recurrieron a los 5 años luego del diagnóstico. Luego de una mediana de seguimiento de 120 meses, la mediana de SG fue alcanzada a los 104 meses. La tasa de SG a los 2 y 5 años fue de 81% y 70% y la SLe a los 2 y 5 años fue de 81% y 67%, respectivamente. En el análisis por protocolo (n=34), la tasa de SG y SLe a 5 años fue de 82% y 79%, respectivamente. No se observó mortalidad asociada a dosis altas de QT más TPH autólogo (319). En otro estudio fase 2, los pacientes con linfoma primario del SNC recibieron 5 a 7 ciclos de QT con Rituximab, Metotrexate

(3.5 g/m<sup>2</sup>), Procarbazina y Vincristina (R-MPV). Aquellos con RC o RP recibieron consolidación con dosis altas de QT con Tiotepa, Ciclofosfamida y Busulfan seguido de TPH autólogo sin RT. El objetivo primario fue SLP al año (n=32). La mediana de edad fue de 57 años y la mediana del estado funcional según Karnofsky fue 80. Luego de R-MPV, la tasa de respuesta objetiva fue de 97% y 26 (81%) pacientes recibieron dosis altas de QT con TPH autólogo. La mediana de SLP y SG no fue alcanzada (mediana de seguimiento 45 meses). La SLP a 2 años fue de 79% (IC 95% 58 - 90), sin eventos observados durante los 2 años. La tasa de SG fue de 81% (IC 95% 63 - 91). En los pacientes trasplantados, la tasa de SLP y SG a 2 años fue de 81%. No hubieron muertes relacionadas al tratamiento. Los autores concluyeron que el tratamiento se asoció con un excelente control de enfermedad y sobrevida; un aceptable perfil de toxicidad y sin evidencia de neurotoxicidad (320). Un análisis retrospectivo evaluó pacientes con linfoma primario del SNC en primera remisión completa que recibieron TPH autólogo usando acondicionamiento con Tiotepa, Busulfán y Ciclofosfamida (TBC). Cuarenta y seis pacientes consecutivos expuestos a TPH autólogo en primera remisión fueron identificados. El régimen de inducción más común fue MTX DA, Temozolamida y Rituximab (59%). Ningún paciente recibió RT holocraneal. Un total de 40 pacientes (87%) recibieron Citarabina antes del trasplante como intensificación de la inducción, consolidación temprana o movilización. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante fue de 6 meses (rango 4 a 15 m). La mediana de edad de los pacientes fue de 59 años (rango 27- 69 años). Con una mediana de seguimiento de 2.7 años luego del trasplante (rango 6 m a 7.5 a); la SG y SLP a 2 años fue de 95% (IC 95% 80-99%) y 92% (IC 95% 77-97%), respectivamente. Las toxicidades más comunes fueron mucositis (35%) e infecciones bacterianas dentro de los 100 días del trasplante (35%). La tasa estimada de mortalidad sin recurrencia a los 2 años fue de 2.9% (IC 95% 0.2% -13.4%). Los autores concluyeron que dosis alta de QT seguido de TPH autólogo con un régimen de condicionamiento dirigido al SNC, como el régimen TBC, debe considerarse para pacientes con linfoma primario del SNC en primera remisión completa (321).

40. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, **se recomienda** consolidación con dosis altas de Citarabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II tuvo por objetivo evaluar la eficacia de Rituximab, Metotrexate, Procarbazina y Vincristina, seguido de consolidación con RT a dosis reducida (23.4 Gy) y Citarabina luego de la RT en pacientes con LCBGD primario del SNC. Cincuenta y dos pacientes fueron enrolados, la mediana de edad fue 60 años. Treinta y un pacientes (60%) alcanzaron respuesta completa después de la terapia de inducción y recibieron RT a bajas dosis. La SLP a 2 años para este grupo de pacientes fue 77%, la mediana de SLP fue 7.7 años. La mediana de SG no fue alcanzada (la mediana de seguimiento para los sobrevivientes fue 5.9 años), la SG a 3 años fue 87%. La mediana de SLP fue 3.3 años, la mediana de SG fue 6.6 años. La evaluación neurocognitiva luego de la quimioterapia de inducción mostró una mejora significativa ( $p < 0.01$ ), así como de la memoria verbal ( $p < 0.05$ ) después de la quimioterapia y los scores durante el seguimiento permanecieron estables durante el seguimiento. En conclusión, la quimioterapia de inducción basado en Metotrexate seguido de RT a bajas dosis seguido de Citarabina se asoció a una tasa de respuesta alta con control de la enfermedad a largo plazo y mínima neurotoxicidad (322).

41. En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, **se sugiere** consolidación con dosis altas de Citarabina con Etopósido como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II, que fue motivado por la toxicidad neurocognitiva de la radioterapia a nivel cerebral en los pacientes con LCBGD con compromiso cerebral. Evaluó 44 pacientes con reciente diagnóstico de LCBGD primario SNC que recibieron terapia de inducción con Metotrexate 8 g/m<sup>2</sup> infusión de 4 h en el día 1, Leucovorina 100 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas hasta un nivel de MTX sérico  $< 0.05$  mM en el día 2, Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 3 de los ciclos del 1-6 y Temozalamida 150 mg/m<sup>2</sup> días 7-11 seguido de una terapia de consolidación con Citarabina y



Etopósido días del 1-4 en los pacientes con respuesta completa. La tasa de respuesta completa a la terapia de inducción fue 66%, luego de una mediana de seguimiento de 4.9 años, la tasa de SLP a 2 años fue 0.57. La tasa de tiempo a la progresión a 2 años fue 0.59 y para los pacientes que completaron la consolidación fue 0.77. El factor pronóstico más importante fue la demora al inicio del tratamiento, además una elevada expresión de BCL6 se correlacionó con una corta sobrevida. CALGB 50202 demostró que la intensificación de la consolidación en LCBGD primario del SNC es posible y alcanza tasas de SLP y SG al menos comparables a los regímenes con RT (323).

42. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, **se recomienda** consolidación con dosis bajas de radioterapia holocraneal como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II tuvo por objetivo evaluar la eficacia de Rituximab, Metotrexate, Procarbazina y Vincristina, seguido de consolidación con RT a dosis reducida (23.4 Gy) y Citarabina luego de la RT en pacientes con LCBGD primario del SNC. Cincuenta y dos pacientes fueron enrolados, la mediana de edad fue 60 años. Treinta y un pacientes (60%) alcanzaron respuesta completa después de la terapia de inducción y recibieron RT a bajas dosis. La SLP a 2 años para este grupo de pacientes fue 77%, la mediana de SLP fue 7.7 años. La mediana de SG no fue alcanzada (la mediana de seguimiento para los sobrevivientes fue 5.9 años), la SG a 3 años fue 87%. La mediana de SLP fue 3.3 años, la mediana de SG fue 6.6 años. La evaluación neurocognitiva luego de la quimioterapia de inducción mostró una mejora significativa ( $p < 0.01$ ), así como de la memoria verbal ( $p < 0.05$ ) después de la quimioterapia y los scores durante el seguimiento permanecieron estables durante el seguimiento. En conclusión, la quimioterapia de inducción basado en Metotrexate seguido de RT a bajas dosis seguido de Citarabina se asoció a una tasa de respuesta alta con control de la enfermedad a largo plazo y mínima neurotoxicidad (322).

43. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta (> respuesta parcial) a quimioterapia, **se sugiere** consolidación con dosis altas de Metotrexate cada 4 semanas hasta completar el año como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó la eficacia de Rituximab asociado a MTX DA en pacientes inmunocompetentes con linfoma primario del SNC tratados en el Hospital Johns Hopkins. Desde 1995 al 2008, los pacientes recibieron MTX DA monoterapia (8g/m<sup>2</sup> cada 2 semanas y después de la RC hasta completar 12 meses de terapia). Desde 2008 al 2012, los pacientes recibieron MTX DA a la misma dosis asociado a Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>). La tasa de RC y la mediana de SG y SLP fueron analizados en cada cohorte. Un total de 81 pacientes fueron identificados: 54 recibieron MTX DA (mediana de edad 66 años), mientras que 27 recibieron MTX DA asociado a Rituximab (mediana de edad 65 años). La tasa de RC fue de 36% en el cohorte de solo MTX DA y de 73% en la cohorte MTX DA asociado a Rituximab ( $p = 0.0145$ ). La mediana de SLP fue de 4.5 meses en la cohorte MTX DA y de 26.7 meses en MTX DA asociado a Rituximab ( $p = 0.003$ ). La mediana de SG fue de 16.3 meses en la cohorte MTX DA y no fue alcanzado en la cohorte MTX DA asociado a Rituximab ( $p = 0.01$ ). Los autores concluyeron que la adición de Rituximab a MTX DA mejora las tasas de RC así como la SG y SLP en pacientes con linfoma primario del SNC (324).

### C. Profilaxis del SNC en pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B Grandes Difuso.

44. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso y compromiso del testículo, mama, glándula adrenal o riñón, **se recomienda** profilaxis del SNC. **(Recomendación, NICE) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Nivel de evidencia B, GELTAMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los pacientes con Linfoma primario testicular tienen mayor riesgo de compromiso por enfermedad en el SNC (15%). Un estudio fase II conducido por la International Extranodal Lymphoma Study 10 (IELSG-10) tuvo por objetivo evaluar la factibilidad y la actividad de la quimioinmunoterapia asociada con la profilaxis a nivel de SNC e irradiación contralateral del teste. Se evaluaron 53 pacientes en edades de 22-79 años con Linfoma primario testicular EC I y II, los cuales fueron tratados con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona cada 21 días, 4 dosis de MTX intratecal y RT al teste contralateral (30 Gy) a todos aquellos pacientes con compromiso ganglionar regional y para todos los EC II. Todos los pacientes recibieron R-CHOP, 50 recibieron profilaxis al SNC y 47 recibieron RT testicular. Con una mediana de seguimiento de 65 meses, la SLP y SG a 5 años fueron 74% y 85%, respectivamente. Diez pacientes presentaron recaída o progresión, 2 a nivel ganglionar, 5 a nivel extraganglionar y 3 a nivel de SNC. La incidencia acumulada de recaída a nivel del SNC a 5 años fue 6% (IC 95% 0% - 12%). No se presentaron recaídas a nivel de teste contralateral. Diez pacientes murieron debido a linfoma (n=6), leucemia secundaria (n=2), falla cardiaca (n=1) y cáncer gástrico (n=1). Las toxicidades grado 3-4 fueron neutropenia (n=28%), infecciones (4%) y neurológicos (13%). No se presentaron muertes relacionadas a toxicidad. La conclusión de este estudio fue que el tratamiento combinado con R-CHOP, MTX intratecal y RT testicular fue asociado con buenos resultados en pacientes con Linfoma primario testicular. La RT evita la recurrencia a nivel testicular contralateral, pero la profilaxis a nivel del SNC requiere mayor investigación (325). Por otro lado, estudios han demostrado que existe un mayor riesgo de compromiso del SNC en pacientes con enfermedad extraganglionar a nivel de la mama (16%), a nivel renal (36% entre el diagnóstico y la recaída) o suprarrenal (326,327).

45. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con IPI-SNC de alto riesgo, **se recomienda** profilaxis del SNC. **(Recomendación, NICE) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Nivel de evidencia B, GELTAMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo desarrolló y validó un score de riesgo de recurrencia a nivel del SNC en pacientes con LCBGD. Un total de 2164 pacientes enrolados en los estudios Internacional MabThera y del Grupo de Estudio Alemán de LNH de Alto Grado fueron incluidos, todos ellos tuvieron diagnóstico de linfoma de células B agresivo (80% LCBGD) y fueron tratados con R-CHOP. El score de riesgo resultante fue validado con una base de datos independiente de 1597 pacientes con LCBGD identificados en la Agencia de Cáncer British Columbia. El score de riesgo consistió en los factores de riesgo del IPI en adición al compromiso renal y/o glándula adrenal. En un modelo de riesgo de tres grupos, el grupo de bajo riesgo (46%), riesgo intermedio (41%) y alto riesgo (12%) mostraron tasas de recurrencia al SNC a 2 años de 0.6% (IC 95% 0 a 1.2%), 3.4% (IC 95% 2.2 a 4.4%) y 10.2% (IC 95% 6.3 a 14.1%), respectivamente. Los pacientes de la Agencia de Cáncer British Columbia validaron los resultados arrojando similares tasa de recurrencia a nivel del SNC; bajo riesgo (0.8%, IC 95% 0.0 a 1.6%), riesgo intermedio (3.9%, IC 95% 2.3 a 5.5%) y alto riesgo (12%, IC 95% 7.9 a 16.1%). Los autores concluyeron que el IPI score del SNC es una herramienta robusta, altamente reproducible que puede ser utilizada para estimar el riesgo de recurrencia o progresión al SNC en pacientes con LCBGD tratados con R-CHOP. Cerca del 90% de los pacientes con LCBGD pertenecen a los grupos de riesgo bajo e intermedio y tienen un riesgo de recaída del SNC < 5%, entonces se les puede evitar cualquier intervención diagnóstica y/o terapéutica. En contraste, aquellos en el grupo de alto riesgo tienen > 10% de riesgo de recaída del SNC y deben considerarse para terapias dirigidas al SNC e intervenciones profilácticas (121).

46. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con DHL elevada y compromiso extraganglionar, **se sugiere** profilaxis del SNC. **(Nivel de evidencia B, GELTAMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo diseñado de un estudio fase III realizado por UK NCRI que comparó R-CHOP 14 versus R-CHOP 21 en pacientes con LCBGD previamente no tratados mayores de 18 años en todos los estadios clínicos con enfermedad Bulky, tuvo por objetivo

describir la incidencia y los factores de riesgo para la recaída a nivel del SNC, incluyendo la aplicación de IPI-SNC. 177/984 pacientes recibieron profilaxis al SNC ( MTX intratecal o endovenoso, MTX/Citarabina intratecal o profilaxis desconocida). Luego de una mediana de seguimiento de 6.5 años, 21 pacientes presentaron recaída a nivel de SNC (aislada o sistémica), dando una incidencia acumulada de 1.9%. En los pacientes que recibieron profilaxis, la incidencia fue 2.8%. Las recaídas involucraron el parénquima cerebral (81%), leptomenígea aislada (14.3%). El análisis univariado demostró los siguientes factores de riesgo para recaída a nivel de SNC: ECOG 2, LDH elevada, IPI, compromiso extranodal >1 y la presencia de compromiso extranodal de alto riesgo. Debido al bajo número de eventos, no se encontró ningún factor de riesgo asociado cuando se realizó el análisis multivariado. Luego de aplicar el score IPI-SNC los pacientes de alto riesgo (IPI-SNC 4-6), presentaron una incidencia de recaída a nivel de SNC a 5 años a 2 y 5 años fueron 5.2% y 6.8%, respectivamente (328).

47. En pacientes con Linfoma células B de alto grado doble/triple HIT, **se sugiere** profilaxis del SNC. **(Nivel de evidencia B, GELTAMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó el riesgo de recurrencia en el SNC en pacientes con expresión dual de MYC y BCL2 (doble expresores). Las biopsias derivadas de pacientes con LCBGD tratados con R-CHOP, fueron ensamblados en microarrays de tejido y fueron evaluadas para determinar la expresión de MYC y BCL2 por IHC. Un total de 428 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Según IPI score del SCN, 34% fueron bajo riesgo (0 a 1), 45% fueron riesgo intermedio (2 a 3) y 21% fueron alto riesgo (4 o más). Con una mediana de seguimiento de 6.8 años, el riesgo de recurrencia a nivel del SNC fue mayor en los pacientes doble expresores comparado con los no expresores (riesgo a 2 años, 9.7% vs. 2.2%, p=0.001). Los pacientes con células B activadas o LCBGD tipo centro no germinal también tuvieron un mayor riesgo de recaída al SNC. Sin embargo, en el análisis multivariado, solo los doble expresores y el IPI score SNC se asociaron con recurrencia al SNC (329).

48. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con factores de riesgo para compromiso del SNC y en tratamiento con R-CHOP, **se sugiere** profilaxis con Metotrexate EV 3.5 g/m<sup>2</sup> los días 15 de cada ciclo. **(Recomendación, Alberta) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar combinación de dosis de altas de MTX asociado a R-CHOP administrado con el objetivo de disminuir la recurrencia a nivel de SNC en pacientes con alto riesgo para compromiso del SNC. Se evaluaron en total 65 pacientes con LCBGD con factores de riesgo para compromiso del SNC que recibieron MTX a dosis de 3.5g/m<sup>2</sup> al menos una dosis como profilaxis, asociados a dosis convencionales de R-CHOP. No se incluyeron pacientes con compromiso primario del SNC o concurrente, todos los pacientes fueron considerados de alto riesgo para compromiso del SNC si presentaron compromiso de más de órganos extraganglionares y LDH elevada. Los pacientes recibieron una mediana de 3 ciclos de MTX a dosis de 3.5 g/m<sup>2</sup> con rescate de Leucovorina, la tasa de RC fue 86%, con 6% de RP. Luego de una mediana de 33 meses de seguimiento, solo se presentaron 2 recurrencias a nivel del SNC (3%) en una población de alto riesgo. La SLP y SG a 3 años fueron 76% y 78%, respectivamente. Las complicaciones asociadas con MTX a dosis altas fueron disfunción renal en 7 pacientes y retraso en la quimioterapia sistémica en 8 pacientes. La conclusión de este estudio fue que MTX intravenoso puede ser seguro administrado concurrente con R-CHOP y se asocia con bajo riesgo de recurrencia a nivel del SNC en pacientes con alto riesgo para el mismo (248).

49. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con IPI-SNC de alto riesgo, **se sugiere** profilaxis al SNC con Metotrexate 12-15 mg intratecal por 4-6 dosis o terapia intratecal triple con Metotrexate 15 mg, Citarabina 40 mg e Hidrocortisona 20 mg durante el tratamiento. **(Nivel de evidencia C, GELTAMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio retrospectivo GELA analizó una cohorte de 974 pacientes con linfoma agresivo que lograron RC. Todos los pacientes recibieron profilaxis al SNC con Metotrexate dosis altas EV. e intratecal. El riesgo según el IPI score fue bajo (41%), intermedio bajo (27%), intermedio alto (19%) y alto (13%). La incidencia de recurrencia aislada a nivel del SNC fue de 1.6%. En el primer análisis de regresión logística multivariada, un incremento de DHL ( $p=0.05$ ,  $RR=5$ ) y la presencia de más de un área extranodal ( $p=0.05$ ,  $RR=3$ ) fueron identificados como factores de riesgo independiente para recurrencia aislada en el SNC. Otro análisis multivariado que incorpora el IPI como parámetro único mostró que solo el IPI se mantuvo significativamente asociado con un mayor riesgo de recaída del SNC (Bajo e intermedio bajo: 0.6% vs. intermedio alto y alto: 4.1%,  $p=0.002$ ,  $RR = 7$ ). Los autores concluyen que la profilaxis al SNC con MTX reduce el riesgo de recurrencia en pacientes de alto riesgo (330). Un estudio retrospectivo de un solo centro investigó la tasa de recurrencia a nivel del SNC en pacientes con LCBGD expuestos a profilaxis IT. Un total de 259 pacientes fueron diagnosticados y tratados por LCBGD desde 1996 al 2005 y se analizó retrospectivamente la incidencia de recurrencia a nivel del SNC. La política institucional del centro en pacientes con riesgo de recurrencia a nivel del SNC fue administrar profilaxis IT con MTX concurrente con quimioterapia sistémica. La definición de pacientes en riesgo incluye: compromiso de MO, testículos, senos nasales y paranasales, órbita, vértebra/hueso o sangre periférica. De 259 pacientes con LCBGD, un total de 51 pacientes (19.7%) recibió profilaxis IT. Cuarenta y cuatro pacientes recibieron MTX IT 12.5 mg (mediana de dosis 3, rango 1-7), 27 pacientes (53%) recibieron 1-3 dosis y 17 pacientes (33.3%) 4-7 dosis de MTX. Siete pacientes (13.7%) recibieron la combinación de MTX IT más Citarabina. Tres pacientes (1.1%) subsecuentemente desarrollaron recurrencia a nivel del SNC. Uno de estos pacientes tuvo profilaxis IT y los otros dos no cumplieron los criterios de profilaxis IT. La mediana desde el diagnóstico de LCBGD y recurrencia al SNC fue de 31.8 meses (rango 27.3 - 34.1 m) (331). Un estudio prospectivo longitudinal reportó la práctica habitual de profilaxis IT y tratamiento en pacientes con neoplasia linfoproliferativa en España. Se incluyeron de forma consecutiva 228 pacientes adultos mayores (18 años) diagnosticados de LNH u otras neoplasias linfoproliferativas quienes recibieron profilaxis del SNC o tratamiento. La mediana de edad fue de 52 años y 144 (63%) fueron varones. La terapia al SNC se administró en 41 casos y consistió en terapia intratecal triple (Metotrexato, Citarabina e Hidrocortisona) en 22, Citarabina liposomal en 18 y MTX solo en 1 paciente. Cuatro pacientes recibieron RT holocraneal. La profilaxis al SNC ( $n=187$ ) consistió en terapia intratecal triple (166 casos), MTX IT (17 casos), Citarabina liposomal (3 casos) y Citarabina (1 caso), mientras RT holocraneal o craneoespinal se administró a 2 pacientes. Las principales razones para profilaxis al SNC citadas por los investigadores incluyeron compromiso extranodal (89 pacientes), elevación de DHL (87 pacientes), IPI score  $> 2$  (62 pacientes), masa bulky (43 pacientes), compromiso extranodal en más de un órgano (33 pacientes), edad  $> 60$  años (28 pacientes) e infección VIH (13 pacientes). Los autores concluyeron que se debe generalizar el uso de terapia intratecal triple en profilaxis o tratamiento del SNC en pacientes con neoplasias linfoproliferativas (239).

#### D. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario

##### i. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B Grandes recurrente o refractario aptos para TPH

50. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, **se recomienda** DHAP (Dexametasona, Cisplatino y Citarabina) con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Recomendación, CCO) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio experimental evaluó noventa pacientes con linfoma recurrente tratados con Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> EV en infusión continua de 24 horas, seguido de AraC 2g/m<sup>2</sup> administrados con una diferencia de 12 horas y Dexametasona 40 mg VO o EV día 1 al 4. La hidratación vigorosa se reforzó con el uso rutinario de manitol. El tratamiento se repitió a las 3 a 4 semanas de intervalo por 6 a 10 cursos. La mayoría de pacientes no alcanzaron RC con terapias previas, que incluyeron Adriamicina (todos los pacientes) y MTX y VP-16 (58 pacientes).

La mediana de edad fue de 55 años. El diagnóstico de linfoma grado intermedio fue el más frecuente. Siete pacientes murieron dentro de las dos semanas de terapia; de los 83 pacientes restantes, 28 (34%) o 31% si se consideran todos los pacientes, alcanzaron RC y 22 (26.5%) lograron RP. La respuesta fue evidente después de los 2 primeros ciclos de quimioterapia y pareció ser independiente del tipo histopatológico de linfoma. La SG a 2 años fue de 25%. Un análisis adicional mostró que los pacientes con baja carga tumoral y DHL normal tenían una alta tasa de RC (67%) y una tasa de SG del 61% a los 2 años. En contraste, los pacientes con alta carga tumoral y niveles elevados de DHL en suero tuvieron una tasa de RC despreciable, y solo el 5% sobrevivió al año. Los pacientes con alta carga tumoral con DHL normal o baja carga tumoral con DHL elevada tuvieron una supervivencia intermedia. La infección relacionada con la mielosupresión fue la complicación grave más frecuente de este régimen (31%) y la causa de muerte de diez pacientes. El síndrome de lisis aguda también se observó en 5 pacientes con alta carga tumoral y fue la causa de muerte en tres de estos pacientes. Los autores concluyen que DHAP es un régimen efectivo sin resistencia cruzada en pacientes con linfoma recurrente o refractario, particularmente en aquellos con características favorables (332). Un estudio multicéntrico fase II evaluó prospectivamente la eficacia y seguridad de la combinación de Rituximab con el régimen DHAP (Dexametasona, dosis altas de Citarabina y Cisplatino) en pacientes con recurrencia o refractarios a CHOP. Un total de 53 pacientes con LNH agresivo recurrente o refractario fueron analizados. La TRG fue de 62.3%. Con una mediana de seguimiento de 24.9 meses, la mediana de SG y SLP fue de 8.5 y 6.7 meses, respectivamente. R-DHAP resultó ser factible y eficaz en esta población de pacientes (333). En un estudio fase III se evaluó pacientes con LCBGD CD20 positivo en primera recurrencia o refractarios luego de la primera línea de tratamiento, los cuales fueron asignados a R-ICE o R-DHAP. Los pacientes respondedores recibieron dosis altas de QT y TPH autólogo. La mediana de edad de los 396 pacientes enrolados (R-ICE n=202 y R-DHAP n=194) fue de 55 años. Respuestas similares fueron observadas luego de tres ciclos de R-ICE (63.5% IC 95% 56% a 70%) y R-DHAP (62.8% IC 95% 55% a 69%). Los factores que afectan la tasa de respuesta ( $p < 0.001$ ) fueron enfermedad refractaria/ recurrente menor de 12 meses vs. más de 12 meses luego del diagnóstico (46% vs. 88%, respectivamente), IPI  $> 1$  o 0 a 1 (52% vs. 71%, respectivamente) y tratamiento previo con Rituximab vs. no tratamiento (51% vs. 83%, respectivamente). No hubo diferencias significativas entre R-ICE y R-DHAP para SLe a 3 años o SG. La SLe a 3 años fue afectada por tratamiento previo con Rituximab vs. no tratamiento (21% vs. 47%, respectivamente), enfermedad refractaria/recurrente menor de 12 meses vs. más de 12 meses luego del diagnóstico (21% vs. 47%, respectivamente) e IPI 2 a 3 vs. 0 a 1 (18% vs. 40%, respectivamente). Según el modelo de Cox, estos parámetros fueron significativos ( $p < 0.001$ ). En pacientes que experimentan recaída más de 12 meses después del diagnóstico, el tratamiento previo con Rituximab no afecta la SLe. Los pacientes con recaídas tempranas después del tratamiento de primera línea con Rituximab tienen un mal pronóstico y sin diferencias entre los efectos de R-ICE y R-DHAP (334).

51. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, **se recomienda** ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, Citarabina y Cisplatino) con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Recomendación, CCO) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó si la adición de Rituximab a quimioterapia basada en ESHAP puede mejorar la tasa de RC en pacientes con LCBGD recurrente o primario refractario. Dieciséis pacientes previamente tratados solo con una línea de tratamiento recibieron R-ESHAP (mediana 3 ciclos, rango 1-6). La tasa de RG fue 75% (RC 50%, RP 25%), lo que fue significativamente mejor que lo alcanzado en 13 controles históricos tratados con ESHAP (31%,  $p = 0.027$ ). La toxicidad fue tolerable, con 2 episodios de neutropenia febril en 51 ciclos de tratamiento. Siete de doce respondedores a R-ESHAP fueron sometidos a TPH autólogo con acondicionamiento basado en dosis de altas de quimioterapia. Después de una mediana de seguimiento de 17 meses, la mediana de SG no fue alcanzada. La conclusión de este estudio fue que R-ESHAP puede lograr altas tasas de RC en pacientes LCBGD recurrente o refractario con toxicidad aceptable (335).

52. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, **se sugiere** MINE (Mesna, Ifosfamida, Mitoxantrona y Etopósido) con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Recomendación, CCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III, evaluó la eficacia y seguridad del régimen MINE en el tratamiento de pacientes con LNH recurrente o refractario. Cuarenta y tres pacientes con una mediana de edad de 56 años fueron enrolados dentro del estudio entre Octubre 1995 y Junio 2000. La mayoría de pacientes tuvieron un estado funcional de 0 a 1 (60.5%) y fueron del subtipo LCBGD (55.8%). Setenta y cuatro pacientes tuvieron EC III o IV al inicio del tratamiento con MINE. Dieciocho (41.9%) pacientes tuvieron RC, 5 (11.6%) tuvieron RP y 20 (46.5%) fallaron a la terapia previa. El régimen MINE consistió en Ifosfamida 4g/m<sup>2</sup> dividido en 3 días y administrado vía EV en 1 hora. Mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup> fue administrado en infusión corta EV el día 1, Etopósido 65 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora los días 1 al 3. Se administraron un total de 144 ciclos, con una mediana de 3.34 ciclos por paciente (rango, 1 a 8). La intensidad de dosis relativa fue de 87.4%. Nueve pacientes lograron RC y 9 RP, resultando en una TRG de 43.8% en 41 pacientes evaluados. La mediana de SG fue de 6 meses (IC 95% 4 a 8 meses) y la mediana de falla al tratamiento fue de 5 meses (IC 95% 3 a 7 meses). Los factores que se asociaron significativamente a una mejora en la SG fueron respuesta completa después de la quimioterapia con MINE y la B2 microglobulina ( $p=0.003$  y  $p=0.012$ , respectivamente). La principal toxicidad resultante fue mielosupresión. Los autores concluyeron que el mejor uso de este régimen podría ser como parte de una estrategia que incluya la consolidación rápida de una respuesta completa con quimioterapia intensa, con o sin rescate de células madre hematopoyéticas (336).

53. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, **se recomienda** ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III CORAL tuvo por objetivo elegir la quimioterapia de rescate en pacientes con LCBGD, así como evaluar el rol de Rituximab mantenimiento después del TPH autólogo. Los pacientes fueron randomizados a recibir ICE y DHAP ambos combinados con Rituximab, luego de 3 cursos, los respondedores fueron tratados con quimioterapia dosis altas y TPH autólogo, posteriormente los pacientes tuvieron una segunda randomización, ya sea a recibir Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> mantenimiento cada 2 meses por 6 ciclos u observación. El análisis se realizó en los primeros 396 pacientes con intención a tratar de 11 países (R-ICE: 202; R-DHAP: 294), la mediana de edad fue 55 años, 225 recaídas se presentaron luego de 12 meses, 166 recaídas fueron tempranas, 244 pacientes tuvieron exposición previa a Rituximab. Los pacientes con exposición previa a Rituximab presentaron enfermedad refractaria con mayor frecuencia y factores pronósticos adversos. La tasa de RG fue 63%, con una tasa de RC de 38%. No se encontró diferencia entre las tasas de respuesta con R-ICE 63.5% y R-DHAP 62.8% y la movilización ajustada a la tasa de respuesta. El TPH autólogo fue indicada en 206 pacientes. No se encontró diferencia entre R-ICE y R-DHAP, respecto a la SLe a 3 años (26% vs 35%,  $p=0.6$ ) y la SG (47% vs 51%,  $p=0.5$ ). La SLe a 3 años fue influenciada principalmente por la exposición previa a Rituximab, 21% vs 47% ( $p<0.0001$ ); la recaída temprana < 12 m 20% vs > 12 m 45% ( $p<0.0001$ ), IPI 2-3: 18% vs 0-1: 40% ( $p=0.0001$ ). La conclusión de este estudio fue que no existe diferencia entre R-ICE y R-DHAP. Sin embargo, los pacientes con enfermedad recurrente o refractaria a quimioterapia asociada a Rituximab tienen pobre tasa de respuesta y pronóstico (337).

## ii. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B Grandes recurrente o refractario no aptos para TPH

54. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, **se recomienda** Bendamustina con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II en pacientes con recurrencia o refractarios a LNH de alto grado, evaluó la eficacia de Bendamustina a una dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2, cada 3 semanas hasta 6 ciclos. Se enrolaron 21 pacientes; 18 evaluables para respuesta y toxicidad donde 10 fueron refractarios a quimioterapia previa. Tres pacientes lograron RC (a los 6,  $\geq 8$  y  $\geq 22$  meses) y 5 RP (3 a los 2 meses, uno a los 3 meses y otro a los 10 meses); la TRG en los pacientes evaluables fue de 44% (8/18, 38% de todos los pacientes). Dos RC y 2 RP fueron refractarios a quimioterapia previa. En 10 pacientes, el tratamiento fue suspendido luego de 1 a 3 ciclos debido a progresión de enfermedad o toxicidad hematológica (n=2). Los efectos adversos no hematológicos fueron leves. Ocho (13%) grado 3 y ningún grado 4 fueron observados en 60 ciclos de tratamiento evaluados. La toxicidad hematológica fue moderada (grado 3 y 4): anemia en 5 ciclos (8%), leucopenia en 7 (12%) y trombocitopenia en 8 (13%). Los autores concluyeron que Bendamustina es un agente único efectivo en pacientes con linfoma agresivo e incluso en enfermedad refractaria (338). Un estudio fase II, examinó la combinación de Bendamustina y Rituximab en pacientes con LCBGD recurrente y refractario. Los pacientes recibieron Bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> (n=2) o 120 mg/m<sup>2</sup> (n=57) los días 1 y 2 asociado a Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> los días 1 cada 28 días por 6 ciclos. El estudio evaluó la TRO, duración de la respuesta, SLP y seguridad del tratamiento. Se trataron 59 pacientes y en 48 se evaluaron para respuesta. La mediana de edad fue de 74, 89% tuvo EC III o IV y 63% tuvo IPI alto riesgo; el número promedio de terapias previas fue 1. Basado en el análisis por intención a tratar, la TRG fue de 45.8% (RC 15.3% y RP 30.5%). La mediana de duración de la respuesta fue de 17.3 meses y la mediana de SLP fue de 3.6 meses. Las toxicidades grado 3 o 4 incluyeron neutropenia (36%), leucopenia (29%), trombocitopenia (22%) y anemia (12%). La combinación de Bendamustina y Rituximab demostró efectividad modesta en pacientes con LCBGD recurrente o refractario con un perfil de toxicidad aceptable (339). Un estudio fase II multicéntrico evaluó la eficacia y seguridad de Bendamustina más Rituximab en pacientes con LCBGD recurrente o refractario no elegibles para TPH autólogo. Pacientes con LCBGD recurrente o refractario a una o tres líneas previas de quimioterapia recibieron 375 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 y Bendamustina 120 mg/m<sup>2</sup> EV en infusión los días 1 y 3 de cada ciclo de 21 días por 6 ciclos. El objetivo primario fue TRG; los secundarios tasa de RC, SLP y seguridad. Se enrolaron 63 pacientes y 59 recibieron Bendamustina asociado a Rituximab. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 36 a 75 años) y 62.7% de los pacientes fueron > 65 años. Cincuenta y siete pacientes (96.6%) fueron previamente tratados con quimioterapia basada en Rituximab. La TRG fue de 62.7%, (IC 95% 49.1% a 75%), con una tasa de RC de 37.3% (IC 95% 25% a 50.9%). La TRG fue comparable entre los pacientes  $\geq 65$  años de edad y menos de 65 años (62.2% y 63.6%, respectivamente). La mediana de SLP fue de 6.7 meses (IC 95% 3.6 a 13.7 meses). Los eventos adversos hematológicos más frecuentes grado 3 o 4 fueron linfopenia (78%), neutropenia (76.3%), leucopenia (72.9%), linfopenia CD4 (66.1%) y trombocitopenia (22%). Los autores concluyeron que Bendamustina asociado a Rituximab es un régimen de rescate prometedor en pacientes con LCBGD recurrente o refractario (340).

55. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, **se sugiere** Brentuximab para enfermedad CD30+ como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II, evaluó la eficacia de Brentuximab Vedotin, un anticuerpo monoclonal anti-CD30 conjugado, en pacientes con LNH CD30+. Este estudio incluyó 49 pacientes LCBGD y 19 pacientes con otros tipos de linfoma de células B. La tasa de respuesta objetiva fue 44% para los LCBGD, lo cual incluyó 17% de RC, con una mediana de duración de 16.6 meses (rango 2.7 - 22.7 meses). No se encontró una correlación estadística entre la respuesta y los niveles de expresión de CD30+. Los pacientes con LCBGD fueron refractarios a primera línea con mayor frecuencia (76%) y terapias más recientes (82%) y 44% de los pacientes con enfermedad refractaria respondieron (15% de RC). Los eventos adversos estuvieron en relación a los efectos tóxicos conocidos. La combinación de Brentuximab Vedotin con Rituximab fue generalmente bien tolerado y tuvo actividad similar a Brentuximab Vedotin. En general, se observó una actividad significativa con Brentuximab en pacientes con LCBGD recurrente o refractario y las respuestas se presentaron en todos los pacientes con expresión de CD 30+ (341).

56. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, **se sugiere** MEP (Mitoxantrona, Etopósido y Prednisona) con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Recomendación, Alberta) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III no randomizado evaluó los efectos terapéuticos y reacciones adversas del esquema basado en MEP (Mitoxantrona, Etopósido y Prednisona) más FEC en pacientes con LCBGD recurrente y resistentes a CHOP. En un total de 49 pacientes, el régimen MEP obtuvo una TRG de 41% (9/22) comparado con 48% (13/27) para el régimen MEP más Carboplatino (Test chi-cuadrado,  $p=0.602$ ). Entre los pacientes resistentes a CHOP, sin embargo, la TRG de MEP más Carboplatino fue de 42% (10/24) superior a 7% de MEP solo (1/14),  $p=0.023$ . La SG a MEP más Carboplatino comparado con MEP fue superior ( $p=0.088$ ). Los autores sugieren que la combinación MEP con Carboplatino es mejor que MEP solo en pacientes con LCBGD resistentes a CHOP (342).

57. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, **se sugiere** Gemcitabina, Vinorelbina con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 3, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II investigó la eficacia y toxicidad de la combinación de Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 cada 3 semanas por un máximo de 6 ciclos en 22 pacientes con LCBGD recurrente o refractario. Catorce pacientes fueron considerados quimiosensibles mientras 8 pacientes fueron considerados quimioresistentes al último régimen de tratamiento. Tres pacientes (14%) lograron RC y 8 pacientes (36%) tuvieron RP con una TRG del 50%. Con una mediana de seguimiento de 44 meses, la mediana de tiempo a la progresión para todos los pacientes fue de 8.1 m mientras la mediana de SG fue de 12.9 m. La toxicidad fue mínima y todos los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria. Los autores concluyeron que la combinación de Gemcitabina y Vinorelbina es efectiva y bien tolerada en pacientes con LCBGD recurrente o refractario(343). Un estudio piloto evaluó la eficacia y tolerabilidad de Rituximab combinado con QT en 4 pacientes con linfoma de células B rico en células T refractarios. El régimen de QT consistía en 6 ciclos de Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, combinado con Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> y Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> en intervalo de 3 semanas. Se observaron 3 RC y una RP en 4 de los pacientes con linfoma de células B rico en células T refractarios; no se observaron eventos adversos significativos (344).

58. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso de tipo células B activadas (ABC) con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, **se sugiere** Ibrutinib como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase I/II tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de Ibrutinib 560 mg vía oral diario en pacientes con LCBGD refractarios. Se incluyeron en total 80 pacientes, se observó que Ibrutinib produjo una tasa de RC y RP en 37% (14/38) en aquellos pacientes con LCBGD tipo de células B activadas (ABC), pero solo 5% (1/20) en los de tipo centro germinal (GCB) ( $p=0.01$ ). Los linfomas de células B activadas presentan mutaciones a nivel del receptor de células B (BCR) y responden frecuentemente a Ibrutinib (5/9, 55%), especialmente aquellos con diferenciación mieloide (MYD88) (4/5, 80%), esto como resultado de la cooperación in vitro de la vía de activación del BCR y la vía del MYD88. Sin embargo, un elevado número de respuestas se presentaron en los linfomas tipo ABC que no presentaron mutaciones a nivel de BCR (9/29, 31%), sugiriendo que el señalamiento oncogénico de la vía del BCR en los linfomas ABC no requiere mutaciones del BCR y puede ser iniciado por mecanismos no oncogénicos. Estos resultados sustentan el desarrollo selectivo de Ibrutinib para el tratamiento de LCBGD tipo ABC (345).



59. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, **se sugiere** Lenalidomida con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia B, SITC) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó la seguridad y eficacia de Lenalidomida en pacientes con LCBGD, linfoma de células del manto, linfoma folicular grado 3 o linfoma transformado recurrente o refractario. Los pacientes recibieron Lenalidomida 25 mg los días 1 al 21 cada 28 días hasta tolerancia o progresión. El objetivo primario fue tasa de respuesta global (TRG). Se enrolaron 217 pacientes. La TRG fue 35% (77/217), donde el 13% obtuvo RC (29/217), 22% RP (48/217) y 21% (45/217) enfermedad estable. La TRG para LCBGD fue 28% (30/108), 42% (24/57) para linfoma de células del manto, 42% (8/19) para linfoma folicular grado 3 y 45% (15/33) para linfoma transformado. La mediana de SLP para los 217 pacientes fue de 3.7 meses (IC 95% 2.7 - 5.1). Para los 77 pacientes respondedores, la mediana de duración de la respuesta fue 10.6 meses (IC 95% 7.0 - NA). La mediana de duración de la respuesta no fue alcanzada en 29 pacientes que lograron RC y en pacientes respondedores con linfoma de células del manto y linfoma folicular grado 3. Los eventos adversos más frecuentes son mielosupresión con neutropenia y trombocitopenia grado 4 en 17% y 6%, respectivamente. Los autores concluyen que Lenalidomida es bien tolerado y produce respuestas duraderas en pacientes con LNH recurrente o refractario (346). Un estudio fase II, de un solo brazo y multicéntrico evaluó la seguridad y eficacia de Lenalidomida oral en pacientes con LNH agresivo recurrente o refractario. Los pacientes fueron tratados con Lenalidomida 25 mg una vez al día los días 1 al 21, cada 28 días por 52 semanas, hasta la progresión o tolerancia. El objetivo primario fue respuesta y secundarios duración de la respuesta, SLP y seguridad. Cuarenta y nueve pacientes con un mediana de edad de 65 años recibieron Lenalidomida. La histología más frecuente fue LCBGD (53%) y los pacientes recibieron un promedio de 4 líneas previas de tratamiento. Se observó una tasa de respuesta objetiva de 35% en 49 pacientes tratados, incluyendo una tasa del 12% de RC o RC no confirmada. De los pacientes con EE o RP en la primera evaluación, el 25% mejoró tras continuar el tratamiento. La mediana de duración de la respuesta fue de 6.2 meses y la mediana de SLP fue de 4 meses. Los eventos adversos más frecuentes grado 4 fueron neutropenia (8.2%) y trombocitopenia (8.2%); grado 3 fueron neutropenia (24.5%), leucopenia (14.3%) y trombocitopenia (12.2%). Los autores concluyeron que Lenalidomida monoterapia es activo en pacientes con LNH agresivo recurrente o refractario (347). En un estudio fase II, 45 pacientes con LCBGD recurrente o refractario (n=32), linfoma de células grandes activado (n=9) o linfoma folicular grado 3 (n=4) que habían recibido 1 a 4 líneas previas de tratamiento; fueron expuestos a Lenalidomida 20 mg VO los días 1 al 21 cada 28 días del ciclo y Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> EV semanal durante el ciclo 1. Las toxicidades hematológicas grado 3 - 4 incluyeron neutropenia (53%), linfopenia (40%), trombocitopenia (33%), leucopenia (27%) y anemia (18%) con una mediana de seguimiento de 29.1 meses (rango 14.7 - 52 meses). La TRG fue de 33% con una mediana de duración de respuesta de 10.2 meses. La mediana de SLP y SG fue de 3.7 y 10.7 m, respectivamente. Nueve de los 15 pacientes que respondieron procedieron con TPH. Los autores concluyeron que Rituximab más Lenalidomida es bien tolerado y efectivo en pacientes con LCBGD recurrente o refractario (348).

### iii. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B Grandes recurrente o refractario aptos o no a TPH

60. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial), **se recomienda** GDP (Gemcitabina, Dexametasona y Cisplatino) con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta) (Recomendación, NICE) (Recomendación, ASIA) (Recomendación, CCO) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II determinó la tasa de respuesta y toxicidad de Gemcitabina, Dexametasona y Cisplatino (GDP) en pacientes con LNH recurrente o refractario a una línea previa de QT. El tratamiento consistía en Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> EV los días 1 y 8, Dexametasona 40 mg VO los días 1 al 4 y Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> Ev día 1, cada 21 días de forma

ambulatoria. El objetivo primario fue la respuesta luego de 2 ciclos. Los pacientes podrían luego proceder a TPH autólogo o recibir hasta 6 ciclos de tratamiento. Un total de 51 pacientes fueron evaluables para toxicidad y respuesta. La mediana de edad de los pacientes fue de 57 años (rango, 18 - 84 años) y la mayoría tuvo LCBGD. Luego de 2 ciclos, hubieron 8 RC (RC 16%) y 17 RP (RP 33%). La TRG fue de 49% (IC 95% 37 - 63%). La tasa de respuesta luego de completar el protocolo de quimioterapia (incluyendo aquellos quienes recibieron > 2 ciclos de GDP) fue de 53% (11 RC y 16 RP). Con respecto a los eventos adversos, neutropenia grado 3 y 4 en 33% y 39% de los pacientes, respectivamente. Trombocitopenia grado 3 y 4 en 24% y 4%, respectivamente. Siete pacientes (14%) experimentaron neutropenia febril. De los 35 pacientes < 66 años, 22 (63%) procedió a TPH autólogo. GDP es un régimen activo en LNH de células B y puede ser administrado con toxicidad aceptable de forma ambulatoria (349). Un estudio retrospectivo evaluó la SG y el tiempo a la falla del tratamiento (TFT) en una cohorte de 45 pacientes con LCBGD recurrente o refractario no elegibles para dosis altas de quimioterapia, tratados con Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino y Rituximab. El objetivo secundario fue identificar los factores pronósticos para SG y TFT. La TRG fue de 48.8%, RC 15/45 (33.3%), RP 7/45 (15.5%). La respuesta fue influenciada por el número previo de terapias administradas y el IPI score. Aunque no hubo un impacto significativo con respecto a la SG, los pacientes tratados previamente con 2 o < 2 regímenes quimioterapéuticos tuvieron una mejor TRG ( $p=0.014$ ) y un TFT más largo ( $p=0.029$  en el modelo multivariado de Cox). El valor del IPI también influyó en el TFT. Los pacientes con < 2 del valor de IPI tuvieron un TFT significativamente más prolongado que los otros ( $p=0.048$  en el modelo multivariado de Cox). El tratamiento fue bien tolerado, con la mayoría de los pacientes tratados en modalidad ambulatoria. El régimen de R-GDP representa un tratamiento válido en pacientes con linfoma de células B agresivo recidivante o refractario no aptos para dosis altas de quimioterapia gracias a su eficacia y buen perfil tóxico (350).

61. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial), **se recomienda** Gemcitabina, Dexametasona, Carboplatino con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio multicéntrico fase II evaluó la seguridad y eficacia de Gemcitabina (G), Carboplatino (C) y Dexametasona (D) asociado a Rituximab en pacientes con Linfoma. Cincuenta y uno pacientes recibieron 2-4 ciclos de G (1000 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 8), C (AUC=5, día 1), D (40 mg día 1-4) y Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, día 8 para enfermedad CD20+). Las características de los pacientes fueron las siguientes: mediana de edad 58 años (19-79), EC III/IV 88%, LDH elevada 33%, mediana de tratamientos previos 2, TPH previo 12%, quimiorresistencia 62%, mediana de duración de remisión previa 2.5 meses. Las tasas de RC y RG fueron 67% y 31%, respectivamente, con actividad observada en diferentes histologías. Las respuestas se presentaron en 16 de 17 pacientes (94%) elegibles para TPH y 15 de 28 con enfermedad quimiorresistente. La mediana de células CD34 colectada de sangre periférica fue 10.9 x 10<sup>6</sup> CD 34+ (rango 5-24.1 x 10<sup>6</sup>). La toxicidad hematológica más frecuente fue la neutropenia febril (2.5%), los eventos no hematológicos grado 4 (n=2) fueron infrecuentes y no se presentaron muertes relacionadas a tratamiento. R-GCD es seguro y efectivo en pacientes con linfoma recurrente o refractario y puede llevar a una colecta de células progenitoras satisfactoria (351).

62. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$  respuesta parcial), **se recomienda** GEMOX (Gemcitabina y Oxaliplatino) con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II reportó los resultados del régimen R-GEMOX en pacientes con LCBGD. Un total de 32 pacientes recibieron R-GEMOX con dos semanas de intervalo o cada 3 semanas por un total de 6 a 8 cursos. La mediana de edad de la población fue de 69 años. Cuarenta y un por ciento de los pacientes fueron refractarios primarios y 59% luego de la recurrencia. En R-GEMOX, el 75% de los pacientes tuvieron un EC III - IV y un IPI > 1 fue observado en el 69% de los pacientes. La tasa de respuesta fue de 43% y RC 34%. Neutropenia y trombocitopenia grado III-IV fue observado en el 43% de los pacientes y neurotoxicidad grado III-IV

en el 7% de los casos. La mediana de seguimiento para los pacientes vivos fue de 13 meses y la mediana de SG fue de 9.1 meses. A los 12 meses, la SG y SLP fue de 41% y 29%, respectivamente. R-GEMOX es un régimen de rescate nuevo para pacientes con LCBGD con una actividad alta y seguridad relativa para los pacientes adultos mayores no candidatos a consolidación con TPH autólogo (352). Un estudio prospectivo determinó la eficacia y seguridad de la combinación de Gemcitabina y Oxaliplatino con o sin Rituximab en pacientes con linfoma de células B recurrente/refractario no candidato a dosis altas de QT. Los pacientes fueron enrolados prospectivamente en dos estudios subsecuentes a recibir GEMOX (Gemcitabina 1200 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 y Oxaliplatino 120 mg/m<sup>2</sup> día 2 cada 3 semanas o R-GEMOX (Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1, Gemcitabina 1200 mg/m<sup>2</sup> día y Oxaliplatino 120 mg/m<sup>2</sup> día 2 cada 2 semanas) hasta por 6 ciclos. Se enrolaron 62 pacientes a GEMOX (n=30), mediana de edad 66 años; quimioterapia previa  $\geq$  2 líneas (70%), estado funcional ECOG  $\geq$  2 (57%) o R-GEMOX (n=32), mediana de edad 65 años, quimioterapia previa  $\geq$  2 líneas (75%), estado funcional ECOG  $\geq$  2 (47%). La TRG y RC fue de 57% y 30% (IC 95% 15 - 49) para GEMOX y 78% y 50% (IC 95% 32 - 68) para R-GEMOX, respectivamente. Se observó neutropenia grado 3-4 en 57% y 47% de los ciclos y trombocitopenia grado 3-4 en 26% y 17% de los cursos de GEMOX y R-GEMOX, respectivamente. A los 42 meses, la SLF fue de 7% (IC 95% 0-16) para GEMOX y 28% (IC 95% 9-47) para R-GEMOX (p=0.014) con SG de 7% (IC 95% 0 -16) y 37% (IC 95% 20 - 55), respectivamente (p=0.016). Ambos regímenes mostraron buena tolerabilidad y tasas de respuestas interesantes. La SLF fue más prolongada en R-GEMOX, pero los pacientes recayeron continuamente sin una meseta clara en las curvas de supervivencia (353). Un estudio fase II evaluó 46 pacientes con linfoma de células B recurrente o refractario a recibir hasta 8 ciclos de R-GEMOX (Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1, Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> día 2 y Oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 2). La mayoría (72%) fue histología de LCBGD. Luego de 4 ciclos de R-GEMOX, la TRG fue de 83% (RC confirmada o no confirmada 50%). Las RC confirmadas o no confirmadas más altas fueron observadas en todos los subtipos histológicos. En pacientes que recibieron Rituximab previo, la tasa de RC confirmada o no confirmada luego de 8 ciclos fue del 65%. La tasa de SLe y SG a 2 años fue de 43% y 66%, respectivamente. Entre los pacientes respondedores, la probabilidad de estar libre de enfermedad a 2 años fue de 62%. El tratamiento en general fue bien tolerado (354).

63. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario mediastinal recurrente, **se recomienda Pembrolizumab. (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio KEYNOTE-013 evaluó la eficacia y seguridad de Pembrolizumab en pacientes con LCBGD primario mediastinal recurrente refractario. Dieciocho pacientes (mediana de edad de 30 años, mediana de 3 líneas de tratamiento previo). Once pacientes (61%) presentaron eventos adversos relacionados a la droga (principalmente grado 1 -2), ninguno discontinuó tratamiento por eventos adversos. La tasa de RG fue 41% (7/17), 6 pacientes adicionales (35%) alcanzaron enfermedad estable. De los pacientes evaluados mediante imágenes, 13 de 16 (81%) tuvieron disminución de las lesiones blanco. Con una mediana de seguimiento de 11.3 meses, la mediana de duración de la respuesta no fue alcanzada. Dos pacientes lograron un máximo de duración de tratamiento de 2 años. La mediana de SG no fue alcanzada para todos los pacientes tratados, todos los respondedores estuvieron con vida al momento de la evaluación. Estos resultados mostraron que en pacientes multitratados con LCBGD primario mediastinal el bloqueo PD-1 con Pembrolizumab presentó actividad antitumoral con un perfil de toxicidad manejable (355). El estudio fase II KEYNOTE 170 evaluó la eficacia y seguridad de Pembrolizumab en pacientes con LCBGD primario mediastinal recurrente o refractario y en pacientes con síndrome de Richter. Este estudio enroló pacientes no candidatos a TPH autólogo, estos pacientes presentaron enfermedad recurrente o refractaria a  $\geq$  2 líneas previas. Los pacientes recibieron Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable o al haber completado 35 ciclos de tratamiento (ejemplo 2 años de tratamiento). Los tumores fueron biopsiados previo al inicio del tratamiento y se evaluaron la expresión de biomarcadores. Se enrolaron en total pacientes de 14 instituciones de 9 países, al momento del análisis, 49 pacientes habían recibido tratamiento: la mediana de la edad fue 33 años (rango 20-61), 55% fueron mujeres, tuvieron una mediana de 3 líneas previas de tratamiento, 31% recibió radioterapia previamente, el 100% recibió Rituximab y el 70% fue inelegible para auto-TPH debido a enfermedad quimio refractaria. En total, 29 pacientes (59%) fueron PD-L1 positivo, 2 (4%) PD-L1 negativo y 18 (37%) no contaron con estado de PD-L1 de base. La mediana de seguimiento fue 6.6 meses (rango: 0.1-

13.6 meses), 29 pacientes descontinuaron tratamiento debido a progresión clínica o radiológica (n=24), eventos adversos (n=3) o decisión médica (n=2). La TRG fue 41% por el comité de revisión central y 38% por el evaluador. El comité de revisión central reportó 4 RC (14%), 8 RP (28%), 3 Enfermedad estable (10%), 8 progresiones de enfermedad (28%) y 6 (21%) enfermedad no evaluada (por discontinuación de tratamiento o muerte previa a 24 semanas de la evaluación). De los pacientes de la población con eficacia, 22 (76%) fueron PD-L1 positivo, 1 (3%) fueron PD-L1 negativo y 6 (21%) no presentaron datos de biomarcador. De todos 22 pacientes evaluados, 16 (73%) tuvieron reducción de la lesión target. La mediana de tiempo a la respuesta fue 2.9 meses (rango 2.4- 8.5 meses). La mediana de duración de la respuesta no fue alcanzada, la mediana de SG no fue alcanzada, la SG a 12 meses fue 62%. En total, 12/49 pacientes (25%) presentaron eventos adversos serios y 26/49 (53%) presentaron eventos adversos relaciones al tratamiento, los de grado 3 fueron neutropenia (n=5), incremento de enzimas hepáticas (n=2), infección por clostridium difficile (n=1), síndrome "flare" (n=1), astenia (n=1) y neumonía (n=1), un pacientes presentó neutropenia grado 4. No se reportaron muertes asociadas al tratamiento (356).

#### iv. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC recurrente o refractario

64. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, **se sugiere** retratar con dosis altas de Metotrexate con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(NCCN, Categoría 2A) (Nivel de evidencia C, EANO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo reportó la experiencia de retratar con MTX dosis altas en 38 pacientes con LPSNC recurrente. La mediana de edad fue de 66 años (rango 41 - 82), la mediana de Karnofsky fue de 80 (rango 50 - 100) y 22 fueron mujeres. Antes del re-tratamiento con MTX, la mediana del tiempo entre el diagnóstico inicial hasta la progresión de enfermedad para permitir el re tratamiento con MTX fue de 26 meses. Veinte y siete pacientes fueron en la primera recurrencia y 11 fueron en segunda o posterior, luego de fallar a otros regímenes de QT. Un total de 15 pacientes recibieron RT holocraneal. Luego del re-tratamiento, MTX se administró en combinación con otros agentes a 33 pacientes y como agente único a 5. En 33 pacientes, la dosis de MTX fue de 3.5 g/m<sup>2</sup>; en el resto, una dosis diferente 2.5 - 8 g/m<sup>2</sup>. En 12 pacientes, se utilizó el mismo régimen de inducción con MTX, Procarbazona y Vincristina; y 26 pacientes recibieron un régimen diferente. Dentro de las toxicidades grado 3-4, se incluyeron neumopatía en 2 y nefrotoxicidad en 3 pacientes; la toxicidad hematológica variaba de acuerdo a la combinación utilizada. Se observó RC en 27 (71%) pacientes, RP en 5 (13%) pacientes y progresión en 6 (16%); TRG 84%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, la mediana de SLP fue de 12 meses (IC 95% 10 - 19). La SG al año fue de 74% (IC 95% 54 - 86) y la mediana de SG fue de 23 meses. En esta población seleccionada por la respuesta anterior a MTX, el re-tratamiento de MTX fue una estrategia segura y eficaz, lo que sugiere que se mantuvo la quimiosensibilidad. La eficacia se comparó favorablemente con otras opciones de tratamiento de rescate, lo que sugiere que se debe considerar el re-tratamiento de MTX en todos los pacientes con LPSNC recurrente que respondieron previamente a MTX (357). Un estudio retrospectivo multicéntrico evaluó MTX dosis altas en pacientes LPSNC recurrente. Los pacientes con enfermedad recurrente fueron elegibles si lograban RC con quimioterapia basada en MTX o recibieron MTX luego de resección o RT. Todos los pacientes fueron retratados con un régimen basado en MTX ( $\geq 3$  g/m<sup>2</sup>). Veintidós pacientes con una mediana de edad de 58 años fueron incluidos en el estudio. La TRG fue de 91% en el primer rescate (20 de 22 pacientes) y 100% al segundo rescate (4 de 4 pacientes). La mediana de SG fue de 61.9 meses luego de la primera recurrencia (IC 95% 42.1 - no alcanzado) y 91.9 meses en general (IC 95% 47.2 - no alcanzado). La toxicidad fue principalmente hematológica con 10 episodios de toxicidad grado 3 o 4 durante 566 ciclos de quimioterapia. Estos resultados indican que MTX dosis altas es efectiva para el linfoma recurrente del sistema nervioso central en pacientes que inicialmente responden al MTX y aumentan la posibilidad de diferir los regímenes de rescate más tóxicos en este selecto grupo de pacientes (358).

65. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, **se sugiere** Ibrutinib como una opción de manejo. **(NCCN, Categoría 2A) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo evaluó los resultados de Ibrutinib en pacientes con LPSNC o con compromiso secundario recurrente o refractario. Veinte pacientes fueron enrolados (3 recibieron dosis de 560 mg, 17 a 840 mg). La mediana de la edad fue 69 (rango de 21 a 85), 12 fueron mujeres, la mediana de ECOG fue 1, el 65% presentó compromiso primario del SNC y 35% compromiso secundario, el 70% presentó enfermedad recurrente. Once tuvieron enfermedad a nivel parenquimal, 3 compromiso de LCR y 6 ambos. Cinco eventos adversos severos grado 4 en 4 pacientes (linfopenia (2), sepsis (1), neutropenia (2)). Diez pacientes desarrollaron toxicidad grado 3, incluyendo linfopenia en 3 pacientes, trombocitopenia en 2, hiperglicemia en 2, infección pulmonar en 2, neutropenia en 1, infección del tracto urinario (1), colitis (1) y encefalitis fúngica (1). Las toxicidad más frecuentes fueron la hiperglucemia, anemia y trombocitopenia. Después de una mediana de seguimiento de 193 días, 19/20 pacientes fueron evaluados: 8 RC, 7 RP, 1 enfermedad estable y 3 PE; el 75% presentó RG. La mediana de SLP fue 7.29 meses. La mediana de concentración de Ibrutinib en el LCR 2 horas post administración en el día 1 y 29 fueron 1.75 ng/ml y 2.75 ng/ml lo cual está por encima de la concentración inhibitoria al 50, requerida in vitro para reducir el crecimiento de las células de linfoma. Un tratamiento adicional adicional ha sido incluido en este estudio con el objetivo de evaluar los eventos adversos de la combinación de Ibrutinib y dosis altas de MTX. El enrolamiento para evaluar la eficacia de este tratamiento está en desarrollo (359). Un estudio prospectivo, multicéntrico fase II evaluó 52 pacientes con LPSNC o linfoma primario vitreo-retinal (LPVR) de tipo LCBGD recurrente o refractario de 10 centros franceses, estos pacientes recibieron Ibrutinib monoterapia a dosis de 560 mg diario hasta PE o toxicidad inaceptable, Los corticoides fueron permitidos durante las primeras 4 semanas de tratamiento para el manejo del edema cerebral. El análisis interino fue realizado en los primeros 18 pacientes evaluables para respuesta. Al diagnóstico, 12 pacientes fueron diagnosticados de LPSNC y 6 LPVR. Trece pacientes ingresaron en recurrencia y 5 en progresión de enfermedad. Todos los pacientes habían sido expuestos a MTX dosis altas y 4 pacientes recibieron dosis altas de quimioterapia seguido de TPH autólogo. Doce, 5 y 1 pacientes habían recibido 1, 2 o 3 tratamientos previos, respectivamente. Tres pacientes presentaron compromiso leptomeníngeo concomitante. Cinco pacientes recibieron corticosteroides concomitante durante el primer mes de tratamiento. Al momento del análisis (6.6 meses de seguimiento), nueve pacientes discontinuaron Ibrutinib después de una mediana de duración de 3 meses debido a progresión de enfermedad o enfermedad concurrente. La mediana de ciclos de tratamiento fueron 5. Un paciente experimentó aspergillosis pulmonar con resultados favorables. No se reportaron complicaciones hemorrágicas. Cinco pacientes murieron debido a progresión de enfermedad (n=4) y enfermedad concurrente (n=1). Después de dos meses de tratamiento, se alcanzó control de enfermedad en 15 de 18 pacientes (83%, IC 95% 59-96%) (respuesta completa confirmada o no confirmada: n=3, respuesta parcial: n=7, enfermedad estable: n=5). La conclusión de este estudio fue que Ibrutinib monoterapia en pacientes con LPSNC o LPVR recurrentes o refractarios a tratamiento logra un control de la enfermedad en más 80%, pero se debe tener cuidado con el riesgo importante de aspergillosis pulmonar, un análisis posterior podrá ayudar a ubicar mejor el rol de Ibrutinib para este escenario (360).

66. En pacientes con Linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario, **se sugiere** Temozolamida con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(NCCN, Categoría 2A) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó la eficacia de la combinación de Rituximab y Temozolamida en pacientes con LPSNC recurrente o refractario. Quince pacientes con una mediana de edad de 69 años tuvieron una tasa de respuesta objetiva de 53% con una toxicidad aceptable. La mediana de SG fue de 14 meses y la mediana de SLP de los pacientes respondedores fue de 7.7 meses. Esta combinación merece un estudio más a fondo pero proporciona una alternativa terapéutica razonable para pacientes mayores con LPSNC recurrente (361).

67. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, **se sugiere** Lenalidomida con o sin Rituximab como una opción de manejo. **(NCCN, Categoría 2A) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II enroló 18 pacientes con LPSNC recurrente o refractario o Linfoma primario Vitreo Retinal (LPVR) de tipo LCBGD. Estos pacientes recibieron Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1 y Lenalidomida 20 mg días 1-21 el primer ciclo y luego 25 mg días 1-21 por los ciclos subsiguientes, seguido por una fase mantenimiento en los respondedores de 12 ciclos de cada 28 días de Lenalidomida 10 mg días 1-21. Cincuenta pacientes fueron reclutados de 10 centros, la mediana de edad fue 69 años (rango 46-86). Todos los pacientes recibieron un promedio de 2 líneas de tratamiento previo (rango 1-4). Nueve pacientes recibieron tratamiento previo con altas dosis de quimioterapia seguido de TPH autólogo. Los pacientes incluidos tenían enfermedad recurrente (80%, mediana de tiempo a la recaída: 5.5 meses) y enfermedad refractaria (20%). La mediana de número de ciclos recibidos fue 7 (rango 1-8). Los eventos adversos grado 3-4 fueron reportados en 11 pacientes (infección en 10 pacientes y rash cutáneo en 1). Un paciente desarrolló una segunda neoplasia. Dos pacientes retiraron su consentimiento informado. Durante la fase de inducción, se observaron RC en 16 pacientes, RP en 11, enfermedad estable en 5 y PD en 11 pacientes, dando una tasa de RG de 63 % (27/43). Al final de la inducción, fueron evaluables para el objetivo primario, la tasa de RG fue 39% (17/43), incluyendo 13 RC (30%). Diecisiete pacientes iniciaron la fase de mantenimiento. Luego de una mediana de seguimiento de 9 meses, la mediana de SG y SLP fueron 15.3 meses y 8.1 meses, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta en los respondedores fue 8.9 meses, Los resultados de la fase de mantenimiento están pendientes. La conclusión de este estudio fase II fue que el régimen de Rituximab y Lenalidomida en pacientes con LPSNC o LPVR es efectivo, aunque se requiere un mayor seguimiento para evaluar mejor la SLP y la duración de la respuesta (362).

68. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, **se sugiere** Topotecan como una opción de manejo. **(NCCN, Categoría 2A) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II prospectivo evaluó 15 pacientes con LPSNC recurrente o refractario tratados con Topotecan EV. (1.5 mg/m<sup>2</sup>) por 5 días consecutivos durante un ciclo de 21 días. Todos los pacientes tenían un tumor medible y que aumentaba el contraste en la RNM craneal en el momento de la recaída. Tres (20%) pacientes lograron RC luego de 1, 3 y 4 ciclos, respectivamente; mientras 3 (20%) pacientes lograron RP luego de 2 ciclos, con una respuesta total del 40%. Tres pacientes obtuvieron EE al final del tratamiento de Topotecan. Seis pacientes (40%) tuvieron progresión de enfermedad durante el tratamiento. La mediana de SG fue de 981 días (IC 95% 275 - NA) y una mediana de SLP de 60 días (IC 95% 46 - 945). Del total de pacientes 3 tuvieron trombocitopenia grado 3, 6 neutropenia grado 3, 5 neutropenia grado 4 y 13 pacientes recibieron FEC en algún momento del tratamiento. No hubieron muertes directamente relacionadas a la toxicidad del tratamiento. El estudio demostró que Topotecan es una terapia de rescate en pacientes con LPSNC recurrente o refractario, que se asocia con una TRG del 40% y se debe considerar en pacientes que han fallado con quimioterapia previa con MTX y/o irradiación total del cerebro. Sin embargo, la progresión es frecuente y precoz y la mayoría de los pacientes requirió apoyo del factor de crecimiento debido a la mielotoxicidad (363). Un estudio prospectivo reportó los resultados finales de Topotecan en pacientes con LPSNC recurrente o refractario. El estudio incluyó 27 pacientes con una mediana de edad de 51 años y un estado funcional ECOG de 2. Catorce pacientes fueron refractarios a la última terapia y 13 recurrieron luego de una mediana de 6 meses. El tratamiento previo con hasta cuatro regímenes incluyó quimioterapia en 26 pacientes e irradiación cerebral total en 14. Se administró una infusión diaria de 30 minutos de Topotecan 1.5 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días cada 3 semanas. La tasa de respuesta fue de 33% con 5 RC y 4 RP. La mediana de seguimiento fue de 37.7 meses. Todos los pacientes con RC tuvieron remisiones sostenidas que duraron de 9 a 28 meses. La mediana de SLe fue de 2 meses (9.1 meses en respondedores), la mediana de SG fue de 8.4 meses. Los eventos adversos grado 3-4 fueron leucopenia 26% y trombocitopenia en 11% de los pacientes. Ocho de los 12 pacientes vivos sin linfoma cerebral hasta luego de seis meses después de Topotecan mostraron déficits atribuibles a una neurotoxicidad tardía. Topotecan es una monoterapia activa en pacientes con LPSNC

recurrente o refractario con toxicidad tolerable (364).

69. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario con respuesta, **se recomienda** dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. **(NCCN, Categoría 2A) (Nivel de evidencia B, EANO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo randomizado evaluó 215 pacientes con Linfoma no hodgkin recurrente, todos los pacientes recibieron 2 cursos convencionales de quimioterapia, de los cuales 109 pacientes presentaron respuesta a quimioterapia y fueron randomizados a recibir cuatro cursos de quimioterapia más radioterapia (54 pacientes) o radioterapia más quimioterapia intensa y TPH autólogo (55 pacientes). La tasa de RG a quimioterapia convencional fue 58%; entre los pacientes que recayeron después de la quimioterapia, la tasa de respuesta fue 64% y en los que recayeron durante la quimioterapia, la tasa de RG fue 21%. Se reportan 3 muertes debido a efectos tóxicos entre los pacientes que fueron sometidos a TPH autólogo. La mediana de seguimiento fue 63 meses. La tasa de respuesta fue 84% después del TPH autólogo y 44% después de la quimioterapia sin TPH. La tasa de SLe a 5 años fue 46% en grupo sometido a TPH y 12% en el grupo sin TPH ( $p=0.001$ ), y la tasa de SG fue 53% y 32%, respectivamente ( $p=0.038$ ). Comparado con quimioterapia convencional, el tratamiento con altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo incrementa la SLe y la SG en pacientes con linfoma no hodgkin sensibles a quimioterapia en la recaída (215). Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar el beneficio del TPH autólogo en pacientes con LCBGD recurrente que alcanzaron una segunda remisión completa posterior a quimioterapia de rescate. Entre 1990 y 2005, un total de 470 pacientes que fueron sometidos a TPH autólogo y reportados por el registro europeo de TPH fueron evaluados. De los 470 pacientes, 351 (74%) no recibieron Rituximab antes de TPH autólogo y 119 (25%) recibieron Rituximab antes del TPH. La mediana de duración de la primera RC fue 11 meses. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al TPH autólogo fue 24 meses, el esquema de acondicionamiento más frecuente utilizado fue BEAM (37%). Después de TPH autólogo, la SG a 5 años fue 63% (IC 95%, 58%-67%) y SLe a 5 años fue 48% (IC 95%, 43%-53%) en toda la población. El análisis estadístico mostró un incremento significativo en SLe después del TPH autólogo comparado con la duración de la primera RC (51 meses vs. 11 meses,  $p<0.001$ ). Esta diferencia también fue significativa para los pacientes con exposición previa a Rituximab (10 meses vs no alcanzada,  $p<0.001$ ) y para los pacientes que experimentaron recaída antes del 1 año (6 meses vs 47 meses,  $p<0.001$ ). Estos datos indicaron que el TPH autólogo puede incrementar en forma significativa la SLe comparado con la duración de la primera RC en pacientes con LCBGD recurrente y puede alterar el curso de la enfermedad incluso en pacientes con enfermedad de alto riesgo previamente tratados con Rituximab (214). Un estudio retrospectivo comparó los resultados de los pacientes con LPSNC de células B grandes difuso recurrente/refractario (R/R) sometidos a quimioterapia de rescate con o sin dosis altas de quimioterapia (Tiotepa y Busulfán) y TPH autólogo. Todos los pacientes recayeron luego de dosis altas de MTX o fueron refractarios al mismo. Los pacientes fueron tratados con esquemas de rescate como ICE/D (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido y Dexametasona) o dosis altas de MTX. Cuarenta y cinco pacientes (35 recurrencias y 10 refractarios) recibieron ICE/D o MTX. Ambos tratamiento de rescate mostraron similares tasas de respuesta globales (84% para ICE/D y 81.3% para MTX). Dieciocho pacientes fueron sometidos a TPH, mientras que 27 recibieron sólo quimioterapia de rescate. La mediana de SLP en los pacientes sometidos a TPH autólogo fue 19.5 meses y fue significativamente mejor que los que no recibieron TPH autólogo (6.7 meses,  $p=0.023$ ). El análisis multivariado mostró que la enfermedad refractaria y la no administración de TPH autólogo se asociaron con pobres resultados (365).

70. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, **se recomienda** dosis altas de Citarabina como una opción de manejo. **(NCCN, Categoría 2A) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo reportó los resultados de 14 pacientes (10 varones y 4 mujeres con una mediana de edad de 60 años) con LPSNC recurrente tratados con

AraC dosis altas. Se administró AraC 3 g/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas cada 12 horas por un total de 4 dosis asociado a FEC. Los pacientes fueron evaluados clínicamente y radiográficamente cada 4 semanas. Los eventos adversos grado 3 o 4 incluyen trombocitopenia (11 pacientes, 79%), anemia (10, 71%), fatiga (8, 57%), mucositis (8, 57%), neutropenia (8, 57%) y NF (5, 36%). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a toxicidad ni hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Las respuestas fueron EE en 6 pacientes (43%), RP en 5 (36%) y progresión de enfermedad en 3 (21%). La mediana de SLP fue de 3 meses (rango 2 - 5 meses, IC 9% 2 - 4 meses) y la SLP fue 0% a los 6 meses. La mediana de supervivencia luego del inicio de AraC dosis altas fue de 12 meses (rango 3 - 18 meses, CI 95% 3 - 15 meses). AraC dosis altas como agente único tiene una limitada actividad en LPSNC recurrente y está asociado con una toxicidad significativa en este estudio retrospectivo (366).

71. En pacientes con Linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario, **se sugiere** Dexametasona, Cisplatino y dosis altas de Citarabina como una opción de manejo. **(NCCN, Categoría 2A) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de dos regímenes de quimioterapia basado en platino y citarabina en asociación con Etopósido y Metilprednisolona (ESHAP) o (DHAP) con o sin Rituximab en pacientes con LPSNC recurrente/refractario. Todos los pacientes evaluados fueron tratados en 2 centros franceses, a los pacientes < 65 años se les ofreció quimioterapia a dosis altas (dosis altas de Tiotepa, Busulfán y Ciclofosfamida) seguido de TPH autólogo y los resultados fueron comparados con dos reportes previos de pacientes tratados con altas dosis de Citarabina y Etopósido (CYVE). Veintidós pacientes recibieron un total de 60 ciclos de DHAP/ESHAP (mediana de 3 ciclos, rango 1-5). La mediana de la edad fue 59%. La toxicidad fue principalmente hematológica, 18% de los pacientes presentaron NF, no se presentaron muertes relacionadas con el tratamiento. En el análisis comparativo se observó que tanto ESAHP y DHAP tasa de RG similares a lo reportado con CYVE en pacientes con LPSNC recurrente o refractario, aunque parece ser menos tóxico. Los resultados terapéuticos de ESHAP/DHAP en pacientes con LPSNC recurrente/refractario son similares a lo mostrado en pacientes con LNH con recaída sistémica. La conclusión de este estudio fue que tanto ESHAP/DHAP son opciones de tratamiento que deben ser considerados en pacientes LPSNC R/R, especialmente si son considerados para quimioterapia dosis altas seguido de TPH (367).

72. En pacientes con Linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario, **se sugiere** Pemetrexed como una opción de manejo. **(NCCN, Categoría 2A) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó la actividad antitumoral y seguridad de Pemetrexed en LPSNC recurrente. El tratamiento consistió en Pemetrexed 900 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas con dosis bajas de Dexametasona, ácido fólico y vitamina B. Se continuó el tratamiento hasta la remisión completa, progresión o toxicidad. Se trataron 11 pacientes con una mediana de edad de 69.8 años y un Karnofsky del 70%. Diez de 11 pacientes fallaron a la terapia previa con MTX dosis altas. La TRG fue de 55% y la tasa de control de enfermedad fue de 91%. La mediana de SLP fue de 5.7 meses y la mediana de SG fue de 10.1 meses. Las toxicidades principales fueron hematológicas e infecciosas. Pemetrexed es una agente activo en LPSNC recurrente o refractario (368).

73. En pacientes con Linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario expuestos a dosis altas de Metotrexate sin radioterapia, **se recomienda** radioterapia holocraneal o radioterapia al campo comprometido con o sin quimioterapia secuencial como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO) (Fuerte a favor)**



**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó la eficacia de RT de rescate en pacientes con LPSNC o secundario recurrente o refractario posterior a QT basada en MTX e identificar factores de riesgo asociados con los resultados del tratamiento. Se evaluaron 36 pacientes, 18 (50%) alcanzaron RC radiográfica y 6 (17%), dando una tasa de RG de 67% (IC 95%, 49%-81%). La mediana de SG del inicio de RT de rescate fue 11.7 meses (rango 0.6-94.7). Los pacientes tratados con menos de 5 ciclos de MTX antes de la recurrencia tuvieron una menor SG que los pacientes que recibieron 5 o más ciclos (9.2 meses vs no alcanzado,  $p=0.04$ ). Los pacientes con compromiso limitado al cerebro tuvieron una SG significativamente mayor que los pacientes con enfermedad en el cerebro y otras localizaciones del SNC (16.5 m vs 4.5 m). La RT de rescate fue efectiva para los pacientes con LPSNC o secundario recurrente/refractario después de la exposición a MTX (312).

74. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario expuestos a radioterapia holocraneal, **se recomienda** radioterapia local dependiendo del tiempo a la recurrencia, tamaño de la lesión y las dosis de RT administradas. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo analizó la SG y el tiempo a la falla local en pacientes con metástasis cerebral recurrente que recibieron radioterapia local con radiocirugía estereotáxica luego de RT holocraneal. Se revisaron los registros de 1789 pacientes con metástasis cerebral de agosto de 1989 a noviembre de 2004. De estos, 111 recibieron RT holocraneal como parte del tratamiento inicial y radiocirugía como rescate. La mediana de SG desde el diagnóstico inicial fue de 17.7 meses. La mediana de SG para la cohorte entera fue de 9.9 meses. La mediana de supervivencia luego de radiocirugía estereotáxica fue de 12.3 meses en pacientes que tuvieron su primera recurrencia > 6 meses después de RT holocraneal vs. 6.8 meses para aquellos que desarrollaron recurrencia de enfermedad  $\leq 6$  meses después ( $p=0.0061$ ). El lugar del tumor primario no afecta la SG luego de radiocirugía estereotáxica. Veintiocho pacientes (25%) desarrollaron recurrencia local después de radiocirugía estereotáxica tras una mediana de tiempo de 5.2 meses. Se encontró que una dosis < 22 Gy y un tamaño de la lesión > 2 cm eran predictivos de falla local. En este estudio, se encontró que los pacientes que recurrieron después de RT holocraneal y fueron tratados con radiocirugía estereotáxica de rescate tenían un buen control local y de supervivencia. La RT holocraneal proporcionó un buen control inicial, ya que el 45% de estos pacientes fracasó > 6 meses después de la RT holocraneal. Aquellos con más tiempo para fallar después de RT holocraneal tuvieron una supervivencia significativamente más larga después de radiocirugía estereotáxica (369).

#### E. Tratamiento posterior a la segunda línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario

75. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con respuesta  $\geq$  parcial a segunda línea de tratamiento aptos para TPH, **se recomienda** dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Recomendación, ASIA) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo randomizado evaluó la administración de dosis altas de quimioterapia seguido de TPH autólogo como una opción de tratamiento en pacientes con LNH recurrente sensibles a quimioterapia. Un total de 215 pacientes con LNH recurrente fueron tratados entre julio 1987 y junio 1994. Todos los pacientes recibieron dos cursos convencionales de QT. Los 109 pacientes que alcanzaron alguna respuesta fueron randomizados a recibir 4 ciclos de QT más RT (54 pacientes) o RT más dosis altas de QT y TPH autólogo (55 pacientes). La tasa de respuesta convencional a QT fue de 58%; entre los pacientes con recurrencia luego de QT, la tasa de respuesta fue de 64% y entre aquellos con recurrencia durante QT, la tasa de respuesta fue de 21%. Hubo tres muertes relacionadas a eventos tóxicos en el grupo de trasplante y ninguno en el grupo que recibió QT sin trasplante. Ambos grupos no difirieron en términos de factores pronósticos. La mediana de seguimiento fue de 63 meses. La tasa de respuesta fue de 84% luego

del trasplante y 44% luego de QT sin trasplante. La tasa de SLe a 5 años fue de 46% en el grupo trasplante y 12% en el grupo QT sin trasplante ( $p=0.001$ ). y la tasa de SG fue de 53% y 32%, respectivamente ( $p=0.038$ ). En comparación con la quimioterapia convencional, el tratamiento con dosis altas de QT y trasplante aumenta la supervivencia general y sin complicaciones en pacientes con linfoma no Hodgkin recurrente sensible a quimioterapia (215). Un estudio retrospectivo fue diseñado para evaluar el beneficio de TPH autólogo en pacientes que logran una segunda remisión completa luego de QT de rescate comparando la SLE luego de TPH autólogo en primera remisión. Entre 1990 y 2005, un total de 470 pacientes que fueron expuestos a TPH autólogo y reportados al Registro Europeo de Trasplante de Sangre y Hueso fueron evaluados. De estos 470 pacientes, 351 (74%) no recibieron Rituximab antes del trasplante y 119 (25%) recibieron luego del trasplante. La mediana de duración de la primera remisión fue de 11 meses. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante fue de 24 meses. El protocolo BEAM fue el régimen de acondicionamiento más frecuente (67%). Luego del trasplante, la tasa de SG a 5 años fue de 63% (IC 95% 58% - 67%) y la SLE fue de 48% (IC 95% 43% - 53%) para la población global. El análisis estadístico demostró un aumento significativo en SLE luego del TPH autólogo comparado con la duración de la primera remisión (mediana 51 meses vs. 11 meses,  $p<0.001$ ). Esta diferencia también fue muy significativa para los pacientes con exposición previa a Rituximab (mediana 10 meses vs. no alcanzado,  $p <0.001$ ) y para los pacientes que habían experimentado una recaída antes del año (mediana 6 meses vs. 47 meses,  $p <0.001$ ). Nuestros datos indican que el trasplante puede aumentar significativamente la SLE en comparación con la duración de la primera remisión completa en el linfoma de células B grandes difuso recurrente y puede alterar el curso de la enfermedad incluso en pacientes con enfermedad de alto riesgo tratados previamente con Rituximab (214).

76. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con respuesta  $\geq$  parcial a segunda línea de tratamiento, **se recomienda** TPH alogénico en casos de falla a la movilización y recaída post TPH autólogo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo mostró la experiencia en TPH alogénico de una institución durante 14 años. Todos los pacientes tuvieron diagnóstico histológico de Linfoma hodgkin o no hodgkin y fueron sometidos a TPH alogénico entre los años 2000-2014. Cuarenta y uno pacientes fueron evaluados: 10 (24%) presentaron Linfoma Hodgkin y 31 (76%) tuvieron LNH. La mediana de la edad fue 50 años y 23 (56%) fueron varones. La mayoría de los pacientes (68%) tuvieron un TPH autólogo previo. Al momento del trasplante alogénico, 18 (43%) pacientes tuvieron RC y 7 (17%) tuvieron RP. La mayoría de los pacientes recibieron un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida, 49% recibió un injerto de hermano compatible, 24% de donante no relacionado compatible y 27% recibió un injerto de cordón umbilical doble. La mortalidad a 100 días relacionada al tratamiento fue 12%. Después de una mediana de seguimiento de 17.1 meses, la mediana de SLP y SG fue 40.5 y 95.8 meses, respectivamente. En el análisis multivariado, los pacientes con enfermedad activa al momento del trasplante presentaron una SG inferior (370).

77. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con respuesta  $\geq$  parcial a segunda línea de tratamiento y expuestos a TPH, **se recomienda** radioterapia sobre enfermedad residual como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó el rol de RT de consolidación en pacientes con LCBGD recurrente o refractario expuestos a dosis altas de QT y TPH autólogo. Se revisó las historias clínicas de 72 pacientes consecutivos desde el 2006 al 2014. La condición pre trasplante consistió en dosis altas de QT y radiación corporal total. De los 72 pacientes, 13 recibieron RT de consolidación post trasplante según criterio del radiooncólogo. La RT de consolidación se asoció con una mejora significativa a 2 años de control local (92% vs. 68%,  $p=0.04$ ). Sin embargo, no se observó diferencias en SLP (69% vs. 54%,  $p=0.25$ ) ni SG (85% vs.

59%,  $p=0.44$ ) a 2 años. Un análisis de subgrupos en 19 pacientes con masa residual persistente  $\geq 2$  cm post-TPH demostró una mejora significativa en control local (100% vs. 36%,  $p < 0.01$ ), SLP (88% vs. 27%,  $p=0.01$ ) y SG (100% vs. 45%,  $p=0.02$ ) con RT de consolidación. El uso de RT de consolidación luego de dosis altas de QT y TPH autólogo en pacientes con LCBGD recurrente o refractario parece mejorar significativamente el control local. Para los pacientes con masas  $\geq 2$  cm después del trasplante, se observaron SLP y SG mejorados a los 2 años. Se necesitan ensayos prospectivos para identificar con mayor precisión a los pacientes expuestos a trasplante que obtendrían el mayor beneficio de RT de consolidación (371).

78. En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso sin respuesta a múltiples líneas de tratamiento, **se recomienda** radioterapia paliativa como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar la eficacia de RT paliativa en pacientes con linfomas agresivos refractarios. El estudio incluyó 11 pacientes con diferentes tipos de linfoma (LCBGD  $n=7$ ). Estos pacientes recibieron RT local paliativo después de recibir una mediana de 4 líneas de tratamiento previo. La RT fue administrada a 30 sitios con las siguientes dosis: 8 Gy, en una sola fracción ( $n=1$ ); 6 Gy, en una sola fracción ( $n=1$ ); 4 Gy, una sola fracción ( $n=1$ ) y 4 Gy, 2 fracciones ( $n=1$ ). La tasa de respuesta completa fue 45%, la tasa de RP fue 36%. La toxicidad ocurrió en un solo sitio irradiado (mandibular) en forma de gingivitis aguda; sin embargo, no requirió medicación. El tratamiento fue requerido en 3 sitios de la cabeza debido a síntomas persistentes, ninguno de otras regiones se requirió re-tratamiento. Un paciente con LCBGD refractario fue sometido a RT (4 Gy, una sola fracción) por compromiso linfático hepático hilar, pero con mala mala evolución por enfermedad de fondo. La RT a dosis única de 8 Gy puede ser recomendada para el control local en pacientes con linfoma agresivo recurrente (372).

### 7.7.3 Esquemas de tratamiento sistémico ([Tabla N° 30](#))

**Tabla N°30: Esquemas de tratamiento en pacientes con Linfoma de células B grandes difuso, según escenario de tratamiento.**

Escenario	Esquema Siglas	Rango de dosis	AUNA (GRADE)
<b>A. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difusas</b>			
EC I y II	R-CHOP	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) EV día 1 Prednisona 40 - 100 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
EC III y IV	R-CHOP	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) EV día 1 Prednisona 40 - 100 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	R-CHOEP 14 *	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día1 Doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) EV día 1 Prednisona 100 mg/m <sup>2</sup> VO días 1 - 5 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV días 3 - 5 Repetir el ciclo cada 14 días	<b>Débil a favor</b>

En pacientes muy frágiles o mayores de 80 años	<b>R-CDOP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorrubicina liposomal pegilada 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 2 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) día 1 Prednisona 100 mg día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>R-GCVP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Gemcitabina 750-1000 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 8 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2mg) EV día 1 Prednisolona 100 mg día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>R-mini-CHOP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Ciclofosfamida 400 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorrubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1 mg/m <sup>2</sup> (máx 2mg) EV día 1 Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> VO día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-CEOP*</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Epirubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vinblastina 5 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Prednisona 0 mg/m <sup>2</sup> día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
En pacientes con compromiso del SNC	<b>MTX DA/R-CHOP*</b>	<b>Esquema N° 1</b> Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> día 1 Doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) día 1 Prednisona 40 - 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 - 5 Metotrexate 3g/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días <b>Esquema N° 2</b> Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> día 1 Doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) día 1 Prednisona 40 - 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días alternantes con Metotrexate 3g/m <sup>2</sup> día 1	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>MTX con o sin MTX-IT y AraC-IT</b>	Metotrexate 500 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Inf 15 min Metotrexate 3000 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Inf 3 h. MTX 12.5 - 15 mg IT Citarabina 30 mg IT Repetir el ciclo cada 14 días	<b>Fuerte a favor</b>
En pacientes con VIH	<b>R-DA EPOCH*</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Etopósido 50 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Doxorrubicina 10 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Vincristina 0.4 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 5 Prednisona 60mg/m <sup>2</sup> día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>

	<b>R-CHOP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) EV día 1 Prednisona 40 - 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
<b>Primario mediastinal</b>	<b>R-DA EPOCH*</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Etopósido 50 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Doxorrubicina 10 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Vincristina 0.4 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 5 Prednisona 60mg/m <sup>2</sup> día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-CHOP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 0 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> día 1 Doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) día 1 Prednisona 40 - 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
<b>Linfoma de Células B de alto grado con translocación MYC, BCL2 y/o BCL6 (Doble/Triple hit)</b>	<b>R-DA EPOCH*</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Etopósido 50 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Doxorrubicina 10 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Vincristina 0.4 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 5 Prednisona 60mg/m <sup>2</sup> día 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-HyperCVAD/R-MTX DA y AraC DA</b>	<b>R-HyperCVAD (Ciclos 1, 3, 5 y 7)</b> Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 11 (solamente ciclos 1 <sup>o</sup> y 3 <sup>o</sup> ) Ciclofosfamida 300 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h. EV días 1 - 3 MESNA 600 mg/m <sup>2</sup> EVC días 1 - 3 Etopósido 50 mg/m <sup>2</sup> EVC día 1 - 4 Vincristina 2 mg EV días 4 y 11 Doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 4 Dexametasona 40 mg EV días 1 - 4 y 11 - 14 Repetir el ciclo cada 21 días  <b>Alternando con R-MTX HD - ARAC HD (Ciclos 2, 4, 6 y 8)</b> Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV días 2 y 8 (solamente ciclos 1 <sup>o</sup> y 3 <sup>o</sup> ) Metotrexate 1g/m <sup>2</sup> EV día 1 Citarabina 3g/m <sup>2</sup> cada 12 h. EV días 2 y 3 Repetir el ciclo cada 21 días por 8 ciclos	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-CODOX-M/R-IVAC</b>	<b>R-CODOX-M (Ciclos 1<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup>)</b> Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Ciclofosfamida 800 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Ciclofosfamida 200 mg/m <sup>2</sup> EV días 2 - 5 Doxorrubicina 40 mg/m <sup>2</sup> EV días 1, 8 y 15 Vincristina 1.5 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 ARAC 70 mg IT días 1 y 3 Metotrexate 1200 mg/m <sup>2</sup> EV día 10 Inf 1h	<b>Débil a favor</b>

		<p>día 1, luego 240 mg/m<sup>2</sup> EVC por las próximas 23 h. Leucovorina 192 mg/m<sup>2</sup> EV Inf 36 h después del inicio de MTX, seguido de Leucovorina 12 mg/m<sup>2</sup> EV cada 6 h. hasta nivel de MTX &lt; 5x10<sup>-8</sup> M FEC 5µg/kg/día 24 h. después de iniciar LV Metotrexato 12 mg IT día 15 Leucovorina 15 mg VO por 24 h. luego de MTX IT Repetir el ciclo cada 21 días</p> <p><b>Alternado con R-IVAC (Ciclos 2º y 4º)</b> Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 Citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h. EV días 1 y 2 Ifosfamida 1500 mg/m<sup>2</sup> EV días 1 - 5 MESNA 360 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 - 5 Etopósido 60 mg/m<sup>2</sup> día 1 - 5 Metotrexato 12 mg IT día 15 Leucovorina 15 mg VO por 24 h. luego de MTX IT FEC 5µg/kg/día 24 h. después de iniciar LV día 7 Repetir el ciclo cada 21 días, repetir por 4 ciclos alternando entre ellos.</p>	
<b>Primario cutáneo tipo pierna</b>	<b>R-CHOP</b>	<p>Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> EV día 0 Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 Doxorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> (máx 2 mg) EV día 1 Prednisona 40 - 100 mg/m<sup>2</sup> días 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días</p>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>Primario del SNC</b>	<b>R-MTX DA</b>	<p>Metotrexato 3.5 - 8g/m<sup>2</sup> EV día 1 (ciclos 1º - 8º) Rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 (ciclos 2º - 7º) Repetir el ciclo cada 28 días por 8 ciclos</p>	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-MTX DA/TMZ</b>	<p>Metotrexato 3.5 - 8 g/m<sup>2</sup> EV días 1 y 14 Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> EV días 3, 10, 17 y 24 Temozolomida 150 - 200 mg/m<sup>2</sup> VO días 7 - 11 Repetir el ciclo cada 28 días por 8 ciclos</p>	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>MTX DA/AraC DA</b>	<p>Metotrexato 3.5 g/m<sup>2</sup> EV día 1 Citarabina 2 g/m<sup>2</sup> c/12 h EV días 2 y 3 Repetir el ciclo cada 21 días</p>	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>AraC DA/VP-16 (Consolidación)</b>	<p>Citarabina 2g/m<sup>2</sup> c/12h EV días 1 - 4 Etopósido 40 mg/Kg EVC días 1 - 4 Repetir el ciclo cada 21 días</p>	<b>Débil a favor</b>
	<b>MTX DA (Consolidación)</b>	<p>Metotrexato 3.5 - 8 g/m<sup>2</sup> EV días 1 Repetir el ciclo cada 28 días</p>	<b>Débil a favor</b>

<b>B. Segunda línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difusas recurrente o refractario</b>			
<b>Aptos a TPH</b>	<b>R-DHAP *</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Citarabina 2000 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 Dexametasona 40 mg/día días 1 - 4 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-ESHAP *</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 0 Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> días 1 - 4 Etopósido 40 - 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 - 4 Metilprednisolona 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 - 4 Citarabina 2000 mg/m <sup>2</sup> día 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-MINE *</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Ifosfamida 1333 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 3 Etopósido 65 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 3 Mitoxantrona 8 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>R-ICE *</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día -2 en el 1 <sup>o</sup> ciclo, a partir del 2 <sup>o</sup> ciclo en día 1 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> día 3 - 5 Carboplatino 5 AUC (máx 800 mg) día 4 Ifosfamida 5000 mg/m <sup>2</sup> día 4 MESNA 5000 mg/m <sup>2</sup> día 4 Repetir el ciclo cada 14 días	<b>Fuerte a favor</b>
<b>No Aptos a TPH</b>	<b>R-Bendamustina</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 2 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>Brentuximab</b>	Brentuximab 1.8 mg/Kg (máx dosis 180 mg) EV día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>R-MEP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Mitoxantrona 8 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Etopósido 50 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 5 Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> VO días 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>R-GEM/VIN</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Gemcitabina 880 - 1000 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 8 Vinorelbine 25 - 30 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 8 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>Ibrutinib</b>	Ibrutinib 420 - 560 mg/día VO continuo	<b>Débil a favor</b>
	<b>R-Lenalidomida</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 1 semanal Lenalidomida 10 - 25 mg/día VO por 21 días Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Débil a favor</b>
<b>Aptos o no a TPH</b>	<b>R-GDP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 0 Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8	<b>Fuerte a favor</b>

		Dexametasona 40 mg/día días 1 - 4 Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	
	<b>R-GDCb</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 8 Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Dexametasona 40 mg/día días 1 - 4 Carboplatino 5 - AUC día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-GEMOX</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Oxaliplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 Repetir el ciclo cada 14 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>Pembrolizumab</b>	Pembrolizumab 200 mg EV día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
<b>Primario del SNC</b>	<b>R-MTX</b>	Metotrexato 3.5 - 8g/m <sup>2</sup> EV día 1 (ciclos 1 <sup>o</sup> - 8 <sup>o</sup> ) Rituximab 500 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 (ciclos 2 <sup>o</sup> - 7 <sup>o</sup> ) Repetir el ciclo cada 28 días por 8 ciclo	<b>Débil a favor</b>
	<b>Ibrutinib</b>	Ibrutinib 420 - 560 mg/día VO continuo	<b>Débil a favor</b>
	<b>R-TMZ</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Temozolamida 150 mg/m <sup>2</sup> VO días 1 - 5 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>R- Lenalidomida</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 1 Lenalidomida 10 - 25 mg/día VO por 21 días Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>Topotecan*</b>	Topotecan 1.5 mg/m <sup>2</sup> días 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>AraC DA</b>	Citarabina 2 - 3g/m <sup>2</sup> c/12h EV días 1 - 4 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>Pemetrexed</b>	Pemetrexed 900 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
<p>h: horas, min: minutos, EV: Endovenoso, EVC: Endovenoso infusión continua, FEC: factor estimulante de colonias, LV: Leucovorina, VO: vía oral, SC: subcutáneo, *Esquemas que se asocian a FEC Nota: las dosis de las drogas propuestas en cada esquema de tratamiento, han sido tomadas de los estudios citados en la evidencia mostrada en el apartado 7.5.2.</p>			

#### 7.7.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento

A continuación los eventos adversos o colaterales de Quimioterapia ([Tabla N°31](#)) y Terapia blanco ([Tabla N°32](#)) e Inmunoterapia ([Tabla N°33](#)).



**Tabla N° 31: Eventos adversos o colaterales de quimioterapia**

Tipo	Evento adverso
<b>Antraciclinas</b>	
Doxorrubicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Cardiotoxicidad aguda: bloqueo atrioventricular, bradicardia, bloqueo de rama, anormalidades ECG, extrasístoles (atrial y ventricular), taquicardia sinusal, cambios en la onda ST- T, taquicardia supraventricular, taquiarritmia, taquicardia ventricular. Cardiotoxicidad tardía: disminución del FEVI, falla cardiaca congestiva (manifestaciones incluyen ascitis, cardiomegalia, disnea, edema, ritmo galopante, hepatomegalia, oliguria, efusión pleural, edema pulmonar y taquicardia), miocarditis y pericarditis.</li> <li>- Sistema nervioso central: Malestar.</li> <li>- Dermatológico: Alopecia, comezón, fotosensibilidad, hipersensibilidad a la radiación, rash, decoloración de la saliva, sudor o lágrimas.</li> <li>- Endocrino y metabólico: Amenorrea, deshidratación, infertilidad (puede ser temporal) e hiperuricemia.</li> <li>- Gastrointestinal: Dolor abdominal, anorexia, necrosis colónica, diarrea, ulceración GI, mucositis, náusea y vómito.</li> <li>- Genitourinario: Decoloración de la orina.</li> <li>- Hematológico: Leucopenia/ neutropenia (75%, nadir: 10 a 14 días, recuperación: día 21), trombocitopenia y anemia.</li> <li>- Local: "flare" en el lugar de la inyección y urticaria.</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad.</li> </ul>
Doxorrubicina liposomal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema periférico (&lt; 11%).</li> <li>- Sistema nervioso central: Fiebre (8 a 21%), cefalea (&lt;11%) y dolor (&lt; 21%).</li> <li>- Dermatológico: Eritrodisestesia palmo plantar/ Síndrome mano- pie (&lt; 51% en cáncer de ovario, G 3-4: 24%, en Sarcoma de Kaposi 3%), rash (&lt; 29% en cáncer de ovario, en Sarcoma de Kaposi &lt; 5%) y Alopecia (9 a 19%).</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (17 a 46%), estomatitis (5 a 41%), vómito (8 a 33%), estreñimiento (&lt; 30%), diarrea (5 a 21%), anorexia (&lt; 20%), mucositis (&lt; 14%), dispepsia (&lt; 12%) y obstrucción intestinal (&lt; 11%).</li> <li>- Hematológico: Mielosupresión (inicio: 7 días, nadir: 10 a 14 días, recuperación: 21 a 28 días), trombocitopenia (13 a 65%, G 3-4: 1%), neutropenia (12 a 62%, G 4: 4%), leucopenia (36%) y anemia (6 a 74%, G 4: &lt;1%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (7 a 40%) y dolor lumbar (&lt; 12%).</li> <li>- Respiratorio: Faringitis (&lt; 16%) y disnea (&lt; 15%).</li> <li>- Otros: Infección (&lt; 12%).</li> </ul>
Mitoxantrona	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema (10 a 30%), arritmia (3 a 18%), cambios de función cardíaca (&lt; 18%) y cambios ECG (&lt; 11%).</li> <li>- Sistema nervioso central: Fiebre (6 a 78%), dolor (8 a 41%), fatiga (&lt; 39%) y cefalea (6 a 13%).</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (20 a 61%), cambios en el lecho ungueal (&lt; 11%) y petequias/ moretones (6 a 11%).</li> <li>- Endocrino y metabólico: desorden menstrual (26 a 61%), amenorrea (28 a 53%) e hiperglicemia (10 a 31%).</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (26 a 76%), vómito (6 a 72%), diarrea (14 a 47%), mucositis (10 a 29%, inicio &lt; 1 semana), estomatitis (8 a 29%, inicio &lt; 1 semana), anorexia 22 a 25%, aumento de peso/ pérdida de peso (13 a 17%), estreñimiento (10 a 16%), sangrado GI (2 a 16%), dolor abdominal (9 a 15%) y dispepsia (5 a 14%).</li> <li>- Genitourinario: Infección urinaria (7 a 32%) y orina anormal (5 a 11%).</li> <li>- Hematológico: Neutropenia (79 a 100%, inicio inicio &lt; 3 semanas, G 4:</li> </ul>

	<p>23 a 54%), leucopenia (9 a 100%), linfopenia (72 a 95%), anemia/disminución de hemoglobina (5 a 75%), trombocitopenia (33 a 39%, G 3-4: 3 a 4%) y neutropenia febril (&lt; 11%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepático: Aumento de fosfatasa alcalina (&lt; 37%), aumento de transaminasas (5 a 20%), aumento GGT (3 a 15%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (&lt; 24%).</li> <li>- Renal: aumento del nitrógeno ureico (&lt; 22%), aumento de creatinina (&lt; 13%) y hematuria (&lt; 11%).</li> <li>- Respiratorio: Infección respiratoria alta (7 a 53%), faringitis (&lt; 19%), disnea (6 a 18%) y tos (5 a 13%).</li> <li>- Otros: Infección (4 a 60%), sepsis (LLA 31 a 34%) e infección fúngica (9 a 15%).</li> </ul>
<b>Sales de Platino</b>	
Cisplatino	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Mielosupresión (25 - 30%).</li> <li>- GI: Náuseas y vómitos (76 - 100%).</li> <li>- Ototoxicidad: Dosis dependiente (30%).</li> <li>- Hidroelectrolítico: Hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia (20 - 40%).</li> <li>- Renal: Insuficiencia renal (28 - 36%).</li> <li>- Hepático: Hipertransaminasemia transitoria (15 - 37%).</li> <li>- Sensorial: Neuropatía sensorial dosis dependiente.</li> </ul>
Carboplatino	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Anemia (71 - 90%, G 3-4: 21%), neutropenia (67%, G 3-4: 15-26%), trombocitopenia (62%, G 3-4: 25 - 35%).</li> <li>- GI: Náuseas y vómitos (65 - 81%).</li> <li>- Hidroelectrolítico: Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hipocalcemia (20 - 40%).</li> <li>- Renal: Insuficiencia renal (18%).</li> <li>- Hepático: Hipertransaminasemia transitoria (15 - 37%).</li> <li>- Sensorial: Neuropatía sensorial reversible (5 - 10%).</li> </ul>
<b>Antifolato</b>	
Citarabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema nervioso central: Fiebre.</li> <li>- Dermatológico: Rash.</li> <li>- Gastrointestinal: inflamación anal, ulceración anal, anorexia, diarrea, mucositis, náusea y vómito.</li> <li>- Hematológico: Mielosupresión, neutropenia (inicio 1 a 7 días, nadir bifásico 7 a 9 días y 15 a 24 días, recuperación bifásica. 9 a 12 días y 24 a 34 días), trombocitopenia (inicio 5 días, nadir 12 a 15 días, recuperación 15 a 25 días), anemia, sangrado, leucopenia, megaloblastosis y disminución de reticulocitos.</li> <li>- Hepático: Disfunción hepática, aumento de transaminasas (aguda).</li> <li>- Local: Tromboflebitis.</li> </ul>
Metotrexate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológica: Mielosupresión dosis limitante, el nadir de la leucopenia se da entre el 4º - 7º día y se revierte a partir del día 14.</li> <li>- Hepático: Hipertransaminasemia transitoria se da a las 12 - 24 horas de iniciado el tratamiento, falla hepática, cirrosis y fibrosis.</li> <li>- GI: Náuseas, vómitos (de acuerdo a dosis del 10 - 90%), diarrea, estomatitis ulcerativa, mucositis (dosis dependiente, aparece en 3º a 7º día de iniciada la terapia y se resuelve en 2 semanas), gingivitis y glositis.</li> <li>- Renal: Insuficiencia renal aguda, azoemia y retención urinaria.</li> <li>- SNC: Aracnoiditis, disfunción cerebral aguda, convulsiones (5 - 15%), encefalopatía desmielinizante y leucoencefalopatía crónica.</li> <li>- Piel y anexos: Eritema en piel, lesiones psoriáticas, síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fertilidad: amenorrea, abortos o muertes fetales, oligospermia con falla testicular.</li> </ul>
Pemetrexed	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Neutropenia (G 3-4: 15.1%), anemia (G 3-4: 5.6%), trombocitopenia (G 3-4: 4.1%) y leucopenia (G3-4: 4.8%).</li> <li>- GI: Náuseas (G 3-4: 7.2%), vómitos (G 3-4: 6.1%).</li> <li>- Piel y anexos: Alopecia (cualquier grado 11.9%).</li> <li>- Neurológico: Fatiga (G 3-4: 6.7%).</li> <li>- Otros: Neutropenia febril (G 3-4: 6.7%) y deshidratación (cualquier grado 6.7%).</li> </ul>
<b>Análogos de Nucleósidos</b>	
Gemcitabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Neutropenia (7 – 63%), trombocitopenia (24 – 36%) y anemia (2 – 73%).</li> <li>- Cardiovascular: Edema periférico (20%).</li> <li>- GI: Náusea y vómitos (3 - 70%), diarrea (19 – 30%), estomatitis (10 – 11%), elevación de transaminasas (4 – 72%) e incremento de bilirrubinas (4 – 26%).</li> <li>- Renal: Proteinuria (32 – 45%), hematuria (1 – 35%) y nitrógeno ureico en sangre incrementado (16%).</li> <li>- Neurológico: Fiebre (40% a las 6 – 12 horas de terminada la infusión) y somnolencia (11%).</li> <li>- Piel y anexos: Rash (30%), alopecia (16%) y Prurito (13%).</li> </ul>
<b>Alcaloide de la Vinca</b>	
Vincristina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema, hiper - hipotensión, infarto de miocardio e isquemia miocárdica.</li> <li>- Sistema nervioso central: Ataxia, coma, disfunción de nervio craneal (daño auditivo, alteración músculo extraocular, alteración músculo laríngeo, parálisis, paresia, daño vestibular, parálisis de cuerda vocal), mareo, fiebre, cefalea, neurotoxicidad (dosis relacionada), dolor neuropático (frecuente), convulsión y vértigo.</li> <li>- Toxicidad dermatológica: Alopecia (común) y rash.</li> <li>- Endocrino y metabólico: Hiperuricemia, dolor de parótida, SIHAD (raro).</li> <li>- Gastrointestinal: calambre abdominal, dolor abdominal anorexia, estreñimiento (común), diarrea, necrosis intestinal, perforación intestinal, náusea, úlcera oral, íleo paralítico, vómito y pérdida de peso.</li> <li>- Genitourinario: atonía vesical, disuria, poliuria y retención urinaria.</li> <li>- Hematológico: Anemia (leve), leucopenia (leve), trombocitopenia (leve), púrpura trombocitopenia trombotica.</li> <li>- Hepático: Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (enfermedad venooclusiva).</li> <li>- Local: Flebitis, irritación tisular/ necrosis (si infiltrado).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Dolor lumbar, dolor óseo, pérdida profunda del reflejo del tendón, dificultad para caminar, caída del pie, cambios de marcha, dolor de mandíbula, dolor de extremidades, dificultad motora, pérdida muscular, mialgia, parálisis, parestesia, neuropatía periférica (común), disfunción sensoriomotor y pérdida sensorial.</li> <li>- Ocular: cegamiento cortical (transitorio), nistagmus, atrofia óptica con cegamiento.</li> <li>- Ótico: Sordera.</li> <li>- Renal: Neuropatía ácido urémica aguda y síndrome hemolítico urémico.</li> <li>- Respiratorio: Broncoespasmo, disnea y dolor faríngeo.</li> <li>- Otros: Reacción alérgica (raro), anafilaxia (raro) e hipersensibilidad (raro).</li> </ul>
Vinorelbine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Neutropenia (28 – 85%, al 5º – 10º día y se recupera al 7º – 14º día) y anemia (9 – 38%).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinal: Náuseas y vómitos (2 – 40%), constipación (35%), diarrea (12 – 17%), dolor abdominal (10 – 18%), incremento de transaminasas (2 – 67%) e incremento de bilirrubina (3 – 13%).</li> <li>- Renal: Incremento de creatinina (13%).</li> <li>- Neurológico: Fatiga (27%), neuropatía periférica (1 – 25%) y debilidad (36%).</li> <li>- Piel y anexos: Alopecia (12 – 30%).</li> </ul>
<b>Podofilotoxina</b>	
Etopósido	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatológicos: Alopecia (33-44%) y rash (35%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas y vómitos (37%), Estomatitis (11%) y anorexia (16%).</li> <li>- Hematológico y oncológico: Neutropenia (88%, G 4: 37%), leucopenia (91%, G 4:17%), anemia (72%; G 3-4: 19%) y trombocitopenia (23%; G 4: 9%).</li> <li>- Infección: G 3-4: 10.9%.</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (39%).</li> </ul>
Topotecan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (6 a 29%), fiebre (5 a 28%), dolor (5 a 23%) y cefalea (18%).</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (10 a 49%) y rash (16%).</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (8 a 64%), vómito (10 a 45%), diarrea (6 a 32%), estreñimiento (5 a 29%), dolor abdominal (5 a 22%), anorexia (7 a 19%) y estomatitis (18%).</li> <li>- Hematológico: Anemia (89 a 98%, G 4: 7 a 37%, nadi a los 15 días), neutropenia (83% a 97%, G4: 32 a 80%, nadir 12 a 15 días, duración 7 días), leucopenia (86 a 97%, G 4: 15 a 32%), trombocitopenia (69 a 81%, G 4: 6 a 27%, nadir 15 días, duración 3 a 5 días) y neutropenia febril/sepsis (2 a 43%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (3 a 25%).</li> <li>- Respiratorio: Disnea (6 a 22%) y tos (15%).</li> <li>- Otros: Infección (&lt; 17%).</li> </ul>
<b>Alquilantes</b>	
Temozolamida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema periférico (11%).</li> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (34 a 61%), cefalea (23 a 41%), convulsiones (6 a 23%), hemiparesia (18%), fiebre (13%), mareo (5 a 12%) y alteración de la coordinación (11%).</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (55%) y rash (8 a 13%).</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (49 a 53%, G 3-4: 1 a 10%), vómito (29 a 42%, G 3-4: 2 a 6%), estreñimiento (22 a 33%), anorexia (9 a 27%) y diarrea (10 a 16%).</li> <li>- Hematológico: Linfopenia (G 3-4: 55%), trombocitopenia (G 3-4: adultos 4 a 19%, niños: 25%), neutropenia (G 3-4: adultos 8 a 14%, niños 20%) y leucopenia (G 3-4: 11%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Debilidad (7 a 13%).</li> <li>- Otros: Infección viral (11%).</li> </ul>
Ifosfamida Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológica: Mielosupresión dosis limitante, la neutropenia ocurre entre el 7º – 14º día y se recupera el día 21º, la trombocitopenia suele ocurrir con dosis altas de tratamiento.</li> <li>- Cardíaca: Observada con dosis altas de la droga y se hace frecuente luego de la infusión de antraciclinas.</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas y vómitos a partir de las 2 – 4 horas de infusión hasta las 24 h.</li> <li>- Renal: Insuficiencia renal. SIADH.</li> <li>- Cistitis hemorrágica (5 – 10%).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y anexos: Hiperpigmentación de piel y uñas, alopecia: inicia 3 a 6 semanas después de iniciado el tratamiento.</li> <li>- Hipersensibilidad: Rinitis e irritación faríngea, usualmente se resuelve a los 3 días de culminada la infusión o uso de la misma.</li> <li>- Fertilidad: Amenorrea con falla ovárica, la esterilidad podría ser permanente.</li> </ul>
Bendamustina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia: 88%, G 3-4: 11%.</li> <li>- Neutropenia: 75%, G 3-4: 43%.</li> <li>- Trombocitopenia: 77%, G 3-4: 11%.</li> <li>- Fatiga: 9 - 57%.</li> <li>- Fiebre 24 - 34%.</li> <li>- Cefalea: 21%.</li> <li>- Náusea: 20 - 75%.</li> <li>- Vómitos: 16 - 40%.</li> <li>- Diarrea: 9 - 37%.</li> <li>- Constipación: 29%.</li> <li>- Anorexia: 23%.</li> <li>- Incremento de bilirrubinas: 34%.</li> <li>- Disnea: 16%.</li> <li>- Debilidad muscular: 8 - 11%.</li> </ul>
Diedra L Bragalone, PharmD, MBA, Drug information handbook for oncology, 14º ed, editorial Lexicomp, 2017.	

**Tabla N°32: Eventos adversos o colaterales de terapia blanco**

Tipo	Evento adverso
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema periférico (8 - 16%) e hipertensión (6 a 12%).</li> <li>- Sistema nervioso central: Fiebre (5 a 53%), Fatiga (13 a 39%), escalofríos (3 a 33%), cefalea (17 a 19%), insomnio (&lt; 14%) y dolor (12%).</li> <li>- Dermatológico: Rash (10 a 17%, G 3-4: 1%), prurito (5 a 17%) y angioedema (11%, G 3-4: 1%).</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (8 a 23%), diarrea (10 a 17%), dolor abdominal (2 a 14%) y aumento de peso (11%).</li> <li>- Hematológico: Citopenias (G 3-4: &lt; 48%, puede ser prolongado), linfopenia (48%, G3-4: 40%, mediana de duración 14 días), anemia (8 a 35%, G 3-4: 3%), leucopenia (LNH: 14%, G 3-4: 4%, LLC: G 3-4: 23%), neutropenia (LNH: 14%, G 3-4: 4 a 6%, mediana de duración 13 días, LLC: G 3-4: 30 a 49%), neutropenia febril (LLC: G 3-4: 9 a 15%) y trombocitopenia (12%, G 3-4: 2 a 11%).</li> <li>- Hepático: Aumento de ALT (&lt; 13%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Neuropatía (&lt; 30%), debilidad (2 a 26%), espasmo muscular (&lt; 17%) y artralgia (6 a 13%).</li> <li>- Respiratorio: Tos (13%), rinitis (3 a 12%) y epistaxis (&lt; 11%).</li> <li>- Otros: Reacción infusional (Linfoma: primera dosis 77%, disminuye con dosis subsecuentes, puede incluir angioedema, broncoespasmo, calambres, mareo, fiebre, cefalea, hiper- hipotensión, mialgia, náusea, prurito, rash, urticaria y vómito), infección (19 a 62%, G 3-4: 4%, bacteriana: 19%, viral: 10%, fúngico: 1%, anticuerpo antiqumérico positivo (1 a 23%) y sudoración nocturna (15%).</li> </ul>
Brentuximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema periférico (4 - 16%).</li> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (41 a 49%), fiebre (29 a 38%), dolor (7 a 28%), cefalea (16 a 19%), insomnio (14 a 16%), mareo (11 a 16%), escalofríos (12 a 13%) y ansiedad (7 a 11%).</li> <li>- Dermatológico: Rash (27 a 31%), prurito (17 a 19%) y alopecia (13 a 14%).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrointestinal: Náusea (38 a 42%), diarrea (29 a 36%), dolor abdominal (9 a 25%), vómito (17 a 22%), estreñimiento (16 a 19%), disminución del apetito (11 a 16%) y pérdida de peso (6 a 12%).</li> <li>- Hematológico: Neutropenia (54 a 55%, G 4: 6 a 9%), anemia (33 a 52%, G 4: &lt; 2%) y trombocitopenia (16 a 28%, G 4: 2 a 5%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Neuropatía periférica sensorial (52 a 53%, G 3: 8 a 10%), artralgia (9 a 19%), mialgia (16 a 17%), neuropatía motora periférica (7 a 16%, G3 3 a 4%) y dolor lumbar (10 a 14%).</li> <li>- Respiratorio: Infección respiratoria alta (12 - 47%), tos (17 a 25%), disnea (13 a 19%) y dolor orofaríngeo (9 a 11%).</li> <li>- Otros: Reacción infusional (G 1 -2: 12%), sudoración nocturna(9 a 12%) y linfadenopatía (10 a 11%).</li> </ul>
Ibrutinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Fibrilación auricular (6%, G 3-4: 3%), taquiarritmia ventricular (1%, G 3-4: 0%), Hemorragia (30%, G 3-4: 1%) y hematomas (22%, G G 3-4: &lt;1%).</li> <li>- Sistema nervioso central: Cefalea (13%, G 3-4: 1%) y mareos (9%, G 3-4: 0%).</li> <li>- Dermatológico: Exantema (22%, G 3-4: 2%), urticaria (1%, , G 3-4: &lt;1%), eritema (2%) y Onicoclasia (2%).</li> <li>- Gastrointestinal: Diarrea (41%, , G 3-4: 3%), vómitos (14%, G 3-4: &lt;1%), estomatitis (13%, G 3-4: 1%), náuseas (27%, G 3-4: 1%) y estreñimiento (16%, G 3-4: &lt;1%).</li> <li>- Hematológico: Neutropenia (36%, G 3-4: 26%), trombocitopenia (20%, G 3-4: 10%), neutropenia febril (5%, G 3-4: 5%), leucocitos (2%, G 3-4: 1%) y linfocitosis (2%, G 3-4: 1%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Artralgia (12%, G 3-4: 1%), espasmos musculares (14%, , G 3-4: &lt;1%) y dolor músculo esquelético (28%, G 3-4: 3%).</li> <li>- Otros: Neumonía (16%, G 3-4: 10%), Infección respiratoria alta (19%, G 3-4: 1%), sinusitis (11%, G 3-4: 1%) e infección cutánea (10%, G 3-4: 3%).</li> </ul>
Diedra L Bragalone, PharmD, MBA, Drug information handbook for oncology, 14º ed, editorial Lexicomp, 2017.	

**Tabla Nº33: Eventos adversos o colaterales de inmunoterapia**

Tipo	Evento adverso
Lenalidomida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema periférico (8 - 26%).</li> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (31 a 44%), fiebre (21 a 28%), mareo (20 a 23%) y cefalea (20%).</li> <li>- Dermatológico: Prurito (8 a 42%), rash (21 a 36%, G 3-4: 7%) y piel seca (9 a 14%).</li> <li>- Endocrino y metabólico: Hipocalcemia (11 a 14%).</li> <li>- Gastrointestinal: Diarrea (39 a 49%), estreñimiento (24 a 41%), náusea (24 a 26%), pérdida de peso (20%), anorexia (10 a 16%), alteración del gusto (6 a 15%), vómito (10 a 12%) y dolor abdominal (8 a 12%).</li> <li>- Genitourinario: Infección del tracto urinario (9 a 11%).</li> <li>- Hematológico: Trombocitopenia (22 a 62%, G 3-4: 12 a 50%), neutropenia (42 a 59%, G 3-4: 33 a 53%) y anemia (12 a 31%, G 3-4: 6 a 10%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Calambre muscular (18 a 33%), debilidad (15%), artralgia (22%), dolor lumbar (21 a 26%), tremor (21%), dolor óseo (14%) y dolor en extremidades (11 a 12%).</li> <li>- Ocular: Visión borrosa (17%).</li> <li>- Respiratorio: Infección respiratoria alta (15 - 25%), nasofaringitis (18 a 23%), tos (<math>\leq</math> 20%), disnea (7 a 24%), faringitis (14 a 16%), epistaxis (15%), neumonía (9 a 14%) y bronquitis (6 a 11%).</li> </ul>

<p>Pembrolizumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: Edema periférico (14%).</li> <li>- Sistema nervioso central: Fatiga (26% a 43%) y cefalea (11%).</li> <li>- Dermatológico: Prurito (11% a 28%), erupción cutánea (20% a 24%, inmunomediada: 1%).</li> <li>- Endocrino y metabólico: Hiperglicemia (49%), hipoalbuminemia (37%), hiponatremia (10% a 37%), hipertrigliceridemia (33%), disminución del fosfato sérico (29%), aumento del potasio sérico (28%), disminución del bicarbonato sérico (22%), hipocalcemia (21%) e hipotiroidismo (inmunomediado, 9% a 14%).</li> <li>- Gastrointestinal: Disminución del apetito (20% a 22%), estreñimiento (19% a 22%), náuseas (13% a 22%), diarrea (18% a 20%), dolor abdominal (13% a 18%) y vómitos (12% a 15%).</li> <li>- Genitourinario: Infección del tracto urinario (15% a 19%) y hematuria (12% a 13%).</li> <li>- Hematológico y oncológico: Anemia (17% a 44%, G 3-4: 6% a 10%), linfocitopenia (40%, G 3-4: 9%), trombocitopenia (27%, G 3-4: 4%) y neutropenia (24%, G 3-4: 7%).</li> <li>- Hepático: Aumento de fosfatasa alcalina sérica (17% a 37%), aumento de AST sérica (24% a 28%) y aumento de ALT sérica (21%).</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: dolor musculoesquelético (21% a 32%) y artralgia (10% a 14%).</li> <li>- Renal: Aumento de creatinina sérica (11% a 35%)</li> <li>- Respiratorio: Tos (14% a 24%), disnea (11% a 14%) e infección del tracto respiratorio superior (13%).</li> <li>- Otros: Fiebre (11% a 24%).</li> </ul>
----------------------	---

### 7.7.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento

Los criterios para la evaluación de la respuesta en linfoma actualmente se realiza según el RECIL 2017, el cual ha sido desarrollado por el grupo internacional de trabajo en Linfoma con el apoyo de los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-RECIST) ([Tabla N° 34](#)) (373).

El estándar para evaluar la respuesta en los pacientes con linfoma son los criterios de Lugano, el cual se basa en el PET-FDG o en la medida bidimensional del tumor en la tomografía computarizada. Mientras que el RECIST es basado en la medida unidimensional del tumor.

A continuación se detalla los elementos para evaluar la respuesta RECIL:

#### - Evaluación de la carga tumoral.

La evaluación de la carga tumoral en linfoma puede ser realizado mediante la medida del diámetro mayor. En los pacientes con enfermedad diseminada, un máximo de 3 tres lesiones blanco o target deben ser seleccionadas y utilizadas para la evaluación de la respuesta. La lesión target debe ser aquella que tenga la medida mayor y que pueda ser medida en forma repetida y preferiblemente debe ser la más representativa de los sitios u órganos involucrados. En la mayoría de los casos, los ganglios linfáticos pueden ser considerados lesiones target, si el diámetro mayor es  $\geq 15$  mm.

#### - Categorías de respuesta:

- Respuesta completa
  - Resolución completa de todas las lesiones target y de todos los ganglios con un eje longitudinal  $<10$  mm.

- Disminución  $\geq 30\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target (respuesta parcial) y normalización del PET-FDG.
- Normalización de PET-FDG (Deauville 1-3)
- No compromiso de médula ósea.
- Ausencia de lesiones óseas.
- La reducción en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target  $\leq 30\%$  con normalización de PET-FDG no debe ser considerado respuesta completa a menos que se tenga una biopsia negativa.
- Respuesta parcial
  - Disminución  $\geq 30\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target pero no respuesta completa.
  - PET-FDG positivo (Deauville 4-5)
  - Cualquier compromiso de médula ósea.
  - Ausencia de lesiones nuevas.
- Respuesta menor
  - Disminución  $\geq 10\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target pero no respuesta parcial
  - Cualquier nivel de captación en el PET-FDG
  - Cualquier compromiso de médula ósea.
  - Ausencia de lesiones nuevas.
- Enfermedad estable
  - Disminución  $< 10\%$  o  $\leq 20\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target.
  - Cualquier nivel de captación en el PET-FDG
  - Cualquier compromiso de médula ósea.
  - Ausencia de lesiones nuevas.
- Progresión de enfermedad
  - Incremento de  $> 20\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target.
  - Para ganglios pequeños  $< 15\text{mm}$  postratamiento, se considera un incremento mínimo absoluto de 5 mm y la longitud del diámetro debe exceder los 15 mm.
  - Aparición de lesiones nuevas
  - Cualquier nivel de captación en el PET-FDG
  - Cualquier compromiso de médula ósea.
  - Ausencia o aparición de lesiones nuevas.
- **Consideraciones especiales:**
  - Progresión de enfermedad después de una respuesta inicial: Después de una respuesta inicial y en ausencia de lesiones nuevas, la progresión de enfermedad se define como el incremento de la longitud de diámetro  $> 20\%$  de su basal.
  - Evaluación de la respuesta en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, incluyendo inmunoterapia: Debido a la pseudoprogresión relacionada a la terapia inmune, la progresión debe ser confirmada con 2 evaluaciones consecutivas separadas por al menos 4 semanas y debe incluirse las medidas de lesiones nuevas en la medición de la carga tumoral total.



- Aparición de Nuevas lesiones extranodales o extraganglionares: Para realizar la confirmación de progresión de enfermedad se requiere que la lesión nueva tenga un mínimo de 1 cm en su diámetro mayor. Lesiones nuevas más pequeñas pero sospechosas deben ser consideradas como equivocadas; y si luego son confirmadas mediante biopsia como linfoma, la fecha de documentación de la progresión de enfermedad debe ser la fecha que se designó a la lesión como equivocada.
- Enfermedad diseminada: El estado de las lesiones no target deben ser tomadas en cuenta antes de formular la respuesta final.

**Tabla Nº 34: Asignación de respuesta incorporando la mejor respuesta de la lesión target y no target.**

Lesión target	Lesión no target	Lesión nueva	Respuesta asignada
RC	RC	No	RC
RC	RP, MR o EE	No	RP
RC	NE	No	NE
RP	NE	No	NE
RP	RC	No	RP
RP	PR, RM o EE	No	RP
RM	NE	No	NE
RM	RC	No	RM
RM	PR, RM o EE	No	RM
EE	NE	No	NE
EE	RC, PR o MR	No	EE
EE	EE	No	EE
PE	cualquiera	Si/No	PE
cualquiera	PE	Si/No	PE
cualquiera	Cualquiera	Si	PE
RC	No	No	RC
RP	No	No	PR
RM	No	No	RM
EE	No	No	EE

RC: Respuesta completa, RP: Respuesta parcial, RM: Respuesta menor, EE: Enfermedad estable, PE: Progresión de enfermedad, NE: No evaluable.  
Fuente: International Working Group Consensus response evaluation criteria in Lymphoma (RECIL2017).

A continuación se comparan los principales sistemas de evaluación de la respuesta ([Tabla Nº 35](#)).

**Tabla N°35: Comparación entre RECIST 1.1, clasificación de linfoma de Lugano y RECIL 2017.**

Parámetro	RECIST 1.1	Lugano	RECIL 2017
Número de lesiones target	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 3
Método de medida	Uni-dimensional: diámetro mayor de las lesiones no ganglionares, diámetro menor de los ganglios.	Bi-dimensional: diámetros perpendiculares.	Uni-dimensional: mayor diámetro de cualquier lesión target.
Incorpora los resultados del PET para describir RC	Puede ser considerado para confirmar RC y/o declarar PE basado en la detección de nuevas lesiones.	Si	Si
Respuesta menor	No	No	Sí, reducción de la suma de las longitudes mayores entre $\geq 10\%$ y $< 30\%$
Enfermedad estable	-29% a +20%	-50% a +50%	Disminución $< 10\%$ a un incremento $\leq 20\%$
Progresión de enfermedad	Incremento en la suma de los diámetros en 20%	Incremento de la suma de los producto de los diámetros perpendiculares en $> 50\%$ o cualquier lesiones unica en $> 50\%$	Incremento de la suma de los diámetros mayores en 20%. En casos de recaída en RC; al menos una lesión debe medir 2 cm en el eje mayor con o sin actividad del PET.
RC: Respuesta completa, PE: Progresión de enfermedad. Fuente: International Working Group Consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL2017).			

### 7.7.6 Signos de alarma

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de LCBGD están relacionados a los eventos adversos secundarios a la terapia grado 3 ó más ([Acápite 7.7.4](#)).

### 7.7.7 Criterios alta y seguimiento

El manejo multidisciplinario del paciente con LCBGD requiere un continuo seguimiento para reducir la probabilidad de recurrencia o progresión. Por lo que requiere, un seguimiento permanente por un hemato-oncólogo ([Tabla N° 36](#)).

**Tabla N° 36: Seguimiento de los pacientes con Linfoma de células grandes B difuso de alcanzar respuesta completa**

	EC I - II	EC III - IV
<b>Anamnesis y examen físico</b>	Cada 3 - 6 meses por 5 años, luego anualmente	Cada 3 - 6 meses por 5 años, luego anualmente
<b>Exámenes de laboratorio (Hemograma y DHL)</b>	Cada 3 - 6 meses por 5 años, luego anualmente	Cada 3 - 6 meses por 5 años, luego anualmente
<b>Tomografías de cabeza y cuello, tórax, abdomen y pelvis</b>	Solo se repetirán si están clínicamente indicadas	Se repetirán cada 6 meses por 2 años, luego solo si están clínicamente indicadas
Fuente: B-Cell Lymphomas. Versión 1. 2019. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN)		

### 7.7.8 Pronóstico

EL Índice Pronóstico Internacional (IPI), permite estratificar el riesgo de LCBGD según las características clínicas del paciente y con ello establecer el pronóstico en base a tasas de sobrevida ([Acápite 7.4.3](#)).

Además, el pronóstico de los pacientes con LCBGD también responde a su clasificación biológica y celular. Los esfuerzos para caracterizar las bases biológicas y moleculares para establecer el pronóstico del LCBGD utilizando técnicas de inmunohistoquímicas o moleculares han identificado una variedad de biomarcadores y firmas de genes con importancia pronóstica. ([Acápite 7.3.5](#), Evaluación genética) (89,119).

Según el origen celular manifestado en el perfil de expresión génica, se distinguen 3 subtipos de LCBGD que presentan un pronóstico diferenciado.

- Linfomas de tipo centrogeminal B (GCB) que expresan genes "normales" de las células B centro germinales. Estos linfomas poseen un pronóstico favorable, el cual está asociado con una actividad disminuida de la vía de señal del factor nuclear kB, que protege contra el efecto apoptótico de la quimioterapia (374) (375).
- Los linfomas B de fenotipo activado (ABC) corresponden al 30% de los LCBGD y son el grupo de peor pronóstico (375).

### 7.8 Complicaciones

Según el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), la tasa de sobrevida a 5 años es de 88.3% para pacientes con LH y de 70.3% para pacientes con LNH, data que ha mejorado de forma considerable en 15 a 25% en los últimos 25 años (376). Consecuentemente, al mayor número de sobrevivientes, el riesgo de complicaciones tardías ha aumentado así como la importancia de identificarlos y la necesidad de realizar un manejo individualizado.

Se abordará las complicaciones tardías más relevantes como toxicidad cardiaca, segundas neoplasias, infertilidad y toxicidad pulmonar.

#### 7.8.1 Toxicidad cardiaca

- **Antraciclinas**

La Doxorubicina es directamente tóxico para el miocardio a través de una variedad de mecanismos, que incluyen el daño oxidativo mediado por radicales libres y la inducción de apoptosis celular. La incidencia de insuficiencia cardíaca aguda se ha estimado entre el 3% y el 5% con una dosis acumulada de 40 mg/m<sup>2</sup> y entre el 7.5% y el 26% con una dosis de 550 mg/m<sup>2</sup> (377,378). Estas son dosis significativamente más altas que los 300 mg/m<sup>2</sup> que suelen recibir los pacientes tratados con 6 ciclos de ABVD o Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona (R-CHOP).

Limat y col. evaluaron eventos cardíacos clínicamente significativos, definidos como una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en reposo del 20% o más desde el inicio, FEVI absoluta de menos del 50% o evidencia clínica de insuficiencia cardíaca en 180 pacientes tratados con CHOP (Doxorubicina 348 mg/m<sup>2</sup>, rango, 200-430 mg/m<sup>2</sup>). Para la cohorte general, los riesgos acumulados a 5 años de eventos cardíacos significativos e insuficiencia cardíaca clínica fueron del 19% y el 10%, respectivamente. En los análisis multivariados, la edad < 60 años y el uso de dexrazoxano se asociaron con reducciones significativas en el riesgo de toxicidad cardíaca (cociente de riesgo 0.4 y 0.1, respectivamente). En particular, el riesgo acumulado a 5 años de eventos cardíacos disminuyó del 29% al 8% (p=0.006) durante los períodos antes y después de la introducción de la cardioprotección (379).

#### - Radioterapia

La RT administrada en pacientes jóvenes produce engrosamiento de la íntima en las arterias coronarias y daño microvascular causando una perfusión miocárdica reducida y los efectos cardíacos tardíos relacionados con la radiación son dosis dependiente. Hancock y col. por ejemplo, encontraron que el mayor riesgo de muerte cardíaca se limitaba a aquellos que recibieron dosis prescritas superiores a 30 Gy al mediastino, mientras que no se encontró un aumento significativo en el riesgo de muerte cardíaca entre los pacientes que recibieron dosis más bajas (380).

Esto es relevante para el tratamiento contemporáneo del Linfoma en la medida en que la RT mediastinal del sitio involucrado (ISRT) está surgiendo como un método recomendado para administrar la RT a pacientes con Linfoma (230,381). La ISRT implica el tratamiento de regiones nodales involucradas únicamente, según la tomografía computada disponible e imágenes de tomografía por emisión de positrones y sin tratamiento nodal profiláctico en sitios no afectados. Este enfoque reduce significativamente la dosis media de radiación al corazón en comparación con la RT con campo del manto

### 7.8.2 Segundas neoplasias

Los sobrevivientes del LNH tienen un riesgo incrementado de desarrollar leucemia, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y otros tumores sólidos (382).

#### - Cáncer de mama (CM)

A diferencia del LH, la información es escasa sobre segundas neoplasias malignas en los pacientes con LNH, particularmente con el cáncer de mama.

En varias cohortes de LNH, se observó una reducción en el riesgo de CM, probablemente a los fármacos utilizados que pueden conducir a supresión ovárica y subsecuente menor estimulación para el desarrollo de tumores(382).

Un estudio retrospectivo identificó 53 pacientes con CN e historia previa de Linfoma maligno, 35 (66%) con antecedentes de LH y 18 (34%) con LNH. Se realizó una comparación (1:2) con una población de mujeres con diagnóstico de CM primario según

edad, estadio, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, fenotipo y año de diagnóstico. Los objetivos primarios fueron SLE y SG.

Considerando las variables: diagnóstico histopatológico, estadio, invasión linfática, sobreexpresión HER2 y Ki67; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con excepción del Ki67 que fue mayor en las pacientes con historia previa de LH o LNH (65% vs. 49%, respectivamente,  $p=0.0526$  en el borde de la significancia).

Con respecto a los tratamientos recibidos, no hubo diferencias en el tratamiento quirúrgico ni médico (terapia endocrina y quimioterapia). Sin embargo, con respecto a los pacientes con ganglios positivos (14 vs. 35 pacientes), cinco pacientes en el grupo de linfoma (36%), en comparación con 24 (69%) en el grupo control recibieron terapia basada en antraciclina ( $p=0.0345$ ). Como se esperaba, la radioterapia se usó de manera muy diferente en los dos grupos, con el 36% de los pacientes en el grupo de linfoma sometidos a radioterapia intraoperatoria con electrones frente al 10% en el grupo control ( $p= 0.0001$ ).

La SLE a cinco años fue del 54.5% para el grupo linfoma en comparación con el 91% para los controles ( $p<0.0001$ ). Los porcentajes de SG a cinco años también fueron estadísticamente diferentes (86.6% y 98.6%, respectivamente,  $p=0.031$ ) (383).

La historia previa de linfoma maligno es un factor pronóstico negativo para las mujeres diagnosticadas posteriormente con CM. La influencia de otras variables, como la exposición previa a los citotóxicos, o algunas características biológicas desconocidas relacionadas con la enfermedad y el tratamiento anterior, todavía debe investigarse para intentar mejorar los resultados de los pacientes.

#### - **Cáncer de pulmón**

Mudie y col. informaron los resultados del estudio British National Lymphoma Investigation de 2465 pacientes tratados por LNH antes de los 60 años (edad promedio en el primer tratamiento 46.5 años) donde 1219 pacientes recibieron CHOP, y encontraron que el riesgo de cáncer de pulmón aumentó significativamente en la sub cohorte CHOP (RR= 2.1), al igual que el riesgo de cáncer colorrectal (RR= 2.4) (384). Los autores sugirieron que se justificaba un estudio adicional para determinar si la exposición a Ciclofosfamida en pacientes mayores estaba asociada de manera convincente con un segundo riesgo de cáncer.

#### - **Leucemia**

Algunos regímenes de quimioterapia contemporáneos, como Bleomicina, Etopósido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazona y Prednisona (BEACOPP); Vincristina, Etopósido, Prednisolona y Doxorubicina (OEPA); y CHOP más Etopósido (CHOEP) potencialmente podría ser más leucemogénico que los regímenes alternativos. Un informe reciente de ensayos del German Hodgkin Study Group (GHSg) encontró que la incidencia acumulada a 6 años de LMA o síndrome mielodisplásico (SMD) fue del 1.7% para los pacientes que tenían 4 o más ciclos de BEACOPP escalada (escBEACOPP) vs. 0.3% y 0.7% ( $p<0.0001$ ) para aquellos tratados sin quimioterapia con escBEACOPP o con menos de 4 ciclos de escBEACOPP, respectivamente (385). Sin embargo, la adición de Etopósido a R-CHOP para LCBGD o en OEPA para LH pediátrico no parece estar asociado con un aumento en el riesgo de LMA relacionada con el tratamiento en comparación con sus homólogos que no contienen Etopósido.

La mayoría de los estudios han reportado un riesgo notablemente más alto de Leucemia después del tratamiento para LNH que para LH. En el estudio de investigación de Linfoma

nacional británico de LNH, el RR de Leucemia después de la quimioterapia con CHOP fue de 14.2 (IC 95% 6.8-26.2) (384).

### 7.8.3 Infertilidad

Los agentes alquilantes y la radiación gonadal produce un riesgo dosis dependiente de infertilidad en los sobrevivientes, donde aproximadamente el 50% de las mujeres jóvenes que reciben 9 g/m<sup>2</sup> de Ciclofosfamida desarrollaran falla ovárica prematura (FOP) (386,387).

La dosis acumulada de 4.5 g/m<sup>2</sup> de Ciclofosfamida administrada en 6 ciclos de CHOP tiene un menor impacto sobre la fertilidad comparado con otros esquemas como ABVD. Meissner y col. evaluó el riesgo de infertilidad en 101 pacientes con Linfoma tratados con CHOP donde 36 pacientes se encontraban en edad reproductiva. Con una mediana de edad de 32 años, el 72% (26) logró paridad exitosa sin necesidad de técnicas de reproducción asistida. El porcentaje de mujeres sobrevivientes sin hijos fue comparable según edad y sexo con la población general (21.7% vs. 20.8%), aunque la proporción de hombres sobrevivientes sin hijos fue mayor según edad y sexo comparado con la población general (41.8% vs. 32.6)(388).

El régimen R-DA EPOCH logra un excelente control de la enfermedad limitando así la necesidad de RT mediastinal en los pacientes con Linfoma de células B primario mediastinal (292). Una encuesta reciente de 20 mujeres tratadas con R-DAEPOCH por 6 a 8 ciclos observó amenorrea durante la QT en 14 (70%) pacientes. La mayoría de las pacientes recuperó la función ovárica, sin embargo, en 15 pacientes (75%), la mayoría menor a 35 años, recuperó la función ovárica al término de la QT. Seis pacientes (30%) concibieron de forma natural dando a luz niños saludables; sin embargo, las pacientes mayores de 40 años tuvieron un perfil bioquímico de FOP (389).

La RT pélvica o inguinal como parte del tratamiento se asocia a una exposición de radiación clínicamente significativa a nivel de ovarios y testículos. La RT ovárica bilateral de 2 a 5 Gy puede producir FOP en aproximadamente el 35% de mujeres jóvenes y en la mayoría de pacientes mayores de 40 años, mientras las dosis mayores a 5 Gy esterilizará a la mayoría de mujeres independientemente de la edad (386). Los testículos son sensibles a dosis bajas de RT produciendo oligospermia temporal a dosis de 0.1 a 0.3 Gy y azoospermia permanente a dosis mayores de 3 Gy.

### 7.8.4. Toxicidad pulmonar

La radioterapia se ha asociado a toxicidad pulmonar tardía basado principalmente en estudios retrospectivos de pacientes con LH (390–392).

Se han implementado diferentes estrategias para reducir las toxicidades de la RT; ya que la tasa de complicación del tejido normal está en función de la dosis y el volumen, el ratio terapéutico de la RT debería mejorar tanto con dosis de tratamientos más bajas como con volúmenes diana más pequeños. En el LNH, ya existe evidencia que las dosis tradicionales fueron más altas de lo necesario para el control de la enfermedad y algunos investigadores recomiendan ahora no más de 30 Gy para el LNH agresivo o 24 Gy para los linfomas indolentes (232).

Con respecto al volumen objetivo, una estrategia para reducir las dosis de RT es la radioterapia del sitio involucrado (ISRT) que implica reducir volúmenes objetivos para cubrir los nodos involucrados luego de la quimioterapia a diferencia de la radioterapia de campo involucrado (IFRT) donde se abarca las cadenas ganglionares involucradas antes de la quimioterapia, basadas en puntos de referencia anatómicos (230).

La reducción de la toxicidad tardía con el ISRT o INRT, radioterapia al ganglio involucrado, aún no se ha probado; en ausencia de datos recientes de toxicidad a largo plazo, las mediciones de dosis y volumen de los órganos en riesgo proporcionan un valor subrogado del riesgo de toxicidad potencial.

En un estudio australiano se comparó IFRT con INRT utilizando una técnica convencional con haces de fotones; INRT permitió reducir la proporción de tejido que recibe dosis más altas de RT (V95%) en un factor de 1.9. Con respecto a los principales órganos en riesgo, el mayor beneficio se observó al analizar la dosis recibida por el 50% de estos órganos (D50), que se redujo a la mitad para el corazón y los pulmones. Manteniendo el mismo volumen objetivo de INRT y comparando entre la técnica convencional y la terapia volumétrica de arco modulado (VMAT), VMAT dio como resultado reducciones relativas adicionales en la dosis cardíaca, pero sin mejoría en las métricas de dosis-volumen de la arteria coronaria, y a expensas de un aumento de dosis bajas en los pulmones (393).

Un estudio retrospectivo con 150 pacientes (73% LH y 27% LNH); evaluó recientemente el riesgo de neumonitis por radiación después de RT al mediastino con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) (394). La incidencia general de cualquier neumonitis (grados 1 al 3) fue del 14% en todo el grupo. Sin embargo, los pacientes que recibieron quimioterapia de rescate o trasplante por enfermedad recidivante o refractaria tuvieron un mayor riesgo; la incidencia de neumonitis fue del 25% vs. 10% en los pacientes que recibieron RT de consolidación solo para la enfermedad recién diagnosticada. En ambos grupos, la mitad de los pacientes que desarrollaron neumonitis grado 3 requirieron un tratamiento con esteroides. Por otro lado, el volumen de la enfermedad, el historial de tabaquismo, los valores de las pruebas de función pulmonar pre-RT y el historial de toxicidad por Bleomicina no predijeron neumonitis.

Con respecto a los factores dosimétricos, el V20 (volumen irradiado  $\geq 20$  Gy) predijo un riesgo de neumonitis; sin embargo, el volumen del pulmón que recibió dosis más bajas de radiación, especialmente V5 (que recibió un volumen irradiado  $\geq 5$  Gy), fue el predictor más poderoso de neumonitis. Si la IMRT permite una mejor conformación de las dosis más altas de radiación, estos resultados se logran a los costos de administrar un baño de dosis bajas a grandes volúmenes de pulmón, lo que obviamente conduce a una lesión pulmonar clínicamente significativa donde el riesgo de neumonitis se acerca al 35%, cuando  $> 55\%$  del pulmón total recibe 5 Gy en el tratamiento del LH o LNH con IMRT (395).

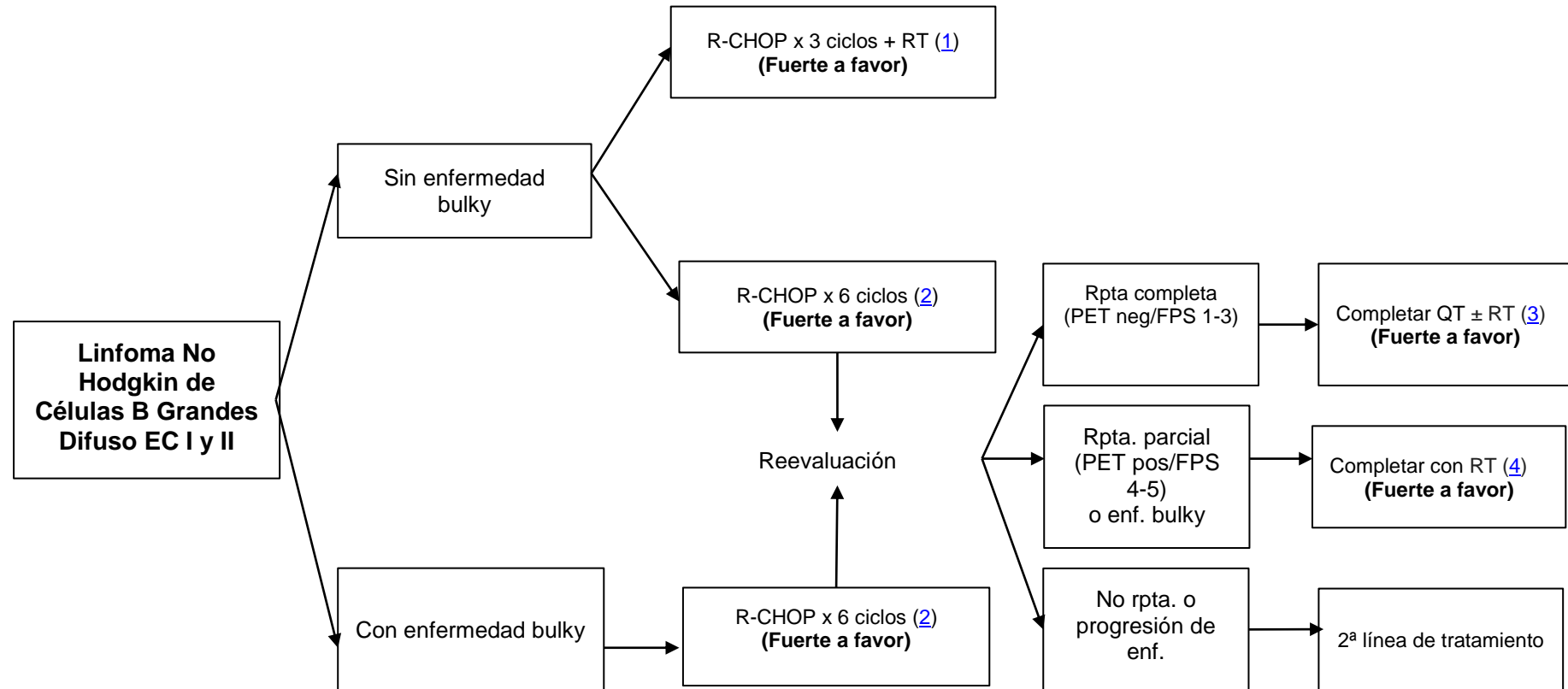
### **7.9 Criterios de referencia y contrareferencia**

Oncosalud es una clínica con alta especialidad oncológica tanto en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento como en rehabilitación de la salud, además tiene una gran capacidad resolutoria pues cuenta con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; es considerada como parte del tercer nivel de atención (III E) dentro del Sistema de Salud.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de LCBGD serán captados en: emergencia, hospitalización o por consultorio externo. En ellos se realizarán los exámenes confirmatorios y de estadiaje que se requieran para iniciar el tratamiento. Posterior a la confirmación del diagnóstico, firma de consentimiento informado, toma de muestra para exámenes especiales de laboratorio, podrá iniciar terapia según la indicación médica.

7.10 Algoritmos

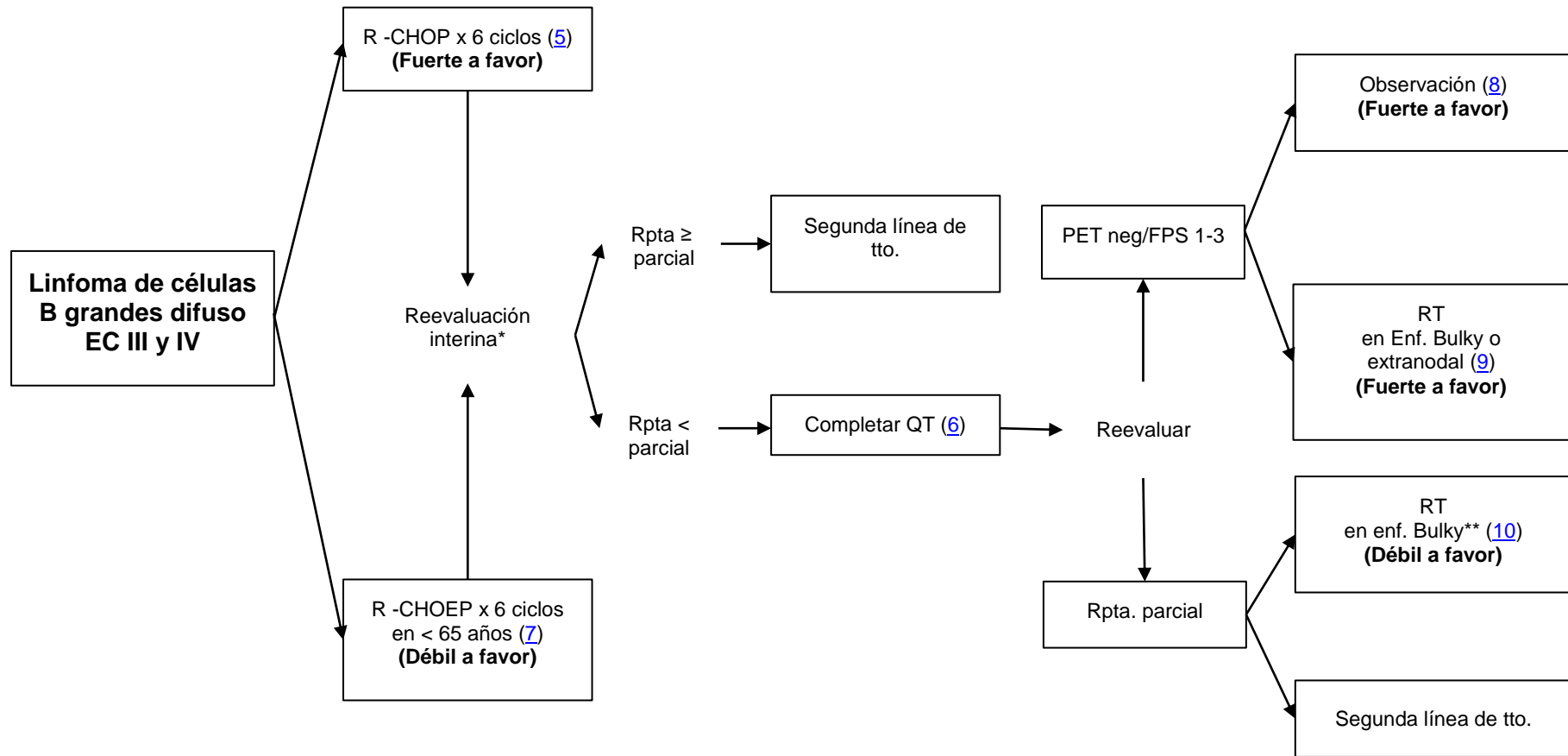
Algoritmo N° 1: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC I y II.



RT: radioterapia, QT: quimioterapia, Rpta: respuesta, neg: negativo.\*La reevaluación interina debe realizarse luego del 2-4 ciclo de tratamiento. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección A. i. páginas: 37-38.](#)

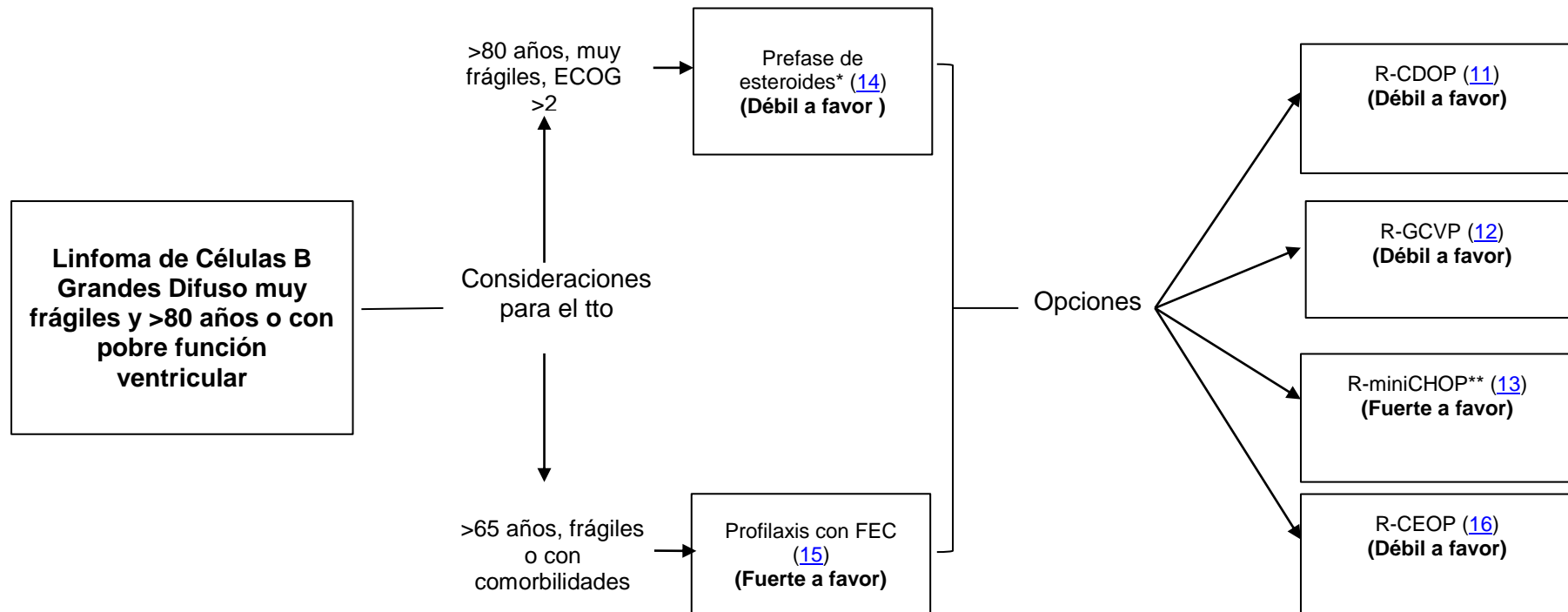


**Algoritmo N° 2: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC III y IV.**



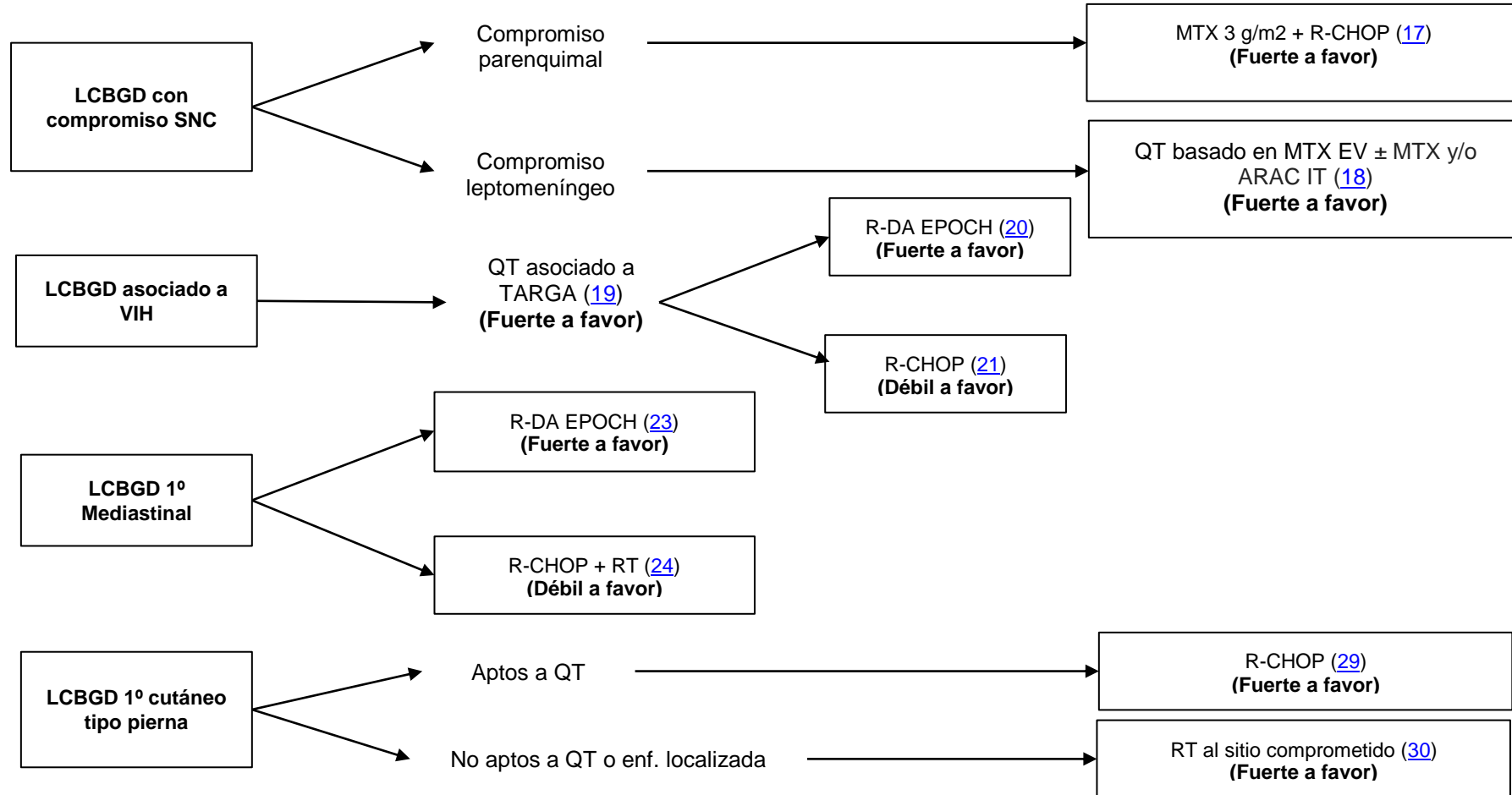
RT: radioterapia, QT: quimioterapia, Rpta: respuesta, Tto: tratamiento, neg: negativo. \*La reevaluación interina debe realizarse luego del 2-4 ciclo de tratamiento. \*\*RT sobre el sitio de la enfermedad bulky, siempre y cuando no se evidencia enfermedad en otro área nodal o a nivel extraganglionar. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección A. ii. Páginas: 39-41.](#)

**Algoritmo N° 3: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso con características especiales.**



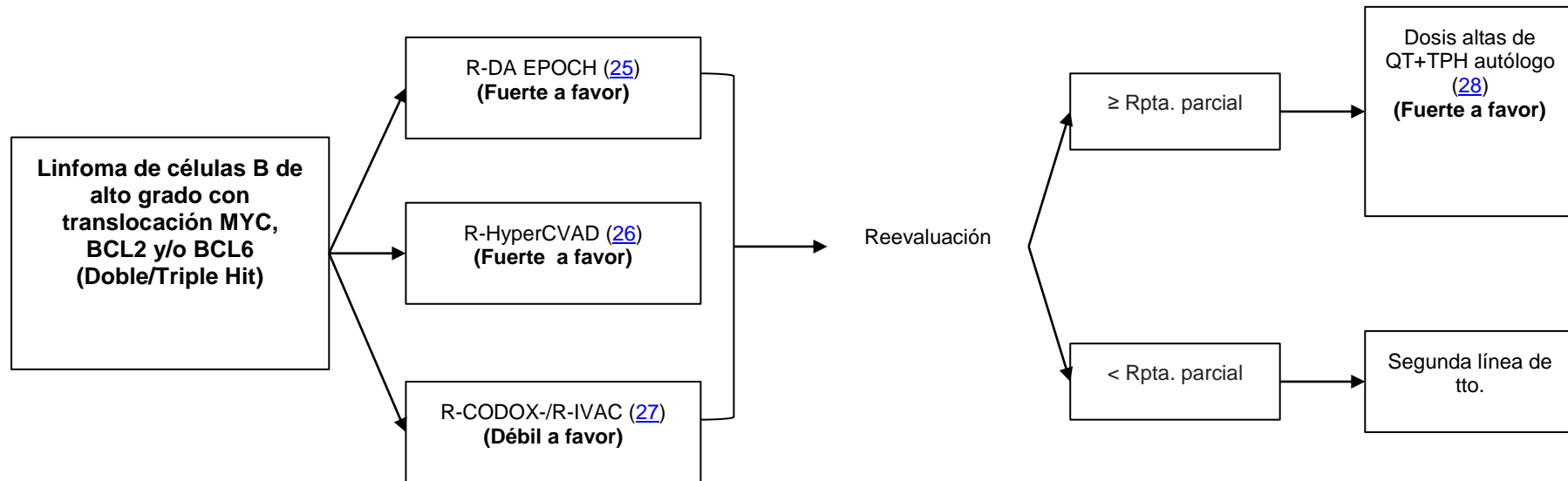
FEC: factor estimulante de colonias, tto: tratamiento. \*cuando se considere la administración de QT en base R-CHOP o R-miniCHOP. \*\*en pacientes con cualquiera de las condiciones señaladas pero sin pobre función ventricular. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección B, i. páginas: 41-44.](#)

**Algoritmo N° 3: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso con características especiales.**



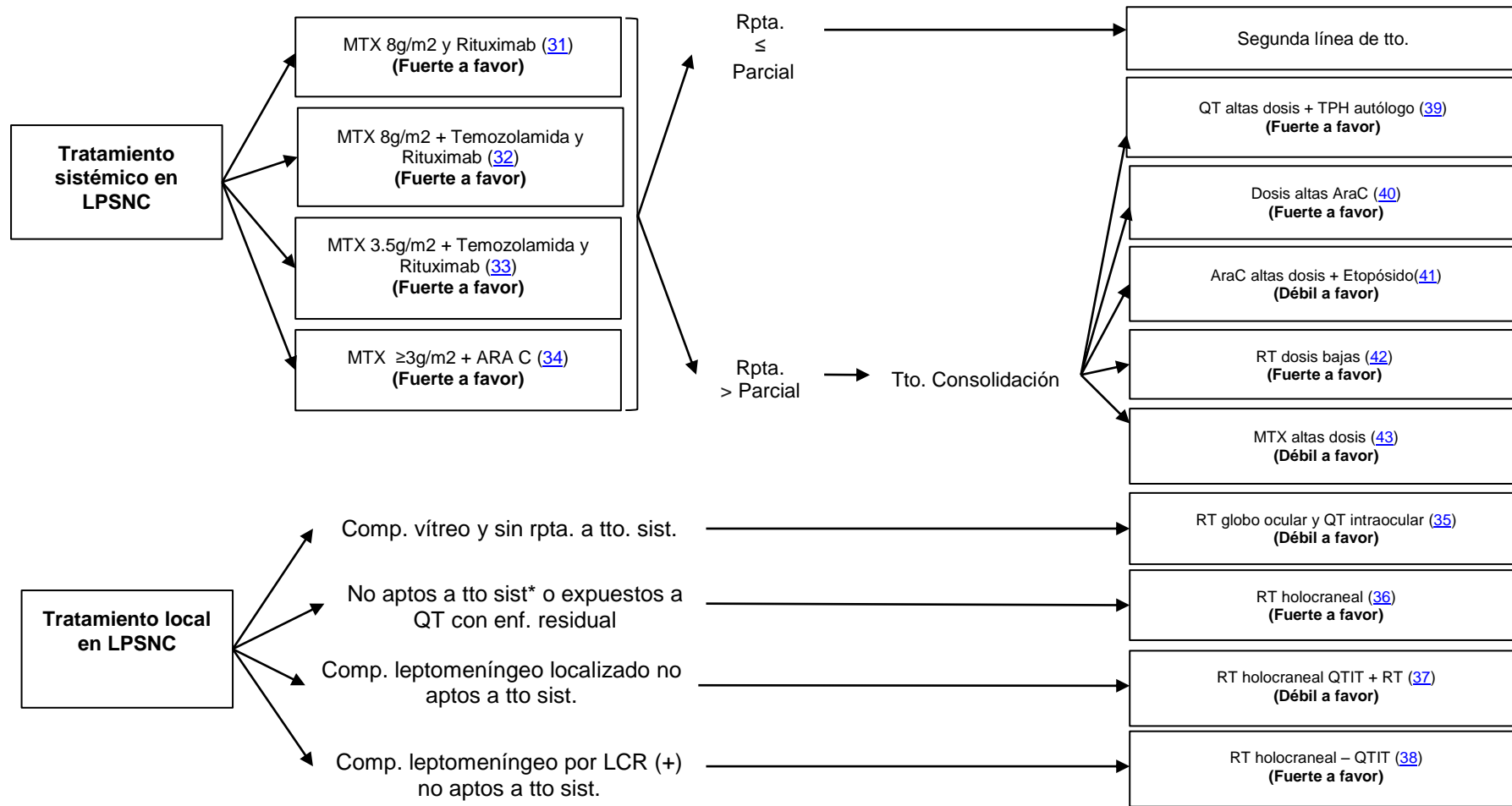
RT: radioterapia, QT: quimioterapia, LCBGD: Linfoma de Células B Grandes Difuso. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección B. ii, iii, iv y vi. Páginas: 44-51](#)

**Algoritmo N° 3: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso con características especiales.**



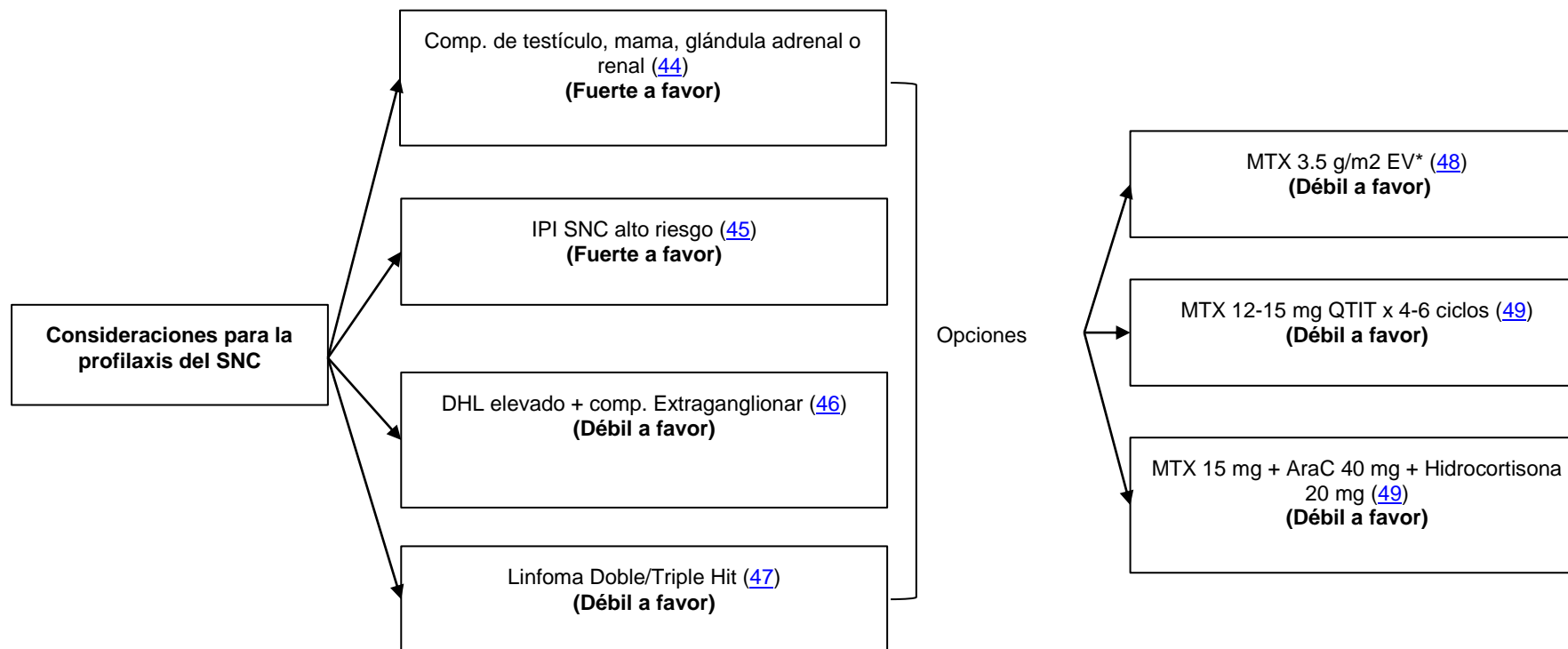
QT: quimioterapia, Rpta: respuesta, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, tto: tratamiento. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección B. v. páginas: 48 - 49.](#)

**Algoritmo N° 4: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC.**



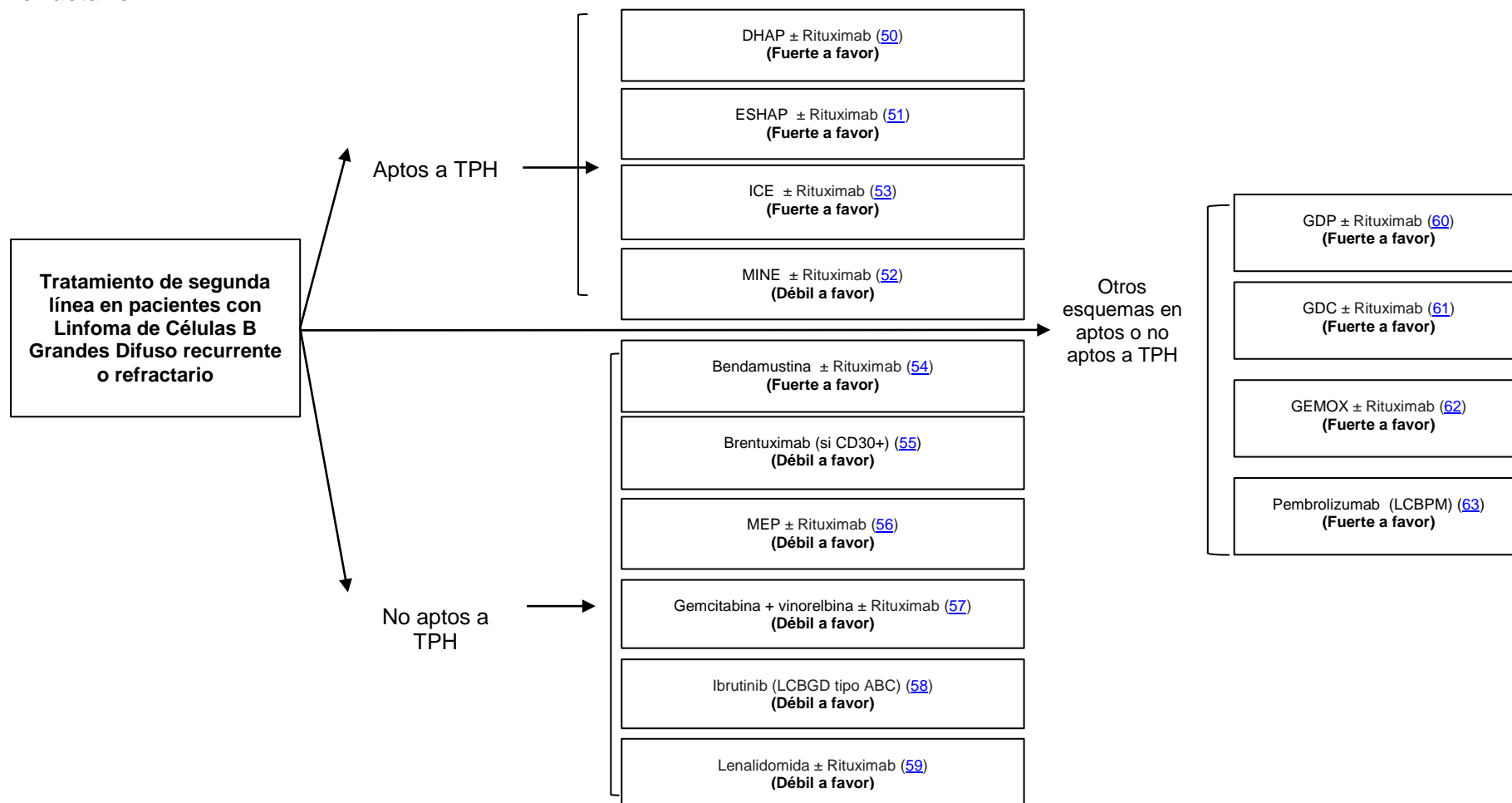
LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, QTIT: quimioterapia intratecal, Rpta: respuesta, Tto: tratamiento, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, LCR: líquido cefalorraquídeo. \*también aplica a pacientes con VIH. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección B. vii. Páginas: 51-60.](#)

**Algoritmo N° 5: Profilaxis del SNC en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso.**



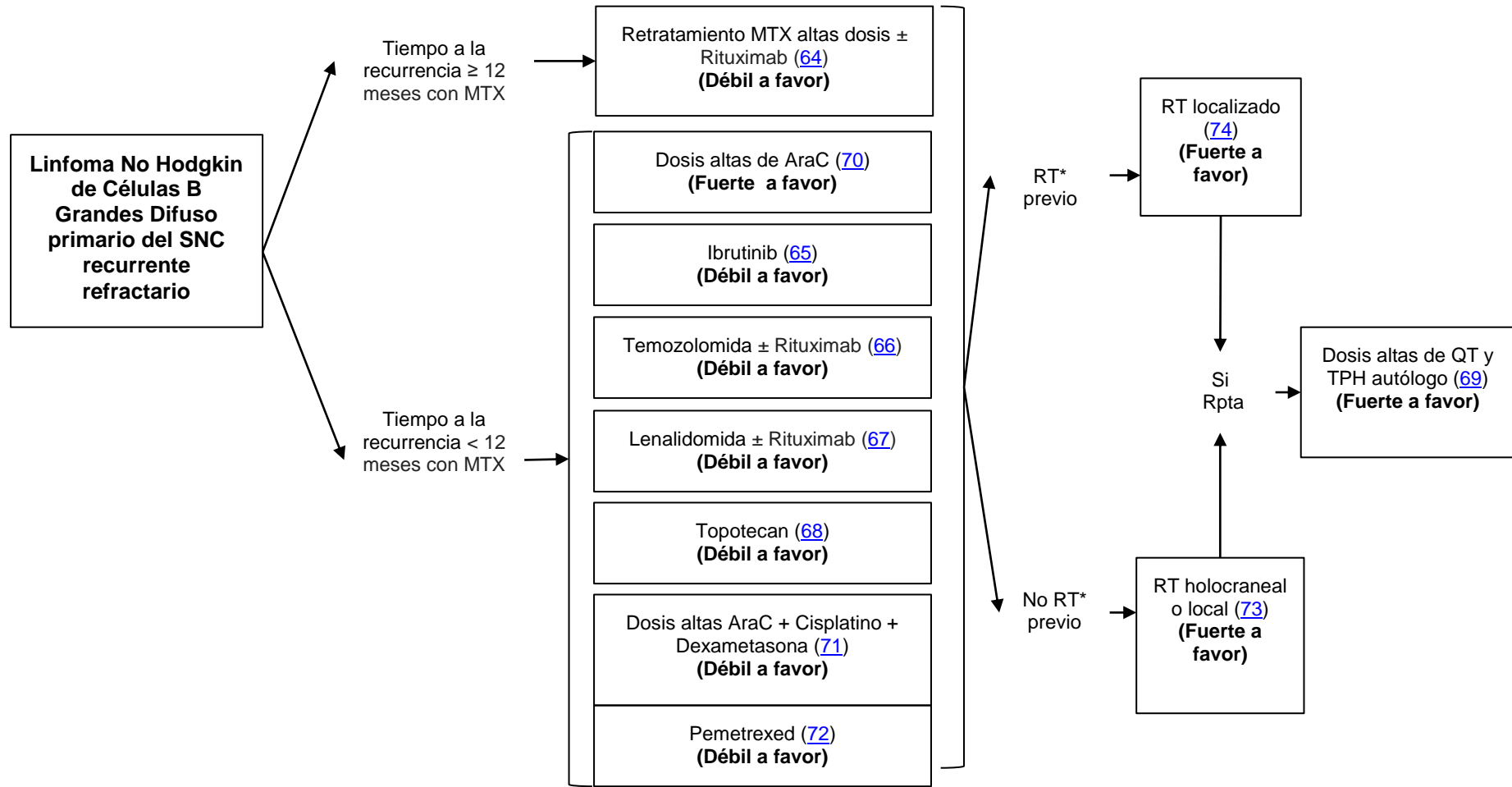
QTIT: quimioterapia intratecal, SNC: sistema nervioso central, IPI: índice pronóstico internacional, DHL: deshidrogenasa láctica, comp: compromiso. \*Aplica para pacientes en tratamiento con R-CHOP. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección C. Páginas: 57-60.](#)

**Algoritmo N° 6: Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario.**



TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, LCBPM: Linfoma de Células B Primario Mediastinal. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección D. i,ii y iii. Páginas: 60-68.](#)

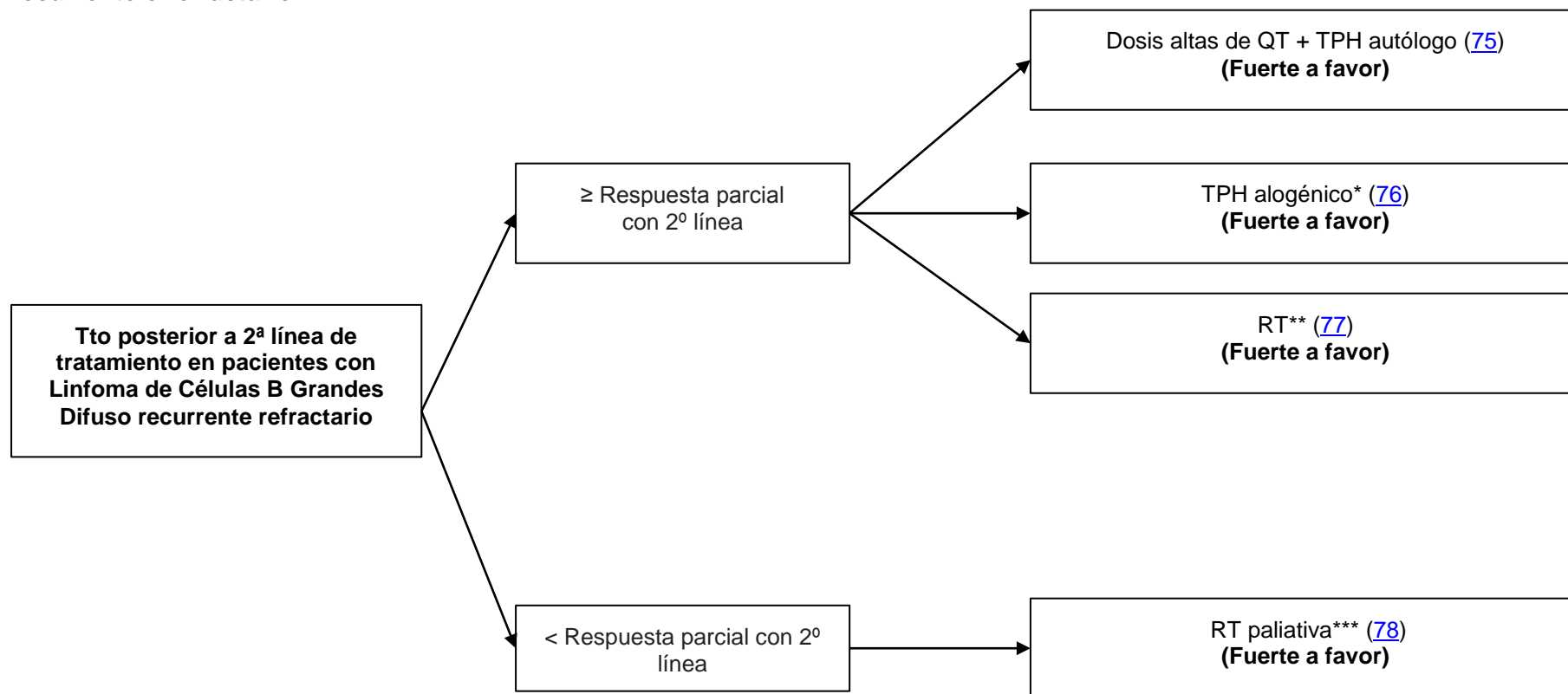
**Algoritmo N° 7: Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso primario del SNC recurrente o refractario.**



SNC: Sistema Nervioso Central, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, Rpta: respuesta, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. \*se refiere a RT holocraneal. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección D. iv. Páginas: 68-73.](#)



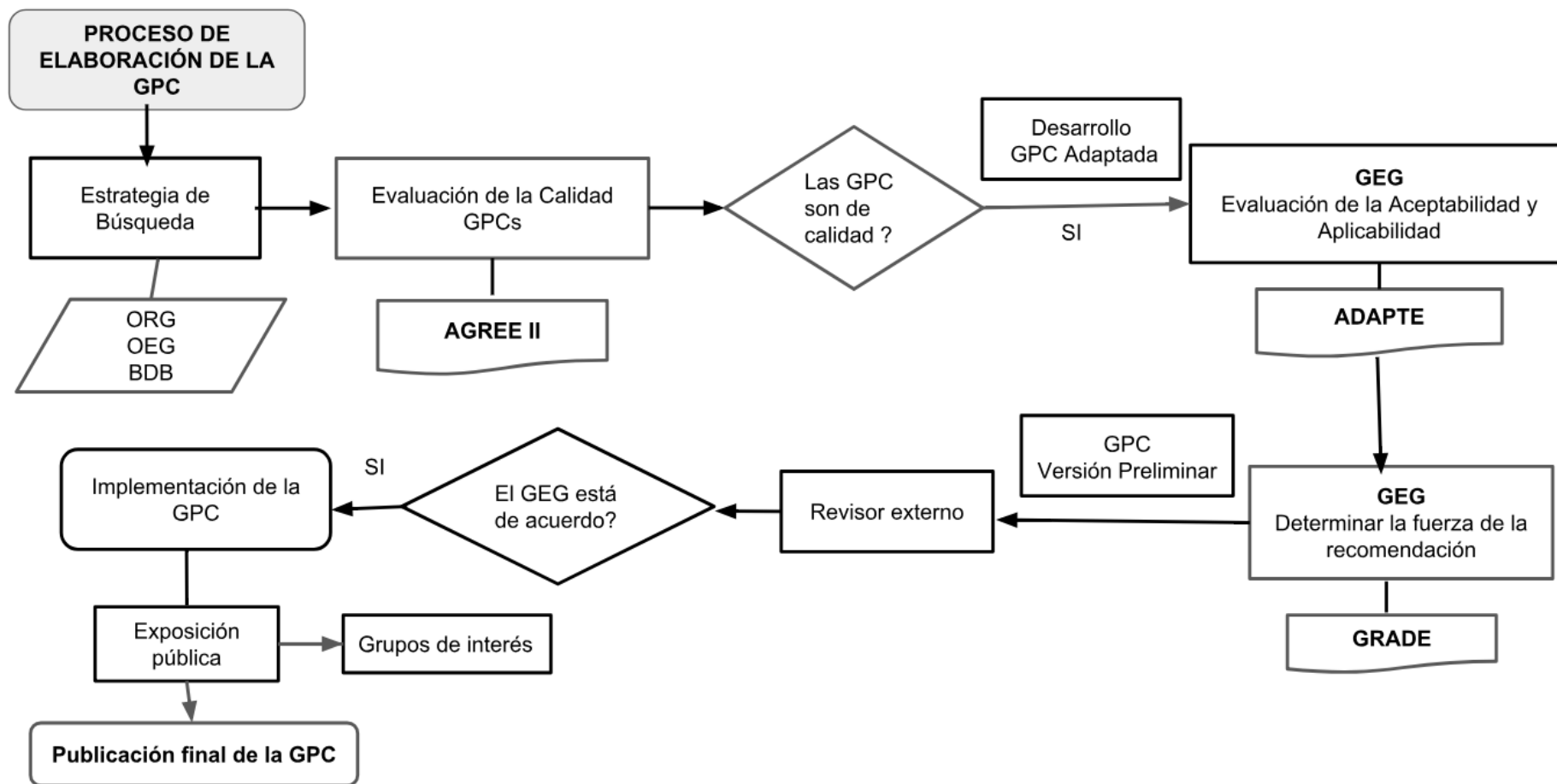
**Algoritmo N° 8: Tratamiento posterior a la segunda línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso recurrente o refractario.**



QT: quimioterapia, RT: radioterapia, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos. \*en casos de falla a la movilización y recaída post-TPH autólogo. \*\*en expuestos previamente a TPH autólogo. \*\*\*expuestos a múltiples líneas de tratamiento. Las recomendaciones se amplían en el [apartado N° 7.7.2, sección E. Páginas: 73-75.](#)

VIII. ANEXOS

Anexo Nº 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud – Auna.



GPC: Guía de Práctica Clínica, GEG: Grupo elaborador de la guía, ORG: Organismos recopiladores de Guía, OEG: Organismos elaboradores, BDB: Base de datos biomédica, AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

**Anexo N° 2: Guías identificadas en base de datos biomédicos y repositorios de guías de práctica clínica.**

Tipo de buscador	Fuente	Guías de Práctica Clínica
Bases de datos	Pubmed/Medline	1. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) (2017). 2. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) (2017). 3. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. British Committee for Standards in Haematology (2016). 4. Clinical Practice Guidelines for Cutaneous Lymphomas. Mo Med (2015). 5. Consolidative Radiation in DLBCL: Evidence-Based Recommendations. Curr Oncol Rep (2015). 6. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015). 7. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2015) 8. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary (2015). 9. Central nervous system prophylaxis in patients with diffuse large B cell lymphoma, are we treating ourselves? A response to the recent BCSH Guideline - response to Griffin et al (2014). 10. Guidelines for NHL: updates to the management of diffuse large B-cell lymphoma and new guidelines for primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders and T-cell large granular lymphocytic leukemia. J Natl Compr Canc Netw (2014). 11. Therapy of HIV-associated lymphoma--recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). Annals of Hematology (2014). 12. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diffuse large B cell lymphoma (2013). 13. Japanese Society of Hematology, clinical practice guideline: diffuse large B cell lymphoma (2013).
	Embase - Clinical Key	1. Non Hogkin´s lymphoma: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016).
	ProQuest Central	1. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia. Journal for Immunotherapy of Cancer (2016). 2. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune

		<p>disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplantation (2015).</p> <p>3. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. Lancet Oncology (2015).</p> <p>4. Therapy of HIV-associated lymphoma--recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). Annals of Hematology (2014).</p> <p>5. Management of B-cell non-Hodgkin lymphoma in Asia: resource-stratified guidelines. Lancet Oncology (2013).</p> <p>6. Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in the Very Elderly: Challenges and Solutions. Oncology (2013).</p>
<b>Repositorios de GPC</b>	<b>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	1. Non Hogkin´s lymphoma: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016).
	<b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b>	1. B - Cell Lymphomas Guidelines. Versión 5.2018.
	<b>European Society Medical Oncology (ESMO)</b>	<p>1. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015).</p> <p>2. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016).</p> <p>3. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma (2018).</p> <p>4. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients (2018).</p>
	<b>Cancer Care ontario (CCO)</b>	1. Stem Cell Transplantation in Lymphoma (2012).
	<b>London Cancer Alliance (LCA)</b>	1. Lymphoid Malignancies. Part 2: Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) (2018).
	<b>Alberta Health Services</b>	1. Lymphoma. Clinical Practice Guideline (2018).
	<b>Lymphoma Forum of Ireland</b>	1. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphomas (2010).
	<b>Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud</b>	1. Guía De Práctica Clínica (Gpc): Guía De Geltamo Para Diagnóstico, Prevención Y Manejo Terapéutico De La Afectación Del Sistema Nervioso Central En Pacientes Con Linfoma B Difuso De Célula Grande. GELTAMO (2015).

**Anexo Nº 3: Criterios de preselección de las Guías de práctica clínica.**

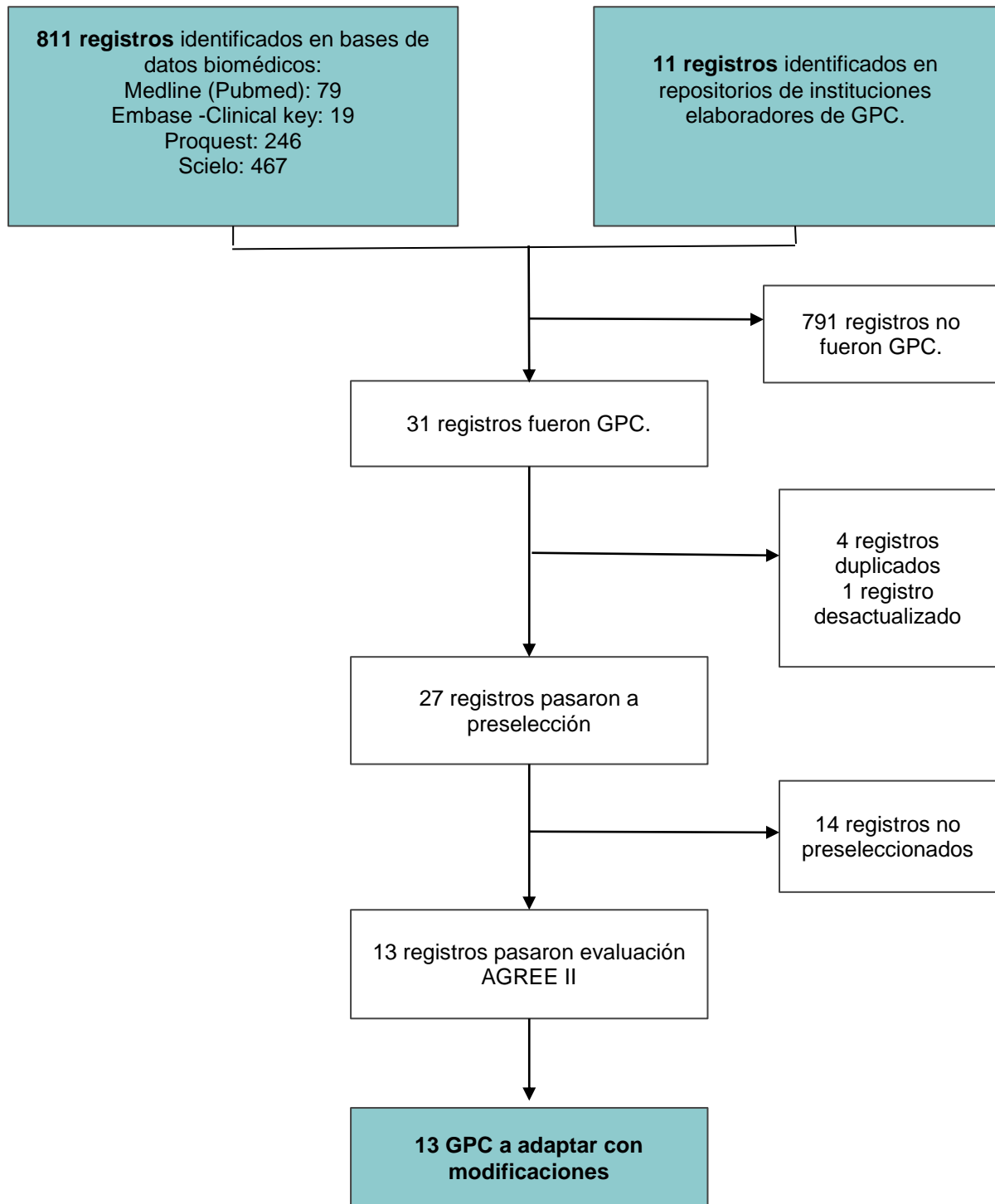
CRITERIOS DE PRESELECCIÓN	GUÍAS												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Año de publicación no mayor a 5 años.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Coincidencia con el tópico de estudio.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
Población objetivo similar.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NA	NA
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	SI	SI	SI	NA	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NA	NA
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	SI	SI	SI	NA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NA	NA
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	NO	NO	SI	NA	NA	NA	NA	NA	NO	NO	SI	NA	NA
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	NO	NO	NO	NA	NA	NA	NA	NA	NO	NO	SI	NA	NA
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	NO	SI	SI	NA	NO	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NA	NA
<b>Aplica para evaluación mediante AGREE II</b>	NO	<b>SI</b>	<b>SI</b>	NO	NO	<b>SI</b>	<b>SI</b>	NO	NO	NO	<b>SI</b>	NO	NO
NA: No aplica o No menciona													
1. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) (2017). 2. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish													

- Lymphoma Group (GELTAMO) (2017).
3. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. British Committee for Standards in Haematology (2016).
  4. Clinical Practice Guidelines for Cutaneous Lymphomas. Mo Med (2015).
  5. Consolidative Radiation in DLBCL: Evidence-Based Recommendations. Curr Oncol Rep (2015).
  6. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015).
  7. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2015)
  8. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary (2015).
  9. Central nervous system prophylaxis in patients with diffuse large B cell lymphoma, are we treating ourselves? A response to the recent BCSH Guideline - response to Griffin et al (2014).
  10. Guidelines for NHL: updates to the management of diffuse large B-cell lymphoma and new guidelines for primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders and T-cell large granular lymphocytic leukemia. J Natl Compr Canc Netw (2014).
  11. Therapy of HIV-associated lymphoma--recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). Annals of Hematology (2014).
  12. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diffuse large B cell lymphoma (2013).
  13. Japanese Society of Hematology, clinical practice guideline: diffuse large B cell lymphoma (2013).

CRITERIOS DE PRESELECCIÓN	GUÍAS													
	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Año de publicación no mayor a 5 años.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO
Coincidencia con el tópico de estudio.	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Población objetivo similar.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO

datos?														
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	SI	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	SI	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO
<b>Aplica para evaluación mediante AGREE II</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<p>14. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia. Journal for Immunotherapy of Cancer (2016).</p> <p>15. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplantation (2015).</p> <p>16. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. Lancet Oncology (2015).</p> <p>17. Management of B-cell non-Hodgkin lymphoma in Asia: resource-stratified guidelines. Lancet Oncology (2013).</p> <p>18. Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in the Very Elderly: Challenges and Solutions. Oncology (2013).</p> <p>19. Non-Hodgkin Lymphoma. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016).</p> <p>20. B - Cell Lymphomas Guidelines. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Versión 5.2018.</p> <p>21. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016).</p> <p>22. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. European Society Medical Oncology (ESMO) (2018).</p> <p>23. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. European Society Medical Oncology (ESMO) (2018).</p> <p>24. Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Cancer Care ontario (CCO) (2012).</p> <p>25. Lymphoid Malignancies. Part 2: Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) London Cancer Alliance (LCA) (2018).</p> <p>26. Lymphoma. Clinical Practice Guideline. Alberta Health Services (2018).</p> <p>27. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphomas. Lymphoma Forum of Ireland (2010).</p>														

**Anexo N° 4: Flujograma de selección de GPC de Linfoma de Células B Grandes Difuso.**





**Anexo Nº 5: Recomendaciones observadas luego de aplicar la herramienta ADAPTE.**

ADAPTE es una herramienta que permite evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de una recomendación en el contexto local. Los expertos evaluaron las recomendaciones a través de 4 ítems; colocando sí, no o dudoso según su apreciación. Las recomendaciones consideradas como dudoso o no en los ítems del 1 al 3 y como sí en el ítem 4, se presentaron a discusión con el fin de lograr un consenso formal y decidir si se modifica, mantiene o elimina la recomendación.

N°	RECOMENDACIÓN OBSERVADA	N° ÍTEM(S) OBSERVADO(S)	RECOMENDACIÓN FINAL
<b>A. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes</b>			
<b>i. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC I y II</b>			
4.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC I y II con respuesta parcial (PET positivo/FPS 4-5) durante la quimioinmunoterapia o enfermedad bulky (>7.5 cm), <b>se recomienda</b> completar los cursos planificados seguido de dosis altas de radioterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta)</b>	2	<p><b>Se modificó la recomendación:</b> En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC I y II con enfermedad bulky (&gt;7.5 cm) o respuesta parcial (PET positivo/FPS 4-5) durante la quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> complementar con radioterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, Alberta)</b></p> <p>Los expertos modificaron la contextualización mas no el fondo de la recomendación, con el fin de mejorar la comprensión de la misma.</p>
<b>ii. Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso EC III y IV</b>			
7.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC III y IV, <b>se recomienda</b> R-CHOEP 14 (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Etopósido y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b>	2	<p><b>Se modificó la recomendación:</b> En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC III y IV menores de 65 años, <b>se recomienda</b> R-CHOEP 14 (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Etopósido y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo, según la evidencia mostrada, que R-CHOEP 14 mejora las tasas de sobrevida pero solo en pacientes &lt; de 65 años.</p>

10.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta parcial posterior a la quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> radioterapia sobre la enfermedad bulky (masa >10 cm) como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta)</b>	1,2	<p><b>Se modificó la recomendación:</b> En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con respuesta parcial posterior a la quimioinmunoterapia no candidatos a quimioterapia intensa, <b>se recomienda</b> radioterapia sobre la enfermedad bulky (masa &gt;10 cm) como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo, según la evidencia mostrada, pero que se especifique que la radioterapia se recomienda en aquellos pacientes que no podrán recibir quimioterapia intensa.</p>
<b>v. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B asociado a VIH</b>			
22.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC asociado a VIH, <b>se recomienda</b> radioterapia holocraneal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, OWGSG)</b>	1 y 2	<p><b>Se modificó la recomendación:</b> En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC asociado a VIH no candidatos a quimioterapia sistémica, <b>se recomienda</b> radioterapia holocraneal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, OWGSG)</b></p> <p>Se aclara en la recomendación que solo se puede ofrecer RT holocraneal como opción de tratamiento en pacientes no candidatos a quimioterapia, la GPC NCCN menciona que esta opción de tratamiento en pacientes no pueda tolerar quimioterapia sistémica.</p> <p>La quimioterapia sistémica de altas dosis dosis ha mostrado mejores resultados en este grupo de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central</p>
<b>vi. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Células Grandes B primario mediastinal</b>			
24.	En pacientes con linfoma de células B grandes primario mediastinal, <b>se recomienda</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos con o sin RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA)</b>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con linfoma de células B grandes primario mediastinal, <b>se recomienda</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, ASIA)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo, según la evidencia mostrada, que R-CHOP mostró tasas de supervivencia moderadas, principalmente porque se asoció a RT, en el mayor porcentaje de pacientes; aunque inferiores a lo reportado por R-DA-EPOCH. Por ello, en el caso que se opte por el esquema de R-CHOP siempre</p>

			debería complementarse con radioterapia.
<b>vii. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Células B de Alto Grado con translocación MYC, BCL2 y/o BCL6 (Doble / Triple HIT)</b>			
26.	En pacientes con linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, <b>se recomienda</b> R-HyperCVAD (Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona alternando con dosis altas de Metotrexate y Citarabina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1 - 4	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Existe evidencia retrospectiva de R-HyperCVAD como una opción de manejo en pacientes con linfoma de células B de alto grado doble HIT, que demuestra una tasa de SLE a 2 años del 32%, aunque inferior comparado con otro esquema como R-EPOCH (67%) (298).
27.	En pacientes con linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, <b>se recomienda</b> R-CODOX-M/R-IVAC (Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Metotrexate/ Rituximab, Ifosfamida, Etopósido y Citarabina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b> <b>(Recomendación, Alberta)</b>	1 - 4	<b>Se mantiene la recomendación.</b> Existe un análisis multicéntrico retrospectivo y un metaanálisis que incluyó 11 estudios que avalan el esquema de dosis intensas con R-CODOX-M/R-IVAC ya que logra impacto en SLP con una mediana de 18.9 meses. Los estudios no encontraron diferencias en SG (197,299).
<b>ix. Primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma Difuso de Células Grandes B primario del SNC</b>			
<b>b. Tratamiento local en pacientes con Linfoma Difuso de Células Grandes B primario del SNC</b>			
37.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo, <b>se recomienda</b> radioterapia local en médula espinal y quimioterapia intratecal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1 y 2	<b>Se modificó la recomendación.</b> En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo por RNM no aptos a tratamiento sistémico, <b>se recomienda</b> RT holocraneal y luego quimioterapia intratecal asociado a RT local como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>  Los expertos analizaron la recomendación de la guía NCCN y creen conveniente delimitar la RT local a los pacientes con compromiso leptomeníngeo que evidencian focos de infiltración en columna por RNM basado en la experiencia de un estudio retrospectivo (313).

38.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo expuestos a radioterapia local en médula espinal, <b>se recomienda</b> Metotrexate intratecal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1 y 2	<p><b>Se modificó la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo por estudio de líquido positivo y no aptos a tratamiento sistémico, <b>se recomienda</b> RT holocraneal y luego quimioterapia intratecal como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>
38.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo expuestos a radioterapia local en médula espinal, <b>se recomienda</b> Citarabina intratecal como opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1 y 2	<p>La premisa previa mencionaba el escenario de la exposición previa a radioterapia, pero considerando que no es dable dicho escenario, dado que la primera línea de tratamiento es quimioterapia sistémica.</p> <p>En pacientes con Linfoma de Células B Grandes Difuso primario del SNC y con compromiso leptomeníngeo adicional lo ideal en tratamiento sistémico con altas dosis de quimioterapia; en el caso que los pacientes no se encuentren aptos a terapia sistémica se podría considerar la administración de radioterapia holocraneal seguido de quimioterapia intratecal. Los expertos mencionaron que el tratamiento secuencial es la mejor opción, debido a la menor posibilidad de efectos colaterales.</p> <p>Por otro lado, se encontró evidencia de la administración de la quimioterapia en base a metotrexate, citarabina y Rituximab; no se ha precisado una recomendación para cada droga, ya que la evidencia que los sustenta no son el escenario preciso.</p>
38.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC y compromiso leptomeníngeo expuestos a radioterapia local en médula espinal, <b>se recomienda</b> Rituximab intratecal como opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1 y 2	<p>Los expertos mencionaron que el tratamiento secuencial es la mejor opción, debido a la menor posibilidad de efectos colaterales.</p> <p>Por otro lado, se encontró evidencia de la administración de la quimioterapia en base a metotrexate, citarabina y Rituximab; no se ha precisado una recomendación para cada droga, ya que la evidencia que los sustenta no son el escenario preciso.</p>
<b>c. Tratamiento de consolidación en pacientes con Linfoma Difuso de Células Grandes B primario del SNC</b>			
39.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con respuesta a quimioterapia, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO)</b>	3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>Lo expertos mencionaron que debido a que el Linfoma CBGD primario del SNC, por la evidencia mostrada, amerita un tratamiento intenso para el control de la enfermedad; por ello, existen abordajes como el tratamiento de consolidación que han ayudado a mejorar las tasas de control local y sobrevida libre de enfermedad. En ese sentido la evidencia sustentada en estudios fase II, apoya el uso de las altas dosis de quimioterapia asociado a TPH autólogo, ya que mejora la SLP y la SG (318,320).</p>

48.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario testicular luego de completar los 6 ciclos de R-CHOP, <b>se recomienda</b> profilaxis con Metotrexate EV 3.5g/m <sup>2</sup> cada 14 - 28 días por 2 a 3 dosis. <b>(Recomendación, Alberta)</b>	1 y 2	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con factores de riesgo para compromiso del SNC y en tratamiento con R-CHOP, <b>se recomienda</b> profilaxis con Metotrexate EV 3.5 g/m<sup>2</sup> los días 15 en cada ciclo. <b>(Recomendación, Alberta)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo que una opción de profilaxis endovenosa es el uso de Metotrexate &gt; 3g/m<sup>2</sup> para la profilaxis a nivel del SNC, para todos los pacientes con criterios para el mismo. Además, la evidencia que avala dicha recomendación ha sido realizada en pacientes con LCBGD y factores de riesgo para el compromiso del SNC (248).</p>
49.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con IPI-SNC de alto riesgo, <b>se recomienda</b> profilaxis al SNC con Metotrexate 12-15 mg intratecal por 4-6 dosis o terapia intratecal triple con Metotrexate 15 mg, Citarabina 40 mg e Hidrocortisona 20 mg durante el primer curso de quimioterapia. <b>(Nivel de evidencia C, GELTAMO)</b>	1 y 2	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con IPI-SNC de alto riesgo, <b>se recomienda</b> profilaxis al SNC con Metotrexate 12-15 mg intratecal por 4-6 dosis o terapia intratecal triple con Metotrexate 15 mg, Citarabina 40 mg e Hidrocortisona 20 mg durante el tratamiento. <b>(Nivel de evidencia C, GELTAMO)</b></p> <p>Los expertos mencionaron que la administración de la quimioterapia intratecal debe ser durante el periodo de tratamiento y con cada curso de ser posible.</p>
<b>C. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B recurrente o refractario</b>			
<b>i. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B recurrente o refractario no candidatos para TPH</b>			
55.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Brentuximab para enfermedad CD30+ como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>Los expertos consideran que el Brentuximab en pacientes con persistencia de enfermedad no aptos para TPH autólogo, es una opción de tratamiento, y a pesar de que la evidencia es sustentada en un estudio de fase II, los resultados en cuanto a tasa de respuesta objetiva y respuesta completa son bastante alentadores</p>

56.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> MEP (Mitoxantrona, Etopósido y Prednisona) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta)</b>	1, 2	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>Los expertos consideran que el esquema de tratamiento MEP en pacientes con persistencia de enfermedad no aptos para TPH autólogo, es una opción de tratamiento, pues los resultados en cuanto a tasa de respuesta objetiva, respuesta completa y tasas de sobrevida son bastante alentadores</p>
58.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Ibrutinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso de tipo células B activadas (ABC) con persistencia de enfermedad (<math>\leq</math> respuesta parcial) no candidatos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Ibrutinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos modificaron la recomendación justificado su decisión en los resultados del estudios Fase I/II, 2015 del beneficio en tasas de respuesta en pacientes con LCBGD de tipo ABC.</p>
59.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad ( $\leq$ respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Lenalidomida con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia B, SITC)</b>	1, 2	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>Los expertos consideran que la Lenalidomida asociada a Rituximab en pacientes con persistencia de enfermedad no candidatos para TPH autólogo, es una opción de tratamiento, y a pesar de que la evidencia es sustentada en un estudios de fase II, los resultados en cuanto a tasa de respuesta objetiva y respuesta completa son bastante alentadores</p>
<b>iv. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B primario del SNC recurrente o refractario</b>			
64.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> retratar con dosis altas de Metotrexate con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia C, EANO)</b>	1, 2 y 3	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC con un tiempo de recurrencia &gt; 12 meses, <b>se recomienda</b> retratar con quimioterapia basada en dosis altas de Metotrexate con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia C, EANO)</b></p> <p>Los expertos modifican la recomendación basados en la evidencia de un estudio retrospectivo que evaluó 38 pacientes con LPSNC que cursaron con recurrencia</p>

			de enfermedad a los 26 meses, demostró beneficio en TRG (85%), SLP (al año 79%) y SG (al año de 41 meses) con el re-tratamiento de MTX a dosis altas como monoterapia o en combinación con quimioterapia (396).
68.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> Topotecan como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1 y 2	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>Los expertos consideran a Topotecan como una opción de manejo en pacientes recurrente o refractario ya que logra una TRG del 33 al 40% comparable con otras opciones de manejo y una mediana de SLP de 2 a 9 meses en los pacientes respondedores. Sin embargo, consideran que es una opción Débil a favor comparado con otros esquemas (363).</p>
69.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario con respuesta, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(NCCN, Categoría 2A) (Nivel de evidencia B, EANO)</b>	1, 2 y 3	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario con respuesta a segunda línea, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia B, EANO)</b></p> <p>Los expertos consideran mantener la recomendación basados en un estudio retrospectivo que demostró una mediana de SLP superior y estadísticamente significativa en los pacientes trasplantados (19.5 vs. 6.7, <math>p=0.023</math>) con LPSNC recurrente o refractario expuestos a QT de rescate y lograron respuesta a la segunda línea (365).</p>
71.	En pacientes con linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> Dexametasona, Cisplatino y dosis altas de Citarabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1, 2 y 3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>Los expertos deciden mantener el esquema Dexametasona, Cisplatino y dosis altas de Citarabina basados en un estudio retrospectivo de 22 pacientes con LPSNC recurrente o refractario tratados con ESHAP, DHAP con o sin Rituximab comparado con Citarabina dosis altas (2g mg/m<sup>2</sup> días 2 al 5) combinado con Etopósido. Logrando una TRG del 59% y una tasa de respuesta similar entre los regímenes. La toxicidad hematológica reportada con mayor frecuencia fue neutropenia febril 18% y no hubieron muertes relacionadas (367). Además consideran que la recomendación debe tener una fuerza Débil a favor.</p>

72.	En pacientes con linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1, 2 y 3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos deciden mantener la recomendación basados en un estudio fase II en pacientes con LPSNC recurrente o refractario tratados con Pemetrexed 900 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. El estudio demuestra una TRG del 55% y control de enfermedad (TRG más EE) del 91% así como una toxicidad manejable (368).</p>
73.	En pacientes con linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario expuestos a dosis altas de Metotrexate sin radioterapia, <b>se recomienda</b> radioterapia holocraneal o radioterapia al campo comprometido con o sin quimioterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO)</b>	2	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grande difuso primario del SNC recurrente o refractario expuestos a dosis altas de Metotrexate sin radioterapia, <b>se recomienda</b> radioterapia holocraneal o radioterapia al campo comprometido con o sin quimioterapia secuencial como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Punto de buena práctica, EANO)</b></p> <p>Los expertos basados en un estudio retrospectivo en pacientes con LPSNC recurrente o refractario luego de MTX fueron expuestos a RT holocraneal de rescate a dosis de 40 Gy (14 - 45). La TRG fue del 67% y la mediana de SG fue de 11.7 meses (397). Con respecto a la recomendación los expertos deciden especificar que en el caso se administre quimioterapia está debe ser secuencial.</p>
74.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario expuestos a radioterapia holocraneal, <b>se recomienda</b> radioterapia local. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1 y 2	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario expuestos a radioterapia holocraneal, <b>se recomienda</b> radioterapia local dependiendo del tiempo a la recurrencia, tamaño de la lesión y las dosis de RT administradas. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos modificaron la recomendación basados en un estudio retrospectivo que evaluó la RT local con radiocirugía estereotáxica en pacientes expuestos a RT holocraneal. El beneficio en SG fue mayor y estadísticamente significativo si la recurrencia era mayor a 6 meses (12.3 vs. 6.8 m, p=0.0061) y los factores de predicción a falla local fueron la dosis de RT &lt; 22 Gy y el tamaño de la lesión (&gt; 2 cm) (398). De tal forma, recomendaron la RT local valorando previamente el tiempo a la recurrencia, tamaño de la lesión y las dosis de RT administradas.</p>



D. Tratamiento posterior a la segunda línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B recurrente o refractario			
76.	En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con respuesta $\geq$ parcial a segunda línea de tratamiento aptos para TPH, <b>se recomienda</b> TPH alogénico en casos seleccionados como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, NICE)</b>	1, 2 y 3	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con respuesta <math>\geq</math> parcial a segunda línea de tratamiento no aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> TPH alogénico en casos de falla a la movilización y recaída post TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, NICE)</b></p> <p>Los expertos deciden precisar la recomendación de TPH alogénico en pacientes no aptos a TPH autólogo por falla en la movilización y en pacientes con recaída post TPH autólogo basados en un estudio retrospectivo en pacientes con LNH donde el 68% fue tratado con TPH autólogo y luego recibieron TPH alogénico; el estudio demostró una mediana de SLP y SG de 40.5 y 95.8 meses, respectivamente (370).</p>
Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.			

RECOMENDACIONES ELIMINADAS	N° ITEM(s) OBSERVADO(s)	MOTIVO
En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC I y II sin enfermedad bulky (<7.5 cm), <b>se recomienda</b> R-CHOP 14 (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 4-6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	2	Debido a la evidencia de que R-CHOP 14 no es superior a R - CHOP 21 en estos pacientes, los expertos consideran que este tipo de tratamiento intensificado especificado como esta en la recomendación no debe considerarse para la práctica diaria.
En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC III y IV, <b>se recomienda</b> R-CHOP 14 (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Recomendación, ASIA)</b>	2	Debido a la evidencia de que R-CHOP 14 no es superior a R - CHOP 21 en estos pacientes, los expertos consideran que este tipo de tratamiento intensificado especificado como esta en la recomendación no debe considerarse para la práctica diaria.

En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC I y II con IPI de alto riesgo y respuesta parcial (PET positivo/FPS 4) posterior a quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b>	2	Se elimina la recomendación, pues los estudios que sustentan la administración de dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo en este grupo de pacientes, no muestran mejora en la tasa de sobrevida global.
En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con IPI de alto riesgo y respuesta completa (PET negativo/FPS 1-3) posterior a la quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	1, 2	Se elimina la recomendación, pues los estudios que sustentan la administración de dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo en este grupo de pacientes, no muestran mejora en la tasa de sobrevida global.
En pacientes con linfoma de células B grandes difuso asociado a VIH, <b>se recomienda</b> R-CDE (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Etopósido) como una opción de manejo. <b>(Recomendación, ASIA)</b>	1, 2	Se elimina la recomendación, por ser un esquema de quimioterapia no usado en la práctica diaria.
En pacientes con linfoma de células B grandes primario mediastinal, <b>se recomienda</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 4 ciclos seguido de ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) por 3 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	1	Los expertos consideran que este tipo de tratamiento intensificado, secuencial, no cuenta con la evidencia científica disponible, la evidencia que los sustenta es un abstract publicado en el congreso anual de la sociedad americana de hematología (ASH) 2010. R-DA EPOCH tiene evidencia científica publicada que muestra altas tasas de respuesta y sobrevida.
En pacientes con linfoma de células B grandes primario mediastinal expuestos a quimioterapia y enfermedad focal persistente, <b>se recomienda</b> radioterapia. <b>(Recomendación, ASIA)</b>	1 y 2	No se ha encontrado evidencia sólida que respalde esta recomendación. no es una conducta terapéutica apropiada continuar con radioterapia a la evidencia de enfermedad persistente, así sea esta focal, ya que se trata de linfomas agresivos.
En pacientes con linfoma de células B de alto grado doble/triple HIT, <b>se recomienda</b> R-CHOP o R-CHOEP por 6 ciclos asociado a dosis altas de	1 y 2	Se elimina la recomendación, ya que no es un esquema de tratamiento sustentado bajo evidencia para este grupo de pacientes. Este esquema de tratamiento ha sido probado en pacientes con linfoma B primario cerebral y en

<p>Metotrexate en los ciclos 2, 4 y 6 como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia B, GELTAMO) (Nivel de evidencia IV, ESMO)</b></p>		<p>pacientes con LCBGD con factores de riesgo para el compromiso del SNC (248,284).</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC I y II con IPI de alto riesgo y respuesta parcial (PET positivo/FPS 4) posterior a quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE)(Nivel de evidencia II, ESMO)</b></p>	<p>1 y 2</p>	<p>Se elimina la recomendación. Los expertos consideran que la evidencia es débil ya que es un estudio retrospectivo con una población no representativa y los resultados solo concluyen que la sobrevida en pacientes con RP no es inferior a los pacientes con RC expuestos a TPH(399). Faltan estudios randomizados que avalen la opción de manejo.</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC III y IV con IPI de alto riesgo y respuesta parcial (PET positivo/FPS 4) posterior a la quimioinmunoterapia, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta)</b></p>	<p>1 y 2</p>	<p>Se elimina la recomendación. La evidencia se basa en un estudio retrospectivo con solo 55 pacientes y no estratificados según EC ni IPI. Además las conclusiones se basan en el análisis univariado donde la respuesta al tratamiento de inducción no tiene impacto en los resultados(400). Faltan estudios randomizados que avalen la opción de manejo.</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso EC III y IV, <b>no se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo en primera remisión como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 1c, BCSH/BSH)</b></p>	<p>1 y 2</p>	<p>Se elimina la recomendación. Existen dos estudios randomizados que han demostrado impacto en SLP en pacientes trasplantados en primera remisión con mayor beneficio en la población joven y con IPI de alto riesgo(401,402). Los expertos consideran que se debe realizar junta médica para individualizar los casos que se beneficiarían de trasplante en primera remisión.</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso asociado a VIH, <b>se recomienda</b> profilaxis del SNC. <b>(Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia III, OWGGSG)</b></p>	<p>3</p>	<p>Se elimina la recomendación, los expertos opinaron que al momento la condición de la infección por VIH no confiere per se mayor riesgo de compromiso del sistema nervioso, para este tipo de pacientes con linfoma asociado a VIH, los criterios para profilaxis a nivel del SNC dependera los factores de riesgo mencionados en las recomendaciones previas. La evidencia mostrada es de baja calidad y débil para sustentar el uso de profilaxis para el SNC en este grupo pacientes (403).</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad (<math>\leq</math> respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, <b>se</b></p>	<p>1, 2 y 3</p>	<p>Se elimina la recomendación, los expertos mencionaron que es una alternativa con baja evidencia (404,405); además, el beneficio brindado no supera a lo reportado por estudios con otros esquemas utilizados para el mismo escenario.</p>

<p><b>recomienda</b> DICEP (Dosis intensas de Ciclofosfamida, Etopósido y Cisplatino) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Recomendación, Alberta)</b></p>		<p>Por otro lado, el riesgo de toxicidad supera el beneficio.</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad (<math>\leq</math> respuesta parcial) aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> TPH alogénico como una opción de manejo. <b>(Recomendación, ASIA)</b> <b>(Recomendación, CCO)</b></p>	<p>1, 2 y 3</p>	<p>Se elimina la recomendación, los expertos sólo plantean el trasplante alogénico como alternativa de consolidación, en pacientes que hayan recaído a un TPH autólogo y que presenten respuesta al tratamiento reinducción, tal como lo recomienda la guía de Linfoma de NICE.</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad (<math>\leq</math> respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> CEOP (Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina y Prednisona) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>1, 2</p>	<p>Se elimina la recomendación, pues los expertos mencionaron que es un esquema de tratamiento que basa su evidencia en un estudio analítico retrospectivo y no en estudios de mejor calidad científica (406).</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad (<math>\leq</math> respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> DA-EPOCH (Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida y Doxorubicina) con o sin Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>1, 2</p>	<p>Se elimina la recomendación, pues los expertos mencionaron que es un esquema de tratamiento que además de basar su evidencia en un estudio de fase II, el beneficio es limitado y la toxicidad es limitante, más aún usando nuevamente antraciclinas luego del tratamiento estándar (407).</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso con persistencia de enfermedad (<math>\leq</math> respuesta parcial) no aptos para TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>1, 2, 3</p>	<p>Se elimina la recomendación, los expertos mencionaron que el uso de Rituximab monodroga en pacientes que recibieron una primera línea de tratamiento y tuvieron persistencia de enfermedad no cuenta con evidencia de alta calidad y no es una opción de tratamiento en segunda línea cuando de inicio la enfermedad debuta con gran carga tumoral.</p>
<p>En pacientes con linfoma de células B grandes difuso primario del SNC recurrente o refractario expuestos a dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo, <b>se recomienda</b> rescate con segundo TPH autólogo como una opción de</p>	<p>2</p>	<p>Se elimina la recomendación, los expertos consideran que la evidencia es indirecta al solo evaluar pacientes con linfoma recurrente Hodgkin (n=21) y no Hodgkin (n=19) expuestos a TPH autólogo y no contemplar pacientes con LPSNC(408). Además el mal pronóstico de los pacientes con linfoma primario del SNC con recurrencia post TPH autólogo limita la aplicación de la</p>

manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>		recomendación.
En pacientes con linfoma de células B grandes difuso en cualquier estadio clínico mayores de 70 años con respuesta completa o parcial posterior a R-CHOP, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Lenalidomida. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	1, 2 y 3	Los expertos consideran eliminar la recomendación debido a que Lenalidomida como mantenimiento está aprobado por la FDA basado en un estudio fase III que demuestra un beneficio límite en SLP (75 vs. 80% a 2 años) pero no en SG (87 vs. 89%, HR 1.218, p=0.26) cuando se compara con placebo en pacientes adultos mayores. Además se asoció a eventos adversos grado 3 o 4 de hasta el 56% y una abandono al tratamiento importante del 61%(409).
Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.		

**Anexo Nº 6: Encuesta dirigida a los grupos de interés.**

Estimado (a) colega;

AUNA está interesado en saber su opinión acerca de las Guías de Práctica Clínica en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?.

---

---

¿Qué probabilidades hay de que recomiende la guía a un colega?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nada probable

Muy probable

Comentarios adicionales:

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

---

---

**Anexo N° 7: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones.**

N° 1	Tratamiento sistémico de 1º línea en LCBGD
Recomendación N° 5	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso EC III y IV, <b>se recomienda</b> R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, ASIA) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Recomendación, Alberta) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con LCBGD EC III y IV nuevos para tto. que han recibido R-CHOP x 6 ciclos.}}{\text{Número de pacientes con LCBGD EC III-IV nuevos para tratamiento.}} \times 100$
Explicación del término	El diagnóstico de LCBGD es anatomopatológico y el estadiaje se realiza según los criterios de Lugano (detallados en la GPC). Nuevos para tratamiento, se refiere a los pacientes con reciente diagnóstico que no han recibido tratamiento sistémico previo para linfoma.
Población	Pacientes con LCBGD EC III-IV sin ninguna característica especial previstas en el apartado B del listado de recomendaciones
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica y esquema de tratamiento
Comentario	El número de ciclos puede ser menor si el paciente presentó alguna toxicidad limitante de continuar con tratamiento o no respuesta a R- CHOP durante la evaluación interina. En tal forma, el caso debe ser considerado como parte del numerador y denominador.

N°2	Tratamiento posterior a la 2ª línea de tratamiento
Recomendación N° 75	En pacientes con Linfoma de células B grandes difuso con respuesta $\geq$ parcial a segunda línea de tratamiento aptos para TPH, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Recomendación, ASIA) (Fuerte a favor)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Pacientes con LCBGD sometidos a dosis altas de quimioterapia con TPH autólogo luego de 2ª línea de tto.}}{\text{Pacientes con LCBGD con respuesta } \geq \text{ parcial a segunda línea de tratamiento aptos para TPH}} \times 100$
Explicación del término	EL TPH autólogo es el procedimiento de infusión de progenitores hematopoyéticos del mismo paciente, colectadas previo a la administración de las dosis altas de quimioterapia.
Población	Pacientes con LCBGD que han recibido 2ª línea de tratamiento sistémico y han presenta respuesta igual o mayor a parcial.
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica.
Comentario	Estos pacientes deben tener aprobación para TPH por el comité de TAMO.

**Anexo N° 8: Panel de actualización de la GPC Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso.**

<b>Miembros</b>	<b>Función</b>
1. Dra. Cindy Alcarraz M.	Coordinador logístico
2. Dr. César Samanez F.	Colaborador experto - Oncología
3. Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Colaborador experto - Radioterapia



**Anexo N° 9: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPC.**

<b>Pregunta N° 1:</b>	<b>¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?</b>
<b>SI</b>	<b>(16/21) 77%</b>
<b>NO</b>	<b>(1/21) 4%</b>
<b>NO SE</b>	<b>(4/21) 19%</b>
<b>Pregunta N° 2:</b>	<b>¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?</b>
Sustento científico para el tratamiento.	<b>(8/31) 26%</b>
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	<b>(13/31) 42%</b>
Los efectos adversos de los tratamientos.	<b>(3/31) 9%</b>
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	<b>(13/31) 23%</b>
<b>Pregunta N° 3:</b>	<b>¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?</b>
- Recomendaciones puntuales	
- Información sobre medidas preventivas	
- Recomendaciones sobre cuidado post operatorio	
- Definir los tipos de coberturas	

**ANEXO N° 10: Revisión externa del experto**

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS B GRANDES DIFUSO  
ONCOSALUD, AUNA**

Nombre del revisor externo/a: **LÓPEZ GUILLERMO, ARMANDO**

El revisor externo a través de este formulario evaluará:

**A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA**

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

**B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA**

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tiene respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si la información vertida es adecuada, útil y suficiente.

**C. ASPECTOS FORMALES**

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional de la salud es correcto y claro.

Estimado revisor coloque una (X) según su criterio de evaluación en las siguientes preguntas:

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

<u>Totalmente</u>	Bastante	Poco	Nada
-------------------	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

<u>Totalmente</u>	Bastante	Poco	Nada
-------------------	----------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente	<u>Bastante</u>	Poco	Nada
------------	-----------------	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente	<u>Bastante</u>	Poco	Nada
------------	-----------------	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

<u>Totalmente</u>	Bastante	Poco	Nada
-------------------	----------	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial

1	2	3	4	5	6	7	<u>8</u>	9	10
---	---	---	---	---	---	---	----------	---	----

### COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:

- Se trata de guía de manejo del paciente afecto de linfoma difuso de células grandes muy detallada y con el adecuado soporte bibliográfico también muy detallado en cada uno de los capítulos, lo que supone un trabajo de gran calidad científica. Posteriormente, el listado de recomendaciones permite una aproximación más práctica por parte del médico tratante.
- En algunos apartados hay evidencias que pueden resultar algo contradictorias entre sí, o se proponen diferentes terapias para una misma situación entre las que el médico habrá de elegir. Obviamente, esa es la realidad, pero quizás se podría añadir alguna nota aclaratoria que resultara útil al médico. En todo caso, los algoritmos de la parte final aclaran perfectamente la situación.
- El listado de recomendaciones y los algoritmos han de ubicarse en una zona preferente para la consulta rápida por parte del médico.
- El único aspecto terapéutico que habría que añadir la inmunoterapia dirigida con manipulación genética de linfocitos T (terapia con células CART) en los casos recaídos o refractarios a dos líneas de tratamiento, tal y como se indica en el apartado correspondiente.

### COMENTARIOS POR ÁREAS:

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

#### 1. Introducción

Nada a reseñar: muy detallado.

#### 2. Alcance y objetivos

Nada a reseñar.

#### 3. Metodología

Bien planteada y, como ya se ha indicado, resulta en una revisión minuciosa del estado actual de tratamiento del LDCGB

#### 4. Tema: Primera línea de tratamiento en Linfoma No Hodgkin CBGD.

- La consideración de una masa como voluminosa (“bulky”) por encima de 7,5 cm no es unánime. Sugiero indicar que el límite oscila entre 5 y 10cm del diámetro mayor.
- Respecto al tratamiento del LDCGB en pacientes HIV+, llama la atención que se recomiende de manera “fuerte a favor” el régimen R-DA-EPOCH y solo “débil a favor” el R-CHOP. Aunque por los criterios formales pueda ser así, no conozco evidencia de la diferencia entre ambos regímenes. Lo anterior aplica también a los linfomas primarios de mediastino. Respecto a los linfomas con doble o triple “hit”, me parece asimismo arbitraria la consideración de “fuerte o débil a favor” para los distintos regímenes, toda vez que todos los estudios son retrospectivos, con pacientes muy seleccionados y, por tanto, sesgados.

#### 5. Tema: Profilaxis del SNC en pacientes con Linfoma no Hodgkin CBGD.

- Nada a reseñar

6. Tema: Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma no Hodgkin CBGD. recurrente o refractario.

- La evidencia de la bendamustina en el LDCGB (recomendación 54) no creo que sea "fuerte a favor"; sugiero revisarlo.

7. Tema: Tratamiento posterior a la segunda línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin CBGD recurrente o refractario.

- Habría que incorporar la inmunoterapia dirigida con manipulación genética de linfocitos T (terapia con células CART) a las propuestas terapéuticas en esta situación: tanto la agencia norteamericana (FDA) como la europea (EMA) consideran lo CART como una terapia aprobada para los pacientes con LDCGB refractarios o recaídos tras dos líneas de tratamiento. Aunque en este momento todavía no se haya implementado en Perú, con toda probabilidad lo será en un plazo corto.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
2. PLAN DE ELABORACIÓN DE GPC - Google Drive [Internet]. [cited 2018 Nov 22]. Available from: <https://drive.google.com/drive/folders/1GNy441axFAXmHndkQil7CBbwGSIHhNmb>
3. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
4. Peñalver F-J, Sancho J-M, de la Fuente A, Olave M-T, Martín A, Panizo C, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*. 2017 Feb;102(2):235–45.
5. Chaganti S, Illidge T, Barrington S, Mckay P, Linton K, Cwynarski K, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016 Jul;174(1):43–56.
6. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep 26;26(suppl 5):v116–25.
7. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;29(3):544–62.
8. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of “ultra-high-risk” patients. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1687–700.
9. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT, International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):32–9.
10. Kish MA, Infectious Diseases Society of America. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2001 Mar 15;32(6):851–4.
11. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):e322–32.
12. Boyiadzis M, Bishop MR, Abonour R, Anderson KC, Ansell SM, Avigan D, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia. *J Immunother Cancer*. 2016 Dec 20;4:90.
13. Tan D, Tan SY, Lim ST, Kim SJ, Kim W-S, Advani R, et al. Management of B-cell non-Hodgkin lymphoma in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):e548–61.
14. Non-Hodgkin’s lymphoma: diagnosis and management [Internet]. NICE. 2016 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>
15. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*. 2014;31(6):705–18.
16. Ontario government’s. Program in Evidence-Based Care [Internet]. Cancer Care Ontario. 2012 [cited 2018 Nov 23]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/CCOPEBCHandbook.pdf>
17. The Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Clinical Practice Guideline Lyhe- 002

- [Internet]. [www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca). 2017 [cited 2018 Nov 23]. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-utilization-handbook.pdf>
18. B Cell Lymphomas [Internet]. NCCN. 2018 [cited 2018 Dec 10]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
  19. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? *BMJ*. 2001 Jul 21;323(7305):155–7.
  20. Friedberg JW, Fisher RI. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 Oct;22(5):941–52, ix.
  21. Chang CM, Wang SS, Dave BJ, Jain S, Vasef MA, Weisenburger DD, et al. Risk factors for non-Hodgkin lymphoma subtypes defined by histology and t(14;18) in a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2011 Aug 15;129(4):938–47.
  22. Zhang Y, Dai Y, Zheng T, Ma S. Risk Factors of Non-Hodgkin Lymphoma. *Expert Opin Med Diagn*. 2011 Nov 1;5(6):539–50.
  23. Guilherme RDS, Caputto LZ, Fonseca ALA, Pereira J, Fonseca FLA. Exames laboratoriais complementares indicados no apoio ao diagnóstico do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). *Arq Bras Ciên Saúde* [Internet]. 2008 Dec 20;33(3). Available from: <https://www.portalnepas.org.br/abcs/article/view/155>
  24. Khosravi Shahi P, Pérez Manga G. [Diffuse large B-cell lymphoma]. *Med Clin*. 2006 Jun 3;127(1):17–21.
  25. Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6351–7.
  26. Amen F, Horncastle D, Elderfield K, Banham AH, Bower M, Macdonald D, et al. Absence of cyclin-D2 and Bcl-2 expression within the germinal centre type of diffuse large B-cell lymphoma identifies a very good prognostic subgroup of patients. *Histopathology*. 2007 Jul;51(1):70–9.
  27. Kramer MH, Hermans J, Parker J, Krol AD, Kluijn-Nelemans JC, Haak HL, et al. Clinical significance of bcl2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *J Clin Oncol*. 1996 Jul;14(7):2131–8.
  28. Wu G, Keating A. Biomarkers of potential prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2006 Jan 15;106(2):247–57.
  29. Piris M, Brown DC, Gatter KC, Mason DY. CD30 expression in non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology*. 1990 Sep;17(3):211–8.
  30. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1417–29.
  31. Gouveia GR, Siqueira SAC, Pereira J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):447–51.
  32. McCune RC, Syrbu SI, Vasef MA. Expression profiling of transcription factors Pax-5, Oct-1, Oct-2, BOB.1, and PU.1 in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a comparative study using high throughput tissue microarrays. *Mod Pathol*. 2006 Jul;19(7):1010–8.
  33. Sáez A-I, Artiga M-J, Sánchez-Beato M, Sánchez-Verde L, García J-F, Camacho F-I, et al. Analysis of octamer-binding transcription factors Oct2 and Oct1 and their coactivator BOB.1/OBF.1 in lymphomas. *Mod Pathol*. 2002 Mar;15(3):211–20.
  34. Heckman CA, Duan H, Garcia PB, Boxer LM. Oct transcription factors mediate t(14;18) lymphoma cell survival by directly regulating bcl-2 expression. *Oncogene*. 2006 Feb 9;25(6):888–98.
  35. [No title] [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
  36. [No title] [Internet]. [cited 2019 Jan 1]. Available from: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners\\_2014/2016/Registro%20de%20C%3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012\\_02092016.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf)
  37. Morton LM, Hartge P, Holford TR, Holly EA, Chiu BCH, Vineis P, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.

- 2005 Apr;14(4):925–33.
38. Morton LM, Zheng T, Holford TR, Holly EA, Chiu BCH, Costantini AS, et al. Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2005 Jul;6(7):469–76.
  39. Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P, et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol.* 2008 Jun 1;167(11):1321–31.
  40. Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM, Turner J, Grulich AE, Fritschi L, et al. Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer.* 2004 Dec 10;112(5):865–71.
  41. Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, Torr ang A, Rostgaard K, Munksgaard L, et al. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Feb 2;97(3):199–209.
  42. Kricker A, Armstrong BK, Hughes AM, Goumas C, Smedby KE, Zheng T, et al. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer.* 2008 Jan 1;122(1):144–54.
  43. Willett EV, Morton LM, Hartge P, Becker N, Bernstein L, Boffetta P, et al. Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Int J Cancer.* 2008 May 1;122(9):2062–70.
  44. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2011 Nov;47(16):2422–30.
  45. Dryver E, Brandt L, Kauppinen T, Olsson H. Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma in Southern Sweden. *Int J Occup Environ Health.* 2004 Jan;10(1):13–21.
  46. Kato I, Koenig KL, Watanabe-Meserve H, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, et al. Personal and occupational exposure to organic solvents and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in women (United States). *Cancer Causes Control.* 2005 Dec;16(10):1215–24.
  47. Fritschi L, Benke G, Hughes AM, Kricker A, Vajdic CM, Grulich A, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma associated with occupational exposure to solvents, metals, organic dusts and PCBs (Australia). *Cancer Causes Control.* 2005 Jun;16(5):599–607.
  48. Miligi L, Costantini AS, Benvenuti A, Kriebel D, Bolejack V, Tumino R, et al. Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology.* 2006 Sep;17(5):552–61.
  49. Cocco P, t'Mannetje A, Fadda D, Melis M, Becker N, de Sanjos  S, et al. Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study. *Occup Environ Med.* 2010 May;67(5):341–7.
  50. Wang R, Zhang Y, Lan Q, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, et al. Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol.* 2009 Jan 15;169(2):176–85.
  51. Viel J-F, Floret N, Deconinck E, Focant J-F, De Pauw E, Cahn J-Y. Increased risk of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine concentrations among neighbors of a municipal solid waste incinerator. *Environ Int.* 2011 Feb;37(2):449–53.
  52. Bertrand KA, Spiegelman D, Aster JC, Altshul LM, Korrick SA, Rodig SJ, et al. Plasma organochlorine levels and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of men. *Epidemiology.* 2010 Mar;21(2):172–80.
  53. Laden F, Bertrand KA, Altshul L, Aster JC, Korrick SA, Sagiv SK. Plasma organochlorine levels and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 May;19(5):1381–4.
  54. Cocco P, Brennan P, Ibb  A, de Sanjos  Llongueras S, Maynadi  M, Nieters A, et al. Plasma polychlorobiphenyl and organochlorine pesticide level and risk of major lymphoma subtypes. *Occup Environ Med.* 2008 Feb;65(2):132–40.
  55. Chang ET, B alter KM, Torr ang A, Smedby KE, Melbye M, Sundstr m C, et al. Nutrient intake and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol.* 2006 Dec 15;164(12):1222–32.

56. Zheng T, Holford TR, Leaderer B, Zhang Y, Zahm SH, Flynn S, et al. Diet and nutrient intakes and risk of non-Hodgkin's lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol.* 2004 Mar 1;159(5):454–66.
57. Tao Q, Robertson KD, Manns A, Hildesheim A, Ambinder RF. Epstein-Barr virus (EBV) in endemic Burkitt's lymphoma: molecular analysis of primary tumor tissue. *Blood.* 1998 Feb 15;91(4):1373–81.
58. Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, Diebold J, Lisse I, Pedersen C, et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood.* 1993 Jul 15;82(2):619–24.
59. Camilleri-Broët S, Davi F, Feuillard J, Seilhean D, Michiels JF, Brousset P, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-Associated Tumors. *Hum Pathol.* 1997 Mar;28(3):367–74.
60. Stathis A, Owens C. Risk factors, etiology, and pathogenesis. In: Younes A, editor. *Handbook of Lymphoma.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 11–20.
61. Teruya-Feldstein J, Zauber P, Setsuda JE, Berman EL, Sorbara L, Raffeld M, et al. Expression of human herpesvirus-8 oncogene and cytokine homologues in an HIV-seronegative patient with multicentric Castleman's disease and primary effusion lymphoma. *Lab Invest.* 1998 Dec;78(12):1637–42.
62. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 1991 Apr 6;337(8745):805–9.
63. Levine AM. AIDS-related malignancies: the emerging epidemic. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Sep 1;85(17):1382–97.
64. Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol.* 2005 Sep;130(5):662–70.
65. Vannata B, Zucca E. Hepatitis C virus-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014 Dec 5;2014(1):590–8.
66. Zucca E, Bertoni F, Vannata B, Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res.* 2014 Oct 15;20(20):5207–16.
67. Skibola CF, Nieters A, Bracci PM, Curry JD, Agana L, Skibola DR, et al. A functional TNFRSF5 gene variant is associated with risk of lymphoma. *Blood.* 2008 Apr 15;111(8):4348–54.
68. Lan Q, Zheng T, Shen M, Zhang Y, Wang SS, Zahm SH, et al. Genetic polymorphisms in the oxidative stress pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *Hum Genet.* 2007 Apr;121(2):161–8.
69. Lan Q, Zheng T, Chanock S, Zhang Y, Shen M, Wang SS, et al. Genetic variants in caspase genes and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *Carcinogenesis.* 2007 Apr;28(4):823–7.
70. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, Morgan G, Lan Q, Smith MT, et al. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol.* 2006 Jan;7(1):27–38.
71. Nieters A, Beckmann L, Deeg E, Becker N. Gene polymorphisms in Toll-like receptors, interleukin-10, and interleukin-10 receptor alpha and lymphoma risk. *Genes Immun.* 2006 Dec;7(8):615–24.
72. Purdue MP, Lan Q, Wang SS, Krickler A, Menashe I, Zheng T-Z, et al. A pooled investigation of Toll-like receptor gene variants and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Carcinogenesis.* 2009 Feb;30(2):275–81.
73. Cerhan JR, Ansell SM, Fredericksen ZS, Kay NE, Liebow M, Call TG, et al. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007 Dec 15;110(13):4455–63.
74. Sauer H, Wartenberg M, Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cell Physiol Biochem.* 2001;11(4):173–86.



75. Chaganti RS, Nanjangud G, Schmidt H, Teruya-Feldstein J. Recurring chromosomal abnormalities in non-Hodgkin's lymphoma: biologic and clinical significance. *Semin Hematol.* 2000 Oct;37(4):396–411.
76. Shen M, Purdue MP, Krickler A, Lan Q, Grulich AE, Vajdic CM, et al. Polymorphisms in DNA repair genes and risk of non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Haematologica.* 2007 Sep;92(9):1180–5.
77. Nauss KM, Newberne PM. Effects of dietary folate, vitamin B12 and methionine/choline deficiency on immune function. *Adv Exp Med Biol.* 1981;135:63–91.
78. Kim HN, Lee I-K, Kim Y-K, Tran HTT, Yang D-H, Lee J-J, et al. Association between folate-metabolizing pathway polymorphism and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2008 Feb;140(3):287–94.
79. Conde L, Halperin E, Akers NK, Brown KM, Smedby KE, Rothman N, et al. Genome-wide association study of follicular lymphoma identifies a risk locus at 6p21.32. *Nat Genet.* 2010 Aug;42(8):661–4.
80. Smedby KE, Foo JN, Skibola CF, Darabi H, Conde L, Hjalgrim H, et al. GWAS of follicular lymphoma reveals allelic heterogeneity at 6p21.32 and suggests shared genetic susceptibility with diffuse large B-cell lymphoma. *PLoS Genet.* 2011 Apr;7(4):e1001378.
81. Lightfoot TJ, Skibola CF, Smith AG, Forrest MS, Adamson PJ, Morgan GJ, et al. Polymorphisms in the oxidative stress genes, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2006 Sep;91(9):1222–7.
82. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol.* 2004 Jan;124(2):151–9.
83. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2375–90.
84. Vetsika E-K, Callan M. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev Mol Med.* 2004 Nov 5;6(23):1–16.
85. 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 Am Soc Hematol Educ Program.* 2014 Dec 5;2014(1):90–9.
86. Conlan MG, Armitage JO, Bast M, Weisenburger DD. Clinical significance of hematologic parameters in non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer.* 1991;67(5):1389–95.
87. Huret JL. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol [Internet].* 2011;(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.4267/2042/37786>
88. del Marmol V. Skin cancer/melanoma screening: the Euromelanoma experience. *Melanoma Res.* 2010;20:e18.
89. Lester JF, Dojcinov SD, Attanoos RL, O'Brien CJ, Maughan TS, Toy ET, et al. The clinical impact of expert pathological review on lymphoma management: a regional experience. *Br J Haematol.* 2003 Nov;123(3):463–8.
90. Florentine BD, Staymates B, Rabadi M, Barstis J, Black A, Cancer Committee of the Henry Mayo Newhall Memorial Hospital. The reliability of fine-needle aspiration biopsy as the initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. *Cancer.* 2006 Jul 15;107(2):406–16.
91. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 1990;8(7):1163–72.
92. Yan Y, Chan WC, Weisenburger DD, Anderson JR, Bast MA, Vose JM, et al. Clinical and prognostic significance of bone marrow involvement in patients with diffuse

- aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995;13(6):1336–42.
93. Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Steinberg SM, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood.* 2005 Jan 15;105(2):496–502.
  94. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio J-A, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003 May 15;101(10):3875–6.
  95. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Oct;37(10):1824–33.
  96. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and  $\Delta$ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Sep;40(9):1312–20.
  97. De Paepe P, Achten R, Verhoef G, Wlodarska I, Stul M, Vanhentenrijk V, et al. Large cleaved and immunoblastic lymphoma may represent two distinct clinicopathologic entities within the group of diffuse large B-cell lymphomas. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7060–8.
  98. Feng J, Xu L, Dong H-J, Zhang N, Bai Q-X, Liang R, et al. [Clinicopathological Characteristics and Prognosis Analysis of the Patients with Plasmablastic Lymphoma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018 Oct;26(5):1350–4.
  99. Brudno J, Tadmor T, Pittaluga S, Nicolae A, Polliack A, Dunleavy K. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016 Feb 25;127(8):965–70.
  100. Korkolopoulou P, Vassilakopoulos T, Milionis V, Ioannou M. Recent Advances in Aggressive Large B-cell Lymphomas: A Comprehensive Review. *Adv Anat Pathol.* 2016 Jul;23(4):202–43.
  101. Loddenkemper C, Anagnostopoulos I, Hummel M, Jöhrens-Leder K, Foss H-D, Jundt F, et al. Differential Emu enhancer activity and expression of BOB.1/OBF.1, Oct2, PU.1, and immunoglobulin in reactive B-cell populations, B-cell non-Hodgkin lymphomas, and Hodgkin lymphomas. *J Pathol.* 2004 Jan;202(1):60–9.
  102. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, Manyam GC, Visco C, Tzankov 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.* 2013 Apr 4;121(14):2715–24.
  103. Georgiou K, Chen L, Berglund M, Ren W, de Miranda NFCC, Lisboa S, et al. Genetic basis of PD-L1 overexpression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood.* 2016 Jun 16;127(24):3026–34.
  104. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004 Jan 1;103(1):275–82.
  105. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris MA, Banham AH, Delabie J, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 1;15(17):5494–502.
  106. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, Miranda RN, Green TM, Li Y, 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 Program Study. *Leukemia.* 2012 Sep;26(9):2103–13.
  107. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, 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.* 2011 Jan 10;29(2):200–7.

108. Muris JJF, Meijer CJLM, Vos W, van Krieken JHJM, Jiwa NM, Ossenkuppele GJ, et al. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol*. 2006 Apr;208(5):714–23.
109. Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Taskinen M, Berglund M, Amini R-M, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2007 Jun 1;109(11):4930–5.
110. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Marafioti T, McNamara C. Does cell-of-origin or MYC, BCL2 or BCL6 translocation status provide prognostic information beyond the International Prognostic Index score in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and chemotherapy? A systematic review. *Leuk Lymphoma*. 2017 Oct;58(10):2403–18.
111. Zhang J, Jima D, Moffitt AB, Liu Q, Czader M, Hsi ED, et al. The genomic landscape of mantle cell lymphoma is related to the epigenetically determined chromatin state of normal B cells. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2988–96.
112. Reddy A, Zhang J, Davis NS, Moffitt AB, Love CL, Waldrop A, et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cell*. 2017 Oct 5;171(2):481–94.e15.
113. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*. 2014 Jan 23;505(7484):495–501.
114. Testoni M, Zucca E, Young KH, Bertoni F. Genetic lesions in diffuse large B-cell lymphomas. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1069–80.
115. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1396–407.
116. Young RM, Shaffer AL 3rd, Phelan JD, Staudt LM. B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2015 Apr;52(2):77–85.
117. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3;403(6769):503–11.
118. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):987–94.
119. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):837–42.
120. Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):266–72.
121. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3150–6.
122. Ferreri AJM, Abrey LE, Blay J-Y, Borisch B, Hochman J, Neuwelt EA, et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15;21(12):2407–14.
123. Rubenstein J, Ferreri AJM, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma*. 2008;49 Suppl 1:43–51.
124. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011 Oct 25;105(9):1414–8.
125. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*. 1999

- Jul;43(3):199–201.
126. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, Pierconti F, Giancola ML, Martini M, et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 1;18(19):3325–30.
  127. Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A, Angonin R, Hénin D, Gontier MF, et al. Primary Central Nervous System Lymphomas in 72 Immunocompetent Patients: Pathologic Findings and Clinical Correlations. *Am J Clin Pathol*. 1998 Nov 1;110(5):607–12.
  128. Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P, Delwail V, Mokhtari K, Moreau A, et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):190–6.
  129. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2015 Apr;52(2):67–76.
  130. Bruno A, Boisselier B, Labreche K, Marie Y, Polivka M, Jouvét A, et al. Abstract 5192: Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma. *Cancer Res*. 2014 Oct 1;74(19 Supplement):5192–5192.
  131. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016 Apr;42(3):279–90.
  132. Braggio E, Van Wier S, Ojha J, McPhail E, Asmann YW, Egan J, et al. Genome-Wide Analysis Uncovers Novel Recurrent Alterations in Primary Central Nervous System Lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2015 Sep 1;21(17):3986–94.
  133. Vater I, Montesinos-Rongen M, Schlesner M, Haake A, Purschke F, Sprute R, et al. The mutational pattern of primary lymphoma of the central nervous system determined by whole-exome sequencing. *Leukemia*. 2015 Mar;29(3):677–85.
  134. Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016 Feb 18;127(7):869–81.
  135. Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1557–62.
  136. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, LaMarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood*. 2013 Oct 3;122(14):2318–30.
  137. Ferreri AJM. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):510–22.
  138. Ferreri AJM, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002 May 28;58(10):1513–20.
  139. Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 2010;115(24):5005–11.
  140. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3861–73.
  141. Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, Kaloutsi V, Fountzilias G, Pavlidis N, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma*. 2006 Oct;47(10):2140–6.
  142. Koch P, Probst A, Berdel WE, Willich NA, Reinartz G, Brockmann J, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7050–9.
  143. Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, Wang J. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):209–25.
  144. Aull MJ, Buell JF, Peddi VR, Trofe J, Beebe TM, Hanaway MJ, et al. MALToma: a

- Helicobacter pylori-associated malignancy in transplant patients: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry with a review of published literature. *Transplantation*. 2003 Jan 27;75(2):225–8.
145. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1080–7.
  146. Persson PG, Karlén P, Bernell O, Leijonmarck CE, Broström O, Ahlbom A, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1994 Dec;107(6):1675–9.
  147. Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Habermann TM, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 Sep;95(9):2308–12.
  148. Matuchansky C, Touchard G, Lemaire M, Babin P, Demeocq F, Fonck Y, et al. Malignant lymphoma of the small bowel associated with diffuse nodular lymphoid hyperplasia. *N Engl J Med*. 1985 Jul 18;313(3):166–71.
  149. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJM. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin*. 2016 Mar;66(2):153–71.
  150. Foster LH, Portell CA. The role of infectious agents, antibiotics, and antiviral therapy in the treatment of extranodal marginal zone lymphoma and other low-grade lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2015 Jun;16(6):28.
  151. Offit K, Lo Coco F, Louie DC, Parsa NZ, Leung D, Portlock C, et al. Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1994 Jul 14;331(2):74–80.
  152. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)9999:9999::aid-path733>3.3.co;2-l](http://dx.doi.org/10.1002/1096-9896(2000)9999:9999::aid-path733>3.3.co;2-l)
  153. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, Eckert F, Hansmann ML, Hedderich J, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology*. 1991 Nov;101(5):1159–70.
  154. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology*. 1992 May;102(5):1628–38.
  155. Muller AF, Maloney A, Jenkins D, Dowling F, Smith P, Bessell EM, et al. Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. *Gut*. 1995 May;36(5):679–83.
  156. Wang T, Gui W, Shen Q. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: clinicopathological and prognostic analysis. *Med Oncol*. 2010 Sep;27(3):661–6.
  157. Pohl J. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Stomach. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013;1(1):199.
  158. Ferreri AJM, Montalbán C. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Jul;63(1):65–71.
  159. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Comparison of nodal and extra-nodal sites. *International Journal of Cancer*. 1997;72(6):923–30.
  160. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064–73.
  161. Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. *An Bras Dermatol*. 2015;90(5):687–706.
  162. Hallermann C, Kaune KM, Gesk S, Martin-Subero JI, Gunawan B, Griesinger F, et al. Molecular cytogenetic analysis of chromosomal breakpoints in the IGH, MYC, BCL6, and MALT1 gene loci in primary cutaneous B-cell lymphomas. *J Invest Dermatol*. 2004 Jul;123(1):213–9.
  163. Dijkman R, Tensen CP, Jordanova ES, Knijnenburg J, Hoefnagel JJ, Mulder AA, et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis reveals recurrent chromosomal alterations and prognostic parameters in primary cutaneous large B-cell

- lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 10;24(2):296–305.
164. Senff NJ, Zoutman WH, Vermeer MH, Assaf C, Berti E, Cerroni L, et al. Fine-mapping chromosomal loss at 9p21: correlation with prognosis in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol*. 2009 May;129(5):1149–55.
  165. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, Jansen PM, Hallermann C, Willemze R, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood*. 2005 May 1;105(9):3671–8.
  166. Pham-Ledard A, Cappellen D, Martinez F, Vergier B, Beylot-Barry M, Merlio J-P. MYD88 somatic mutation is a genetic feature of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol*. 2012 Aug;132(8):2118–20.
  167. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L, Cappellen D, Vergier B, Martinez F, et al. Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2014 Mar;27(3):402–11.
  168. Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C, Leduc M, Petrella T, Vergier B, et al. High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol*. 2014 Nov;150(11):1173–9.
  169. Koens L, Zoutman WH, Ngarmmlertsirichai P, Przybylski GK, Grabarczyk P, Vermeer MH, et al. Nuclear factor-κB pathway-activating gene aberrancies in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):290–2.
  170. Golling P, Cozzio A, Dummer R, French L, Kempf W. Primary cutaneous B-cell lymphomas – Clinicopathological, prognostic and therapeutic characterisation of 54 cases according to the WHO-EORTC classification and the ISCL/EORTC TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(6):1094–103.
  171. Sokol L, Naghashpour M, Frank Glass L. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: Recent Advances in Diagnosis and Management. *Cancer Control*. 2012;19(3):236–44.
  172. Grange F, Hedelin G, Joly P, Beylot-Barry M, D’Incan M, Delaunay M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sézary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 1999 Jun 1;93(11):3637–42.
  173. Møller MB, d’Amore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. *Eur J Cancer*. 1994;30(12):1760–4.
  174. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, Henry Januszczewicz E, Wirth A, Miles Prince H. Primary Large-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma of the Testis: A Retrospective Analysis of Patterns of Failure and Prognostic Factors. *Clin Lymphoma*. 2001;2(2):109–15.
  175. Vitolo U, Ferreri AJM, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Feb;65(2):183–9.
  176. Menter T, Ernst M, Drachneris J, Dirnhofner S, Barghorn A, Went P, et al. Phenotype profiling of primary testicular diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2014 Jun;32(2):72–81.
  177. Wirth A, Cheah CY. Primary Testicular Lymphoma. In: Dabaja BS, Ng AK, editors. *Radiation Therapy in Hematologic Malignancies : An Illustrated Practical Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 129–41.
  178. Booman M, Douwes J, Glas AM, de Jong D, Schuurings E, Kluijn PM. Primary testicular diffuse large B-cell lymphomas have activated B-cell-like subtype characteristics. *J Pathol*. 2006 Oct;210(2):163–71.
  179. Li D, Xie P, Mi C. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype. *Pathol Res Pract*. 2010 Sep 15;206(9):611–5.
  180. Al-Abbadi MA, Hattab EM, Tarawneh MS, Amr SS, Orazi A, Ulbright TM. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma belongs to the nongerminal center B-cell-like subgroup: A study of 18 cases. *Mod Pathol*. 2006 Dec;19(12):1521–7.
  181. Kraan W, Horlings HM, van Keimpema M, Schilder-Tol EJM, Oud MECM, Scheepstra C, et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in

- diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. *Blood Cancer J*. 2013 Sep 6;3:e139.
182. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):298–303.
  183. Gunawardana J, Chan FC, Telenius A, Woolcock B, Kridel R, Tan KL, et al. Recurrent somatic mutations of PTPN1 in primary mediastinal B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Nat Genet*. 2014 Apr;46(4):329–35.
  184. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P, Gascoyne RD, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003 Sep 15;198(6):851–62.
  185. Eberle FC, Salaverria I, Steidl C, Summers TA Jr, Pittaluga S, Neriah SB, et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol*. 2011 Dec;24(12):1586–97.
  186. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberg D, De Leval L, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003 Dec 1;102(12):3871–9.
  187. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, Rui L, Kawahara M, Farinha P, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011 Mar 17;471(7338):377–81.
  188. Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Sep 8;118(10):2659–69.
  189. Joos S, Otaño-Joos MI, Ziegler S, Brüderlein S, du Manoir S, Bentz M, et al. Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma is characterized by gains of chromosomal material including 9p and amplification of the REL gene. *Blood*. 1996 Feb 15;87(4):1571–8.
  190. Twa DDW, Chan FC, Ben-Neriah S, Woolcock BW, Mottok A, Tan KL, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2014 Mar 27;123(13):2062–5.
  191. Guitter C, Dusanter-Fourt I, Copie-Bergman C, Boulland M-L, Le Gouvello S, Gaulard P, et al. Constitutive STAT6 activation in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004 Jul 15;104(2):543–9.
  192. Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Oncologist*. 2006 May;11(5):488–95.
  193. Dunleavy K. Double-hit lymphomas: current paradigms and novel treatment approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):107–12.
  194. Shustik J, Han G, Farinha P, Johnson NA, Ben Neriah S, Connors JM, et al. Correlations between BCL6 rearrangement and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP or R-CHOP. *Haematologica*. 2009;95(1):96–101.
  195. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009 Sep 10;114(11):2273–9.
  196. Wagner SD, Amen F, Trivedi PS, Horncastle D, Elderfield K, Naresh KN. Bcl-6 and c-Myc are rarely co-expressed in adult diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Aug;48(8):1510–3.
  197. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2354–61.
  198. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1977 Sep;61(6):1023–7.
  199. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. 1990 Feb;17(1):43–50.
  200. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin

- and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059–68.
201. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, 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.* 2014 Sep 20;32(27):3048–58.
  202. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 10;35(8):893–911.
  203. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma.* 2000 Nov;39(5-6):543–53.
  204. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, et al. Early restaging positron emission tomography with ( 18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002 Sep;13(9):1356–63.
  205. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain J-D, Belhadj K, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005 Aug 15;106(4):1376–81.
  206. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, Hemery F, Gisselbrecht C, Lin C, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol.* 2009 Mar;20(3):503–7.
  207. Epperla N, Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: Current controversies and advances. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Dec;10(4):277–84.
  208. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E, Rossi G, Liberati AM, Cabras MG, et al. Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica.* 2009 Sep;94(9):1250–8.
  209. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med.* 2004 Mar 25;350(13):1287–95.
  210. Martelli M, Gherlinzoni F, De Renzo A, Zinzani PL, De Vivo A, Cantonetti M, et al. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 1;21(7):1255–62.
  211. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD004024.
  212. Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza CA, Gisselbrecht C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2007 Jun;33(4):338–46.
  213. Singh R, Dubey AP, Rathore A, Kapoor R, Sharma D, Singh N, et al. Diffuse large b-cell lymphoma-review. *J Med Sci.* 2018;0(0):0.
  214. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 May;18(5):788–93.



215. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1540–5.
216. Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, Moskowitz CS, Kewalramani T, Zelenetz AD, et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and toxicity. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 10;26(11):1858–64.
217. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):3977–83.
218. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):634–41.
219. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5103–10.
220. Lyman GH. Issues on the Use of White Blood Cell Growth Factors in Oncology Practice. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016;36:e528–32.
221. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan;15(1):47–62.
222. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):31–42.
223. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):45–56.
224. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2531–44.
225. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol*. 2007 Jun 5;2:20.
226. Xu L-M, Li Y-X, Fang H, Jin J, Wang W-H, Wang S-L, et al. Dosimetric evaluation and treatment outcome of intensity modulated radiation therapy after doxorubicin-based chemotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Apr 1;85(5):1289–95.
227. Jang JW, Brown JG, Mauch PM, Ng AK. Four-dimensional versus 3-dimensional computed tomographic planning for gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Pract Radiat Oncol*. 2013 Apr;3(2):124–9.
228. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Latif N, Dang NH, Lynch J, et al. Effective Dose Reduction to Cardiac Structures Using Protons Compared With 3DCRT and IMRT in Mediastinal Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2012;84(2):449–55.
229. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulos D. Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1;64(1):218–26.
230. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys. 2014 May 1;89(1):49–58.
231. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li Y-X, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):11–31.
  232. Hoskin PJ, Díez P, Williams M, Lucraft H, Bayne M, Participants of the Lymphoma Radiotherapy Group. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol* . 2013 Jan;25(1):49–58.
  233. Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol*. 2009 Jun;89(5):577–83.
  234. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010 May;21(5):1046–52.
  235. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, Rodriguez MA, Crosby AL, Lepisto E, et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. *Cancer*. 2012 Jun 1;118(11):2944–51.
  236. Chihara D, Oki Y, Matsuo K, Onoda H, Taji H, Yamamoto 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*. 2011 Dec;52(12):2270–5.
  237. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):3896–902.
  238. Siegal T, Goldschmidt N. CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: if, when, how and for whom? *Blood Rev*. 2012 May;26(3):97–106.
  239. Sancho J-M, Morgades M, Alonso N, Deben G, Fernández de Sevilla A, Vázquez L, et al. Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain. *Med Clin* . 2008 Oct 11;131(12):441–6.
  240. Ghose A, Kundu R, Latif T. Prophylactic CNS directed therapy in systemic diffuse large B cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Sep;91(3):292–303.
  241. Cheung CW, Burton C, Smith P, Linch DC, Hoskin PJ, Ardeshtna KM. Central nervous system chemoprophylaxis in non-Hodgkin lymphoma: current practice in the UK. *Br J Haematol*. 2005 Oct;131(2):193–200.
  242. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, Frairia C, Arcamone M, Esposito G, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and “unclassifiable” highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012 Jan;156(2):234–44.
  243. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(8):3214–8.
  244. Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, Zeelen U, Germing U, Engert A. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica*. 2004 Jun;89(6):753–4.
  245. Bassan R, Masciulli A, Intermesoli T, Audisio E, Rossi G, Pogliani EM, et al. Randomized trial of radiation-free central nervous system prophylaxis comparing intrathecal triple therapy with liposomal cytarabine in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(6):786–93.
  246. Rubenstein JL, Li J, Chen L, Advani R, Drappatz J, Gerstner E, et al. Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma.

- Blood. 2012;121(5):745–51.
247. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: Who to target and what therapy to use. *Blood Rev.* 2006;20(6):319–32.
  248. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4283–90.
  249. Adde M, Enblad G, Hagberg H, Sundström C, Laurell A. Outcome for young high-risk aggressive B-cell lymphoma patients treated with CHOEP-14 and rituximab (R-CHOEP-14). *Med Oncol.* 2006;23(2):283–93.
  250. Palliative Care Definition | What is Palliative Care | CAPC [Internet]. [cited 2018 Dec 28]. Available from: <https://www.capc.org/about/palliative-care/>
  251. WHO | WHO Definition of Palliative Care. 2012 Jan 28 [cited 2018 Dec 28]; Available from: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
  252. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):733–42.
  253. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9930):1721–30.
  254. Epstein AS, Goldberg GR, Meier DE. Palliative care and hematologic oncology: the promise of collaboration. *Blood Rev.* 2012 Nov;26(6):233–9.
  255. Fadul NA, El Osta B, Dalal S, Poulter VA, Bruera E. Comparison of symptom burden among patients referred to palliative care with hematologic malignancies versus those with solid tumors. *J Palliat Med.* 2008 Apr;11(3):422–7.
  256. Manitta VJ, Philip JAM, Cole-Sinclair MF. Palliative care and the hemato-oncological patient: can we live together? A review of the literature. *J Palliat Med.* 2010 Aug;13(8):1021–5.
  257. Manitta V, Zordan R, Cole-Sinclair M, Nandurkar H, Philip J. The Symptom Burden of Patients with Hematological Malignancy: A Cross-Sectional Observational Study. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(3):432–42.
  258. El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, Eusebio JR, Vandusen HB, Shin JA, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2015 Mar 15;121(6):951–9.
  259. Hui D, Didwaniya N, Vidal M, Shin SH, Chisholm G, Roquemore J, et al. Quality of end-of-life care in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort study. *Cancer.* 2014 May 15;120(10):1572–8.
  260. El-Jawahri AR, Abel GA, Steensma DP, LeBlanc TW, Fathi AT, Graubert TA, et al. Health care utilization and end-of-life care for older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2015 Aug 15;121(16):2840–8.
  261. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2258–63.
  262. Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Jan 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00278421>
  263. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, 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.* 2006 May;7(5):379–91.
  264. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4170–6.

265. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol.* 2008 May;9(5):435–44.
266. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018 Jan 11;131(2):174–81.
267. [No title] [Internet]. [cited 2018 Nov 12]. Available from: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.8506](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.8506)
268. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235–42.
269. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010 Sep 23;116(12):2040–5.
270. Gang AO, Strøm C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol.* 2012 Jan;23(1):147–53.
271. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24(19):3121–7.
272. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 10;32(11):1112–8.
273. Holte H, Bogsrud T, Leppa S, Laukka M, Bjorkholm M, Jacobsson H, et al. 18FDG PET/CT after intensified chemo-immunotherapy in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), aged 18-65 with aalPI 2-3 positive or indeterminate lesions are often false-positive: A Nordic phase II substudy. *J Clin Orthod.* 2011 May 20;29(15\_suppl):e18519–e18519.
274. Fluge Ø, Mannsåker B, Torp A, Mjaaland I, Helgeland L, Klos J, et al. Consolidative Radiotherapy to Residual Masses After Chemotherapy Is Associated With Improved Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. A Retrospective, Population-Based Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018 Feb;18(2):125–35.e3.
275. Yap E, Law ZK, Aslan Abdullah NM, Abdul Wahid SF. Consolidation radiotherapy for advanced-stage aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *EXCLI J.* 2017 Nov 21;16:1233–48.
276. Visani G, Guiducci B, D'Adamo F, Mele A, Nicolini G, Leopardi G, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (CDOP) plus rituximab is effective and well tolerated in poor performance status elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2005 Mar;46(3):477–9.
277. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, Lenoci M, Battista M, Molinari AL, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006 Oct;47(10):2174–80.
278. Fields PA, Townsend W, Webb A, Counsell N, Pocock C, Smith P, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 1;32(4):282–7.
279. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile J-F, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial.

- Lancet Oncol. 2011 May;12(5):460–8.
280. Peyrade F, Fain O, Fabiani B, Bauduer F, Van Den Neste E, Macro M, et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP. *J Clin Orthod.* 2013 May 20;31(15\_suppl):8536–8536.
  281. Lakshmaiah KC, Asati V, Babu K G, D L, Jacob LA, M C SB, et al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2018 Jun;100(6):644–8.
  282. Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, van der Hem KG, Kramer MHH, van Oers MHJ, et al. CHOP Compared With CHOP Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Elderly Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3041–50.
  283. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. *Blood.* 2009 Nov 20;114(22):408–408.
  284. Masaki Y, Miki M, Sun Y, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, et al. High-dose methotrexate with R-CHOP therapy for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma. *Int J Hematol.* 2011 Jun;93(6):720–6.
  285. Maciocia P, Badat M, Cheesman S, D'Sa S, Joshi R, Lambert J, et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma with secondary central nervous system involvement: encouraging efficacy using CNS-penetrating R-IDARAM chemotherapy. *Br J Haematol.* 2016 Feb;172(4):545–53.
  286. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre--highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4430–8.
  287. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Wayne AS, Carrasquillo JA, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010 Apr 15;115(15):3017–24.
  288. Wilson WH, sin-Ho J, Pitcher BN, Hsi ED, Friedberg J, Cheson B, et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood.* 2016 Dec 2;128(22):469–469.
  289. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 1;24(25):4123–8.
  290. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, DeGraaff B, Grulich AE, Bryant M, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer.* 2004 Jun 15;100(12):2627–36.
  291. Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Tanuma J, Hagiwara S, Watanabe T, et al. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol.* 2010 Jun;84(6):499–505.
  292. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013 Apr 11;368(15):1408–16.
  293. Shah NN, Szabo A, Huntington SF. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *British journal of [Internet].* 2018; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.15051>
  294. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without

- rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011 Mar;22(3):664–70.
295. Witzens-Harig M, Ho AD, Kuhnt E, Trneny M, Rieger M, Österborg A, et al. Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Treated with CHOP-Like Chemotherapy with or without Rituximab: 5-Year Results of the Mabthera International Trial Group (MInT) Study. *Blood.* 2012 Nov 16;120(21):1612–1612.
  296. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, Papageorgiou SG, Constantinou N, Terpos E, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Oncologist.* 2012 Jan 26;17(2):239–49.
  297. Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, Noy A, Caimi P, Parekh S, et al. Preliminary Report of a Multicenter Prospective Phase II Study of DA-EPOCH-R in MYC-Rearranged Aggressive B-Cell Lymphoma. *Blood.* 2014 Dec 6;124(21):395–395.
  298. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* 2014 Sep;166(6):891–901.
  299. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, Svoboda J, Chong EA, Schuster SJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2015 Aug;170(4):504–14.
  300. Sun H, Savage KJ, Karsan A, Slack GW, Gascoyne RD, Toze CL, et al. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOX-M/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Jun;15(6):341–8.
  301. Puvvada SD, Stiff PJ, Leblanc M, Cook JR, Couban S, Leonard JP, et al. Outcomes of MYC-associated lymphomas after R-CHOP with and without consolidative autologous stem cell transplant: subset analysis of randomized trial intergroup SWOG S9704. *Br J Haematol.* 2016 Sep;174(5):686–91.
  302. Landsburg DJ, Reddy N, Howlett C, Feldman T, Mato AR, Kaplan JB, et al. Benefit of Consolidative Autologous Stem Cell Transplantation in First Complete Remission for Patients with Double Hit Lymphoma Appears Dependent on Induction Regimen Intensity. *Blood.* 2016 Dec 2;128(22):3455–3455.
  303. Grange F, Maubec E, Bagot M, Beylot-Barry M, Joly P, Dalle S, et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol.* 2009 Mar;145(3):329–30.
  304. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R, et al. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol.* 2007 Dec;143(12):1520–6.
  305. Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2010 Jul;12(7):736–44.
  306. Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T, Chan K-L, Abikhair M, Tam C, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2013 Aug;15(8):1068–73.
  307. Nagle SJ, Shah NN, Ganetsky A, Landsburg DJ, Nasta SD, Mato A, et al. Long-term outcomes of rituximab, temozolomide and high-dose methotrexate without consolidation therapy for lymphoma involving the CNS. *Int J Hematol Oncol.* 2017 Dec;6(4):113–21.
  308. Glass J, Won M, Schultz CJ, Brat D, Bartlett NL, Suh JH, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol.* 2016 May 10;34(14):1620–5.
  309. Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2009 Oct

- 31;374(9700):1512–20.
310. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AMP, Ferreri AJM, Blay J-Y, Neuwelt EA, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology*. 2008 Oct 21;71(17):1355–60.
  311. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology*. 2002 Sep;109(9):1709–16.
  312. Khimani NB, Ng AK, Chen YH, Catalano P, Silver B, Mauch PM. Salvage radiotherapy in patients with recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma after methotrexate-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2011 Apr;22(4):979–84.
  313. Hyun J-W, Jeong IH, Joung A, Cho HJ, Kim S-H, Kim HJ. Leptomeningeal metastasis: Clinical experience of 519 cases. *Eur J Cancer*. 2016 Mar;56:107–14.
  314. Yoshida S, Morii K. Intrathecal chemotherapy for patients with meningeal carcinomatosis. *Surg Neurol*. 2005 Jan;63(1):52–5; discussion 55.
  315. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3110–6.
  316. Garcia-Marco JA, Panizo C, Garcia ES, Deben G, Alvarez-Larran A, Barca EG, et al. Efficacy and safety of liposomal cytarabine in lymphoma patients with central nervous system involvement from lymphoma. *Cancer*. 2009 May 1;115(9):1892–8.
  317. Wyne A, Skeith L, Mangel JE, Xenocostas A, Lazo-Langner A. A Systematic Review on the Use of Intrathecal Rituximab in CNS Lymphoma. *Blood*. 2011 Nov 18;118(21):4987–4987.
  318. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, Guttenberger R, Ostertag C, Derigs G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3865–70.
  319. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2670–5.
  320. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1403–10.
  321. DeFilipp Z, Li S, El-Jawahri A, Armand P, Nayak L, Wang N, et al. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. *Cancer*. 2017 Aug 15;123(16):3073–9.
  322. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3971–9.
  323. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung S-H, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3061–8.
  324. Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, Sarai G, Bonekamp D, Blakeley J, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):235–9.
  325. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international

- phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 10;29(20):2766–72.
326. Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP, Press OW, Habermann TM, Vose JM, et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2014 May;165(3):358–63.
  327. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica.* 2011 Jul;96(7):1002–7.
  328. Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, Chadwick N, Lawrie A, Hawkes EA, et al. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2511–6.
  329. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood.* 2016 May 5;127(18):2182–8.
  330. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol.* 2000 Jun;11(6):685–90.
  331. Arkenau H-T, Chong G, Cunningham D, Watkins D, Agarwal R, Sirohi B, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):541–5.
  332. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood.* 1988 Jan;71(1):117–22.
  333. Mey UJM, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest.* 2006 Oct;24(6):593–600.
  334. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4184–90.
  335. Ko OB, Kim S, Lee DH, Kim SW, Huh J, Suh C. Rituximab and ESHAP as Second-line Therapy for Relapsed or Primary Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: The Experience of a Single Center in Korea. *Korean J Hematol.* 2007;42(4):309.
  336. Chang SH, Kim YS, Eo WK. MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) Chemotherapy as a Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Res Treat.* 2002 Apr;34(2):145–52.
  337. Hagberg H, Gisselbrecht C, CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol.* 2006 May;17 Suppl 4:iv31–2.
  338. Weidmann E, Kim S-Z, Rost A, Schuppert H, Seipelt G, Hoelzer D, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002 Aug;13(8):1285–9.
  339. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014 Mar;93(3):403–9.
  340. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10;31(17):2103–9.
  341. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood.* 2015 Feb



- 26;125(9):1394–402.
342. Murohashi I, Kashimura T, Tominaga K, Wakao D, Takahashi T, Akiba M, et al. Efficacy of carboplatin with an MEP (mitoxantrone, etoposide and prednisone) regimen for relapsed and CHOP-resistant diffuse large B-cell lymphomas. *Leuk Res.* 2002 Mar;26(3):229–34.
  343. Papageorgiou ES, Tsirigotis P, Dimopoulos M, Pavlidis N, Fountzilias G, Papageorgiou S, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Haematol.* 2005 Aug;75(2):124–9.
  344. Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, Rontogianni D, Fountzilias G, Raptis S. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res.* 2003 Dec;27(12):1097–9.
  345. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* 2015 Aug;21(8):922–6.
  346. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2011 Jul;22(7):1622–7.
  347. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 20;26(30):4952–7.
  348. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2013 Sep;27(9):1902–9.
  349. Crump M, Baetz T, Couban S, Belch A, Marcellus D, Howson-Jan K, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer.* 2004 Oct 15;101(8):1835–42.
  350. Ghio F, Cervetti G, Cecconi N, Pelosini M, Galimberti S, Morganti R, et al. Prognostic factors and efficacy of GDP-R therapy in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphomas not eligible for high-dose therapy. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment!* Volume. 2016;2(2):60.
  351. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, Petersdorf SH, Gooley TA, Daniels JT, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma.* 2010 Aug;51(8):1523–9.
  352. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol.* 2008 Feb;80(2):127–32.
  353. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, Ballerini PF, Iannitto E, Russo F, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Oct;64(5):907–16.
  354. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais J-P, Rahmouni A, Copie-Bergman C, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol.* 2007 Aug;18(8):1363–8.
  355. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot J-M, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017 Jul 20;130(3):267–70.
  356. Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, Bouabdallah K, Walewski J, Majlis A, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (rrPMBCL): Updated Analysis of the Keynote-170 Phase 2

- Trial. Blood. 2017 Dec 7;130(Suppl 1):2833–2833.
357. Pentsova E, DeAngelis LM, Omuro AMP. Methotrexate (MTX) rechallenge for recurrent primary CNS lymphoma (PCNSL). J Clin Orthod. 2011 May 20;29(15\_suppl):2025–2025.
  358. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. Clin Cancer Res. 2004 Sep 1;10(17):5643–6.
  359. Grommes C, Pastore A, Gavrilovic I, Kaley T, Nolan C, Omuro AM, et al. Single-Agent Ibrutinib in Recurrent/Refractory Central Nervous System Lymphoma. Blood. 2016 Dec 2;128(22):783–783.
  360. Choquet S, Houillier C, Bijou F, Houot R, Boyle E, Gressin R, et al. Ibrutinib Monotherapy in Relapse or Refractory Primary CNS Lymphoma (PCNSL) and Primary Vitreo-Retinal Lymphoma (PVRL). Result of the Interim Analysis of the iLOC Phase II Study from the Lysa and the French LOC Network. Blood. 2016 Dec 2;128(22):784–784.
  361. Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology. 2004 Sep 14;63(5):901–3.
  362. Ghesquieres H, Houillier C, Chinot O, Choquet S, Molucon-Chabrot C, Beauchene P, et al. Rituximab-Lenalidomide (REVR1) in Relapse or Refractory Primary Central Nervous System (PCNSL) or Vitreo Retinal Lymphoma (PVRL): Results of a “Proof of Concept” Phase II Study of the French LOC Network. Blood. 2016 Dec 2;128(22):785–785.
  363. Voloschin AD, Betensky R, Wen PY, Hochberg F, Batchelor T. Topotecan as salvage therapy for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. 2008 Jan;86(2):211–5.
  364. Fischer L, Thiel E, Klasen H-A, Birkmann J, Jahnke K, Martus P, et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. Ann Oncol. 2006 Jul;17(7):1141–5.
  365. Choi MK, Kang ES, Kim DW, Ko YH, Seok H, Park JH, et al. Treatment outcome of relapsed/refractory primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma: a single-center experience of autologous stem cell transplantation. Int J Hematol. 2013 Sep;98(3):346–54.
  366. Chamberlain MC. High-dose cytarabine salvage therapy for recurrent primary CNS lymphoma. J Neurooncol. 2016 Feb;126(3):545–50.
  367. del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K, Glaisner S, Fourme E, Janvier M, et al. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. 2011 Nov;105(2):409–14.
  368. Raizer JJ, Rademaker A, Evens AM, Rice L, Schwartz M, Chandler JP, et al. Pemetrexed in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. Cancer. 2012 Aug 1;118(15):3743–8.
  369. Chao ST E al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Nov 12]. Available from: <https://bibvirtual.upch.edu.pe:2354/pubmed?term=18780319>
  370. Massoud MR, Caimi PF, Ferrari N, Fu P, Creger R, Fox R, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphomas: a single-institution experience. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016 Oct;38(4):314–9.
  371. Coutu BG, Wilke CT, Yuan J, Cao Q, Vernon MR, Lee C, et al. Consolidative Radiotherapy After Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jan;18(1):65–73.
  372. Tanaka O, Oguchi M, Iida T, Kasahara S, Goto H, Takahashi T. Low dose palliative radiotherapy for refractory aggressive lymphoma. Rep Pract Oncol Radiother. 2016 Nov;21(6):495–9.
  373. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann

- Oncol. 2017 Jul 1;28(7):1436–47.
374. Barton S, Hawkes EA, Wotherspoon A, Cunningham D. Are we ready to stratify treatment for diffuse large B-cell lymphoma using molecular hallmarks? *Oncologist*. 2012 Oct 18;17(12):1562–73.
  375. Said JW. Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need? *Mod Pathol*. 2013 Jan;26 Suppl 1:S42–56.
  376. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015 [Internet]. SEER. [cited 2019 Jan 4]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/)
  377. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3):656–65.
  378. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun 1;97(11):2869–79.
  379. Limat S, Daguindau E, Cahn J-Y, Nerich V, Brion A, Perrin S, et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Apr;39(2):168–74.
  380. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA*. 1993 Oct 27;270(16):1949–55.
  381. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jul 15;89(4):854–62.
  382. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Oct 5;97(19):1428–37.
  383. in this issue. *Ann Oncol*. 2007 Feb 1;18(2):209–209.
  384. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 1;24(10):1568–74.
  385. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, Franklin J, Behringer K, Halbsguth T, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2014 Mar 13;123(11):1658–64.
  386. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2014 Sep;106(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju207>
  387. Biasoli I, Falorio S, Luminari S, Spector N, Federico M. Fertility in female survivors of Hodgkin's lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):48–53.
  388. Meissner J, Tichy D, Dietrich S, Schmitt T, Ziepert M, Kuhnt E, et al. Parenthood in long-term survivors after CHOP with or without etoposide treatment for aggressive lymphoma. *Br J Haematol*. 2014 Aug;166(4):612–5.
  389. Dunleavy K, Shovlin M, Fojo AT, Fleisher TA, Wilson WH, Grant C. Study On The Fertility Status Of Females With Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Following Treatment With Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab. *Blood*. 2013 Nov 15;122(21):1779–1779.
  390. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2499–511.
  391. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 20;34(3):235–43.
  392. Mulrooney DA, Nunnery SE, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava D, Donovan FD, et al. Coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2014 Nov 15;120(22):3536–

- 44.
393. Campbell BA, Hornby C, Cunninghame J, Burns M, MacManus M, Ryan G, et al. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1259–66.
394. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, Osborne EM, Reddy JP, Akhtari M, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 May 1;92(1):175–82.
395. Zimmermann M, Oehler C, Mey U, Ghadjar P, Zwahlen DR. Radiotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma: still standard practice and not an outdated treatment option. *Radiat Oncol.* 2016 Aug 30;11(1):110.
396. Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2014 Mar;117(1):161–5.
397. Khimani N, Ng AK, Chen Y, Catalano P, Silver B, Mauch PM. Salvage Radiotherapy in Patients with Recurrent or Refractory CNS Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Nov 1;78(3):S547–8.
398. Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, Angelov L, Weil RJ, Neyman G, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer.* 2008 Oct 15;113(8):2198–204.
399. Lee HG, Choi Y, Kim S-Y, Kim I, Kim Y-K, Kim YS, et al. R-CHOP chemoimmunotherapy followed by autologous transplantation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Res.* 2014 Jun;49(2):107–14.
400. Papajik T, Raida L, Faber E, Vondrakova J, Prochazka V, Kubova Z, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma in first complete or partial remission. *Neoplasma.* 2008;55(3):215–21.
401. Stiff PJ, Unger JM, Cook J, Constine LS, Couban S, Shea TC, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP ± R for eight cycles to CHOP ± R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15\_suppl):8001–8001.
402. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, Angelucci E, Rossi G, Carella AM, et al. Rituximab Dose-Dense Chemotherapy Followed by Intensified High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation (HDC+ASCT) Significantly Reduces the Risk of Progression Compared to Standard Rituximab Dose-Dense Chemotherapy As First Line Treatment in Young Patients with High-Risk (aa-IPI 2–3) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Final Results of Phase III Randomized Trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood.* 2012 Nov 16;120(21):688–688.
403. Barta SK, Joshi J, Mounier N, Xue X, Wang D, Ribera J-M, et al. Central nervous system involvement in AIDS-related lymphomas. *Br J Haematol.* 2016 Jun;173(6):857–66.
404. Goldberg SL, Selina N, Sikder MA, Hsu JW, Siegel DS, Jennis AA, et al. Risk Adapted Dose Intensive DICEP Salvage Chemotherapy Prior to Autologous Stem Cell Transplantation Yields Successful Outcomes in Chemotherapy Refractory Lymphoma. *Blood.* 2004 Nov 16;104(11):898–898.
405. Vijay A, Duan Q, Henning J-W, Duggan P, Daly A, Shafey M, et al. High dose salvage therapy with dose intensive cyclophosphamide, etoposide and cisplatin may increase transplant rates for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013 Dec;54(12):2620–6.
406. Chihara D, Westin JR, Oki Y, Ahmed MA, Do B, Fayad LE, et al. Management strategies and outcomes for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2016 Oct 15;122(20):3145–51.
407. Jermann M, Jost LM, Taverna C, Jacky E, Honegger HP, Betticher DC, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol.* 2004 Mar;15(3):511–6.

408. Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Aug;14(8):904–12.
409. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, Casasnovas R-O, Fruchart C, Morschhauser F, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2473–81.