

Guía de GELTAMO para
Tratamiento del Linfoma de
Células Grandes B Difuso
(LCGBD)

2022



Esta guía de práctica clínica ha sido elaborada y cuenta con el aval científico de GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea):



Esta guía está actualizada a fecha 20 de mayo 2022 (Versión 1.1)

Secretaría Científica de GELTAMO
c/ Aravaca N° 12 1ºB
28040 Madrid
sc@geltamo.com
Tel. (34) 91 319 57 80 - Fax (34) 91 391 33 83

© de la información: los autores
© de la edición: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de
Médula Ósea (GELTAMO)

Diseño, Composición y Maquetación:
Treelogy Medical Marketing S.L. (2022)

ISBN: 978-84-09-32741-6
Depósito Legal: M-2591-2022

COORDINACIÓN:

- ✿ Eva González-Barca
ICO Hospital Universitario Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat.
- ✿ Andrés López-Hernández
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

AUTORES:

- ✿ Eva González-Barca
ICO Hospital Universitario Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat.
- ✿ Andrés López-Hernández
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
- ✿ Mónica Coronado
Hospital Universitario La Paz, Madrid.
- ✿ Alejandro Martín
Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.
- ✿ Carlos Montalbán
MD Anderson Cancer Center, Madrid.
- ✿ Santiago Montes-Moreno
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.
- ✿ Carlos Panizo
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
- ✿ Guillermo Rodríguez
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
- ✿ Juan Manuel Sancho
ICO Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.

COLABORACIONES:

Esta GPC ha contado para su realización con la colaboración de*:



*Las empresas colaboradoras han contribuido desinteresadamente con esta guía facilitando fondos para su realización, sin participación alguna en ningún momento en el diseño, análisis de datos, conclusiones o redacción de la misma.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

aaIPI:	índice pronóstico internacional ajustado a la edad	CVP:	ciclofosfamida - vincristina - prednisona
ABC:	<i>activated B cell</i>	DA-EPOCH:	dosis ajustadas de etopósido - prednisona - vincristina - ciclofosfamida - doxorubicina
ADN:	ácido desoxirribonucleico	DA-EPOCH-R:	dosis ajustadas de etopósido - prednisona - vincristina - ciclofosfamida - doxorubicina - rituximab
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	DH:	doble <i>hit</i>
ALK:	<i>anaplastic lymphoma kinase</i>	DH/TH:	doble <i>hit</i> /triple <i>hit</i>
ARN:	ácido ribonucleico	DHIT sig:	firma del linfoma con doble <i>hit</i>
ASH:	<i>American Society of Hematology</i>	DoR:	duración de la respuesta
BAG:	biopsia con aguja gruesa	DP:	doble expresión proteica
BCCA:	<i>British Columbia Cancer Agency</i>	DSHNL:	<i>Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome</i>
BEAM:	carmustina - etopósido - citarabina - melfalán	ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
BrV:	brentuximab vedotina	EMA:	Agencia Europea de Medicamentos
BTKi:	inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton	EPOCH:	etopósido - prednisona - vincristina - ciclofosfamida - doxorubicina
CALGB:	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>	E-TS:	<i>enhanced tumor score</i>
CAR:	<i>chimeric antigen receptor</i>	FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
CAR-NK:	<i>chimeric antigen receptor NK-cell</i>	FDG:	fluorodesoxiglucosa
CAR-T:	<i>chimeric antigen receptor T-cell</i>	FEVI:	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
CHOP:	ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina - prednisona	FISH:	hibridación fluorescente <i>in situ</i>
CHOEP:	ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina - etopósido - prednisona	GCB:	<i>germinal center B cell like</i>
CMF:	citometría de flujo	G-CSF:	factor estimulante de colonias de granulocitos
CODOX-M/IVAC:	ciclofosfamida - vincristina - doxorubicina - metotrexato a altas dosis/ifosfamida - etopósido - citarabina a altas dosis	GELA:	<i>Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte</i>
COO:	<i>cell of origin</i>		
CRS:	síndrome de liberación de citoquinas		

GELTAMO: Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea	– ciclofosfamida – vincristina – bleomicina - prednisona - ácido folínico
GELTAMO-IPI: índice pronóstico internacional del Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea	MDACC: <i>MD Anderson Cancer Center</i>
GEMOX: gemcitabina - oxaliplatino	MMAE: monometilauristatina E
GLA: <i>German Lymphoma Alliance</i>	MSKCC: <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
HCT-CI: <i>Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index</i>	NCCN-IPI: índice pronóstico internacional de la <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
HR: <i>hazard ratio</i>	NCI: <i>National Cancer Institute</i>
HVH-8: herpesvirus humano 8	NCTN: <i>NCI's National Clinical Trials Network</i>
hyperCVAD/MA: ciclofosfamida – vincristina – doxorubicina - dexametasona fraccionada/ alternando con metotrexato a altas dosis y citarabina	OMS: Organización Mundial de la Salud
iPET: tomografía por emisión de positrones intermedia	PAAF: punción-aspiración con aguja fina
IC: intervalo de confianza	PEG: perfiles de expresión génica
IHQ: inmunohistoquímica/o	PET/TAC: tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa/tomografía axial computerizada
IPI: índice pronóstico internacional	PKC-β: protein quinasa C-β
IV: intravenoso	PS: estado funcional del paciente
LBAG: linfoma B de alto grado	QT: quimioterapia
LBPM: linfoma B primario mediastínico	R/R: recaída/refractario
LCGBD: linfoma de células grandes B difuso	R: rituximab
LCGBD NOS: linfoma de células grandes B difuso sin otra especificación	R-ACVBP: rituximab – doxorubicina – ciclofosfamida – vindesina – bleomicina - prednisona
LDH: lactato deshidrogenasa	RC: respuesta completa
LLBC: <i>Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium</i>	R-CHOEP: rituximab - ciclofosfamida – doxorubicina - vincristina – etopósido - prednisona
LNH: linfoma no Hodgkin	R-CHOP: rituximab - ciclofosfamida – doxorubicina - vincristina – prednisona
LYSA: <i>Lymphoma Study Association</i>	
MACOP-B: metotrexato – doxorubicina	

R-CHP:	rituximab - ciclofosfamida - doxorubicina - prednisona	RT:	radioterapia
R-CODOX-M/IVAC:	rituximab - ciclofosfamida - vincristina - doxorubicina - metotrexato a altas dosis/ ifosfamida - etopósido - citarabina a altas dosis	R-TS:	<i>revised tumor score</i>
R-DHAP:	rituximab - dexametasona - citarabina - cisplatino	SAKK:	<i>Swiss Group for Clinical Cancer Research</i>
R-ESHAP:	rituximab - etopósido - citarabina - cisplatino - metilprednisolona	SG:	supervivencia global
R-GDP:	rituximab - gemcitabina - dexametasona - cisplatino	SLA:	supervivencia libre de acontecimiento
R-GEMOX:	rituximab - gemcitabina - oxaliplatino	SLE:	supervivencia libre de evento
R- hyperCVAD:	ciclofosfamida - vincristina - doxorubicina - dexametasona fraccionada	SLP:	supervivencia libre de progresión
R-ICE:	rituximab - ifosfamida - carboplatino - etopósido	SLPT:	síndromes linfoproliferativos postrasplante
R-IPI:	rituximab - índice pronóstico internacional	SNC:	sistema nervioso central
RG:	respuesta global	SUV_{max}:	<i>maximum standardized uptake value</i>
RM:	resonancia magnética	SWOG:	<i>Southwest Oncology Group</i>
R-MegaCHOEP:	terapia de altas dosis secuencial y escalonada con rituximab - ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina - etopósido - prednisona	TAC:	tomografía axial computarizada
R-MiniCHOP:	dosis atenuadas de rituximab - ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina - prednisona	TAPH:	trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
ROC:	<i>receiver operating characteristic</i>	TAR:	terapia o tratamiento antirretroviral
RP:	respuesta parcial	TPH:	trasplante de progenitores hematopoyéticos
		TS:	<i>tumor score</i>
		VACOP-B:	etopósido - doxorubicina - ciclofosfamida - vincristina - prednisona - bleomicina
		VEB:	virus Epstein-Barr
		VGT:	volumen glicolítico tumoral
		VHB:	virus de la hepatitis B
		VHC:	virus de la hepatitis C
		VIH:	virus de la inmunodeficiencia humana
		VMT:	volumen metabólico tumoral

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	9
2	DIAGNÓSTICO	11
3	VALORACIÓN INICIAL Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN	17
4	PRONÓSTICO	19
5	TRATAMIENTO	29
	5.1. Primera línea	29
	5.1.1 Enfermedad localizada	29
	5.1.2 Enfermedad diseminada o estadios avanzados	32
	5.1.3 Enfermedad diseminada o estadios avanzados en subgrupos de especial interés	36
	5.2. Tratamiento de rescate	38
	5.2.1 Segunda línea	38
	5.2.1.1 Candidatos a trasplante	38
	5.2.1.2 No candidatos a trasplante	44
	5.2.2 Tercera línea y posteriores	49
	5.2.2.1 Terapia CAR-T	49
	5.2.2.2 Tratamiento convencional con inmunoterapia y/o radioterapia	53
	5.3. Nuevos fármacos y estrategias terapéuticas	57
	5.3.1 Moléculas de pequeño tamaño	57
	5.3.2 Anticuerpos monoclonales	60
	5.3.3 Nuevas terapias CAR-T	62
6	CRITERIOS DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO	63
7	SUBTIPOS ESPECÍFICOS	67
8	APÉNDICE: Nivel de evidencia y grado de recomendación	79
9	ACTUALIZACIONES	101

1. INTRODUCCIÓN

El ámbito de esta guía se circunscribe a la patología linfoide denominada linfoma de células grandes B difuso (LCGBD). El LCGBD es la forma más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) en adultos y representa alrededor del 25-35% de los LNH en los países desarrollados, siendo todavía mayor en los países en desarrollo; es más común en personas mayores con un pico de mayor incidencia en la década de los 60 años¹. Se define en la vigente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ como una neoplasia linfoide de fenotipo B compuesta por células de tamaño mediano a grande (es decir, el núcleo de una única célula neoplásica es al menos dos veces el de un linfocito normal o mayor que el núcleo de un macrófago), con un patrón de crecimiento difuso. El LCGBD es un tipo de LNH cuyo diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos, morfológicos, fenotípicos y moleculares. Este tipo de linfoma puede presentarse tanto en los ganglios como en localizaciones extraganglionares. Existe una marcada heterogeneidad clínica y biológica en este grupo de neoplasias linfoides que se muestran en la **Tabla 1**. Para una descripción detallada de las diferentes entidades clínico-patológicas véase *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* 2017 y posteriores revisiones².

El objetivo de esta guía es proporcionar a los profesionales una clara orientación en el manejo de los pacientes con un LCGBD. Pero no es su intención proporcionar unas recomendaciones terapéuticas para cada una de las situaciones clínicas con las que se encuentre el profesional teniendo en cuenta las circunstancias individuales de cada paciente. Sin embargo, sí que se intenta incorporar nuevas estrategias terapéuticas que pudieran cambiar la evolución de estos pacientes.

La metodología del presente trabajo se basa en la revisión exhaustiva de la literatura disponible hasta finales de enero de 2022, utilizando las bases de datos MEDLINE y EMBASE, por un grupo de expertos nacionales en la materia con el objetivo de poder dar unas recomendaciones prácticas en consonancia con la evidencia científica. Cada uno de los componentes revisó y escribió un escenario concreto y posteriormente se contrastó con los demás. Finalizado el manuscrito se envió para su revisión al Comité Científico del Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea (GELTAMO), quienes comentaron tanto el contenido como su aplicabilidad en los pacientes diagnosticados de LCGBD en España.

Para la valoración de los niveles de evidencia y grados de recomendación se han seguido los criterios establecidos por *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence* (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>) y su publicación de 2008³ (**Apéndice**).

Para poder ofrecer un tratamiento adecuado del LCGBD es necesario establecer un correcto diagnóstico, un encuadre pronóstico adecuado y saber cómo interpretar las pruebas diagnósticas, así como conocer cómo evoluciona la enfermedad en cada uno de los contextos.

Tabla 1. Clasificación del LCGBD.

- Linfoma de células grandes B difuso NOS
 - De tipo centro germinal (*GCB-type*)
 - De tipo activado (*ABC-type*)
- Linfoma B rico en células T e histiocitos
- Linfoma de células grandes B primario del sistema nervioso central
- Linfoma de células grandes B primario de la piel (*leg-type* o tipo pierna)
- Linfoma de células grandes B difuso VEB positivo NOS
- Linfoma de células grandes B difuso asociado con inflamación crónica
- Granulomatosis linfomatoide
- Linfoma B de célula grande mediastínico primario (tímico)
- Linfoma B de célula grande intravascular
- Linfoma B de célula grande ALK positivo
- Linfoma plasmablástico
- Linfoma primario de cavidades
- Linfoma B de célula grande HVH-8 positivo, NOS
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma Burkitt-*like* con alteración en 11q
- Linfoma B de alto grado DH/TH/NOS
- Linfoma B inclasificable, con rasgos intermedios entre linfoma de Hodgkin y LCGBD (*grey zone B cell lymphoma*).

2. DIAGNÓSTICO

2.1. Tipo de muestra para el diagnóstico

El método de elección es la biopsia escisional o incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto. La biopsia con aguja gruesa (BAG) es la aproximación que se debe utilizar en caso de que no se pueda realizar una biopsia escisional o incisional por la situación clínica del paciente. No debe utilizarse la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) como único medio para el diagnóstico inicial de un paciente con adenopatías de posible origen neoplásico linfoide. No obstante, en algunos casos, puede ser suficiente para establecer un diagnóstico de recidiva⁴.

2.2. Estudio histopatológico, inmunohistoquímico, citogenético y molecular recomendable para el diagnóstico del LCGBD

Definición. El LCGBD es una neoplasia linfoide de células B grandes (*i. e.* el núcleo de una única célula neoplásica es al menos dos veces el de un linfocito normal o mayor que el núcleo de un macrófago) que infiltran de forma difusa el tejido. Este tipo de linfoma puede ocurrir en localizaciones ganglionares o extraganglionares. Existe una marcada heterogeneidad clínica y biológica en este grupo de neoplasias linfoides, de modo que se distinguen hasta 18 entidades clínico-patológicas para este subgrupo de LNH (Tabla 1). La mayoría, sin embargo, no tienen características clínicas o patológicas específicas de modo que se recogen en la categoría de LCGBD NOS (linfoma de células grandes B difuso sin otra especificación).

Clasificación morfológica. Para el LCGBD NOS se reconocen, según la OMS, tres subtipos morfológicos principales en dependencia de la morfología del núcleo celular: centroblástico, inmunoblástico y anaplásico. Este aspecto morfológico es útil para el diagnóstico histopatológico y su distinción de otro tipo de neoplasias, pero las estrategias terapéuticas no difieren en base a estos subtipos.

Sin embargo, la identificación de patrones morfológicos del tipo Burkitt, blastoide, intermedio entre linfoma de Burkitt y LCGBD, plasmablástico, linfoma esclerosante mediastínico primario, linfoma intravascular o linfoma B rico en células T e histiocitos tienen impacto clínico evidente, pues permiten el diagnóstico de entidades clínico-patológicas específicas.

2.3. Determinación mediante FISH de la presencia de reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y *BCL6* (linfomas B de alto grado con reordenamientos de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*-DH/TH-)

Existe un subgrupo de casos de LCGBD que muestran reordenamientos (translocaciones) concurrentes de *MYC* y *BCL2*, *MYC* y *BCL6* o *MYC*, *BCL2* y *BCL6* (doble *hit*/triple *hit* [DH/TH]) y suponen del 3 al 14% de los casos de LCGBD⁵. Asimismo, más del 30% casos, con el diagnóstico morfológico de linfoma B de alto grado (LBAG) con rasgos intermedios entre linfoma de Burkitt y linfoma difuso de célula grande, muestran esta misma combinación de eventos moleculares adversos⁵. Este tipo de linfomas (LBAG) con DH/TH suelen presentarse en estadios avanzados, con índice pronóstico internacional (IPI) y lactato deshidrogenasa (LDH) altos, frecuente afectación de médula ósea y sistema nervioso central (SNC), y un pronóstico adverso⁵. Existe evidencia preliminar de que el impacto pronóstico adverso se limita a los casos que presentan reordenamientos de *MYC* con la inmunoglobulina (Ig-*MYC*)⁷⁻⁹.

La mayoría de casos son diagnósticos *de novo* pero pueden aparecer de forma secundaria a un linfoma B de célula pequeña, particularmente linfoma B folicular¹⁰. La demostración de los reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6* puede determinarse mediante técnicas citogenéticas convencionales (cariotipo) y/o hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y es un requisito para el diagnóstico de este subgrupo de linfomas agresivos. Los métodos de cribado mediante inmunohistoquímica tienen una sensibilidad insuficiente para la selección de estos casos, por lo que se considera recomendable la realización de FISH en todo caso con morfología de tipo LCGBD y morfología de alto grado para la identificación de los casos con DH/TH, si clínicamente se plantea una terapia alternativa a la estándar¹¹.

La actualización de la clasificación de la OMS incluye esta categoría reconocida como linfoma B de alto grado, que reúne estos linfomas B con características morfológicas (morfología intermedia entre linfoma B de célula grande y linfoma de Burkitt, morfología blastoide) y/o citogenéticas adversas (DH/TH)². Los casos con morfología de alto grado y ausencia de reordenamientos concurrentes de *MYC* y *BCL2* o *BCL6* se consideran linfoma B de alto grado NOS.

2.4. Otras alteraciones citogenéticas de interés en LCGBD

La actual clasificación de la OMS reconoce dos entidades de características genéticas peculiares. El linfoma B con alteraciones en 11q (ganancias intersticiales en 11q23.2-23.3 y pérdidas de 11q24.1-ter y usualmente ausencia de translocación de *MYC*) presenta morfologías Burkitt-like, de alto grado y de tipo LCGBD convencional¹².

El LCGBD con reordenamientos en *IRF4* supone el 0,5% de los casos de LCGBD y afecta principalmente a pacientes jóvenes, en localización cervical (*i.e.* anillo de Waldeyer) y gastrointestinal. Se caracteriza molecularmente por la presencia de la translocación Ig-*IRF4*, usualmente en ausencia de reordenamientos en *MYC* y *BCL2*. Clínicamente los pacientes presentan pronóstico favorable con la terapia estándar¹³.

2.5. Estudio inmunohistoquímico y de hibridación *in situ* para virus Epstein-Barr

Los diferentes tipos de LCGBD se caracterizan por la expresión de marcadores de superficie de célula B como CD20 y CD19, detectables mediante inmunohistoquímica (IHQ) y citometría de flujo (CFM) (en caso de terapia previa con anticuerpos anti-CD20 es útil el uso de otros marcadores de línea B como PAX5, OCT2, CD79)⁴.

Algunas entidades muestran pérdida de expresión de marcadores de diferenciación B y expresión de marcadores asociados con diferenciación plasmocelular (linfomas del espectro plasmablastico), como es el caso del linfoma plasmablastico, linfoma B de célula grande herpesvirus humano 8 (HHV-8) positivo NOS, linfoma primario de cavidades y linfoma de célula grande ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) positivo. En estos casos se recomienda realizar estudio IHQ con CD138, CD38, Ki67, C-MYC, HHV-8, ALK y VEB-EBER para su correcta tipificación⁴.

El estudio de hibridación *in situ* para VEB-EBER y la determinación de la expresión de proteínas virales como VEB-LMP1 son de utilidad para la identificación del linfoma B de célula grande virus Epstein-Barr (VEB) positivo NOS y otras entidades con frecuente asociación con VEB, como el linfoma plasmablastico, la granulomatosis linfomatoide y el linfoma B de célula grande asociado con inflamación crónica, entre otros.

2.6. Determinación mediante IHQ de la expresión de MYC y BCL2

Un subgrupo de casos de LCGBD NOS (21-34%) muestra coexpresión de las proteínas MYC y BCL2. Estos casos muestran peor supervivencia global (SG) en las series retrospectivas publicadas. Esta doble expresión se puede encontrar tanto en los casos de subtipo GCB (*germinal center B cell like*) como en los de subtipo ABC (*activated B cell like*)/no-GCB y su valor pronóstico es independiente del fenotipo ABC/no-GCB y del IPI¹⁴⁻¹⁷.

Individualmente, la sobreexpresión de BCL2 puede constituir un biomarcador adecuado para la identificación de casos que puedan recibir terapias dirigidas¹⁸.

Se recomienda, hoy en día, especificar la presencia de sobreexpresión de las proteínas MYC

y BCL2 en el informe anatomopatológico del LCGBD.

2.7. Determinación mediante IHQ de la expresión de CD30

La expresión IHQ de CD30 se encuentra en un 14-25% de los casos de LCGBD NOS¹⁹. Su expresión es más frecuente en algunas entidades como el linfoma B primario de mediastino, linfoma B inclasificable con rasgos intermedios entre linfoma de Hodgkin y linfoma B primario de mediastino (~80%) y el linfoma B de célula grande asociado con VEB NOS (~90%)¹⁹⁻²¹. Existe evidencia clínica de la eficacia del tratamiento dirigido frente a CD30 en pacientes con LCGBD^{22,23}, incluyendo linfoma B difuso mediastínico primario, aunque en este la tasa de respuestas globales es del 20% con un 7% de respuestas completas²⁴.

Se recomienda establecer la presencia o ausencia de expresión de CD30 en las muestras de LCGBD al diagnóstico⁴.

2.8. Clasificación del LCGBD NOS en variantes moleculares

Se reconocen al menos dos variantes moleculares del LCGBD NOS, en función del perfil de expresión génica: el tipo GCB, el tipo ABC y los casos inclasificables (~10%). Estos subtipos moleculares presentan diferente pronóstico clínico^{25,26}.

Clasificación del LCGBD NOS en variantes moleculares mediante IHQ

Se han desarrollado múltiples algoritmos basados en la detección de la expresión IHQ de 3 a 5 antígenos, factibles en el ámbito clínico y de bajo coste. La cuantificación de las células positivas basada en una estimación visual por el anatomopatólogo permite la clasificación en dos subgrupos, GCB o no-GCB/ABC. Su valor pronóstico es menos consistente que la clasificación basada en el perfil de expresión génica²⁷. El algoritmo de Hans ha demostrado su valor pronóstico en relación con supervivencia libre de progresión (SLP) en un meta-análisis²⁸.

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

2.9. Nuevos métodos de diagnóstico molecular en el LCGBD

Firmas de expresión en LCGBD basadas en PCR cuantitativa digital

Recientemente se han desarrollado métodos de clasificación de los casos de LCGBD usando la tecnología NanoString a partir de ácido ribonucleico (ARN) extraído de tejido parafinado y un método basado en PCR cuantitativa digital. Los perfiles de expresión permiten subclasificar los casos en las variantes moleculares de LCGBD GCB, ABC y *unclassified*, así como determinar la firma del linfoma B mediastínico primario o el *Double Hit Gene Expression Signature*²⁹⁻³¹. El uso de estos paneles actualmente se limita al entorno de investigación y de los ensayos clínicos.

Grupos genéticos en LCGBD

Recientemente se han descrito las firmas mutacionales del LCGBD, basadas en la combinación de mutaciones somáticas, alteraciones en número de copias y reordenamientos. Estas firmas genéticas se asocian con la célula de origen y tienen potencial impacto pronóstico y terapéutico. Se distinguen 4 grupos genéticos (BN2, EZB, MCD y N1) y 5 clústeres (C1 a C5). En particular las mutaciones de *MYD88-L265P* y *CD79B*, que activan NF-κB, son casi exclusivas del subtipo ABC y configuran el grupo MCD y C5. Por otro lado, las alteraciones en *EZH2* y *BCL2* son más características del subtipo GCB y C4^{32,33}. El uso de estos paneles y de estrategias como la biopsia líquida para su determinación se limita actualmente al entorno de investigación y de los ensayos clínicos.

CUADRO 1. RECOMENDACIONES

- La biopsia escisional/incisional de la adenopatía o tejido extraganglionar afecto es el método de elección para el diagnóstico del LCGBD. Se debe realizar una BAG en el caso en el que no se pueda llevar a cabo una biopsia escisional/incisional por la situación clínica del paciente. No se debe utilizar la PAAF como medio para el diagnóstico inicial de un paciente con sospecha de neoplasia linfoproliferativa (**Grado 1A**).
- El estudio histopatológico, inmunohistoquímico y citogenético/molecular constituyen la base para el diagnóstico del LCGBD. Su combinación con los datos clínicos permite la clasificación según el sistema OMS, que es el estándar recomendable (**Grado 1A**).
- Se recomienda realizar e informar en todos los casos de LCGBD NOS según el algoritmo de Hans el fenotipo GCB/No-GCB. No obstante, en la actualidad no se ha podido demostrar que exista una evidencia clínica suficiente para tomar una decisión terapéutica diferente a la inmunoterapia en función de este resultado (**Grado 2B**).
- Es recomendable determinar la expresión de *MYC* y *BCL2* en las muestras biópsicas en el LCGBD e informar del resultado, aunque tampoco existe evidencia clínica suficiente para tomar una decisión terapéutica diferente a la inmunoterapia en función de este resultado (**Grado 2A**).
- La demostración de los reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y *BCL6* se puede realizar mediante técnicas citogenéticas convencionales (cariotipo) y/o FISH, y es un requisito para el diagnóstico de los casos de linfomas B de alto grado con DH/TH de cara a una posible estrategia terapéutica diferente (**Grado 2A**).
- Se recomienda establecer la presencia de expresión de CD30 mediante inmunohistoquímica en las muestras de LCGBD al diagnóstico. Actualmente no existe evidencia clínica suficiente para tomar una decisión terapéutica diferente de la inmunoterapia convencional en función de su resultado fuera del entorno de los ensayos clínicos (**Grado 2B**).

3. VALORACIÓN INICIAL Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Todos los pacientes requieren ser valorados con los datos de la historia clínica, detallando la posible presencia de síntomas y estado funcional (*performance status* según el *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]). Una exploración clínica detallada en búsqueda de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, masas abdominales o a cualquier nivel y afectación cutánea, así como cualquier dato relevante.

Analítica de sangre con datos hemocitométricos con recuento de hematíes, plaquetas y leucocitos con neutrófilos y linfocitos. Además, parámetros bioquímicos completos que incluyan LDH, ácido úrico, calcio, albúmina, electroforesis de proteínas, niveles de inmunoglobulinas e inmunofijación; serologías para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC) y marcadores inespecíficos como β_2 microglobulina³⁴.

Para la valoración inicial del estudio de extensión se recomienda emplear la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa con tomografía axial computerizada (PET/TAC) por su mayor sensibilidad frente a la tomografía axial computerizada (TAC) para la detección de adenopatías y, especialmente, localizaciones extraganglionares³⁵⁻³⁷. De manera estándar, la PET/TAC de baja dosis sin contraste intravenoso (IV) es la modalidad indicada para la estadificación inicial³⁸. La PET/TAC incrementa el estadio en un 10%-30% de los pacientes con respecto a la TAC (aunque en la mayoría de los casos no condiciona cambios en el tratamiento) y puede aportar información pronóstica. Para valorar la afectación de la médula ósea, la PET es más sensible que la biopsia³⁹⁻⁴¹. No obstante, hay que tener en cuenta que cuando hay poco volumen de infiltración en médula ósea o la infiltración es discordante (con componente de célula pequeña, lo que ocurre en alrededor del 10% de los casos), esta solo se puede detectar con la biopsia, pero difícilmente con la PET⁴². Aunque hay discrepancias no resueltas, se acepta que la afectación de la médula observada en la PET/TAC es suficiente para definir enfermedad avanzada y que la biopsia no es necesaria^{34,40}. Sin embargo, la biopsia puede estar indicada en los casos con PET negativa, cuando su positividad pudiera cambiar la estrategia de tratamiento³⁴.

La posible afectación del SNC requiere resonancia magnética (RM) y punción lumbar con citología y CFM para valorar la presencia de afectación meníngea, en las situaciones de especial riesgo (pacientes con IPI alto, elevación de LDH, linfoma testicular⁴³, así como en riñón o glándulas suprarrenales), o cuando exista sospecha clínica.

Es necesario valorar la función cardíaca determinando fracción de eyección ventricular con ecocardiografía (se puede utilizar también la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]), especialmente en pacientes mayores de 60 años. También considerar, en personas

jóvenes, la posibilidad de infertilidad causada por el tratamiento para intentar prevenirla.

Para la valoración de la extensión de la enfermedad se mantiene el sistema clásico de Ann Arbor⁴⁴.

CUADRO 2. RECOMENDACIONES

- La PET/TAC es el mejor método para el estudio de extensión en los pacientes con LCGBD, tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos (**Grado 1B**).
- La biopsia de médula ósea puede evitarse si la PET/TAC ya demuestra patrón focal, pero se recomienda en caso de PET/TAC negativa, cuando la presencia o ausencia de infiltración puede cambiar el pronóstico y/o el tratamiento (**Grado 1C**).

4. PRONÓSTICO

Existe una gran variedad de factores pronósticos relacionados con el estado del paciente y con las características del tumor en el LCGBD.

4.1. Pronóstico basado en datos clínicos-biológicos

Numerosos factores como la edad, el sexo, el estado funcional del paciente (PS) (PS según ECOG), el estado nutricional, la presencia de comorbilidades, la infección por virus como el VHB, el VHC y el VIH, la presencia de síntomas B, la existencia de una masa voluminosa, la infiltración de la médula ósea, la elevación de β_2 microglobulina, la presencia de cifras altas en el número absoluto de linfocitos y bajas de monocitos en el recuento en sangre periférica y la relación entre ambos, los niveles de vitamina D, la elevación sérica de cadenas ligeras libres de las inmunoglobulinas y, probablemente, cualquier otro marcador vicariante de la masa y agresividad del tumor, se han relacionado con el pronóstico del LCGBD⁴⁵⁻⁵¹, pero ninguno de ellos tiene efecto pronóstico individual suficiente para condicionar las decisiones clínicas.

Más útil es la combinación de factores clínicos con influencia pronóstica independiente. El más clásico, consolidado con el tiempo, es el IPI, que incluye 5 factores de peso estadístico similar (Tabla 2) y cuya combinación conforma 4 grupos de riesgo: bajo (B), intermedio-bajo (BI), intermedio-alto (IA) y alto (A) con diferente supervivencia a 5 años⁵². Para los pacientes con edad superior a 60 años, se estableció un IPI ajustado a la edad (aalPI) basado solo en 3 factores: el estadio, la LDH y el PS. El posible inconveniente del IPI es que se desarrolló cuando las combinaciones de quimioterapia no incluían rituximab y no estaba claro si podría mantener su valor pronóstico con el uso generalizado de este fármaco, aunque se ha seguido utilizando y confirmando su valor en la práctica⁵³. Con el fin de mejorar su poder de discriminación, se ha llevado a cabo una agrupación diferente de los factores, lo que conllevó al rituximab-IPI (R-IPI)⁵⁴ que estratifica 3 grupos pronósticos en vez de 4, pero al igual que el IPI original, no puede identificar a pacientes con verdadero alto riesgo, por lo que no se utiliza en la práctica habitual.

Tabla 2. Variables y puntuación (*scoring*) en los diferentes sistemas (IPI, índice pronóstico internacional de la *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN-IPI] e índice pronóstico internacional del Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea [GELTAMO-IPI]).

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

*No aplica. **Valor normalizado: relación entre el valor individual y el valor normal en el laboratorio local. Valores: normal, alta >1 y alta >3. ***Afectación extranodal de médula ósea, SNC, hígado/tracto gastrointestinal/pulmón.

Con el fin de actualizar su valor en la era rituximab, en 2014 la NCCN desarrolló un nuevo índice pronóstico utilizando las mismas variables que el IPI, excluyendo la afectación de más de un área extranodal (porque no resultó ser una variable con significado estadístico independiente), que se sustituye por una serie de localizaciones extranodales (Tabla 2), y con una estratificación diferente para la edad y la LDH. De esta manera, separa 4 grupos de riesgo con diferente supervivencia a los 5 años⁵⁵, aunque tampoco es capaz de identificar un grupo de verdadero alto riesgo. Estos resultados se han validado en una serie con pacientes mayores⁵⁶, pero no se pudo reproducir exactamente en otra serie en la que la estadificación se hizo con PET/TAC⁵⁷. Un estudio de GELTAMO con 1.884 pacientes confirmó que el NCCN-IPI separa los 4 grupos de riesgo y tiene mejor discriminación que el IPI, pero comprobó también la incapacidad de identificar un grupo de alto riesgo, ya que el grupo de

más alto riesgo tiene una supervivencia a 5 años del 49%. Este estudio también desarrolló un nuevo índice pronóstico, denominado GELTAMO-IPI, que añade la β_2 microglobulina a los factores del NCCN-IPI y extrae la afectación extranodal definida por el NCCN-IPI, ya que no presentó un valor pronóstico independiente, y estableció unos cortes diferentes en la edad y la LDH (Tabla 2). Este sistema discrimina mejor los grupos de riesgo que el NCCN-IPI, identifica pacientes con mayor riesgo (supervivencia a 5 años del 39%) y no se influye por la presentación primaria extranodal ni por tratamientos más intensos que el R-CHOP (rituximab - ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina - prednisona)⁵⁸. El índice pronóstico GELTAMO-IPI ha sido validado en otros estudios independientes^{59,60}, aunque en alguno de ellos no se ha mostrado superior al NCCN-IPI en la identificación de un grupo de auténtico peor pronóstico o riesgo⁶⁰.

Otro estudio del grupo GELTAMO utilizando los pacientes del registro con LCGBD ha validado el *tumor score* (TS) del MD Anderson Cancer Center (MDACC) de la era pre-rituximab⁶¹ en los pacientes tratados con R-CHOP. El TS utiliza como factores pronósticos la elevación de la LDH, un estadio de Ann Arbor avanzado, la presencia de una masa voluminosa, los síntomas B y la elevación de la β_2 microglobulina con varias estratificaciones, desarrollando así dos sistemas: el *revised tumor score* (R-TS) y el *enhanced tumor score* (E-TS), que separan 4 grupos de riesgo⁶². Se han desarrollado otros índices pronósticos que combinan el IPI y la relación entre linfocitosis y monocitosis absolutas, que también permiten separar grupos de riesgo⁶³. Sin embargo, en otras series, la masa voluminosa y elevación de β_2 microglobulina, aunque tienen efecto pronóstico independiente, no mejoran el valor pronóstico del IPI⁶⁰.

Aunque los diferentes sistemas pronósticos que incluyen las variables del IPI original más o menos modificadas o estratificadas pueden mejorar marginalmente su efecto pronóstico, el IPI, probablemente por la sencillez de sus parámetros y de su estratificación, y a pesar de sus limitaciones y de haber sido originalmente desarrollado en pacientes que no habían recibido rituximab, continúa siendo el más utilizado en la práctica clínica para definir grupos pronósticos y tomar decisiones clínicas⁵³. Incluso se ha mostrado más preciso que otros basados en las firmas génicas⁵⁹.

4.2. Pronóstico basado en subgrupos histológicos y localizaciones específicas

Hay algunas entidades en el contexto del LCGBD con localizaciones especiales (como los linfomas primarios del SNC, el linfoma de testículo, el linfoma intravascular, el linfoma de cavidades o el linfoma B primario de mediastino) o morfología diferente, como los linfomas del espectro plasmablastico, que tienen una biología y un comportamiento clínico diferente. Probablemente, el IPI, aunque también se utiliza, no es el instrumento pronóstico adecuado

porque se desarrolló en un contexto general de LCGBD-NOS y algunos de ellos requieren o tienen índices específicos.

4.3. Pronóstico según los marcadores inmunohistoquímicos

Los marcadores IHQ en las muestras en parafina, exceptuando alteraciones concretas como la expresión de MYC y BCL2, no tienen un efecto consistente ni de peso para influir en las decisiones terapéuticas. En el estudio RICOVER-60, la expresión de CD5, CD10, BCL2, BCL6, MUM1 y Ki67 no tuvieron relevancia pronóstica significativa⁶⁴. El estudio del *Lunenborg Lymphoma Biomarker Consortium* (LLBC), con los marcadores IHQ más representativos (BCL2, BCL6, CD5, CD10, MUM1, KI67 y HLA-DR), encontró poca reproducibilidad⁶⁵ y solo el CD5, el KI67 y, marginalmente, el BCL2 se asociaron a supervivencia, pero no mejoró el IPI⁶⁶.

4.4. Pronóstico basado en marcadores moleculares

Utilizando perfiles de expresión génica (PEG) se han desarrollado modelos predictivos mediante la agrupación de diferentes grupos de genes^{25,67-71} en una clasificación molecular que identifica dos grupos diferentes de LCGBD, aparentemente relacionados con el origen de las células tumorales (COO, del inglés *cell of origin*). Un primer subtipo, GCB, expresa el programa de los centros germinales y parece definir el origen de las células tumorales en el centro germinal B. El segundo, el subtipo de células activadas ABC, expresa el programa de genes que se induce por la activación del receptor B. Hay un pequeño porcentaje de casos (10-15%) cuya expresión génica difiere de los dos subtipos anteriores y no son clasificables con este sistema. Estos dos grupos, GCB y ABC, tienen diferente pronóstico, independiente del IPI, con diferente tasa de respuesta al tratamiento con R-CHOP y una supervivencia a los 3 años del 75% y del 40%, respectivamente. Las vías de activación celular del grupo ABC han llevado a considerar la posible eficacia de algunas moléculas con dianas específicas, como bortezomib, ibrutinib y lenalidomida⁷²⁻⁷⁴.

Las dificultades tecnológicas y económicas hacen imposible utilizar rutinariamente este sistema, lo que se ha intentado solucionar utilizando PEG con un pequeño número de genes representativos, pero los resultados tampoco son concluyentes. El *Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project* utilizando un PEG con 20 genes en muestras de parafina en pacientes tratados con R-CHOP pudo separar grupos de diferente origen y pronóstico⁷⁵. En un estudio fase III prospectivo (GOYA) que comparó R-CHOP con O-CHOP (obinutuzumab - ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina - prednisona), en 1ª línea en pacientes con LCGBD utilizando PEG por NanoString, se identificó un grupo de LCGBD con características

de GCB y mejor pronóstico independientemente del tratamiento recibido⁷⁶. Por el contrario, en el estudio REMODL-B, utilizando un PEG con 20 genes en ARN mensajero en muestras de parafina para determinar la célula de origen en el momento del diagnóstico y valorar el efecto de añadir bortezomib a R-CHOP, no se encontraron diferencias significativas en la evolución entre los dos grupos COO, ni tampoco dependiendo del uso o no de bortezomib⁷⁷. Sin embargo, la combinación de lenalidomida, ibrutinib y rituximab, inicialmente mostró resultados prometedores⁷⁴.

Este sistema es poco factible en la práctica diaria, por lo que se ha intentado reproducir estos subtipos utilizando, en muestras de parafina, varias combinaciones de marcadores IHQ, dando lugar a los diferentes algoritmos: Hans, Tally, Choi, Visco-Young^{78,79}. En algunos estudios se ha encontrado buena concordancia (86%-87%) de los algoritmos de Choi, Hans y Tally con los resultados del PEG⁸⁰, pero no se ha confirmado en otros^{27,81}. El algoritmo de Hans⁷⁸ ha sido el más utilizado, pero los resultados no son consistentes en los diferentes estudios; en un estudio español con 297 pacientes con LCGBD⁸² los tres algoritmos separaron grupos pronósticos, pero en la serie del GELTAMO-IPI de 1.848 casos tratados con R-CHOP o tratamientos más intensos⁵⁸ se pudo identificar con el algoritmo de Hans el origen CGB/no-CGB en 632 pacientes: 380 CGB y 459 no-CGB, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a los 5 años (76% y 78%)⁸³.

4.5. Pronóstico de los subtipos genéticos

Utilizando estudios combinando PEG, número de copias de alteraciones de ADN (ácido desoxirribonucleico), translocaciones y mutaciones se ha determinado una taxonomía del LCGBD con importantes implicaciones biológicas y clínicas⁸⁴. En un estudio llevado a cabo por Schmitz, *et al.*³² se identificaron 4 subtipos que diferían entre sí en las alteraciones genéticas, en las firmas de expresión génica y en su evolución clínica en pacientes tratados con R-CHOP. Los nombres de los grupos derivan de los genes implicados en ellos: **MCD** (mutaciones de *MYD88*_{L265P} y *CD79B*), **BN2** (traslocaciones de *BCL6* y mutaciones de *NOTCH2*), **N1** (mutaciones de *NOTCH1*) y **EZB** (mutaciones de *EZH2* y translocaciones de *BCL2*). La supervivencia de B2N y EZB es mejor que en los subtipos MCD y N1. El MCD está compuesto fundamentalmente por linfomas del subtipo ABC (con alteraciones genéticas compartidas con los linfomas extranodales y del SNC, testículo y mama); el EZB está compuesto mayoritariamente por linfomas GCB, genéticamente similares al linfoma folicular, y con posible susceptibilidad a inhibidores de BCR, PI3k y BCL2⁸⁴; el BN2 incluye la mayoría de los inclasificables por COO y es genéticamente similar a los linfomas de la zona marginal; y el N1 es otro subgrupo de los inclasificables por COO, con genes de expresión plasmácica, que podría ser tratable con fármacos activos en la vía del receptor B.

Con tecnología similar, otros dos estudios separan cinco grupos genéticos con diferencias pronósticas. En el primero, Chapuy *et al.*³³ definen cinco subtipos o clústeres: **C1**, de origen ABC previamente no reconocido, posiblemente relacionado con origen en la zona marginal y buen pronóstico; **C3**, que es un grupo CGB, de mal pronóstico, relacionado con BCL2; **C4** es un nuevo grupo, también CGB, de buen pronóstico con alteraciones relacionadas con las vías BCR/PI3K, JAK/STAT y BRAF; **C2** es un subtipo independiente de la célula de origen relacionado con alteraciones de P53 y **C5** es un grupo de origen ABC con expresión de BCL2, CD79B, MYD88 y MALT1 y tropismo extranodal, especialmente SNC y testículo. En el otro estudio, Lacy *et al.*⁸⁵ también definen cinco subtipos, denominados **MYD88, BCL2, SOCS1/SGK1, TET2/SGK1 y NOTCH2**, por las alteraciones dominantes. En ambos estudios hay alrededor de un 27% de linfomas que no pueden clasificarse. Los subtipos definidos en estos tres estudios son muy próximos entre sí⁸⁵, lo que da consistencia a los hallazgos, y en los tres tienen efecto pronóstico independiente del IPI en los pacientes tratados con R-CHOP.

Basándose en los dos perfiles previos, e incorporando otros dos grupos de genes a los 4 previamente descritos, se ha desarrollado un sistema de clasificación probabilístico diseñando un algoritmo (*The LymphoGen Genetic Subtype Classifier*) para clasificar cada linfoma individualmente basándose en la probabilidad de pertenecer a uno de los grupos genéticos ya conocidos^{32,33}, asumiendo además la posibilidad de que el linfoma haya adquirido más de un programa genético durante su evolución. El algoritmo permite adscribir cada linfoma a uno de los 7 subtipos genéticos, que tienen diferente respuesta a la quimioterapia convencional y diferente supervivencia; puede también explicar la diversidad biológica del LCGBD, su relación con algunos linfomas indolentes y extranodales, la respuesta heterogénea a los tratamientos convencionales y la oportunidad de identificar posibles tratamientos dirigidos⁸⁶.

Esta interesante tipificación biológica y pronóstica con posibles dianas terapéuticas, aunque muy informativa desde el punto de vista biológico, es de gran dificultad técnica, lo que la hace imposible para la práctica habitual. Se ha desarrollado en una población de casos de archivo y su valor pronóstico no ha sido todavía refrendado prospectivamente.

4.6. Pronóstico de la expresión y translocaciones de *MYC*, *BCL2* y *BCL6*

La translocación de *MYC* se encuentra en el 5-15% de los casos de LCGBD del subtipo CGB. Cuando aparece aislada, su efecto sobre la supervivencia en los pacientes tratados con R-CHOP ha sido discordante, con efecto pronóstico adverso (independiente del IPI) en algunos estudios^{87,88}, pero no en otros⁸⁹. Esta discrepancia se explica porque el efecto

adverso parece ocurrir únicamente cuando el *partner* de la translocación de *MYC* es el gen *IgH^B*⁹⁰, mientras que no lo tiene cuando son otros *partners*. También hay discrepancias sobre el pronóstico de la translocación de *BCL2* o *BCL6* aisladas⁹¹⁻⁹³, aunque la translocación de *BCL2* parece tener un papel adverso en estos linfomas^{92,93}. La translocación de *MYC* se asocia con frecuencia a la de *BCL2* y, con menor frecuencia, a la de *BCL6*, resultando en linfomas de doble o triple *hit*, que constituye la nueva entidad en la clasificación de la OMS de “Linfoma de alto grado B con reordenamiento de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*”⁹⁴, que sí parecen tener un claro peor pronóstico^{90,95,96}. Por otra parte, se ha identificado un perfil de expresión génica basado en 104 genes que define la firma del linfoma con doble *hit* (DHIT *sig*), que aparece en un 27% de los CGB y tiene clara peor supervivencia con tratamiento con R-CHOP⁹⁰. Es muy interesante saber que solo la mitad de ellos presentan las translocaciones de *MYC* y *BCL2*. Esta DHIT *sig* de mal pronóstico identifica el doble de los casos que podrían hacerlo solo la presencia de translocaciones de *MYC* y *BCL2*. Por otra parte, las clasificaciones ya incorporan las alteraciones genéticas de *MYC* y *BCL2*⁸⁶, que harán más exacta la identificación y las características de estos linfomas.

Mucho más frecuente es la detección de expresión de la proteína *MYC* (en el 30-50% de los casos de LCGBD), asociado en un tercio de los casos a la expresión de *BCL2*, en ausencia de translocaciones, lo que constituye el linfoma con doble expresión, que en la mayoría de los estudios condiciona peor pronóstico¹⁵⁻¹⁷, con una mayor tendencia a las recaídas en el SNC⁹⁷.

4.7. Pronóstico definido por PET

La incorporación de la PET/TAC ha supuesto un incremento en la detección de enfermedad extranodal, que, en general, se asocia a un peor pronóstico. La localización extranodal más comúnmente detectada por PET/TAC es la médula ósea. Por otro lado, la afectación extranodal de más de dos órganos es predictor de recaída en el SNC^{37,98}. La modificación de los índices pronósticos clásicos, incluyendo puntuación adicional para el número de órganos extranodales, podría identificar un subgrupo de pacientes con muy alto riesgo⁵⁷.

Algunos parámetros cuantitativos de la PET surgen como importantes factores pronósticos en pacientes con LDCGB. Uno de ellos es la medida de la intensidad de captación del tumor antes del comienzo de tratamiento: *maximum standardized uptake value* (SUV_{max}). Un SUV_{max} elevado representa un marcador pronóstico adverso independiente al R-IPi, relacionándose con parámetros moleculares de agresividad como son el índice de proliferación celular Ki67 y la elevada expresión de transportadores de glucosa GLUT1-5; un SUV_{max} elevado se asocia de manera significativa a tasas inferiores de SLP y SG⁹⁹⁻¹⁰³.



Más recientemente el volumen glicolítico tumoral (VGT) y sobre todo el volumen metabólico tumoral (VMT), han surgido como marcadores pronósticos prometedores. La medida de la carga tumoral mediante el VMT ha demostrado ser un parámetro pronóstico independiente de los índices aalPI y NCCN-IPI y, según algunos estudios, más útiles incluso que la medida de la masa voluminosa y que los niveles de LDH¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. El VMT ofrece ventajas frente a la extensión definida mediante el sistema de Ann Arbor, ya que aquellos pacientes con enfermedad ganglionar limitada y elevado VMT tienen peor pronóstico que aquellos con afectación extensa, pero bajo VMT. Los pacientes con elevado VMT al diagnóstico presentan una SLP y una SG significativamente inferiores a aquellos con bajo VMT (SLP 77–92% vs. 48–56% a los 3 años)¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. El VMT se ha combinado con otros parámetros para establecer algoritmos pronósticos al inicio de la enfermedad, por ejemplo, con las características moleculares del tumor¹¹⁰, así como con parámetros de respuesta al tratamiento (como la respuesta precoz valorada con PET/TAC¹¹¹).

En la actualidad, el VMT no está validado para integrarlo en los protocolos clínicos. Ello se debe, en primer lugar, a la escasa disponibilidad de *softwares* que permitan obtener esta medida de manera rápida y reproducible; por otro lado, el punto de corte entre alto y bajo volumen tumoral todavía no está bien definido. Se ha descrito un rango de VMT de 220 a 550 cm³, mediante cortes establecidos por ROC (*receiver operating characteristic*), aunque este punto de corte puede estar influenciado por múltiples aspectos de la enfermedad (localización, estadio, etc.)^{105,107,109,112}.

CUADRO 3. RECOMENDACIONES

- El IPI es el instrumento estándar, en la práctica, para valorar el pronóstico del LCGBD en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia. Es útil como instrumento pronóstico para estratificar pacientes en la práctica clínica habitual y en ensayos clínicos. Tiene la limitación de no identificar un grupo de muy alto riesgo (**Grado 1A**).
- Hasta el momento, los nuevos sistemas de estratificación (NCCN-IPI, GELTAMO-IPI, etc.) no se han utilizado rutinariamente para sustituir al IPI y definir pronóstico y actitudes terapéuticas (**Grado 1B**).
- Los marcadores inmunohistoquímicos aislados no tienen valor pronóstico (**Grado 2B**).
- La determinación de la célula de origen determinada por perfiles de expresión génica puede tener valor pronóstico. No hay datos definitivos sobre el posible efecto de fármacos que actúan específicamente en las vías de los diferentes subtipos (**Grado 2B**).
- No se ha confirmado el valor de los algoritmos de IHQ para diferenciar la célula de origen (**Grado 2B**).
- Es recomendable investigar sistemáticamente la expresión y translocaciones de *MYC/BCL2/BCL6* (**Grado 1B**).
- La translocación simultánea de *MYC*, *BCL2* y *BCL6* constituye el linfoma B de alto grado, DH/TH, con importante efecto adverso (**Grado 1B**).
- Existe una firma génica DH que identifica un grupo de alto riesgo, incluso en ausencia de translocaciones *MYC/BCL2*, que se encuentra en la mitad de los pacientes con esta firma (**Grado 2C**).
- La sobreexpresión simultánea de *MYC* y *BCL2*, sin la presencia de translocaciones, tiene un efecto pronóstico adverso (**Grado 2B**).
- Los sistemas basados en los grupos genéticos, aunque de gran importancia informativa, todavía no están contrastados en la práctica clínica y no son de uso rutinario (**Grado 2C**).

- Entre los índices metabólicos cuantitativos que se evalúan en la PET/TAC al diagnóstico, el VMT basal es el que ha demostrado tener mayor impacto en el pronóstico de los pacientes, aunque todavía no está incluido en los protocolos clínicos asistenciales (**Grado 2B**).

5. TRATAMIENTO

El tratamiento estándar de los pacientes con LCGBD ha sido la poliquimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina - prednisona) durante muchos años, con la que se conseguía una supervivencia a largo plazo del 40%¹¹³. La combinación del CHOP con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) ha mejorado la supervivencia de los pacientes¹¹⁴⁻¹¹⁶, y se considera actualmente el tratamiento estándar del LCGBD, con el que se consigue globalmente una supervivencia a largo plazo del 60-70%.

5.1. Tratamiento de primera línea

5.1.1. Enfermedad localizada

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

En la era pre-rituximab, el tratamiento combinado de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) fue valorada inicialmente por el *Southwest Oncology Group* (SWOG)¹¹⁷ y por el grupo ECOG¹¹⁸. Estos estudios demostraron que, aunque la eficacia de la RT como tratamiento de consolidación era especialmente útil en transformar una respuesta parcial (RP) en respuesta completa (RC), a largo plazo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los pacientes que recibieron RT y los que no. En esta misma línea, el *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte* (GELA) evaluó prospectivamente el papel de la RT en el linfoma agresivo en estadio inicial en otros dos estudios^{119,120}. En ninguno de los dos estudios se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los pacientes de ambos brazos, hubieran recibido o no RT.

La incorporación de rituximab al tratamiento del LCGBD hace que lo anteriormente dicho se encuentre en el momento actual sujeto a revisión. Actualmente el régimen de R-CHOP se considera el estándar de tratamiento sistémico en el LCGBD^{114-116,121}.

La mayor parte de trabajos en la era rituximab han analizado el papel de la RT añadida al R-CHOP de forma retrospectiva o indirecta^{116,122-126}. Para intentar aclarar de forma fehaciente el papel que la RT pueda jugar en las formas localizadas de LCGBD, se han diseñado nuevos ensayos clínicos que emplean R-CHOP seguido por una aleatorización a RT (utilizando técnicas de administración que han disminuido la toxicidad), comparándola con la abstención terapéutica. A partir de 2005 se iniciaron dos ensayos clínicos con tales premisas. El estudio UNFOLDER del grupo alemán *Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome* (DSHNHL 2004-3) para pacientes jóvenes de bajo riesgo con

algún factor desfavorable, aleatorizaba a los pacientes con enfermedad voluminosa o extranodal a recibir R-CHOP14 o R-CHOP21. Los pacientes que alcanzaban la remisión completa eran sometidos a nueva aleatorización entre observación o RT de consolidación. Este estudio tuvo que cerrar de forma prematura los brazos de R-CHOP14 y R-CHOP21 sin RT en los estadios no avanzados pero con enfermedad voluminosa, debido a la elevada tasa de recaídas. Este hecho sugería un beneficio de la adición de RT a ciertas subpoblaciones de pacientes.

El grupo francés *Lymphoma Study Association* (LYSA) ha publicado su ensayo aleatorizado en pacientes con LCGBD no voluminoso (definido por un tamaño del tumor <7 cm) en estadio limitado¹²⁷. Los pacientes fueron estratificados según el IPI modificado por Miller¹¹⁷: pacientes con IPI = 0 (sin factor de riesgo) y pacientes con IPI ≥ 1 (≥ 1 factor de riesgo). Recibieron 4 o 6 ciclos consecutivos de R-CHOP-14, respectivamente, seguidos o no por RT sobre campo afecto (dosis de 40 Gy). Una novedad que aportó este estudio fue la evaluación de todos los pacientes mediante PET/TAC al inicio del estudio, después de 4 ciclos de R-CHOP y al final del tratamiento. Para los pacientes en RP (definida por una regresión del tumor $>50\%$, pero con una PET/TAC persistente positiva), después de 4 ciclos se recomendaron 2 ciclos adicionales de R-CHOP seguido de RT (aunque no estuviese asignada inicialmente). Con una mediana de seguimiento de 64 meses, la supervivencia libre de evento fue del 89% en el grupo de R-CHOP frente a 92% en el grupo R-CHOP + RT, y la SG a 5 años del 92% en el grupo R-CHOP frente a 96% en el grupo de R-CHOP + RT. En ninguna de las dos se observaron diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados demuestran que en LCGBD en estadios limitados y sin enfermedad voluminosa, 4 a 6 ciclos de R-CHOP inducen una muy alta tasa de remisiones completas evaluadas con PET/TAC, con una muy buena SG y una tasa de recaída muy baja. Con el seguimiento actual, la adición de la RT no es significativamente superior a la administración de R-CHOP solo y debe reservarse a la minoría de pacientes que no alcanzan remisión completa después de R-CHOP.

Los resultados excepcionalmente buenos con la administración de 6 ciclos de R-CHOP hacen pensar que algunos pacientes estén siendo sometidos a sobretratamiento, lo que ha permitido diseñar ensayos clínicos para evaluar la desescalada terapéutica. En este sentido, el grupo alemán *German Lymphoma Alliance* (GLA) ha promovido el ensayo clínico FLYER, un estudio fase III prospectivo y aleatorizado, diseñado para valorar la no inferioridad en el impacto que pueda tener sobre la SLP la reducción del tratamiento a R-CHOP x 4 ciclos más dos administraciones de rituximab (R-CHOP x 4 + 2R) frente al estándar de R-CHOP x 6 ciclos, en pacientes con LCGBD con enfermedad localizada y sin factores pronósticos adversos en el aalPI¹²⁸. Dado que, con una mediana de seguimiento de 66 meses la SLP a 3 años fue de 96% para la rama de R-CHOP x 4 + 2R y de 93% para R-CHOP x 6, quedó

acreditado que la desescalada propuesta en el tratamiento no ofrece peores resultados que la administración de seis ciclos y, además, demostró poder reducir considerablemente la toxicidad.

En el mismo sentido, el intergrupo americano *NCI's National Clinical Trials Network* (NCTN) diseñó el estudio S1001 para evaluar la estrategia de reducir el número de ciclos de R-CHOP y dirigir la necesidad de RT posterior en función de la respuesta metabólica valorada con el PET¹²⁹. El 74% de los pacientes reclutados en este estudio (dirigido a LCGBD localizado y no *bulky*) presentaron un IPI modificado por Miller ≥ 1 ¹¹⁷. Después de recibir tratamiento con R-CHOP x 3, todos fueron sometidos a estudio metabólico con PET intermedia (iPET). Los pacientes iPET3 negativos recibieron un ciclo más de R-CHOP, en tanto que los positivos (solo el 11% de la serie) recibieron RT sobre campo afecto seguido de la administración de ibritumomab tiuxetan (Zevalin®). La estimación de la SLP a 5 años de todos los participantes en el estudio fue del 87% y la estimación de la SG del 90%; además, se observaron resultados similares en los pacientes iPET3 positivos e iPET3 negativos: SLP 86% frente a 88%, y SG 93% frente a 91%, respectivamente. La SLP a los 5 años según el IPI de Miller de 0, 1 o 2 fue del 97%, 86% y 30%, respectivamente. Estos dos últimos ensayos clínicos establecen R-CHOP x 4 como el nuevo estándar de tratamiento para la mayoría de los pacientes con LCGBD y enfermedad localizada.

CUADRO 4. RECOMENDACIONES

- En pacientes con LCGBD con enfermedad localizada, no voluminosa y sin factores pronósticos adversos (IPI=0), se recomienda tratamiento con inmunoterapia según R-CHOP 21 x 4 ciclos + 2 R. En estos pacientes, ni la adición de RT sobre el área afectada por la enfermedad ni la adición de 2 ciclos suplementarios de R-CHOP a los cuatro primeros ha demostrado beneficio (**Grado 1A**).
- En pacientes con LCGBD con enfermedad localizada, no voluminosa y con factores pronósticos adversos (IPI ≥ 1) se recomienda tratamiento con R-CHOP 21 x 4 ciclos, evaluando mediante la PET después de los tres primeros ciclos la necesidad de administrar RT, si no se ha conseguido RC (**Grado 1A**).
- En los pacientes con LCGBD, enfermedad localizada, pero con masa voluminosa (>7 cm) se recomienda tratamiento con inmunoterapia según R-CHOP 21 x 6 ciclos más RT sobre la zona *bulky* tanto en jóvenes (**Grado 2B**), como en mayores (**Grado 2C**).

5.1.2. Enfermedad diseminada o estadios avanzados

El R-CHOP, administrado cada 21 días, se considera el tratamiento estándar de primera línea en los pacientes con LCGBD con enfermedad diseminada. Esto se basa en los resultados del estudio fase III del grupo GELA publicado en el año 2002, en el que se comparaban 8 ciclos de R-CHOP con 8 ciclos de CHOP en pacientes mayores de 60 años, y se demostró un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con R-CHOP¹¹⁴. Este beneficio en la supervivencia se ha mantenido en posteriores actualizaciones del ensayo: la SG a los 5 años de los pacientes tratados con CHOP vs. R-CHOP fue del 45% vs. 58% ($p=0,0073$)¹¹⁵. En el ensayo MiNT, los pacientes jóvenes menores de 60 años se aleatorizaron a tratamiento con 6 ciclos de CHOP-like o 6 ciclos de R-CHOP-like; la supervivencia libre de evento (SLE) a los 6 años fue 55,8% en los pacientes tratados con CHOP vs. 74,3% ($p<0,0001$) en los pacientes tratados con R-CHOP^{116,125}.

El aumento de densidad de dosis administrando R-CHOP cada 14 días fue valorado inicialmente en pacientes de 60 a 80 años por el grupo alemán en el ensayo RICOVER60. La adición de rituximab a dosis densas de CHOP mejoró de forma significativa la supervivencia respecto a CHOP¹³⁰. En este ensayo solo un 23% de los pacientes tenían un IPI de riesgo alto o intermedio-alto. Posteriormente, en los 2 grandes ensayos aleatorizados en los que se comparó R-CHOP administrado cada 21 días con R-CHOP administrado cada 14 días, no se demostró una mejoría en la supervivencia^{89,131}.

Con el objetivo de mejorar los resultados del R-CHOP, se han realizado estudios aumentando la intensidad de la dosis de quimioterapia. En un estudio aleatorizado del grupo francés, en pacientes de 18 a 59 años con aalPI 1, se aleatorizó a los pacientes a recibir R-ACVBP (rituximab – doxorubicina – ciclofosfamida – vindesina - bleomicina - prednisona) seguido de ciclos de metotrexato y de R-ifosfamida-etopósido y Ara-C y posterior tratamiento de consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y se comparó con la rama control con R-CHOP, y se demostró beneficio en la supervivencia a los 3 años del 92% vs. 84%, pero con una mayor toxicidad¹³²⁻¹³³. En este estudio no se incluyeron pacientes con aalPI >1. El aumento de la toxicidad y la falta de evidencia en pacientes con IPI elevado ha hecho que este régimen no se haya utilizado fuera de Francia. En otro estudio fase II de seguimiento a largo plazo, se trataron pacientes de alto riesgo (IPI 3-5, aalPI 2-3) con DA-EPOCH-R (dosis ajustadas de etopósido – prednisona – vincristina – ciclofosfamida - doxorubicina - rituximab), consiguiendo una SLE y una SG a los 10 años del 47,8% y 63,6%, respectivamente⁹². Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado donde se compara el tratamiento con R-CHOP frente a DA-EPOCH-R (ensayo ALLIANCE/CALGB50303)¹³⁴. Se reclutaron 524 pacientes, y con una mediana de seguimiento de 5,2 años no se encontraron diferencias en la SLP: SLP a 5 años con R-CHOP de 66% vs. DA-EPOCH-R de 68%, aunque en un análisis *post hoc*, los pacientes con IPI 3 a

5 presentaban una mejor SLP con el esquema DA-EPOCH-R, pero el diseño no se calculó para esta comparación. La toxicidad del DA-EPOCH-R fue más elevada, sobre todo la toxicidad hematológica. Incidiendo de nuevo en el aumento de la intensidad de dosis, algunos estudios contemplan la consolidación con quimioterapia a altas dosis, seguida de rescate con TAPH. Un estudio alemán comparó R-CHOEP-14 (rituximab – ciclofosfamida – doxorubicina – vincristina – etopósido – prednisona) con R-MegaCHOEP (terapia de altas dosis secuencial y escalonada con rituximab – ciclofosfamida – doxorubicina – vincristina – etopósido – prednisona) seguido de consolidación con TAPH en pacientes jóvenes con aalPI 2-3 y no se demostró un beneficio de la intensificación del tratamiento: SLE a los 3 años de 69,5% en el grupo de R-CHOEP-14 y de 61,4% en el grupo de R-MegaCHOEP ($p=0,14$)¹³⁵. El SWOG publicó un ensayo en que 397 pacientes con aalPI 2-3 recibieron 5 ciclos de CHOP o R-CHOP y se aleatorizaron a tratamiento con tres ciclos adicionales de CHOP/R-CHOP vs. 1 ciclo de CHOP/R-CHOP seguido de TAPH, y encontraron beneficios del TAPH en la SLP, pero no en la SG¹³⁶. Por lo tanto, la consolidación con TAPH en primera línea no ha demostrado una mayor SG y se ha de considerar todavía como experimental.

Entre las estrategias para mejorar los resultados del R-CHOP, se han diseñado estudios en los que se quiere identificar de forma precoz a los pacientes que no responderán a la primera línea, para cambiarles cuanto antes el tratamiento. En el estudio PETAL se incluyeron 862 pacientes con linfoma de alto grado (la mayoría LCGBD) y se realizó una iPET/TAC tras 2 ciclos de R-CHOP. Se consideró que la PET/TAC era positiva si no se reducía el SUV >66%. Un 12,5% de casos tuvieron una iPET/TAC positiva, y estos pacientes se aleatorizaron a mantener el tratamiento con R-CHOP vs. a cambiar a un tratamiento más intensivo “tipo Burkitt”. No se observó beneficio en el grupo de intensificación del tratamiento¹³⁷ por lo que, de momento, no se aconseja intensificar el tratamiento precozmente.

Otra estrategia en el tratamiento de primera línea del LCGBD es cambiar el tipo de anticuerpo monoclonal que se asocia con el CHOP. En el estudio fase III aleatorizado GOYA, se comparó el tratamiento estándar R-CHOP con la combinación obinutuzumab-CHOP. Obinutuzumab es un anticuerpo anti-CD20 humanizado tipo II, realizado mediante glicoingeniería, que *in vitro* demostró mayor inducción de muerte celular y mayor citotoxicidad dependiente de anticuerpos. En el ensayo se incluyeron 1.418 pacientes. La SLP fue de 63,8% en la rama experimental y de 62,6% en la rama con R-CHOP (*hazard ratio* [HR] 0,94; $p=0,48$), por lo que no se demostró beneficio clínico de esta combinación^{76,138}. El polatuzumab es un anticuerpo anti-CD79b conjugado con monometil auristatina, un agente antitubulina. En el ensayo clínico fase III aleatorizado POLARIX, se compara el tratamiento de 6 ciclos de R-CHOP con 6 ciclos de polatuzumab-R-CHP en primera línea en pacientes con LCGBD de riesgo intermedio alto o alto (IPI 2-5). Los resultados se han comunicado en la reunión de la *American Society of Hematology* (ASH) de 2021, y se han publicado recientemente¹³⁹.

En el estudio se aleatorizaron 879 pacientes, la SLP a los 2 años fue de 76,7% (95% IC 72,7 – 80,8) en la rama experimental vs. 70,2% (95% CI 65,8 – 74,6), con un HR 0,73 (95% CI, 0,57 – 0,95; p=0,02). La SG fue similar en ambas ramas de tratamiento, pero un mayor número de pacientes de la rama control necesitaron tratamiento de rescate. La toxicidad fue similar en ambas ramas. Es la primera vez que una combinación comparada con R-CHOP mejora los resultados de supervivencia.

Se han diseñado diferentes ensayos en los últimos años en los que se compara el tratamiento estándar R-CHOP con el mismo régimen R-CHOP al que se le añade un nuevo agente. Estas moléculas se seleccionaron en función de su mecanismo de acción que había sido estudiado en el laboratorio, y en función de los resultados de ensayos fase I-II que hacían pensar que podría beneficiar a algún subgrupo de pacientes con LCGBD.

El ibrutinib es uno de estos fármacos. Es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi), que forma parte de la vía de activación del receptor del linfocito B. Esta vía está activada de forma constitutiva en los LCGBD tipo ABC. En un estudio fase II de tratamiento con ibrutinib en monoterapia en pacientes con LCGBD en recaída/refractario (R/R), se observó una tasa de respuestas del 37% en el subtipo ABC vs. 5% en el subtipo GCB¹⁴⁰. Se realizó, también, un ensayo fase III que compara R-CHOP con ibrutinib-R-CHOP en pacientes con LCGBD subtipo ABC determinado por IHQ (ensayo PHOENIX). Se aleatorizaron 838 pacientes, y con una mediana de seguimiento de 34,8 meses, no se encontraron diferencias en la SLE. En el análisis por subgrupos, se observó que los pacientes mayores de 60 años tratados en la rama experimental tenían peor evolución debido a un aumento de toxicidad de la combinación, que daba lugar a una mayor discontinuación del tratamiento. En los pacientes menores de 60 años sí se observó una mejoría significativa de la SLE, SLP y SG, sin embargo el ensayo no estaba diseñado ni tenía el poder estadístico suficiente para hacer recomendaciones por subgrupos de edad¹⁴¹.

Otra molécula que se ha estudiado en primera línea es el bortezomib. Se trata de un inhibidor de los proteasomas, e inhibe la vía del NF-κB, que está activada en el LCGBD subtipo ABC. En un ensayo fase III se comparó el tratamiento estándar R-CHOP con bortezomib-R-CHOP. La COO se evaluó mediante expresión génica. Se trataron 918 pacientes, y tras un primer R-CHOP y una vez conocida la COO, se aleatorizaron a R-CHOP vs. bortezomib-R-CHOP. Se incluyeron 52% de LCGBD GCB, un 26% ABC y un 27% inclasificable. No se encontraron diferencias en la SLP, ni cuando se analizó toda la población ni en el análisis de los subgrupos⁷⁷.

La lenalidomida combinada con R-CHOP se ha comparado con R-CHOP en un ensayo fase III llamado ROBUST, en pacientes con LCGBD tipo ABC determinado por expresión génica. En un artículo recientemente publicado no se ha alcanzado el objetivo primario de mejoría de la SLP¹⁴².

El venetoclax es un inhibidor selectivo de BCL-2. El estudio CAVALLI es un ensayo fase II, en el que 206 pacientes con LCGBD se trataron en primera línea con venetoclax-R-CHOP. Se hizo un análisis comparativo de los resultados con controles seleccionados entre los pacientes tratados en el ensayo GOYA. La tasa de RC al final de tratamiento fue del 69%. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, se observa una tendencia a una mejoría de la SLP respecto a R-CHOP (HR 0,61; intervalo de confianza [IC] 95% 0,43-0,87), y un aumento de la toxicidad hematológica^{183,143}. Para que esta combinación pueda ser utilizada de forma estándar, estos resultados se tienen que confirmar en un ensayo fase III aleatorizado.

En otro orden de cosas, el tratamiento con radioterapia sobre enfermedad voluminosa o lesiones extranodales es controvertido. Los pacientes del ensayo RICOVER60 recibieron radioterapia sobre las áreas con enfermedad voluminosa y en las zonas de afectación extranodal al diagnóstico. Un estudio de cohortes comparó un grupo de pacientes mayores de 60 años que recibieron el mismo tratamiento de inmunoterapia que en el ensayo RICOVER60, pero no se trataron con RT sobre enfermedad voluminosa o extranodal, y la SLP fue peor en el grupo que no había recibido RT (HR 4,4; IC 95% 1,8-10,6; $p=0,001$)¹²⁶. En un estudio recientemente publicado, el grupo de Vancouver recoge de forma retrospectiva 723 pacientes con LCGBD tratados con 6 ciclos de R-CHOP. Los pacientes con enfermedad voluminosa que tienen una PET/TAC negativa tras el R-CHOP no recibieron RT, y su supervivencia fue idéntica a los que no tenían enfermedad voluminosa. Estos resultados favorecen la hipótesis de que no es necesaria la RT en los pacientes con estadios avanzados con enfermedad voluminosa que consiguen RC con PET/TAC negativa al final de la QT¹⁴⁴.

Algunos pacientes con LCGBD son candidatos a realizar profilaxis de la afectación del sistema nervioso central durante la primera línea de tratamiento. Este aspecto ha sido tratado de forma extensa en otra guía recientemente publicada por GELTAMO, por lo que se asumen las recomendaciones efectuadas, y nos remitimos a la misma (Guía de GELTAMO para el diagnóstico, prevención y manejo terapéutico de la afectación del sistema nervioso central en pacientes con linfoma de célula grande B difuso, 2017).

Sin embargo, recientemente se han presentado en la reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología, los resultados de 2 estudios retrospectivos internacionales sobre profilaxis del sistema nervioso central en pacientes de alto riesgo de progresión a ese nivel: con SNC-IPI 5-6, DH/TH o localizaciones de especial riesgo: mama, testículo. En el primero se incluyeron 2267 pacientes, 393 habían recibido profilaxis con al menos una dosis de metotrexate ev a altas dosis y 1875 no lo habían recibido. La incidencia acumulada de recidiva en SNC fue idéntica en los dos grupos (8,1% vs. 9,2% respectivamente a los 5 años)¹⁴⁵. En el segundo estudio se incluyeron 1384 pacientes, todos tratados con metotrexate ev a dosis altas, 635 al finalizar el tratamiento sistémico y 749 intercalado con éste. No encontraron

diferencias en la incidencia de recaída en SNC (5,8% vs. 5,7% a los 3 años respectivamente), y vieron que los pacientes que recibieron el metotrexate intercalado con el tratamiento sistémico tuvieron retrasos en su terapia sistémica, lo que reveló una tendencia a una peor supervivencia¹⁴⁶. Aunque se trata de estudios retrospectivos, están muy bien diseñados y han incluido un gran número de pacientes, por lo que estos resultados han de promover la revisión de los protocolos de profilaxis en este tipo de pacientes, y posiblemente reservarla para los pacientes más jóvenes y de muy alto riesgo.

5.1.3. Enfermedad diseminada o estadios avanzados en subgrupos de especial interés

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

No hay tratamiento estándar para los pacientes mayores de 80 años, ya que estos pacientes se excluyen en la mayoría de los ensayos aleatorizados. Se recomienda realizar una valoración geriátrica para identificar los pacientes con buen estado de salud (*fit* en su acepción inglesa). La combinación de rituximab y poliquimioterapia con adriamicina induce remisiones completas y supervivencias prolongadas, por lo que se recomienda utilizar, siempre que se pueda, tratamientos convencionales como R-CHOP, o con dosis atenuadas de los mismos fármacos (R-miniCHOP)¹⁴⁷. En el estudio del grupo LYSA, la SG a los 4 años de 150 pacientes mayores de 80 años tratados con R-miniCHOP fue de 49,3%¹⁴⁷. El tratamiento con una prefase con vincristina y metilprednisolona parece que puede disminuir la mortalidad relacionada con el tratamiento. El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) como profilaxis primaria se recomienda en estos pacientes¹⁴⁸. En los pacientes que no puedan tolerar la adriamicina por patología cardíaca, esta puede omitirse (régimen RCOP) o sustituirse por adriamicina liposomal u otros agentes como mitoxantrona, etopósido o gemcitabina¹⁴⁹⁻¹⁵². Los pacientes muy frágiles se han de tratar de forma paliativa, para controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

5.1.3.2. Pacientes VIH

El LCGBD es una neoplasia definitoria de SIDA y constituye la segunda neoplasia más frecuente en pacientes con infección por el VIH. Como en la población inmunocompetente, el LCGBD es también el linfoma más frecuente en los pacientes infectados por el VIH, aunque desde la introducción generalizada de la terapia o tratamiento antirretroviral (TAR) se ha observado una disminución en su incidencia¹⁵³. Las maniobras diagnósticas y de estadiaje en estos pacientes deben ser iguales a las de los pacientes no infectados. En general, estos pacientes se han de tratar igual que los pacientes VIH negativos. Actualmente, no hay duda de que la adición de rituximab a la quimioterapia tipo CHOP aumenta la supervivencia. En un análisis retrospectivo de 1.546 pacientes con linfoma agresivo en pacientes VIH (84% eran LCGBD), la combinación de rituximab con quimioterapia se asoció

a una mayor tasa de remisiones, mejor SLP y mejor SG (HR 0,1; $p < 0,0001$)¹⁵⁴. Hay que tener precaución en los pacientes con CD4 < 50 células/ μ l, ya que el rituximab puede aumentar el riesgo de infección. Los regímenes de quimioterapia más utilizados en primera línea han sido R-CHOP y DA-EPOCH-R. En el mismo estudio retrospectivo, cuando se comparó los pacientes tratados con R-CHOP con los tratados con DA-EPOCH-R, no se demostró beneficio en la SG del régimen DA-EPOCH-R¹⁵⁴, por lo que hoy en día el R-CHOP continúa recomendándose como el tratamiento estándar de primera línea en estos pacientes.

CUADRO 5. RECOMENDACIONES

- El tratamiento estándar de primera línea es 6-8 ciclos de R-CHOP administrado cada 21 días (**Grado 1A**). La combinación polatuzumab-R-CHP ha demostrado un beneficio en la SLP en pacientes con IPI 2-5, pero todavía no está aprobada por las autoridades sanitarias (**Grado 1A**). El tratamiento con radioterapia sobre enfermedad voluminosa o lesiones extranodales no se recomienda si el paciente está en RC por PET/TAC al final del tratamiento con quimioterapia (**Grado 1B**).
- No hay tratamiento estándar para los pacientes mayores de 80 años. Se recomienda realizar una valoración geriátrica para identificar los pacientes *fit*. Se recomienda utilizar siempre que se pueda tratamientos convencionales como R-CHOP o con dosis atenuadas de los mismos fármacos (R-miniCHOP) (**Grado 1B**). Se recomienda el uso de G-CSF como profilaxis primaria (**Grado 1B**). En los pacientes que no puedan tolerar la adriamicina por patología cardíaca, esta puede omitirse (régimen RCOP) o sustituirse por adriamicina liposomal u otros agentes como etopósido, mitoxantrona o gemcitabina (**Grado 1C**).
- El tratamiento estándar de primera línea de los pacientes infectados por VIH con LCGBD es el mismo que el de los pacientes VIH-, 6-8 ciclos de la combinación de rituximab-CHOP (**Grado 1B**). Se recomienda tratamiento antirretroviral y manejo multidisciplinar del paciente (**Grado 2B**).

5.2. Tratamiento de rescate

5.2.1. Tratamiento de 2ª línea

En conjunto, entre el 30-40% de los pacientes con LCGBD presentan enfermedad refractaria o recaída tras la 1ª línea de tratamiento. Esto supone una incidencia en la Unión Europea de 1/100.000/año³⁴. En pacientes con sospecha de enfermedad refractaria o en recaída en base a la clínica o a las pruebas de imagen, es recomendable repetir la biopsia tumoral antes de proceder al tratamiento de 2ª línea, debido a la posibilidad de falsos positivos de la PET en el caso de pacientes que no alcanzaron RC metabólica tras la 1ª línea (en este caso puede optarse también por repetir la PET a las 4-8 semanas si no es factible realizar la biopsia), o para excluir otras enfermedades (como tuberculosis, sarcoidosis, infección fúngica, carcinoma...) o cambios histológicos en el caso de pacientes en recaída³⁵. El estudio de extensión debe ser similar al realizado al diagnóstico.

5.2.1.1. Tratamiento de 2ª línea en pacientes candidatos a trasplante

Indicaciones del trasplante

A la hora de elegir el tratamiento de rescate, se debe decidir si el paciente con LCGBD refractario o en recaída es candidato a TAPH, en base a su estado general, comorbilidades y función de órganos, para lo cual puede ayudar el índice HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index*). Aunque este índice se usa sobre todo en el trasplante alogénico, también ha mostrado utilidad en el contexto del TAPH, con un aumento significativo de la mortalidad no relacionada con recaída en pacientes con índices de 3 o superior^{155,156}. Por otro lado, muchos centros establecen los 70 años como el límite orientativo de edad para considerar que un paciente es candidato a TAPH, debido al aumento de mortalidad relacionada con el trasplante descrito en edades avanzadas^{157,158}, si bien este límite no es estricto y debería considerarse la edad fisiológica más que la cronológica¹⁵⁹.

La superioridad del TAPH sobre la quimioterapia de consolidación en pacientes con linfoma agresivo en recaída quimiosensible fue establecida por el estudio aleatorizado PARMA en los años 90¹⁶⁰. Aunque no existen estudios aleatorizados en la era del rituximab, el TAPH sigue considerándose el tratamiento estándar para estos pacientes¹⁶¹, ya que menos del 10% de los pacientes tratados con regímenes de rescate sin trasplante consiguen remisiones prolongadas. La actitud habitual es administrar 2-3 ciclos del régimen de rescate y, en el caso de alcanzarse al menos RP, se puede proceder al TAPH. En este sentido, el principal factor pronóstico es la situación del linfoma en el momento del trasplante, ya que los pacientes en RC metabólica tienen resultados significativamente mejores que los pacientes en RP,

siendo la SLP alrededor del 72-87% en los que consiguen la RC y alrededor del 18-49% en los que consiguen una RP en estudios no controlados¹⁶²⁻¹⁶⁴, mientras que el TAPH no está indicado en pacientes con enfermedad quimio-refractaria (criterios de enfermedad estable o progresión tras el régimen de rescate)¹⁶¹.

Elección del régimen de rescate

Hoy día, con el empleo de regímenes de 1ª línea altamente efectivos que combinan rituximab y quimioterapia, los pacientes que son refractarios o recaen son más difíciles de rescatar con los tratamientos habituales. Este hecho se documentó en un estudio retrospectivo multicéntrico del grupo GELTAMO, que analizó 163 pacientes tratados con R-ESHAP (rituximab – etopósido – citarabina – cisplatino - metilprednisolona), observándose de forma significativa una peor SLP (17% vs. 57% a los 3 años) y SG (38% vs. 67% a los 3 años) en los pacientes pretratados con rituximab¹⁶⁵.

Para intentar responder a la pregunta de cuál es el mejor régimen de rescate en pacientes candidatos a TAPH, se han realizado 3 estudios comparativos fase III en la era del rituximab:

En el estudio CORAL, 396 pacientes con LCGBD en recaída o refractario fueron aleatorizados a recibir R-DHAP (rituximab – dexametasona – citarabina - cisplatino) o R-ICE (rituximab – ifosfamida – carboplatino - etopósido), seguido de TAPH en los pacientes quimiosensibles. La eficacia de los 2 regímenes fue similar (tasas de respuesta 62,8% vs. 63,5%, SLP a los 3 años de 42% vs. 31%, $p=0,4$), pero la incidencia de trombopenia (transfusiones de plaquetas en el 57% vs. 34% de pacientes) y toxicidad renal grados 3-4 (6% vs. 1%) fue mayor con R-DHAP¹⁶⁶. En un subanálisis de este ensayo, se observó que los pacientes con un perfil tipo GCB tenían mejores resultados con R-DHAP que con R-ICE (SLP del 100% vs. 27%), si bien solo se realizó perfil de expresión génica a 39 pacientes¹⁶⁷, por lo que este hallazgo debería confirmarse en series más amplias.

En el ensayo LY12 del grupo canadiense, 619 pacientes con linfoma agresivo en recaída o refractario (71% LCGBD) fueron aleatorizados a recibir (R)-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatino) o (R)-DHAP seguido de TAPH. Una vez más, la eficacia fue similar (tasas de respuesta 45,2% vs. 44,0%, HR 0,99 y 1,03 para la SLP y SG, respectivamente), pero R-DHAP se asoció con tasas mayores de hospitalización (99% vs. 47%), toxicidad grados 3-4 (61% vs. 47%), neutropenia febril (23% vs. 9%), transfusiones de plaquetas (47% vs. 31%) y muertes relacionadas con el tratamiento (6 vs. 2 pacientes)¹⁶⁸.

En el ensayo ORCHARRD, la sustitución de rituximab por ofatumumab no se acompañó de beneficios significativos, como se muestra en la [Tabla 3](#)¹⁶⁹.

En resumen, no existe ningún régimen de rescate que haya demostrado superioridad sobre los demás en cuanto a eficacia, y todos ellos han mostrado pobres resultados en pacientes

pretratados con rituximab, como se muestra en la **Tabla 3**, con tasas de respuesta entre 40-50%, tasas de pacientes trasplantados inferiores al 50% y SLP a largo plazo en torno al 20-25%, por lo que una buena opción para estos pacientes es incluirlos en ensayos clínicos con regímenes que incluyan nuevos fármacos o que investiguen nuevas estrategias terapéuticas. Fuera de ensayos, la elección del régimen de rescate dependerá de la experiencia clínica del centro y el perfil de toxicidad de cada régimen, siendo R-GDP el régimen que ha mostrado mejor perfil de eficacia/toxicidad en los estudios fase III mencionados. El beneficio de añadir rituximab al régimen de rescate en pacientes sin exposición previa al mismo ha sido demostrado en un estudio aleatorizado¹⁷⁰, pero no hay estudios que demuestren su utilidad en pacientes pretratados con rituximab. Su eficacia podría ser muy limitada en los pacientes que progresan antes de los 6 meses tras la última dosis de rituximab.

Tabla 3. Eficacia de los regímenes de rescate empleados en los ensayos clínicos fase III en pacientes con LCGBD pretratados con rituximab.

Régimen	Diseño	n	RC (%)	RG (%)	TAPH (%)	SLP/SLE	SG
R-DHAP*¹⁶⁶	Fase III	223	22 [#]	42 [#]	37	26% (2 a.)	38% (2 a.)
O-DHAP*¹⁶⁶	Fase III	224	15 [#]	38 [#]	33	24% (2 a.)	41% (2 a.)
R-ICE / R-DHAP**¹⁶³	Fase III	244	ND	51 ^{##}	ND	21% (3 a.)	40% (3 a.)
R-GDP/R-DHAP***¹⁶⁵	Fase III	318	16 ^{##}	46 ^{##}	52	22% (4 a.)	35% (4 a.)

*Ensayo clínico ORCHARRD. **Subgrupo de pacientes pretratados con rituximab en el ensayo CORAL (resultados agrupados para los regímenes R-ICE y R-DHAP). ***Subgrupo de pacientes pretratados con rituximab en el ensayo *NCIC Clinical Trials Group Study LY12* (resultados agrupados para los regímenes R-GDP y R-DHAP). [#]Criterios de PET y TAC¹⁷¹. ^{##}Criterios de TAC¹⁷².

a.: años; DHAP: dexametasona, citarabina, cisplatino; GDP: gemcitabina, dexametasona, cisplatino; ICE: ifosfamida, carboplatino, etopósido; O: ofatumumab; ND: no disponible; R: rituximab; RC: respuesta completa; RG: respuesta global (respuesta completa + parcial); SLE: supervivencia libre de evento; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TAPH: pacientes sometidos a TAPH siguiendo el protocolo del ensayo clínico.

Elección del régimen de acondicionamiento

En cuanto al régimen de acondicionamiento del TAPH, no hay estudios aleatorizados que demuestren la superioridad de ninguno, siendo el régimen BEAM (carmustina - etopósido - citarabina - melfalán) el más utilizado en Europa. La mortalidad relacionada con este régimen está en torno al 5%¹⁷³⁻¹⁷⁵. En caso de falta de disponibilidad de carmustina, puede emplearse un régimen basado en tiotepa¹⁷⁶, fármaco aprobado en Europa para esta

indicación. La incorporación de radioinmunoterapia al régimen de acondicionamiento ha mostrado buenos resultados en estudios fase II^{177,178}, pero no ha demostrado superioridad sobre los regímenes convencionales en el único ensayo clínico fase III publicado¹⁷⁹. El rituximab de mantenimiento tras el TAPH tampoco ha demostrado beneficio en el ensayo fase III CORAL¹⁸⁰.

Factores pronósticos en el contexto del tratamiento de 2ª línea

La situación del linfoma en el momento de recibir el régimen de rescate es un factor pronóstico clave. Así, los pacientes con enfermedad refractaria primaria (progresión o enfermedad estable con el tratamiento de 1ª línea) raramente responden a los regímenes de 2ª línea (17% de RP, 3% de RC, según el meta-análisis SCHOLAR-1)¹⁸¹, y los pacientes con progresión precoz tienen peor pronóstico que los pacientes con recaída tardía (>1 año desde el diagnóstico o desde el final del tratamiento de 1ª línea), con SLP a los 2 años del 10-20% vs. 40-50%^{166,169}. El IPI también tiene valor pronóstico en este contexto^{165,166,169}. En el estudio CORAL, la SLE a los 3 años fue del 18 vs. 40% en los pacientes con IPI de 0-1 vs. 2-3¹⁶⁶.

Respecto a los factores pronósticos biológicos, en un subanálisis del estudio CORAL, se observó que los pacientes con reordenamiento de C- MYC tenían peores resultados con cualquiera de los regímenes de rescate (SG del 29% vs. 62% a los 4 años). En este sentido, un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 331 pacientes con LCGBD refractario primario o con progresión precoz (en los primeros 6 meses tras finalizar el tratamiento), detectó como factores pronósticos de “ultra-alto riesgo” la presencia de progresión durante el tratamiento de 1ª línea, translocación de MYC y NCCN-IPI de riesgo intermedio-alto o alto. La presencia de cualquiera de estos 3 factores se asoció con muy bajas posibilidades de supervivencia (SG a los 2 años del 13,6%). En el subanálisis de la cohorte de pacientes que recibió TAPH (n=132), la presencia de 2 de estos 3 factores de ultra-alto riesgo se asoció con muy elevadas tasas de fracaso del trasplante (SG a los 2 años del 10,7%)¹⁸².

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos versus terapia CAR-T

La terapia CAR-T está aprobada en España a partir de la 3ª línea de tratamiento (ver apartado 5.2.2.1). En el momento de finalizar la redacción de esta guía, se acaban de conocer los resultados de varios ensayos clínicos fase 3 randomizados que comparan el tratamiento estándar de 2ª línea (2-3 ciclos de inmunoterapia de rescate elegida por el investigador entre varios esquemas definidos en el protocolo, seguida de TAPH en el caso de conseguirse respuesta parcial o completa) con la terapia CAR-T en pacientes con LDCBG refractario o en recaída precoz (durante el primer año de finalizar el tratamiento de 1ª línea):

Ensayo clínico ZUMA-7¹⁸³: Un total de 359 pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir axicabtagene ciloleucel (axi-cel) vs. tratamiento estándar. En el análisis del objetivo principal

(SLE, evaluada por un comité independiente y definida como muerte, progresión, inicio de una nueva línea de tratamiento o enfermedad estable como mejor respuesta en el día +150), axi-cel mostró superioridad sobre el tratamiento estándar. Tras una mediana de seguimiento de 24,9 meses, la mediana de SLE fue de 8,3 vs. 2,0 meses, respectivamente, y la SLE estimada a los 2 años fue del 41% vs. 16%, respectivamente (HR: 0,40; IC 95%: 0,31 – 0,51, $p < 0,001$). Se observó también una tendencia a mejor SG en la rama de axi-cel (61% vs. 52% a los 2 años), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (HR: 0,73; IC 95% CI: 0,53 – 1,01; $p = 0,054$). La gran mayoría de pacientes tuvieron efectos adversos de grado 3 o superior (91% y 83% en las ramas de axi-cel y tratamiento estándar, respectivamente). En los pacientes que recibieron axi-cel, un 6% y 21%, respectivamente, tuvieron síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y neurotoxicidad de grados ≥ 3 , aunque no hubo muertes en relación con estos eventos.

Ensayo clínico BELINDA¹⁸⁴: Un total de 322 pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir tisagenlecleucel (tisa-cel) vs. tratamiento estándar. En la rama de tratamiento estándar se permitía la administración de un 2º régimen de rescate si no se obtenía respuesta con el 1º. En el análisis del objetivo principal (SLE, evaluada por un comité independiente y definida como progresión o enfermedad estable a partir de la semana 12, o muerte en cualquier momento) no se encontraron diferencias significativas entre las 2 ramas. Tras una mediana de seguimiento de 10 meses, la mediana de SLE fue de 3 meses en ambos grupos (HR: 1,07; IC 95%: 0,82 – 1,40, $p = 0,61$). Tampoco hubo diferencias en la tasa de respuesta (46,3% vs. 42,5% en las ramas experimental y estándar, respectivamente).

Ensayo clínico TRANSFORM¹⁸⁵: Un total de 184 pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir lisocabtagene maraleucel (liso-cel) vs. tratamiento estándar. En el análisis del objetivo principal (SLE, evaluada por un comité independiente y definida como muerte, progresión, inicio de una nueva línea de tratamiento o no alcanzar respuesta a las 9 semanas de la randomización), liso-cel mostró superioridad sobre el tratamiento estándar. Tras una mediana de seguimiento de 6,2 meses, la mediana de SLE fue de 10,1 vs. 2,3 meses, respectivamente, (HR: 0,35; $p < 0,0001$). Se observó también una tendencia a mejor SG en la rama de liso-cel (61% vs. 52% a los 2 años), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (HR: 0,51; IC 95%: 0,26 – 1,004; $p = 0,026$). En los pacientes que recibieron liso-cel, solamente el 1% y 4%, respectivamente, tuvieron síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y neurotoxicidad de grado 3, sin que se observaran estos eventos de grado 4 ó 5.

Aunque el diseño de los 3 ensayos clínicos es similar, presentan algunas diferencias relevantes que podrían explicar en gran medida los resultados discrepantes observados en el ensayo BELINDA respecto a los otros dos:

Terapia puente: en el ensayo clínico ZUMA-7, solo se permitía la administración de esteroides (no quimioterapia) como tratamiento puente entre la aféresis y la infusión del producto en la rama CAR-T, mientras que en los otros 2 ensayos se permitía cualquier tipo de tratamiento puente, el cual lo recibieron el 36%, 83% y 63% de los pacientes en los ensayos ZUMA-7, BELINDA y TRANSFORM. Estos datos sugieren que la población del ensayo ZUMA-7 es más seleccionada y, de hecho, en este ensayo se contemplaba como criterio de exclusión la necesidad de tratamiento urgente debido a “efectos masa” del tumor, como obstrucción intestinal o compresión de vasos sanguíneos.

En los ensayos BELINDA y TRANSFORM, los pacientes randomizados a la rama de tratamiento convencional, en caso de fracaso del mismo, podían cruzar a la rama CAR-T, lo cual ocurrió en el 50% de pacientes. El ensayo ZUMA-7 no permitía el entrecruzamiento, aunque un 56% de pacientes de la rama de tratamiento convencional recibieron terapia CAR-T tras abandonar el ensayo clínico.

El régimen de acondicionamiento previo a la infusión de las células CAR-T fue el mismo en los 3 ensayos clínicos (ciclofosfamida + fludarabina), pero las dosis fueron diferentes (1500 mg/m² y 90 mg/m², respectivamente, en el ensayo ZUMA-7; 900 mg/m² y 90 mg/m², respectivamente, en el ensayo TRANSFORM; y 900 mg/m² y 75 mg/m², respectivamente, en el ensayo BELINDA).

El tiempo que transcurrió entre la inclusión del paciente en el ensayo clínico y la infusión de las células CAR-T (publicado solamente en los ensayos ZUMA-7 y BELINDA) fue significativamente menor en el ensayo ZUMA-7 (mediana de 29 días entre la randomización y la infusión) respecto al ensayo BELINDA (mediana de 52 días entre la leucoaféresis y la infusión). Este intervalo de tiempo del ensayo BELINDA parece excesivamente largo y pudo influir decisivamente en los resultados. En este ensayo, un 48% de pacientes precisó más de 1 ciclo de tratamiento puente (incluyendo 20 pacientes que recibieron 2 regímenes diferentes) y el 26% de pacientes recibió la infusión de las células CAR-T con el linfoma en progresión.

La definición de SLE (objetivo principal) fue diferente en los 3 ensayos clínicos, como se ha comentado anteriormente.

En resumen, los resultados positivos de los ensayos ZUMA-7 y TRANSFORM (aunque este último tiene aun un corto seguimiento) indican que el tratamiento estándar de los pacientes con LDCBG refractario o en recaída precoz (durante el primer año de finalizar el tratamiento de 1ª línea) podría cambiar a corto plazo a favor de la terapia CAR-T, aunque aun no está aprobado por las autoridades sanitarias.

5.2.1.2. Tratamiento de 2ª línea en pacientes no candidatos a trasplante

En el caso de pacientes no candidatos a TAPH, el objetivo del tratamiento de 2ª línea ya no es la curación del linfoma, sino el control temporal de la enfermedad para mejorar los síntomas, la calidad de vida del paciente y aumentar la supervivencia, aunque son muy raras las remisiones prolongadas¹⁸⁶. No existe un tratamiento de 2ª línea de elección para estos pacientes, por lo que la mejor opción es, generalmente, su inclusión en ensayos clínicos que incluyan nuevos fármacos^{34,186}. Fuera de ensayos clínicos, se suele optar por un régimen de rescate de administración IV ambulatoria que no presente una toxicidad muy elevada, en función de diferentes factores como el tratamiento recibido previamente, la duración de la respuesta, la toxicidad esperable de cada régimen y el estado general, reserva funcional y comorbilidades del paciente. Las principales opciones aprobadas por las agencias regulatorias o utilizadas habitualmente en la práctica clínica son:

Régimen R-GEMOX

Uno de los regímenes más utilizados en España como uso compasivo en pacientes no candidatos a TAPH es R-GEMOX (rituximab – gemcitabina - oxaliplatino). En un estudio fase II, se incluyeron 49 pacientes con LCGBD refractario (n=6) o en recaída (n=43), no candidatos a TAPH (el 35% en recaída post-TAPH). Tras 4 ciclos de R-GEMOX, las tasas de RC y respuesta global (RG) fueron del 44% y 61%, respectivamente. Sin embargo, los pacientes con recaída o progresión precoz (<1 año desde el último tratamiento vs. >1 año) tuvieron tasas de respuesta significativamente más bajas (36% vs. 81%; $p<0,001$) y peor SLP (mediana de 3 vs. 10 meses, $p=0,04$). Los pacientes con exposición previa a rituximab tuvieron también peores resultados (respuesta tras 4 ciclos del 55% vs. 71%, $p=0,29$; mediana de SLP de 4 vs. 11 meses, $p=0,02$). Por otro lado, el régimen fue bien tolerado, siendo la principal toxicidad de grados 3-4 la hematológica (neutropenia y trombopenia en el 73% y 44% de pacientes, respectivamente, aunque solo neutropenia febril en el 4% de ciclos), infecciosa (22% de los ciclos) y neurológica (8% de pacientes)¹⁸⁷. Por tanto, este régimen puede permitir el control temporal de la enfermedad en algunos pacientes, con un perfil de toxicidad adecuado.

Régimen R-bendamustina-polatuzumab vedotin

También se ha investigado en estudios prospectivos el régimen R-bendamustina (uso compasivo fuera de ensayos clínicos), cuya eficacia en pacientes con LCGBD es significativamente menor que en los linfomas indolentes, pero constituye un esquema atractivo para pacientes no candidatos a trasplante por su aceptable perfil de seguridad y su relativa eficacia¹⁸⁸. En este sentido, un pequeño ensayo clínico (n=80) fase II randomizado (GO29365) ha mostrado que la adición del inmunocombinado polatuzumab vedotin (anti-CD79b combinado con auristatina E) al régimen R-bendamustina mejora de forma

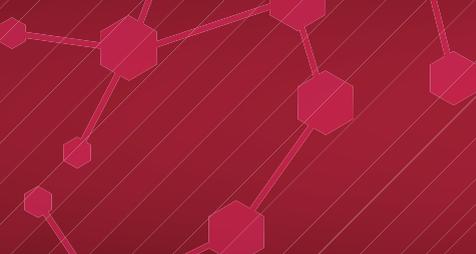
significativa la tasa de RC metabólica (40% vs. 17,5%, $p=0,026$), SLP (mediana de 9,5 vs. 3,7 meses, $p<0,001$) y SG (mediana de 12,4 vs. 4,7 meses, $p=0,002$)¹³⁸.

En base a este estudio, el régimen R-bendamustina-polatuzumab ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (en el último caso, de forma condicional hasta confirmar los resultados en una población mayor de pacientes), por lo que podría suponer una opción de tratamiento muy atractiva para los pacientes con LCGBD no candidatos a TAPH. Recientemente se han publicado los resultados de la cohorte de extensión del ensayo clínico GO29365, que ha incluido 106 pacientes tratados con R-bendamustina-polatuzumab, confirmándose una tasa de RC metabólica del 39%, con una mediana de SLP y SG de 6,6 y 12,5 meses, respectivamente. Los resultados fueron especialmente buenos en pacientes no refractarios (mejor tasa de RC 91,7%, SLP 13,3 meses), aunque el régimen fue también eficaz en pacientes refractarios (mejor tasa de RC 40,5%, SLP 6 meses). La principal toxicidad fue hematológica (32,5% y 20,5% de pacientes con neutropenia y trombopenia grados 3-4, respectivamente), infecciosa (21,9% infecciones grados 3-4) y neurológica (31,1% neuropatía periférica, pero solo 2% de grados 3-4)¹⁸⁹.

Algunas guías desaconsejan el uso de bendamustina (debido a su efecto linfodepletivo prolongado) en pacientes candidatos a tratamiento con la terapia *chimeric antigen receptor T-cell* (CAR-T) a corto plazo¹⁹⁰, como podrían ser los pacientes con enfermedad refractaria primaria. Está en marcha un ensayo clínico que investiga la combinación de polatuzumab vedotin con R-GEMOX (POLARGO, NCT04182204).

Régimen tafasitamab-lenalidomida

La combinación del anticuerpo monoclonal anti-CD19 tafasitamab (administrado de forma indefinida hasta progresión) con lenalidomida, ha sido aprobada por la FDA y por la EMA para pacientes con LDCBG en recaída o refractario no candidatos a TAPH, tras los buenos resultados obtenidos en un estudio fase 2 ($n=81$, 60% de respuestas globales, 43% de RC)¹⁹¹. Recientemente, se ha publicado una actualización del estudio con un seguimiento de casi 3 años, con resultados muy favorables de duración de la respuesta (mediana de 44 meses) y supervivencia (mediana de SLP y SG de 12 y 33 meses, respectivamente)¹⁹². Sin embargo, hay que señalar que la población de pacientes incluida en este ensayo tenía características de menor riesgo respecto a lo que es habitual en el contexto del LDCBG en recaída o refractario, ya que se excluyeron los pacientes refractarios primarios, definidos como ausencia de respuesta o progresión durante los 6 primeros meses del tratamiento de 1ª línea (solo se incluyeron 15 pacientes con recaída entre los meses 3 y 6), y la gran mayoría de pacientes había recibido solo 1 (50%) o 2 (43%) líneas previas. Aun así, el régimen fue también eficaz en pacientes refractarios a la línea anterior (44% de pacientes), con 60% de respuestas (40%



RC) y 7,6 y 15,5 meses de mediana de SLP y SG, respectivamente. Por otro lado, la tolerancia al régimen fue buena, predominando la toxicidad hematológica (48% y 17% de pacientes presentaron neutropenia y trombopenia grados 3-4, respectivamente; 12% neutropenia febril).

Debido a que tafasitamab se dirige a CD19, cuestiones cruciales aun sin clara respuesta son el posible efecto de tafasitamab sobre la expresión de CD19 en la recaída y las posibles implicaciones para la terapia con células CAR-T si el linfoma pierde CD19 o disminuye su densidad de expresión, aunque datos preliminares en 6 pacientes sugieren que la expresión de CD19 se mantiene tras el tratamiento con tafasitamab¹⁹³. Igualmente, se desconoce la actividad de los tratamientos basados en tafasitamab en pacientes en recaída o progresión tras terapia con células CAR-T anti-CD19, en los que la densidad del antígeno diana puede ser baja o estar ausente.

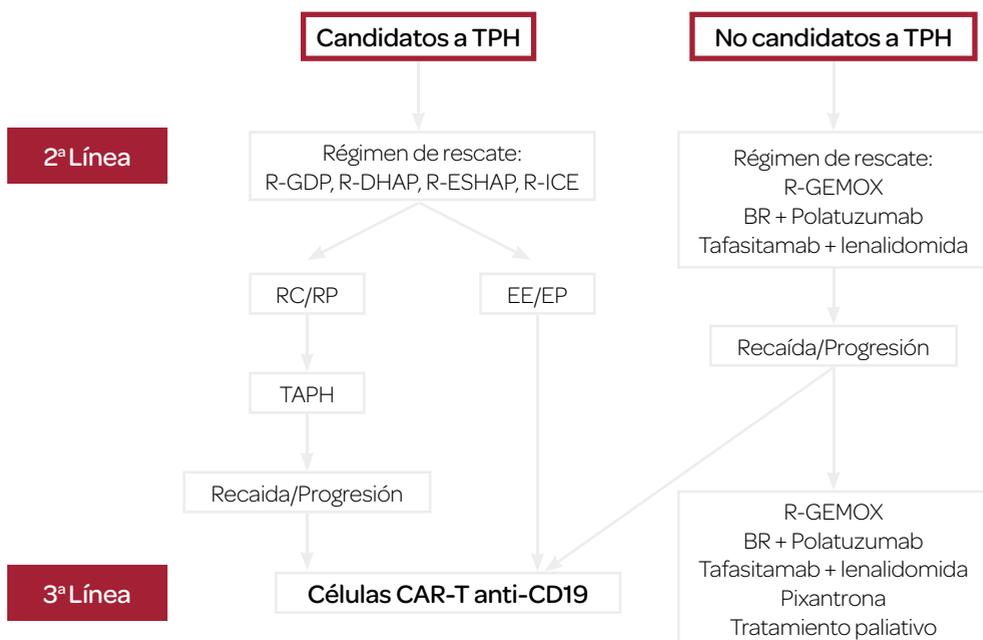
CUADRO 6. RECOMENDACIONES

- En pacientes con sospecha de enfermedad refractaria o en recaída en base a las pruebas de imagen, es recomendable repetir la biopsia tumoral antes de proceder al tratamiento de 2ª línea (**Grado 1B**).
- Los pacientes con LCGBD refractarios o en recaída tienen mal pronóstico, sobre todo los refractarios primarios y los que recaen durante el primer año, por lo que pueden beneficiarse de su inclusión en ensayos clínicos (**Grado 1B**).
- En pacientes candidatos a TAPH, el régimen de rescate con un perfil de toxicidad más adecuado es R-GDP, aunque otros regímenes como R-ESHAP, R-DHAP o R-ICE presentan una eficacia similar y pueden también emplearse en función de la experiencia clínica del centro y la valoración individual de cada paciente (**Grado 1B**).
- El TAPH está indicado en los pacientes que responden al tratamiento de rescate, especialmente los que alcanzan RC metabólica, ya que los resultados son pobres en pacientes en RP, por lo que debe valorarse cada caso individualmente (**Grado 1B**).
- Los resultados positivos de los ensayos ZUMA-7 y TRANSFORM (aunque este último tiene aun un corto seguimiento), comunicados en ASH 2021, indican que el tratamiento estándar de los pacientes con LDCBG refractario o en recaída precoz (durante el primer año de finalizar el tratamiento de 1ª línea) podría cambiar a corto plazo, a favor de la terapia CAR-T (axi-cel o liso-cel) en lugar de TAPH (**Grado 1A**), aunque aun no está aprobado por las autoridades sanitarias.
- En pacientes no candidatos a TAPH, pueden emplearse regímenes de administración ambulatoria que no presenten una toxicidad muy elevada, como R-GEMOX, R-bendamustina-polatuzumab o tafasitamab-lenalidomida, en función de diferentes factores como el tratamiento recibido previamente, la duración de la respuesta, la toxicidad esperable de cada régimen, el estado general, la reserva funcional, las comorbilidades del paciente y las estrategias que se puedan seguir posteriormente (**Grado 2B**).

Algoritmo de tratamiento de rescate del LDCBG

Una propuesta de tratamiento de los pacientes con LDCBG refractario o en recaída (fuera de ensayos clínicos) se muestra en la **Figura 1**. Para la elección del tratamiento de 2ª línea, es necesario valorar si el paciente es candidato a TAPH en base a su edad (en la mayoría de casos, hasta 70 años), comorbilidades, estado general y función de órganos. Hoy día, la elevada eficacia y el potencial curativo mostrado por las células CAR-T, incluso en pacientes con enfermedad quimiorrefractaria, ha cambiado el paradigma de tratamiento del LDCBG, y debe considerarse en todo paciente en recaída o refractario tras 2 líneas (con o sin TAPH), siempre que tenga buen estado general (ECOG 0-1), ausencia de comorbilidades importantes, adecuada función orgánica y recuento absoluto de linfocitos en sangre periférica >100/mm³.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de rescate del LDCBG NOS.



TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; R-GDP: rituximab - gemcitabina - dexametasona - cisplatino; R-DHAP: rituximab - dexametasona - citarabina - cisplatino; R-ESHAP: rituximab - etoposido - citarabina - cisplatino - metilprednisolona; R-ICE: rituximab - ifosfamida - carboplatino - etoposido; R-GEMOX: rituximab - gemcitabina - oxaliplatino; BR: bendamustina - rituximab; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; CAR-T: *chimeric antigen receptor T-cell*.

5.2.2. TRATAMIENTO DE 3ª LÍNEA Y POSTERIORES

Los pacientes que recidivan o no responden al tratamiento sistémico de 2ª línea tienen un pronóstico adverso, especialmente los pacientes refractarios, como muestran los datos del estudio retrospectivo Scholar-1¹⁸¹, que recoge de forma retrospectiva la evolución de 636 pacientes diagnosticados de LCGBD que cumplían criterios de refractariedad (enfermedad estable o progresiva durante cualquier línea de tratamiento, o recidiva <12 meses tras TAPH). Según los resultados, solo el 26% de los pacientes respondieron a la siguiente línea de tratamiento, con tan solo un 7% RC y una mediana de SG de 6 meses.

En la actualidad disponemos de tres tipos de tratamiento para los pacientes que recidivan o son refractarios a la 2ª línea de tratamiento sistémico: la terapia CAR-T, el tratamiento convencional con inmunoterapia y/o radioterapia, y las nuevas terapias diana, en monoterapia o en combinación, de las cuales la mayoría están en fase de investigación.

5.2.2.1. Terapia CAR-T

El tratamiento de 3ª línea ha cambiado significativamente desde la introducción en la práctica clínica convencional de la terapia CAR-T, que actualmente consideramos el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes que no responden o progresan tras la segunda línea de tratamiento sistémico.

La terapia CAR-T consiste en la infusión de linfocitos T modificados genéticamente, a través de vectores, para que expresen un receptor antigénico quimérico, dirigido contra uno de los antígenos de la patología diana, siendo el CD19 el más utilizado en el LCGBD.

Los linfocitos T utilizados actualmente en la terapia CAR-T son autólogos, siendo necesario un procedimiento previo de aféresis y una compleja manufacturación, en la que se produce la activación de los linfocitos T, seguida de la modificación genética por retrovirus, lentivirus o transposomas, finalizando con la expansión de los linfocitos T modificados¹⁹⁴, que suele requerir entre 3 y 8 semanas¹⁹⁵.

Debido a la rápida progresión clínica de este tipo de linfomas, en muchos casos no es posible mantener al paciente sin tratamiento durante estas semanas, por lo que es habitual realizar una terapia “puente” (ciclofosfamida, CVP [ciclofosfamida - vincristina - prednisona] +/-R, gemcitabina, GEMOX+/-R, bendamustina+/-R, etc.) entre la aféresis de los linfocitos T y la infusión del producto final¹⁹⁵. Además, será necesario realizar un tratamiento linfodeplector previo a la infusión (habitualmente bendamustina o fludarabina/ciclofosfamida) con la intención de aumentar la persistencia de las células CAR-T infundidas.

Los resultados publicados de los ensayos clínicos pivotaes muestran unas respuestas globales del 80-90%, con respuestas completas aproximadamente en el 50% de los pacientes, los cuales presentan una elevada duración de la respuesta y SG.

La terapia CAR-T asocia a su alta eficacia una elevada incidencia de efectos secundarios grado 3-4 tras la infusión, entre los que destacan los neurológicos y el síndrome de liberación de citoquinas (CRS), en relación con la reacción sistémica inflamatoria provocada por la activación y proliferación de los linfocitos T infundidos¹⁹⁶. Los efectos secundarios neurológicos incluyen dolor de cabeza, delirio, alucinaciones, defectos cognitivos, afasia, somnolencia, temblor, ataxia, parálisis facial, focalidad motora y déficit sensitivo, que pueden progresar a encefalopatía severa e incluso a edema cerebral, con riesgo, aunque bajo, de mortalidad. El CRS se produce por la interacción inflamatoria de los linfocitos T infundidos con los linfocitos B tumorales, siendo los síntomas más frecuentes la fiebre, hipotensión refractaria, taquicardia, hipoxia y la coagulopatía de consumo, pudiendo llegar a provocar fallo orgánico. En el manejo del CRS tiene un importante papel el tratamiento con tocilizumab, fármaco anti-IL6.

Los efectos secundarios a largo plazo más destacables son la hipogammaglobulinemia (alrededor del 70% de los pacientes) y las citopenias con requerimientos transfusionales y/o factores de crecimiento (15%), aunque la mayoría de las infecciones secundarias (2 por paciente/año) se pueden tratar de forma ambulatoria, requiriendo ingreso en UCI alrededor del 5% de los pacientes que presentan eventos infecciosos¹⁹⁷. También son frecuentes los tumores secundarios (15%), siendo los síndromes mielodisplásicos un tercio de los mismos. Además, un 20% de los pacientes que habían recibido un trasplante alogénico previo desarrollaron enfermedad injerto contra huésped.

Resultados de la terapia CAR-T disponible

Actualmente disponemos de 2 constructos CAR-T aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento del LCGBD en recaída o refractario a dos o más líneas de tratamiento sistémico, tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel, ambos de segunda generación y dirigidos contra el CD19.

Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19, Axi-cel, Yescarta®/Kite-Gilead): es el único CAR-T cuya autorización incluye el LCGBD mediastínico, basándose en los resultados del ensayo ZUMA-1¹⁹⁸, ensayo clínico pivotal fase II en el que se incluyeron 111 pacientes, de los cuales pudieron recibir tratamiento 101 pacientes, diagnosticados de LCGBD (77), linfoma mediastínico primario (8) y linfoma folicular transformado (16). La edad media de los pacientes fue de 58 años (23-76), la mayoría (69%) tratados con 3 o más tratamientos convencionales previos, incluyendo TAPH en un 21% de los casos. La tasa de RG fue del 82%, y la de RC del 54%. Con

un seguimiento medio de 15 meses, la mediana de SLP fue de tan solo 5,9 meses, pero con una SG del 52%, manteniendo RC el 40% de los pacientes. Tres pacientes fallecieron durante el tratamiento. El CRS y los eventos neurológicos grado 3-4 ocurrieron en el 13% y 28% de los pacientes, respectivamente. Otros efectos adversos grado 3-4 fueron neutropenia (78%), anemia (43%) y trombocitopenia (38%). Un seguimiento mayor, de 27 meses¹⁹⁹, mostró una duración de la respuesta mediana de 11 meses, con una SG mediana de más de 2 años, sin encontrar mayor toxicidad o mortalidad relacionada con el tratamiento. No se encontraron diferencias en los resultados ni en los efectos adversos ocurridos en los pacientes mayores de 65 años²⁰⁰, salvo en la incidencia de efectos neurológicos grado ≥ 3 , que fueron más frecuentes (44% vs. 28% en pacientes menores de 65 años).

Tisagenlecleucel (CTL019, Kymriah®/Novartis): JULIET, el ensayo clínico pivotal fase II en el que se basó la autorización comercial de este CAR-T incluyó 165 pacientes con LCGBD (19% linfomas foliculares transformados), de los cuales 111 (67%) recibieron una infusión de tisagenlecleucel²⁰¹. La edad media de los pacientes fue de 56 años (22-76), el 49% había recibido TAPH previo y el 52% había recibido 3 o más terapias convencionales. La tasa de RG en los 93 pacientes incluidos en el análisis de eficacia fue del 52%, con RC del 40% a los 3 meses de la infusión (23% en el 1^{er} mes). A los 12 meses la SG fue del 49% (en los pacientes que alcanzaron RC, 90%). Tres pacientes fallecieron por progresión en los 30 días posteriores a la infusión, pero no se registró mortalidad relacionada con el tratamiento. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron las citopenias (32%), CRS (22%), infecciones (20%) y eventos neurológicos (12%).

Un tercer constructo, el **lisocabtagene maraleucel (JCAR017/BMS)**, acaba de ser aprobado por la FDA basándose en los resultados del estudio pivotal TRANSCEND²⁰² en el que presenta una eficacia aparentemente similar a la descrita en los CAR-T comercializados, reportando una menor incidencia de CRS y toxicidad neurológica grado 3-4 (2% y 10%, respectivamente). Igualmente, la EMA en 2019 lo designó como producto huérfano en el linfoma B primario mediastínico (LBPM).

Las líneas de tratamiento recibidas antes de la terapia CAR-T probablemente tengan un importante impacto en los resultados de la misma. Un reciente estudio retrospectivo de la Clínica Mayo incluyó 56 pacientes con LCGBD (incluyendo linfomas transformados y mediastínicos), de los cuales solo un 33% (18 pacientes) recibieron el tratamiento CAR-T tras 2 líneas de tratamiento sistémico y/o TAPH²⁰³. Comparando los resultados con los pacientes que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento previas, los pacientes tratados de forma precoz presentaron una supervivencia global al año significativamente superior (82% vs. 62%, $p=0,05$). También los pacientes que recibieron la terapia CAR-T después del TAPH presentaron mejor SG que los tratados tras una línea de quimioterapia convencional.

Actualmente, el ensayo clínico ZUMA-7, en fase III y aleatorizado, está analizando la eficacia de axicabtagene ciloleucel frente al tratamiento convencional de segunda línea (quimioterapia basada en platino seguido de TAPH), lo que podría cambiar el actual estándar de tratamiento del LCGBD²⁰⁴.

Criterios de tratamiento con terapia CAR-T

En nuestro medio se consideran candidatos a iniciar el tratamiento con terapia CAR-T aquellos pacientes mayores de 17 años (no se especifica una edad máxima, aunque no disponemos de resultados en pacientes >76 años), con ECOG 0-1 y diagnóstico histológico confirmado de LCGBD (o LBPM si se utiliza axicabtagen) que sean refractarios o se encuentren en situación de recidiva tras 2 líneas previas de tratamiento sistémico.

Los pacientes con linfoma folicular transformado deben haber recibido 2 o más líneas de terapia sistémica, desde el diagnóstico de transformación, y ser refractarios o encontrarse en situación de recidiva tras la última línea de terapia sistémica.

Se recomienda realizar confirmación histológica de la recidiva, siendo suficiente, en los casos en los que no sea posible realizarla, confirmar que haya una enfermedad progresiva en los sitios previamente documentados de enfermedad activa y que la histología previa fuera de LCGBD.

Además, los pacientes deben presentar una adecuada reserva de médula ósea:

- En el caso de tisagenlecleucel: neutrófilos >1.000/mm³, linfocitos >300/mm³ y linfocitos T CD3 + >150/mm³, plaquetas ≥50.000/mm³ y hemoglobina >8,0 g/dl.
- En el caso de axicabtagen ciloleucel: neutrófilos >1.000/mm³, linfocitos >100/mm³, plaquetas ≥75.000/mm³.

No se debe iniciar tratamiento con tisagenlecleucel o axicabtagen ciloleucel en pacientes diagnosticados de Richter, linfoma de Burkitt, afectación de SNC o que padezcan otra neoplasia activa, con excepción de carcinomas *in situ* tratados y sin evidencia de recurrencia o de neoplasia primaria completamente reseca y en remisión durante 5 o más años.

Para obtener más información sobre las características de los pacientes candidatos y no candidatos a terapia CAR-T en el Sistema Nacional de Salud consultar el "Protocolo Farmacoclínico del uso de Tisagenlecleucel y Axicabtagen en Linfoma B Difuso de Células Grandes en el Sistema Nacional de Salud" (https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20191128_Protocolo_farmacoclinico_tisagenlecleucel_axicel_LBDCG.pdf).

En general, no se considerarán candidatos a terapia CAR-T los pacientes que hayan recibido un tratamiento CAR-T previo, aunque en el proceso de producción es posible que se generen excedentes y se podría contemplar el retratamiento de estos pacientes si han respondido a una primera infusión y mantenido respuesta durante 3 meses¹⁹⁸.

5.2.2.2. Tratamiento convencional con inmunoterapia y/o radioterapia

A pesar de los esperanzadores resultados de la terapia CAR-T, no todos los pacientes son candidatos a recibirla y, de los que la reciben, al menos un 50% serán refractarios o presentarán una recidiva tras responder de forma inicial. La LDH elevada, el VMT total >80 ml o la afectación de ≥ 2 áreas extranodales podrían ser factores predictivos de recidiva precoz tras la terapia CAR-T²⁰⁵.

Actualmente no disponemos de una terapia estándar que obtenga resultados óptimos tras el tratamiento con CAR-T, por lo que debemos intentar incluir a estos pacientes en ensayos clínicos siempre que sea posible.

En pacientes que sean candidatos a terapias intensivas, intentaremos alcanzar la mejor respuesta posible con radioterapia y/o inmunoterapia, con la finalidad de consolidar con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

En caso de recidiva localizada, la RT sigue teniendo su papel y puede ser de gran utilidad, incluso en recidivas tras terapia CAR-T²⁰⁶, aunque la experiencia actual es corta con estos pacientes y se trata de un escenario poco frecuente.

En los pacientes que no son candidatos a radioterapia, intentaremos administrar tratamientos de inmunoterapia que tengan la menor resistencia cruzada con las líneas de tratamiento previas, y con la mayor intensidad posible. En el ensayo clínico CORAL (R-DHAP vs. R-ICE en 2ª línea como inducción pretrasplante autólogo²⁰⁷), 222 pacientes no pudieron recibir el trasplante autólogo tras la inducción (por toxicidad, fallo de movilización y respuesta subóptima principalmente), de los cuales 203 recibieron una tercera línea de tratamiento quimioterápico (ICE-like 18%, DHAP-like 18%, esquemas basados en gemcitabina 13%, Dexametasona-BEAM 9%, CHOP-like 8% y un grupo de miscelánea) obteniendo una RG del 39% (RC del 27%, RP del 12%), con una mediana de SG de 4,4 meses. 64 pacientes (31%) recibieron un trasplante (56 autólogos, 8 alogénicos) como consolidación tras la 3ª línea de quimioterapia, que mejoró de forma estadísticamente significativa la SG a los 12 meses: 41,6% vs. 16,3% en los pacientes no trasplantados ($p < 0,0001$).

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se sigue considerando una alternativa con potencial curativo en el rescate de los pacientes con recidiva o refractarios a TAPH y/o terapia CAR-T en base a los resultados de diversos estudios retrospectivos²⁰⁸⁻²¹⁰.

A pesar de su complejidad y de la elevada morbimortalidad asociada (estimada en un 20-50%), estos estudios indican que los pacientes candidatos tienen una probabilidad de supervivencia a 3 años de entre 35 y 50%.

Los pacientes que no son candidatos a terapia intensiva tienen distintas opciones de tratamiento, aunque con resultados subóptimos. En ocasiones, se utilizan esquemas de tratamiento con poliquimioterapia utilizadas en 2ª línea (R-GEMOX, R-bendamustina-polatuzumab, tafasitamab-lenalidomida, etc.), seleccionando los que presenten las menores resistencias cruzadas posibles con los esquemas utilizados previamente en cada caso, aunque la fragilidad de estos pacientes y la escasa reserva medular tras varias líneas de tratamiento nos conduce con frecuencia al uso de esquemas de monoterapia, entre los que destacan pixantrona (único fármaco autorizado de forma específica en nuestro medio para el tratamiento de estos pacientes).

- Pixantrona: se trata de una aza-antracenodiona cuya eficacia fue estudiada en un ensayo clínico fase III aleatorizado (PIX301, EXTEND) que incluyó 140 pacientes diagnosticados de linfomas no Hodgkin agresivos en recaída o refractarios que habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento, el 55% incluyeron rituximab. Se compararon los resultados de 70 pacientes tratados con pixantrona con los resultados de 70 pacientes que recibieron tratamiento con un comparador en monoterapia seleccionado por el investigador: oxaliplatino (46%), ifosfamida (18%), vinorelbina (16%), etopósido (13%), mitoxantrona (6%) o gemcitabina (1%). El 20% de los pacientes tratados con pixantrona alcanzaron una RC en comparación con el 5,7% del grupo comparador ($p=0,021$)²¹. Estos datos permitieron la aprobación de pixantrona por la EMA y la Agencia Española de Medicamentos y del Productos Sanitarios (AEMPS). Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico fase III, en el que se comparó pixantrona-rituximab vs. gemcitabina-rituximab en pacientes con linfoma B difuso en recidiva o refractario, sin encontrar diferencias significativas entre los dos esquemas²². No disponemos de datos de actividad de pixantrona en combinación o en monoterapia a partir de la 5ª línea de quimioterapia.
- Otros tratamientos en monoterapia: no disponemos de ensayos clínicos que nos puedan indicar qué tratamiento de monoterapia es más adecuado en cada caso. Sin embargo, estos tratamientos sí han sido utilizados como brazo comparador en varios ensayos clínicos fase III, por lo que tenemos algunos datos sobre su eficacia, que, habitualmente, es pobre en términos de RG (por lo general <20%) pero que aportan un beneficio clínico al paciente (reducción del dolor/compresión y estabilización del proceso linfoproliferativo).

A continuación, detallamos algunos de los esquemas más frecuentes²¹¹:

Rituximab 375 mg/m² días 1,8, 15 en el 1^{er} ciclo y en el día 1 a partir del 2^o ciclo (ciclos de 3 semanas).

Gemcitabina 1.000 o 1.250 mg/m² días 1, 8, 15 cada 4 semanas.

Oxaliplatino 100 mg/m² día 1 cada 3 semanas.

Ifosfamida 3.000 mg/m² días 1 y 2 cada 4 semanas.

Etopósido 100 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5 cada 4 semanas.

Etopósido 50 mg al día durante 21 días cada 4 semanas.

Mitoxantrona 14 mg/m² día 1 cada 3 semanas.

Vinorelbina 30 mg/m² días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas.

- Radioterapia paliativa: disponemos de escasos ensayos clínicos que puedan establecer los mejores esquemas de radioterapia paliativa para cada indicación. Habitualmente, se realiza tratamiento de campo afecto con 4 a 8 Gy, obteniendo una alta tasa de RG (entre el 75% y el 85%), que permiten un mayor control local y disminución del dolor^{213,214}. En ocasiones, puede ser útil realizar tratamiento radioterápico paliativo en pacientes con esplenomegalia masiva: disponemos de los datos de una serie retrospectiva de 32 pacientes con hemopatías malignas (linfomas 16%) que fueron tratados con 6-10 Gy, obteniendo una reducción del tamaño del bazo en el 78% de los casos, mejoría de la anemia en el 75% y de la trombocitopenia del 63%, sin excesiva toxicidad, según los autores²¹⁵.
- Tratamiento con combinaciones y dosis metronómicas, actualmente en desuso, que intentan mantener estable el proceso linfoproliferativo a través de su toxicidad directa (y normalmente continuada) sobre las células del linfoma y de la inhibición de la angiogénesis²¹⁶⁻²¹⁸.

CUADRO 7. RECOMENDACIONES

- Los pacientes que presentan recaída tras la 2ª línea de tratamiento sistémico o son refractarios a la misma tienen un pronóstico adverso, por lo que recomendamos, siempre que sea posible, su inclusión en ensayos clínicos (**Grado 1B**).
- Los pacientes que presentan recaída tras la 2ª línea de tratamiento sistémico o son refractarios a la misma tienen indicación de tratamiento con terapia CAR-T, siempre que el paciente cumpla con el resto de criterios del Sistema Nacional de Salud (**Grado 1A**).
- Los pacientes que no son candidatos, recaen o son refractarios a la terapia CAR-T, pero siguen siendo candidatos a terapia intensiva, pueden recibir tratamiento con el esquema de rescate (R-GDP, R-ESHAP, R-ICE, R-DHAP) que menos resistencia cruzada tenga con los tratamientos previos, o bien incluirlos en ensayos clínicos, con el fin de alcanzar la mejor respuesta posible para realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (**Grado 2B**).
- Los pacientes que presentan recaída tras la 2ª línea de tratamiento sistémico o son refractarios a la misma, que no son candidatos a tratamiento con CAR-T ni son candidatos a terapia intensiva, pueden ser tratados con otros esquemas de tratamiento combinado (R-GEMOX, R-bendamustina-polatuzumab, tafasitamab-lenalidomida, etc.) que tengan la menor resistencia cruzada con los tratamientos previos (**Grado 2C**).
- Los pacientes que no son candidatos a tratamiento combinado pueden ser tratados con agentes quimioterápicos en monoterapia (como pixantrona u otros) o radioterapia paliativa (**Grado 2B**).

5.3. Nuevos fármacos y estrategias terapéuticas

Los nuevos avances incorporados a la terapia del LCGBD han supuesto un paso importante para mejorar su pronóstico, aunque siguen siendo insuficientes para un importante número de pacientes (probablemente alrededor del 30%), que son incurables con las terapias actuales.

Numerosos fármacos con distintos mecanismos de acción se encuentran en estudio para intentar mejorar los resultados del tratamiento convencional, los cuales podemos agrupar en 3 grupos: moléculas de pequeño tamaño, anticuerpos monoclonales y las nuevas generaciones de terapia CAR-T.

5.3.1. Moléculas de pequeño tamaño

Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton

- IBRUTINIB es el primer inhibidor oral de la tirosina quinasa de Bruton. Tras demostrar actividad *in vitro* y en ensayos fase I, fue estudiado en un ensayo fase I/II como monoterapia en 80 pacientes con LCGBD (recaída o refractarios), obteniendo una RG en el 37% (14/38) de los pacientes con subtipo ABC, pero solo de un 5% (1/20) en los pacientes con subtipo GCB139, por lo que su actividad parece limitada al subgrupo ABC. Sin embargo, en el ensayo clínico fase III mencionado en el apartado 5.1.2., su adición al R-CHOP en 1ª línea no obtuvo los resultados esperados¹⁴¹.
- ACALABRUTINIB. Actualmente se está comparando en un ensayo fase III la combinación de CHOP-rituximab-acalabrutinib vs. R-CHOP en pacientes con síndrome de Richter de nuevo diagnóstico²¹⁹. Un ensayo fase Ib/II está determinando la eficacia de la combinación CHOP-rituximab-acalabrutinib en pacientes con LCGBD tratados en 1ª línea (ensayo ACCEPT²²⁰).

Inhibidores de protein quinasa C-β

- ENZASTAURIN es un inhibidor oral de la protein quinasa C-β (PKC-β) que ha mostrado actividad en el LCGBD en recaída/refractario. En un ensayo fase II aleatorizado en el que se combinó R-CHOP con enzastaurin o placebo, la SLP fue superior en el brazo de enzastaurin (71% vs. 52%)²²¹. Estos datos no se confirmaron en un ensayo clínico fase III aleatorizado, que incluía pacientes diagnosticados de LCGBD de alto riesgo, en el que se utilizó enzastaurin vs. placebo para consolidar la RC alcanzada con R-CHOP, fracasando en su objetivo de aumentar de forma significativa la SLP²²². Sin embargo, en un estudio complementario mediante el análisis del ADN circulante de los pacientes de este último ensayo, se demostró una correlación entre un biomarcador genético, DGM1, y la respuesta a enzastaurin, con notables diferencias en la SG (HR 0,28; p=0,018) entre los pacientes

positivos y negativos. Actualmente, se está probando de nuevo en un ensayo fase III la combinación CHOP-rituximab-enzastaurin vs. R-CHOP en pacientes con LCGBD de alto riesgo (IPI 3-5) DGM1+²²³.

Inhibidores de la vía NF- κ B

- BORTEZOMIB es un inhibidor del proteosoma que disminuye la degradación de IKK α fosforilada, reduciendo la actividad de NF- κ B. En estudios *in vitro* produce una apoptosis dependiente de la mitocondria en el subtipo ABC del LCGBD y, aunque no tiene ninguna actividad *in vivo* en monoterapia, parece sensibilizar a las células al efecto de la quimioterapia. Dunleavy *et al.*⁷² realizaron un ensayo fase II en el que 49 pacientes diagnosticados de LCGBD en recidiva o refractarios recibieron DA-EPOCH con bortezomib (23 de ellos recibieron previamente bortezomib en monoterapia, sin respuesta significativa): las respuestas globales alcanzaron el 83% (y un 43% fueron RC) en el subgrupo ABC, frente al 13% de respuestas globales (y 6% RC) en el grupo GCB ($p < 0,001$). Sin embargo, en dos ensayos recientes en 1ª línea, su adición al R-CHOP, como se ha mencionado anteriormente, no ha mostrado diferencias relevantes en cuanto a supervivencia^{77,224}.
- AVADOMIDA (CC-122) es un nuevo agente inmunomodulador análogo de la talidomida, que se une directamente a cereblon, provocando apoptosis en células del LCGBD, tanto *in vitro* como *in vivo*. La actividad de avadomida es independiente de la célula de origen (ABC o GCB), a diferencia de lo que ocurre con lenalidomida²²⁵. En un ensayo fase I que incluyó 84 pacientes, avadomida mostró seguridad y eficacia, con RG del 29%, y RC del 11%. El estudio por PEG de estos pacientes mostró una mayor eficacia en los pacientes que presentaban infiltración por linfocitos T y macrófagos²²⁶.

Inhibidores de PI3K

La vía de PI3K se encuentra implicada en el metabolismo, reproducción celular, angiogénesis y supervivencia de las células de tumores sólidos y hematológicos. En el LCGBD, la inactivación del gen supresor de tumores *PTEN* y la amplificación del microRNA 17-92 promocionan la proliferación celular. La inactivación de *PTEN* se observa en el 55% de los LCGBD GCB y tan solo en el 14% de los ABC, lo cual se correlaciona con la actividad de PI3K y de AKT²²⁷.

Hay 3 clases de PI3K, de las cuales la clase I parece tener las mayores implicaciones en la biología del cáncer. Se están llevando a cabo ensayos clínicos con diversos inhibidores de PI3K en pacientes con LCGBD (idelalisib, IPI-145 y BAY 80-6946). Parece que estos inhibidores tienen mayor eficacia en linfomas indolentes, aunque algunos, como el copanlisib, pueden tener futuro en el tratamiento del LCGBD²²⁸.

Inhibidores de mTOR

Los inhibidores de mTOR, EVEROLIMUS y TEMSIROLIMUS, parecen tener una actividad en monoterapia de entre el 25% y el 30% en pacientes con LCGBD, alcanzando un 38% en el caso de everolimus al combinarlo con rituximab²²⁹. El ensayo fase III PILLAR-2, que comparó el uso de everolimus de mantenimiento durante un año en los pacientes en RC tras R-CHOP vs. placebo, no demostró eficacia, con SLP similar en ambos brazos²³⁰. No disponemos, hasta ahora, de los resultados del ensayo que combinó R-DHAP con temsirolimus en 2ª línea.

Inhibidores de *BCL2*

BCL2 es un regulador de la apoptosis y es el gen que presenta mayor prevalencia de mutaciones en los LCGBD centro germinal. VENETOCLAX (ABT-199) es un inhibidor de 2ª generación que parece demostrar una interesante actividad en monoterapia en este tipo de linfomas. El ensayo fase Ib que combinó venetoclax, bendamustina y rituximab en linfomas no Hodgkin-B, incluyendo LCGBD, mostró la seguridad de la combinación²³¹. Ya se ha citado anteriormente que en el ensayo CAVALLI, cuando se comparó con el ensayo GOYA, se constató una tendencia hacia una superior SLP en los pacientes en los que se asoció venetoclax¹⁸.

Inhibidores de la deacetilasa de histonas

- VORINOSTAT se ha mostrado capaz de inhibir la reproducción celular y volver a sensibilizar las células de linfomas resistentes a quimioterapia y a rituximab. En el LCGBD, en un ensayo fase I/II, ha sido combinado con ciclofosfamida, etopósido, procarbacin, prednisona y rituximab en un grupo de 30 pacientes mayores de 60 años no candidatos a trasplante, obteniendo unas respuestas globales del 57% (completas del 35%) y una SG mediana de 17 meses (SLP mediana de 9 meses)²³². Sin embargo, la combinación con R-CHOP en el ensayo fase I/II SWOG S0806 para el tratamiento de 1ª línea del LCGBD mostró una elevada toxicidad, sin un aumento significativo de la eficacia respecto a la esperada, por lo que no se puede recomendar para su uso general²³³.

Inhibidores de *EZH2*

Los genes que codifican la modulación epigenética de las histonas son diana frecuente de las mutaciones en los linfomas B derivados del centro germinal, incluidos los LCGBD. *EZH2* codifica una metiltransferasa del complejo PRC2, siendo una potencial diana terapéutica en el LCGBD. TAZEMOSTAT, un inhibidor de *EZH2*, se ha combinado con R-CHOP en un ensayo fase Ib para el tratamiento de 1ª línea del LCGBD, aunque no tiene un seguimiento suficiente para disponer de datos evaluables²³⁴.

Inhibidores duales de la deacetilasa de histonas y de PI3K

- CUDC-907, inhibidor dual de las deacetilasas de histonas I/II y de PI3K, ha demostrado capacidad para disminuir los niveles de proteína MYC e inducir la apoptosis en las células de los LCGBD DH. Tras obtener, en un primer ensayo clínico en patologías hematológicas, una respuesta objetiva en 5 de 9 pacientes con LCGBD en R/R, se puso en marcha un ensayo clínico fase I que incluyó 37 pacientes con LCGBD en R/R, 14 con alteraciones en MYC, tratados con CUDC-907 +/-⁹⁵. Las respuestas globales alcanzaron el 37% en el global de los pacientes, ascendiendo al 64% en los pacientes con alteraciones de MYC. La duración de la respuesta también fue superior en estos pacientes (13 meses vs. 6 meses en los pacientes sin alteraciones de MYC). Estos datos garantizan el desarrollo de este fármaco en el LCGBD.

5.3.2. Anticuerpos monoclonales

Anticuerpos monoespecíficos conjugados

- BRENTUXIMAB VEDOTIN (BrV) es un anticuerpo anti-CD30, antígeno expresado con frecuencia en el LCGBD (alrededor del 25% al diagnóstico)¹⁹. Un estudio fase II, que incluyó 49 pacientes diagnosticados de LCGBD en R/R y con expresión variable de CD30, obtuvo unas respuestas globales del 44% (y completas del 17%)²². Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo fase I/II que ha combinado R-CHP (rituximab – ciclofosfamida – doxorubicina – prednisona) con brentuximab en el tratamiento de 1ª línea de linfomas CD30+, la mayoría linfomas mediastínicos primarios, con adecuada tolerancia y prometedora eficacia²³. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico fase III en LCGBD en R/R que compara R-ICE vs. R-ICE + BrV (BrAVE) iniciativa del grupo HOVON y en el que participa GELTAMO.
- COLTUXIMAB RAVTANSINE (SAR3419): anticuerpo con especificidad anti-CD19 combinado con DM4, potente agente citotóxico derivado de la maytansina (agente antimicrotúbulo con una interesante actividad en monoterapia), obteniendo unas respuestas globales del 44% en un ensayo fase II que incluyó 61 pacientes con LCGBD en R/R²³⁵, aunque un estudio previo con 52 pacientes mostró que las respuestas son escasas en los pacientes primariamente refractarios (4/26 pacientes)²³⁶.
- LONCASTUXIMAB TESIRINE (ADCT-402): anticuerpo con especificidad anti-CD19 inmunoc conjugado con tesirina, dímero de pirrolobenzodiazepina, con alta capacidad citotóxica. En un reciente estudio, que incluyó 184 pacientes con LCGBD en R/R, de los que 145 se seleccionaron para valorar la eficacia con una RG del 48% y una RC del 24% en una serie de pacientes de alto riesgo²³⁷.

- PINATUZUMAB VEDOTIN (DCDT2980S): anticuerpo con especificidad anti-CD22 conjugado con monometilauristatina E (MMAE). Este se comparó, en combinación con rituximab, con el tratamiento polatuzumab-rituximab, en un ensayo fase II aleatorizado (ROMULUS) que incluyó 81 pacientes con LCGBD en R/R, mostrando similares resultados, con unas RG alrededor de un 55-60%, aunque con una duración de la respuesta algo mayor para la combinación polatuzumab-rituximab, por lo que el promotor seleccionó este brazo para continuar su desarrollo en LNH²³⁸.

Bloqueantes de los *checkpoint* inmunológicos

Los inhibidores de PD-1, PD1 ligando y CTLA-4 actúan aumentando la capacidad antitumoral de los linfocitos T del paciente, intentando evitar la evasión inmune de las células tumorales, y constituyen un nuevo tipo de terapia antitumoral. Distintos subtipos de LCGBD expresan PD-1 con intensidad, existiendo datos prometedores en los pocos ensayos fase I/II disponibles. En un ensayo fase II se trató con pidilizumab a 66 pacientes diagnosticados de LCGBD que habían recibido un TAPH, que presentaron una SLP del 72% a los 16 meses. De los 35 pacientes con enfermedad activa tras el trasplante, el 51% respondió a pidilizumab²³⁹. Un reciente ensayo clínico combinó el tratamiento de R-CHOP con pembrolizumab en pacientes con LCGBD tratados en 1ª línea, confirmando la seguridad de la combinación y una adecuada eficacia, especialmente en los pacientes que presentaban una expresión de PD-L1, lo que soporta el uso de PD-L1 como biomarcador para identificar pacientes que se podrían beneficiar de este tratamiento²⁴⁰.

La combinación de BrV y nivolumab también parece interesante en pacientes con LBPM en R/R con una RG del 70% y una RC del 43%²⁴.

Anticuerpos biespecíficos (BiTEs).

- BLINATUMOMAB: anticuerpo biespecífico (anti-CD3/CD19) que une de forma temporal células T (CD3+) y B (CD19+), ha mostrado una notable actividad en monoterapia en un reciente ensayo clínico fase II que incluyó 21 pacientes que habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento: un 43% presentaron una respuesta objetiva y un 19% completa²⁴¹. Dos ensayos más en pacientes con LCGBD R/R mostraron unas RC del 29% y del 26%, respectivamente^{242,243}.
- GLOFITAMAB (CD20 TCB o RG6026): anticuerpo biespecífico con una estructura única 2:1, con 2 moléculas que presentan especificidad anti-CD20 y una con especificidad anti-CD3. Ha mostrado una notable eficacia tanto en monoterapia como en combinación con obinutuzumab y atezolizumab²⁴⁴⁻²⁴⁶.

Además de los dos anteriores, actualmente se están ensayando varios anticuerpos biespecíficos como mosenetuzumab, epcoritumab u odronextamab en monoterapia o en combinación con otras moléculas biológicas (como atezolizumab) o con quimioterapia convencional, incluso en primera línea²⁴⁷.

5.3.3. Nuevas terapias CAR-T

CAR-T bi/triespecíficos

Con la finalidad de evitar la resistencia de los LCGBD a través de la negativización de la diana de los CAR-T disponibles, se están desarrollando CAR-T dirigidos contra varios antígenos. Disponemos de datos, aunque preliminares, de CAR-T con especificidad anti-CD19/CD20²⁴⁸, anti-CD19/22²⁴⁹ y anti-CD3/CD19/CD20²⁵⁰.

CAR-NK (*chimeric antigen receptor NK-cell*)

El interés en las células NK deriva de la evidencia disponible sobre su papel en el efecto del injerto frente a la leucemia/linfoma, sin aumentar el riesgo de enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico. Esto ha llevado a desarrollar constructos CAR (*chimeric antigen receptor*) en células NK del cordón umbilical, que podrían facilitar la producción de esta terapia celular al eliminar la necesidad de un CAR específico para cada paciente. Un ensayo fase I que incluyó 11 pacientes con linfoma no Hodgkin (3 linfomas foliculares transformados, 2 LCGBD, 1 linfoma folicular, 3 leucemias linfáticas crónicas y 2 síndrome de Richter) obtuvo unas respuestas globales del 72%, siendo especialmente interesante la ausencia de CRS, neurotoxicidad o enfermedad injerto contra huésped significativas²⁵¹.

CAR universales

Basados en tecnología CRISPR/Cas9: la tecnología de edición génica puede contribuir a la generación de CAR universales, que ya han sido utilizados en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, con una toxicidad manejable y elevada eficacia²⁵².

6. CRITERIOS DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

6.1. Respuesta

La RC después del tratamiento es el mejor criterio pronóstico para el LCGBD, aunque, obviamente, no es inmediato. La valoración con PET/TAC al final del tratamiento es el mejor instrumento para valorar la respuesta y elimina el concepto ambiguo de remisión completa no confirmada, que se utiliza en la valoración con TAC; tiene un valor predictivo negativo del 80-100%, pero un menor valor predictivo positivo del 50-100%. En este sentido, un metaanálisis concluyó que un 13,7% de pacientes en RC metabólica recaen durante el seguimiento²⁵³.

Para la valoración de la PET/TAC, la recomendación de la Conferencia de Lugano es utilizar la escala de 5 puntos del sistema de Deauville (Tabla 4) con valores 1 y 2 como criterio de RC metabólica. Aunque es de más difícil valoración, también se acepta un valor de 3 como RC; un valor de 4 ó 5 es indicativo de persistencia de enfermedad, aunque la actividad o el tamaño de las adenopatías se hayan reducido con respecto a la inicial. La persistencia de una masa de adenopatías detectada en el diagnóstico, pero sin actividad metabólica en la PET, es una masa residual que no indica enfermedad activa³⁴⁻³⁶.

Tabla 4. Escala de Deauville (DS).

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

La iPET se utiliza para valorar la respuesta precoz al tratamiento (no la RC), pero hay discrepancias sobre su utilidad pronóstica por problemas de estandarización en las técnicas y en la interpretación de la PET³⁵. En líneas generales, una RC metabólica a mitad de tratamiento conlleva un mejor pronóstico, mientras que la presencia de actividad

significativa indica una mala, o por lo menos insuficiente, respuesta al tratamiento que hace muy difícil alcanzar una remisión consistente. Aunque esta situación parece obvia, no se confirma siempre en la práctica: en un ensayo prospectivo del *Swiss Group for Clinical Cancer Research* (SAKK), después de tratamiento con R-CHOP-14, la positividad o negatividad de la iPET no condicionó diferencias substanciales en la supervivencia a 2 años²⁵⁴ y, por otro lado, los estudios que valoran la escalada de tratamiento basado en una iPET con actividad no han demostrado beneficio^{255,256}. Por tanto, aunque la iPET puede ser orientativa, no se recomienda para valorar RC, ni tampoco para modificar la conducta terapéutica, por el momento^{35,36}. Sin embargo, en un estudio prospectivo reciente de pacientes con LCGBD localizado y no voluminoso (estudio S1001, ya citado en el apartado 5.1.), la valoración de la PET tras 3 ciclos de R-CHOP (iPET3) condicionó de forma fehaciente la actitud terapéutica posterior, demostrando que puede ser utilizado, en determinados casos como método de terapia adaptada a la respuesta¹²⁹.

Es frecuente en una PET de control el hallazgo ocasional de actividad en algunas zonas discordantes con la localización inicial, la situación clínica o el contexto del paciente, que pueden hacernos sospechar que correspondan a artefactos o a otra patología (segunda neoplasia, procesos inflamatorios); en estos casos, la única solución es determinar la naturaleza de la lesión activa mediante una biopsia o, si la situación lo permite, repetir la PET en dos/cuatro semanas para confirmar o no la posible actividad.

6.2. Seguimiento

Los pacientes con LCGBD que mantienen la RC durante 2 años no tienen diferencias significativas en la supervivencia con respecto a la población general²⁵⁷, motivo por el que es imprescindible un seguimiento estrecho en este periodo de tiempo. El riesgo de recaída o progresión es máximo en los 6 primeros meses después del diagnóstico, se reduce entre los 6 y 12 meses y continúa disminuyendo entre los 12 y 24 meses, y aún más después de los 24 meses²⁵⁷. Este es el fundamento de la SLP en los primeros 24 meses (SLP24): en una serie de 5.853 pacientes con LCGBD tratados con rituximab y quimioterapia con antraciclinas incluidos en varios ensayos internacionales, los pacientes que mantienen la remisión sin progresión 24 meses después del tratamiento tienen (después de 7 años) una supervivencia prácticamente similar a la población normal de control de edad, sexo y nacionalidad superponibles²⁵⁸. Lo mismo ocurre en otros dos estudios de pacientes tratados en un solo país, EEUU²⁵⁷ y Dinamarca²⁵⁹.

El seguimiento después de alcanzar la RC debe ser clínico, sin necesidad de pruebas complejas de imagen (TAC o PET/TAC), con controles periódicos para valorar los eventuales cambios en la exploración y en los datos analíticos. Es suficiente el control clínico cada 3-4

meses en los dos primeros años y cada 6 en los 3 años siguientes³⁵, aunque estos intervalos, que pueden ser necesarios en los ensayos clínicos, en la vida real pueden variar en virtud de las necesidades individuales y las posibilidades estructurales. Los estudios de seguimiento con TAC o PET/TAC deben responder a una indicación clínica concreta, ya que en pacientes con LCGBD en RC no hay ninguna evidencia que indique que la realización rutinaria de controles con TAC o PET/TAC (más allá de la confirmación de RC) tenga ventajas sobre el control clínico³⁴⁻³⁶. La mayoría de las recaídas se producen fuera de las consultas de control y solo el 1-2% se detectan con las pruebas de imagen²⁶⁰. Por tanto, no se aconseja el empleo rutinario de la PET/TAC en el seguimiento de los pacientes con LCGBD en RC y no se debe hacer, ya que ni proporciona ventajas para la detección precoz de recaídas ni tiene repercusión en la supervivencia, pero sí puede causar toxicidad añadida o dudas en la valoración de la enfermedad que conlleve intervenciones no deseadas^{35,260}.

Es importante también el seguimiento clínico a largo plazo, a intervalos razonables (anuales), para detectar complicaciones o toxicidades tardías (segundas neoplasias, complicaciones cardiovasculares, etc.).

CUADRO 8. RECOMENDACIONES

- La PET/TAC es la modalidad de imagen estándar para valorar la respuesta al final de tratamiento (**Grado 1A**).
- La valoración de la respuesta debe realizarse de manera visual por la escala de Deauville (**Grado 2B**).
- El seguimiento, una vez constatada la RC, debe ser clínico. No está indicado el seguimiento rutinario con TAC o PET/TAC, ya que no aporta ventajas (**Grado 1B**).



7. SUBTIPOS ESPECÍFICOS

7.1. Linfoma plasmablástico

El linfoma plasmablástico es una entidad clínico-patológica descrita por primera vez en 1997²⁶¹ y reconocida en la actualidad²⁶² como un subtipo de LCGBD. Se asocia principalmente a la infección por el VIH, donde representa hasta un 2% de todos los linfomas, aunque también se observan casos en pacientes con otros tipos de inmunodepresión (como los receptores de trasplante de órganos sólidos), pero también en pacientes inmunocompetentes. En una revisión de 590 casos²⁶³, 369 (63%) habían sido diagnosticados en pacientes con infección por VIH, 164 (28%) en pacientes sin infección por VIH, 37 (6%) en pacientes receptores de trasplante y 20 (3%) como transformación a linfoma plasmablástico. La presentación habitual es la afección extraganglionar, particularmente la cavidad oral en prácticamente la mitad de los casos, seguida del tracto gastrointestinal y la piel y, sobre todo, en pacientes infectados por el VIH, es frecuente la presentación en estadios avanzados. El pronóstico del linfoma plasmablástico es pésimo, con medianas de supervivencia de 8-15 meses en las distintas series publicadas^{264,265}.

No existe un estándar de tratamiento claro para los pacientes con linfoma plasmablástico. En pacientes con infección por VIH se ha descrito algún caso anecdótico de regresión espontánea del linfoma tras el inicio del tratamiento antiretroviral^{266,267}. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es apenas de 3-4 meses²⁶⁸. Respecto a la pauta de quimioterapia a emplear, en algunas revisiones de grupos científicos no recomiendan las pautas de quimioterapia estándar como CHOP en favor de la administración de pautas más intensivas como EPOCH (etopósido - prednisona - vincristina - ciclofosfamida - doxorubicina), CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida - vincristina - doxorubicina - metotrexato a altas dosis/ ifosfamida - etopósido - citarabina a altas dosis) o hyperCVAD/MA (ciclofosfamida - vincristina - doxorubicina - dexametasona fraccionada/ alternando con metotrexato a altas dosis y citarabina), sobre todo dado el papel de alteraciones *MYC* en la patogénesis del linfoma^{263,269}. Sin embargo, dos estudios retrospectivos no han encontrado beneficio en la supervivencia en pacientes tratados con pautas intensivas respecto a la utilización de CHOP^{270,271}. La utilización de profilaxis frente a la recaída en SNC no se ha evaluado de manera sistemática, pero parece aconsejable dada la frecuente afección extraganglionar, el alto índice proliferativo y la presencia de reordenamientos *MYC* en muchos casos²⁶³. La radioterapia local o loco-regional ha sido utilizada en algunos casos, sin que se pueda establecer su papel en el tratamiento de estos enfermos^{263,272}. En cuanto al TAPH, hay controversia, mientras algunos autores sugieren utilizarlo como consolidación en primera línea²⁷³, otros solo lo contemplan cuando se cumplen ciertos criterios de riesgo: aalPI ≥ 2 , negatividad para VIH, reordenamiento *MYC*, delección *TP53* o ausencia de RC a la primera

línea de tratamiento^{274,275}. Recientemente, se han publicado resultados esperanzadores con la incorporación de nuevos fármacos a pautas de quimioterapia, particularmente talidomida, lenalidomida y especialmente con el inhibidor de proteasoma bortezomib, que, en combinación tanto con DA-EPOCH²⁷⁶ como con CHOP²⁷⁷ seguido de TAPH, produjo remisiones duraderas en 6 pacientes, resultados confirmados en una reciente serie retrospectiva de 16 pacientes²⁷⁸.

CUADRO 9. RECOMENDACIONES

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

7.2. Linfoma B de células grandes primario de mediastino

El LBPM es una entidad con características clínicas, patológicas y genéticas diferenciadas, por lo que en la clasificación de la OMS es reconocida como un subtipo específico de LCGBD²⁷⁹. Constituye aproximadamente el 2-4% de todos los LNH y un 6-10% de los LCGBD. Afecta de manera predominante a adultos jóvenes, preferiblemente mujeres, en torno a la 3ª-4ª década de la vida, y se manifiesta habitualmente como una masa voluminosa mediastínica, a menudo con derrame pleural, pericárdico y síndrome de vena cava superior. Con menor frecuencia puede afectar otros territorios ganglionares fuera del mediastino, así como territorios extraganglionares como pulmón, riñón, tracto gastrointestinal o el cerebro. El origen celular en el LBPM está relacionado con la célula B tímica, con un origen tardío en la maduración y diferenciación en el centro germinal y post-centro germinal²⁷⁹⁻²⁸¹.

Aunque existen pocos estudios prospectivos en el LBPM, algunos subanálisis de estudios prospectivos, como el MInT²⁸², con un 11% de pacientes con LBPM dentro del LBCGD, pudo

concluir que la adición de rituximab a pautas CHOP-*like* (CHOP o CHOEP) incrementó de forma significativa la tasa de RC (84% vs. 50%, $p=0,03$), disminuyó la tasa de progresión (2,5% vs. 24%, $p=0,006$) y aumentó las probabilidades de SLP a 3 años (78% vs. 52%, $p=0,01$), aunque no la de SG (88,5% vs. 78,2%, $p=0,15$), posiblemente por el escaso número de pacientes en este subgrupo. Otros estudios retrospectivos han comparado la pauta R-CHOP con CHOP, con resultados favorables para la primera, con SLP a 5 años del 68-77% y SG del 79-90%^{283,284}. Con esquemas más intensivos como MACOP-B (metotrexato – doxorubicina – ciclofosfamida – vincristina – bleomicina - prednisona - ácido folínico) y VACOP-B (etopósido – doxorubicina – ciclofosfamida – vincristina - prednisona - bleomicina), algunos estudios no han podido demostrar el beneficio de la adición de rituximab, en términos de RC y supervivencia libre de recaída²⁸⁵. Sin embargo, un estudio prospectivo fase II del National Cancer Institute²⁸⁰, con la pauta infusional DA-EPOCH en combinación con rituximab en 51 pacientes (65% con masa voluminosa ≥ 10 cm, LDH sérica elevada en un 78% y estadio IV en el 29%), obtuvo una tasa de RC del 94% (48/51 pacientes); con una mediana de seguimiento de 5 años la probabilidad de supervivencia libre de acontecimiento (SLA) fue del 93% y la de SG del 97%. Solo 2 pacientes precisaron radioterapia y, en el momento de la publicación de los resultados, todos los pacientes permanecían libres de recaída. Los resultados de esta serie fueron verificados con los de otra serie retrospectiva de la Universidad de Stanford de 16 pacientes tratados también con la misma pauta de inmunoterapia, en los que, tras una mediana de seguimiento de 37 meses, la SLA fue del 100%, sin radioterapia en ningún caso. Asimismo, estos resultados fueron superiores a los de una serie de 18 pacientes tratados con DA-EPOCH sin rituximab del NCI, en los que, con una mediana de seguimiento de 16 años, se observaron SLA y SG significativamente peores (67% [$p=0,007$] y 78% [$p=0,01$], respectivamente)²⁸⁰. Con todo, no existen estudios en los que estas pautas de inmunoterapia más intensiva hayan sido comparadas con R-CHOP de manera prospectiva, además de la superior toxicidad de las pautas más intensivas en comparación con R-CHOP.

Otro tema en discusión es la utilización de la radioterapia debido a los efectos secundarios a largo plazo. La radioterapia en la era previa a la incorporación de rituximab parece aumentar la tasa de RC, pero no mejora la supervivencia²⁸⁶. La incorporación de rituximab a la quimioterapia convencional no ha despejado la incógnita. En una serie de la British Columbia²⁸⁷, que incluía pacientes tratados con R-CHOP, con CHOP y con pautas intensivas como MACOP-B y VACOP-B, no se encontraron diferencias en SLP ni SG con la utilización o no de radioterapia, al igual que en otro gran estudio retrospectivo poblacional en 258 pacientes tratados con inmunoterapia²⁸⁸. La utilización de inmunoterapia con pautas de quimioterapia más intensiva y en infusión continua ofrece buenos resultados sin necesidad de radioterapia, como demostró el estudio del National Cancer Institute (NCI) antes mencionado²⁸⁰, en el que solo 2 (4%) de los 51 pacientes recibieron radioterapia, o un

estudio del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC)²⁸⁹ en el que los pacientes eran tratados con una pauta secuencial de dosis densas de R-CHOP e R-ICE, sin radioterapia, y en el que la SLP y SG a 3 años fueron 78% y 88%, respectivamente. El papel definitivo de la radioterapia, guiado por los resultados de la PET, podría quedar dilucidado cuando se conozcan los resultados del estudio del IELSG (IELSG-37), en el que los pacientes que alcancen respuesta metabólica completa serán aleatorizados a radioterapia u observación (www.clinicaltrials.gov; NCT01599559). Por otra parte, el TAPH en 1ª línea como consolidación no parece aportar beneficio si se utilizan esquemas intensivos \pm rituximab en 1ª línea^{286,290}.

La refractariedad y la recaída se asocian, por lo general, a un pronóstico desfavorable, las recaídas suelen ser precoces, y suelen afectar territorios extraganglionares²⁹⁰. El tratamiento suele basarse en inmunoterapia de rescate similar a la empleada en el LCGBD y consolidación con TAPH, aunque con peores resultados que en el LCGBD²⁹¹. Entre las nuevas terapias que podrían tener un papel importante en los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída están los inhibidores de *checkpoint*, debido a la frecuente sobreexpresión de PD-1 en este tipo de linfoma. Así, pembrolizumab en monoterapia se asoció a 45-48% de respuestas (13%-33% de RC) en 2 estudios fase I y fase II, con un total de 74 pacientes tratados²⁹², y una mediana de duración de respuesta no alcanzada y ninguna recaída en pacientes que alcanzaron RC. Nivolumab, otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1, ha demostrado, en combinación con el inmunocombinado anti-CD30 brentuximab vedotina, una tasa de RG y RC del 73% y 37%, respectivamente, en una serie de 30 pacientes con LBPM refractario o en recaída²⁴, sin que en el momento de la publicación de los resultados se hubieran alcanzado la mediana de duración de respuesta, SLP y SG.

La terapia celular con axicabtagene ciloleucel, un tipo de linfocitos CAR-T anti-CD19, está aprobada en la actualidad para pacientes con LBPM refractario o en recaída tras 2 líneas de tratamiento previa, en base a un estudio fase II que incluyó 101 pacientes con linfoma B agresivo, 8 de ellos con LBPM¹⁹⁸. La tasa de RG fue del 82% y la de RC del 54% en la población global, sin diferencias entre los subgrupos histológicos incluidos en el estudio, con una mediana de SLP de 5,8 meses y de SG no alcanzada en el momento de la comunicación de los resultados tras una mediana de seguimiento de 15,4 meses. Estos resultados se han confirmado en estudios de práctica clínica²⁹³ y son similares a los observados con lisocabtagene maraleucel, otro constructo de linfocitos CAR-T anti-CD19, en un gran estudio fase I con 269 pacientes (en su mayoría con linfoma B agresivo refractario o en recaída) que recibieron la terapia, 15 de ellos con LBPM²⁰². Dicho estudio observó tasas de RG y RC del 73% y 53%, respectivamente, en la población global, con una mediana de SLP de 6,8 meses y de SG de 21,1 meses. La toxicidad de este tipo de terapia se ha abordado previamente en otro de los apartados de la presente guía.

De manera análoga a lo que ocurre en el LCGBD, el TPH alogénico puede ser una opción de rescate para pacientes en recaída tras trasplante autólogo, consiguiendo remisiones duraderas en más de una tercera parte de los casos, aunque con morbilidad considerable^{294,295}.

CUADRO 10. RECOMENDACIONES

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

7.3. Linfoma B de alto grado con reordenamiento de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* (DH/TH)

Es un linfoma B agresivo que se caracteriza por reordenamiento del gen *MYC* y reordenamientos adicionales del gen *BCL-2*, *BCL-6* o ambos (DH/TH). En cuanto a los factores pronósticos, el IPI tiene escasa relevancia, ya que la presentación de este tipo de linfoma suele ser en edades avanzadas, con frecuente afectación extraganglionar y LDH elevada. Uno de los factores que podría influir de forma adversa en el pronóstico es la presencia de la traslocación *MYC-IGH*, en comparación con la traslocación de *MYC* con un gen no codificante para inmunoglobulina, como han demostrado algunos estudios^{9,88}.

Es difícil establecer el tratamiento apropiado de este tipo de linfomas, ya que la mayor parte de la evidencia procede de estudios retrospectivos que incluyen, en muchos casos, pacientes con doble reordenamiento o con solo reordenamiento *MYC*. Lo que parece claro es que la inmunquimioterapia estándar basada en la pauta R-CHOP ofrece pobres resultados en comparación con el resto de LCGBD, con tasas de RC en un 40% y SG a 2 años en torno al 35%-41%^{87,95} y a 5 años del 27%¹⁴, similares a los observados en otros estudios^{9,14,87,296}. Sorprendentemente, el estudio británico⁸⁹ que comparó R-CHOP-21 y

R-CHOP-14 en 1.080 pacientes con LCGBD >60 años no encontró diferencias en la SG en función de la presencia o no de *MYC* reordenado ni tampoco en función de la presencia de doble reordenamiento (*MYC* y *BCL-2*).

Es importante diferenciar los linfomas DH/TH de los que presentan una doble expresión proteica (DP) de *MYC* y *BCL-2* (dobles expresadores), que parecen tener igualmente una evolución más desfavorable con la inmunoterapia estándar. Un estudio danés¹⁵ de 193 pacientes con LCGBD tratados con R-CHOP encontró que un 29% de los casos correspondían a DP y presentaban una SLP y una SG inferiores al del resto de la serie (SLP a 3 años del 39% vs. 75% [$p<0,001$] y SG de 43% vs. 86% [$p<0,001$]) y similar a las de los pacientes con doble reordenamiento (el 6% de la serie). Además, dentro de este grupo no hubo diferencias entre los que presentaban doble reordenamiento y los que no. Otro estudio canadiense con 167 pacientes tratados con R-CHOP¹⁴, observó que un 21% de los casos correspondía a DP y la SG fue inferior, hecho confirmado posteriormente en otros estudios^{16,96,297,298}. No hay acuerdo en si la expresión de *MYC* por sí sola confiere un pronóstico adverso, como se observó en un estudio español²⁹⁹, a diferencia de lo observado en el estudio canadiense mencionado previamente¹⁴ en el que la expresión de *MYC* solo se asoció a peor SG y SLP en presencia de expresión simultánea de *BCL2*. En cualquier caso, existen dudas en el momento actual si los linfomas DP, al contrario que los que presentan doble reordenamiento, deben tener una aproximación terapéutica diferente³⁰⁰; por otra parte, esta doble expresión en el subtipo no-GCB podría explicar su peor pronóstico global.

Dado el mal pronóstico de los linfomas DH/TH cuando son tratados con inmunoterapia estándar, diversos autores han preconizado la utilización de regímenes más agresivos, similares a los utilizados en el linfoma de Burkitt, con la limitación de la edad de estos pacientes, que suele ser superior. Así, en la serie retrospectiva del MD Anderson de 56 pacientes con DH⁹⁵ tratados con R-CHOP, R-hyperCVAD/MA o DA-EPOCH-R, el tratamiento basado en R-CHOP obtuvo una menor tasa de RC (20%) respecto a R-hyperCVAD/MA (70%, $p=0,003$) y DA-EPOCH-R (68%, $p=0,008$). Sin embargo, R-hyperCVAD/MA no prolongó la SLA ni la SG, mientras que R-EPOCH-DA sí que resultó en superior SLA (HR 0,37; IC 95% 0,18-0,77; $p=0,008$) y tendencia a mejor SG (HR 0,47; IC 95% 0,19-1,14; $p=0,096$). El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) no mejoró la SLA en los pacientes que habían alcanzado la RC. Por el contrario, otro estudio retrospectivo¹⁰ en el que el tratamiento de inducción se basó en R-CHOP o R-hyperCVAD/MA no encontró diferencias en SG entre ambas pautas, ni tampoco con el TPH. En la serie (también retrospectiva) del *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) canadiense³⁰¹ de 25 pacientes con linfoma DH tratados de manera uniforme con R-CODOX-M/IVAC y TPH, la tasa de RG fue del 80%, pero con una tasa de RC del 36% tras la inducción (y menos refractariedad primaria en comparación con el uso de otras pautas). La SLP y SG a 2 años para población

global fueron del 41% y 53%, respectivamente, y del 60% y 82%, respectivamente, para los pacientes que fueron trasplantados. Otro gran estudio multicéntrico retrospectivo norteamericano³⁰² que incluyó 311 pacientes con linfoma DH (32% tratados con R-CHOP, 21% con R-HyperCVAD/MA, 21% con DA-EPOCH-R, 14% con R-CODOX-M/IVAC) observó una tasa de RC significativamente mayor con la pauta DA-EPOCH-R que con cualquiera de las otras. Asimismo, la administración de pautas intensivas (en conjunto) repercutió en una mayor SLP en comparación con R-CHOP (21,6 vs. 7,8 meses, $p=0,001$); esta diferencia se mantuvo significativa respecto a R-CHOP para cualquiera de las pautas intensivas, pero no hubo diferencias entre las mismas. En los pacientes que alcanzaron RC, no hubo diferencias en la SG entre aquellos que recibieron consolidación con TPH y los que no (mediana de SG no alcanzada vs. 103 meses, $p=0,14$). Esta posible mayor eficacia de las pautas de quimioterapia más intensivas, particularmente de la pauta DA-EPOCH-R, se analizó de forma retrospectiva en un estudio prospectivo del NCI y *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB)³⁰³, con SLA similares en pacientes con y sin *MYC* reordenado (SLA a 4 años 83% vs. 76%, $p=0,46$). Finalmente, una revisión sistemática y meta-análisis³⁰⁴ de 11 estudios, con un total de 394 pacientes tratados con R-CHOP ($n=180$), R-EPOCH ($n=91$) y R-HyperCVAD/R-MA o R-CODOX-M/R-IVAC ($n=123$), observó medianas de SLP de 12,1, 22,2 y 18,9 meses, respectivamente. El tratamiento con R-EPOCH redujo de manera significativa el riesgo de progresión en comparación con R-CHOP (reducción del 34%, $p=0,03$), aunque de todas formas no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre las 3 estrategias (medianas de SG de 21,4, 31,4 y 25,2 meses, respectivamente). Otro estudio retrospectivo ha corroborado los pobres resultados del TAPH en los pacientes con linfoma DH³⁰⁵. El único estudio prospectivo publicado hasta la fecha corresponde a un estudio fase II multicéntrico que incluyó 53 pacientes con linfoma B con *MYC* reordenado (24 de ellos con linfoma DH/TH) tratados con DA-EPOCH-R y profilaxis de la recaída en SNC con metotrexato intratecal³⁰⁶; en dicho estudio se observaron probabilidades de SLA y SG a 4 años del 71% y 76,7%, respectivamente, en la población global, y del 73,4% y 82%, respectivamente, en el subgrupo con linfoma DH/TH.

Una cuestión importante a considerar en este subtipo de linfomas es la frecuencia elevada de infiltración en SNC, ya sea al diagnóstico o como recaída³⁰⁷. El uso de profilaxis intratecal ha demostrado una disminución de la incidencia de recaída en SNC, siendo la incidencia a 3 años del 5% vs. 15% ($p=0,017$)⁹⁵; así mismo, los pacientes con infiltración del SNC al diagnóstico tuvieron inferior SG (6 vs. 36 meses, $p<0,0001$), pero el uso de profilaxis del SNC basada en metotrexato intratecal o intravenoso, en los pacientes sin infiltración del SNC, mostró una tendencia a mejor SG respecto a los pacientes que no la recibieron (mediana de 45 vs. 14 meses, $p=0,06$)³⁰². La guía GELTAMO 2015 sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la infiltración del SNC en pacientes con LCGBD recoge, entre los criterios de riesgo para administrar profilaxis del SNC, la presencia de reordenamiento *MYC*.

Los pacientes refractarios o en recaída presentan un mal pronóstico con rescates convencionales. En la serie anteriormente mencionada³⁰², la mediana de supervivencia tras el tratamiento de rescate con el esquema R-ICE fue de 17 meses. En general, las recomendaciones de tratamiento en la recaída son las mismas que en el resto de LCGBD y ya han sido discutidas en el apartado correspondiente de la guía. Dado el mal pronóstico de las estrategias convencionales de rescate, estos enfermos son buenos candidatos a ensayos clínicos o a tratamiento con algunas de las nuevas terapias aprobadas para el LCGBD. A semejanza de este, los pacientes con refractariedad o recaída a 2 líneas de tratamiento previas son buenos candidatos a terapia con linfocitos CAR-T, tras los resultados de los estudios con axicabtagene ciloleucel¹⁹⁸, tisagenlecleucel²⁰¹ y lisocabtagene maraleucel²⁰², en los que no se observaron diferencias significativas en este grupo de pacientes en comparación con la población global.

CUADRO 11. RECOMENDACIONES

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

7.4. Síndromes linfoproliferativos postrasplante

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante (SLPT) constituyen una de las complicaciones más graves que pueden sufrir los pacientes sometidos a un trasplante de órgano sólido o a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Su incidencia global oscila entre el 1 y el 20%. Entre los factores que aumentan el riesgo de padecer SLPT

destacan el tipo y la intensidad del tratamiento inmunodepresor, el tipo de trasplante (más frecuente en el trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidénticos, trasplantes multiviscerales y de corazón/pulmón), la edad del paciente (más frecuente en jóvenes) y la primoinfección por el VEB. En el 80% de los pacientes con SLPT se encuentra el VEB en los linfocitos proliferantes. La inmunodepresión empleada para evitar el rechazo hace que los linfocitos T no controlen de forma adecuada la proliferación de los linfocitos B infectados por VEB, lo que aumenta la posibilidad de errores en el reordenamiento de los genes, la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores, y el desarrollo del linfoma.

En la clasificación de la OMS, los SLPT se reconocen como una entidad clínico-patológica específica. Se describen tres tipos: las lesiones tempranas, como la hiperplasia plasmacítica reactiva, que suelen ser policlonales, los SLPT polimorfos y los SLPT monomorfos, similares a los linfomas convencionales y que suelen ser monoclonales. La mayoría de los SLPT monomorfos son linfomas B de célula grande, aunque también se han descrito linfomas T y linfomas de Hodgkin³⁰⁸.

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

El diagnóstico de SLPT se debe hacer preferentemente en una biopsia de una adenopatía o de otros tejidos que puedan estar afectados. Se recomienda hacer el estadiaje de los SLPT mediante PET/TAC, ya que se trata de una patología con avidéz por la glucosa^{35,36}.

Cuando se sospecha un SLPT, la primera medida que debe adoptarse es la reducción de la inmunodepresión, sin llegar a poner en peligro la viabilidad del injerto³⁰⁹. Con esto se obtienen entre 20 y 50% de respuestas, siendo más frecuentes en los casos de SLPT polimorfo. Los SLPT localizados pueden erradicarse mediante resección quirúrgica o radioterapia. En el caso de los SLPT diseminados en los que fracasa la reducción de la inmunosupresión, el tratamiento de elección no está claramente establecido. Las quimioterapias que se emplean habitualmente en otros linfomas son muy tóxicas en estos pacientes y su supervivencia es baja, 30% a los 5 años³¹⁰. El tratamiento con rituximab en monoterapia en los casos que expresan CD20 ha demostrado eficacia y poca toxicidad. En un ensayo fase II con 4 u 8 dosis de rituximab a dosis estándar, se consiguieron 60% de remisiones completas. Los pacientes que no conseguían remisión se trataron con R-CHOP o R-CHOP-like. La supervivencia en este ensayo fue del 47% a los 2 años³¹¹. En otro ensayo

fase II, los pacientes se trataron con 4 dosis de rituximab seguido de 4 ciclos de R-CHOP, consiguiendo un 68% de remisiones completas, y una mediana de supervivencia de 6,6 años³¹². Los pacientes que responden a rituximab tienen un pronóstico excelente y se pueden considerar curados a los 5 años de seguimiento³¹³.

Los pacientes que no responden o que recaen tras la disminución de la inmunosupresión, el rituximab o la quimioterapia tienen un pronóstico infausto. Se ha utilizado la infusión de linfocitos T citotóxicos alogénicos específicos contra el VEB en pacientes que habían fracasado a otros tratamientos, obteniéndose un 45% de remisiones completas^{314,315}. Estos resultados son muy prometedores, pero esta estrategia no se puede aplicar en todos los centros por su alto coste y la necesidad de una infraestructura para poder prepararlos. El tabellecleucel es un producto celular de linfocitos T dirigidos contra linfocitos infectados por el VEB. Estos linfocitos se almacenan en un banco de sangre y se catalogan según el HLA, por lo que se pueden seleccionar los que sean más adecuados para cada paciente en función del HLA y no hay que prepararlos expresamente. Actualmente se están reclutando pacientes en un ensayo denominado ALLELE, de tratamiento con tabellecleucel en pacientes con SLPT asociado a VEB tras trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, tras fracaso a rituximab o a rituximab y quimioterapia (www.clinicaltrials.gov; NCT03394365).

En los pacientes trasplantados con alto riesgo de SLPT (trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidénticos, trasplantes multiviscerales y de corazón/pulmón, pacientes VEB negativo antes del TPH, etc.) se recomienda hacer un seguimiento frecuente de las copias del VEB durante los primeros 6 meses, para poder iniciar un tratamiento anticipatorio. No existe un umbral estándar a partir del cual se tenga que iniciar tratamiento, algunos autores recomiendan iniciarlo si hay más de 1.000 copias, otros más de 10.000 o incluso más de 40.000. En los casos en el que número de copias vaya en aumento y con unos umbrales que localmente se consideren significativos, el tratamiento anticipatorio disminuyendo la inmunosupresión y con rituximab semanal, de una a cuatro dosis en función de la evolución de la carga viral, previene el desarrollo del SLPT en una proporción muy elevada de casos³¹⁶.

CUADRO 12. RECOMENDACIONES

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



8. APÉNDICE

Nivel de evidencia y grado de recomendación

Como se ha dicho en la introducción, para la valoración de los niveles de evidencia y grados de recomendación se han seguido los criterios establecidos por *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Levels of Evidence* (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>) y su publicación de 2008³.

Grado de recomendación:

- **Grado 1 (o fuerte):** Cuando los beneficios superan a los riesgos y se pueden aplicar de forma uniforme a casi todos los pacientes. Se considera como “recomendado”.
- **Grado 2 (o débil):** El beneficio es menos seguro y requieren una aplicación sensata en cada uno de los pacientes de forma individual. Se considera como “sugerido”.

Nivel de evidencia:

- **A o Alta:** Cuando nuevas investigaciones no van a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto. Se deriva de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes o de metaanálisis de grupos homogéneos.
- **B o Moderada:** Nuevas investigaciones pueden modificar nuestra confianza y puede cambiar la estimación del efecto. Se basa en ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes, evidencia muy fuerte de estudios observacionales o series de casos.
- **C o Baja:** Cuando muy probablemente futuras investigaciones van a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la misma. Esta evidencia proviene de estudios observacionales, series de casos u opiniones y recomendaciones de expertos.



REFERENCIAS

1. Gascoyne RD, Campo E, Jaffe ES, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma, NOS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, editors. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. WHO Press; 2017.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. WHO; 2017.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations. *Br Med J.* 2008;336(7650):924–926.
4. Montes-Moreno, S, Mollejo M, Fraga M, *et al.* Recomendaciones para el estudio histopatológico, inmunohistoquímico, citogenético y molecular e informe diagnóstico de los procesos neoplásicos linfoides. Consenso SEAP-SEHH-GOTEL. In: Roselló Sastre E, editors. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. 7th ed. SEAP; 2021.
5. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, *et al.* Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011;117(8):2319–31.
6. Perry AM, Crockett D, Dave BJ, *et al.* B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma: study of 39 cases. *Br J Haematol.* 2013;162(1):40–49.
7. Rosenwald A, Bens S, Advani R, *et al.* Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3359–3368.
8. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, *et al.* MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood.* 2015;126(22):2466–2474.
9. Pedersen M, Gang AO, Poulsen TS, *et al.* MYC translocation partner gene determines survival of patients with large B-cell lymphoma with MYC- or double-hit MYC/BCL2 translocations. *Eur J Haematol.* 2014;92(1):42–48.
10. Li S, Lin P, Fayad LE, *et al.* B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18) (q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol.* 2012;25(1):145–156.
11. Scott DW, King RL, Staiger AM, *et al.* High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood.* 2018;131(18):2060–2064.
12. González-Farre B, Ramis-Zaldívar JE, Salmerón-Villalobos J, *et al.* Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: a germinal center-derived lymphoma genetically unrelated to Burkitt lymphoma. *Haematologica.* 2019;104(9):1822–1829.
13. Salaverria I, Philipp C, Oschlies I, *et al.* Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood.* 2011;118(1):139–147.
14. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, *et al.* Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28):3452–3459.
15. Green TM, Young KH, Visco C, *et al.* Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3460–7.
16. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, *et al.* MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood.* 2013;121(20):4021–4032.

17. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, *et al.* Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/ BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2515-2526.
18. Morschhauser F, Feugier P, Flinn IW, *et al.* A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021;137(5):600-609.
19. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, *et al.* CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: A population-based study from British Columbia. *Br J Haematol.* 2014;167(5):608-617.
20. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, *et al.* EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood.* 2015;126(7):863-873.
21. Montes-Moreno S, Odqvist L, Diaz-Perez JA, *et al.* EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly is an aggressive post-germinal center B-cell neoplasm characterized by prominent nuclear factor-kB activation. *Mod Pathol.* 2012;25(7):968-82.
22. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, *et al.* Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood.* 2015;125(9):1394-402.
23. Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, *et al.* Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas. *Haematologica.* 2021;106(6):1705-1713.
24. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, *et al.* Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3081-3089.
25. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, *et al.* Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403:503-11.
26. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(17):9991-6.
27. Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzman T, Climent F, *et al.* Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood.* 2011;117(18):4836-4843.
28. Read JA, Koff JL, Nastoupil LJ, Williams JN, Cohen JB, Flowers CR. Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: a meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(6):460-467.e2.
29. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, *et al.* Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2848-56.
30. Ennishi D, Jiang A, Boyle M, *et al.* Double-Hit Gene Expression Signature Defines a Distinct Subgroup of Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(3):190-201.
31. Mottok A, Wright G, Rosenwald A, *et al.* Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood.* 2018;132(22): 2401-2405.
32. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, *et al.* Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396-1407.
33. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, *et al.* Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679-690.
34. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v116-25.

35. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–68.
36. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, *et al.* Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32:3048–3058.
37. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, *et al.* Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2015;90(11):1041-6.
38. Rodríguez-Vigil B, Gomez-León N, Pinilla I, *et al.* PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47(10):1643-8.
39. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, *et al.* PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood.* 2013;122(1):61-7.
40. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, *et al.* Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Staged Treatment-Naive Patients With Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4508–14.
41. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, *et al.* In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1244–50.
42. Pelosi E, Penna D, Douroukas A, *et al.* Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;55(4):469-75.
43. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, *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;29(20):2766-72.
44. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1861.
45. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, *et al.* Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio during rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone treatment cycles predicts clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(12):2728-38.
46. Müller C, Murawski N, Wiesen MHJ, *et al.* The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood.* 2012;119(14):3276–3285.
47. Visco C, Finotto S. Hepatitis C virus and diffuse large B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11054-61.
48. Miyashita K, Tomita N, Taguri M, *et al.* Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. *Leuk Res.* 2015;39(11):1187–1191.
49. Baptista MJ, Garcia O, Morgades M, *et al.* HIV-infection impact on clinical-biological features and outcome of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the combination antiretroviral therapy era. *AIDS.* 2015;29:811–818.
50. Merli M, Visco C, Spina M, *et al.* Outcome prediction of diffuse large B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: A study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica.* 2014;99(3):489–496.
51. Maurer MJ, Micallef INM, Cerhan JR, *et al.* Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1620–6.

52. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-994.
53. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, *et al.* Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2373-2380.
54. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, *et al.* The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109(5):1857-1861.
55. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, *et al.* An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2015;123(6):837-843.
56. Melchardt T, Troppan K, Weiss L, *et al.* A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and $\beta 2$ -microglobulin. *Br J Haematol.* 2015;168(2):239-45.
57. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, *et al.* Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):3993-3998.
58. Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, *et al.* Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of $\beta 2$ -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol.* 2017;176(6):918-928.
59. Hong F, Brad S, Kahl BS, Gray R. Incremental value in outcome prediction with gene expression-based signatures in diffuse large B-cell Lymphoma. *Blood.* 2013;121(1):156-8.
60. Coutinho R, Lobato J, Esteves S, Cabeçadas J, Gomes da Silva M. Clinical risk scores do not accurately identify a very high risk population with diffuse large B cell lymphoma-an analysis of 386 Portuguese patients. *Ann Hematol.* 2019;98(8):1937-1946.
61. Rodríguez J, Cabanillas F, McLaughlin P, *et al.* A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the 'tumor score'. *Ann Oncol.* 1992;3(9):711-7.
62. Gutiérrez A, Bento L, Díaz-López A, *et al.* Evaluation of the MD Anderson tumor score for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Eur J Haematol.* 2020;104(5):400-408.
63. Bento L, Diaz-López A, Barranco G, *et al.* New prognosis score including absolute lymphocyte/monocyte ratio, red blood cell distribution width and beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: Spanish Lymphoma Group Experience (GELTAMO). *Br J Haematol.* 2020;188:888-897.
64. Ott G, Ziepert M, Klapper W, *et al.* Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2010;116(23):4916-25.
65. de Jong D, Rosenwald A, Chanabhai M, *et al.* Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications—a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol.* 2007;25(7): 805-12.
66. Salles G, de Jong D, Xie W, *et al.* Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood.* 2011;117:7070-8.
67. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, *et al.* The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1937-47.
68. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, *et al.* Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med.* 2004;350(18):1828-1837.
69. Lenz G, Wright GW, Emre NCT, *et al.* Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(36):13520-5.

70. Alizadeh A, Gentles AJ, Lossos IS, Levy R. Molecular Outcome Prediction in Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2009;360:2794–2795.
71. Alizadeh AA, Gentles AJ, Alencar AJ, et al. Prediction of survival in diffuse large B-cell lymphoma based on the expression of 2 genes reflecting tumor and microenvironment. *Blood.* 2012;118:1350–1358.
72. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell Lymphoma. *Blood.* 2009;113(24):6069–6076.
73. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: A phase II study. *J Clin Oncol.* 2014;33(3): 251–257.
74. Goy A, Ramchandren R, Nilanjan Ghosh N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood.* 2019;134(13): 1024–1036.
75. Scott DW, Wright GW, Williams PM, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood.* 2014;123(8):1214–7.
76. Vitolo U, Trnený M, Belada D, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(31):3529–3537.
77. Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):649–662.
78. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275–282.
79. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia.* 2012;26(9):2103–2113.
80. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):200–207.
81. Coutinho R, Clear AJ, Owen A, et al. Poor concordance among nine immunohistochemistry classifiers of cell-of-origin for diffuse large b-cell lymphoma: Implications for therapeutic strategies. *Clin Cancer Res.* 2013;19(24):6686–6695.
82. Battle-López A, González de Villambrosía S, Francisco M, et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. *Oncotarget.* 2016;7(14):18036–49.
83. Montalbán C, Díaz-López A, Martín A, et al. Differential prognostic impact of GELTAMO-IPI in cell of origin subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma as defined by the Hans algorithm. *Br J Haematol.* 2018;182(4): 534–541.
84. Young RM, Phelan JD, Shaffer II, et al. Taming the heterogeneity of aggressive lymphomas for precision therapy. *Ann Rev Cancer Biol.* 2019;3:429–455.
85. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood.* 2020;135(20):1759–1771.
86. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell.* 2020;37(4):551–568.e14.
87. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol.* 2010;28:3360–5.

88. Savage KJ, Johnson NA, Ben-neriah S, *et al.* MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009;114(17):3533–3537.
89. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, *et al.* Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381:1817–1826.
90. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, *et al.* Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009;114(11):2273–9.
91. Horn H, Ziepert M, Becher C, *et al.* MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2253–2263.
92. Purroy N, Bergua J, Gallur L, *et al.* Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol*. 2015;169(2):188–198.
93. Visco C, Tzankov A, Xu-Monette ZY, *et al.* Patients with diffuse large B-cell lymphoma of germinal center origin with BCL2 translocations have poor outcome, irrespective of MYC status: a report from an International DLBCL rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Haematologica*. 2013;98(2):255–63.
94. Swerdlow S, Campo E, Pileri S, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification on lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
95. Oki Y, Noorani M, Lin P, *et al.* Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014;166:891–901.
96. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, *et al.* MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Br J Haematol*. 2014;165(3):382–391.
97. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, *et al.* Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 2016;127(18):2182–2188.
98. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, *et al.* The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer*. 2017;75:195–203.
99. Chihara D, Oki Y, Onoda H, *et al.* High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2011;93(4):502–508.
100. Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, *et al.* SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(2):279–83.
101. Lanic H, Mareschal S, Mechken F, *et al.* Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):34–42.
102. Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, *et al.* Maximum standard uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2013;92(2):239–44.
103. Xie M, Wu K, Liu Y, Jiang Q, Xie Y. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis with 702 participants. *Med Oncol*. 2015;32(1):446.
104. Kim TM, Paeng JC, Chun IK, *et al.* Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer*. 2013;119(6):1195–202.
105. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, *et al.* Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(11):2017–22.

106. Xie M, Zhai W, Cheng S, Zhang H, Xie Y, He W. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2016;21(2):99-105.
107. Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol*. 2012;91(5):697-703.
108. Chang CC, Cho SF, Chuang YW, et al. Prognostic significance of total metabolic tumor volume on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy. *Oncotarget*. 2017;8(59):99587-99600.
109. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210224.
110. Cottreau AS, Lanic H, Mareschal S, et al. Molecular Profile and FDG-PET/CT Total Metabolic Tumor Volume Improve Risk Classification at Diagnosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3801-9.
111. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(7):1209-19.
112. Song MK, Yang DH, Lee GW, et al. High total metabolic tumor volume in PET/CT predicts worse prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients with bone marrow involvement in rituximab era. *Leuk Res*. 2016;42:1-6.
113. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328(14):1002-1006.
114. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-242.
115. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-26.
116. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-391.
117. Miller TP, Dahlberg MS, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339(1):21-26.
118. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3032-3038.
119. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1197-1205.
120. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):787-792.
121. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121-3127.
122. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2258-2263.

123. Phan J, Mazloom A, Jeffrey Medeiros L, *et al.* Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4170–6.
124. Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, *et al.* Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(10):1867–72.
125. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, *et al.* CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013–1022.
126. Held G, Murawski N, Ziepert M, *et al.* Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive b-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(11):1112–1118.
127. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, *et al.* R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;131(2):174–181.
128. Poeschel V, Held G, Ziepert M, *et al.* Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;394(10216):2271–2281.
129. Persky DO, Li H, Stephens DM, *et al.* Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):3003–3011.
130. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, *et al.* Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105–16.
131. Delarue R, Tilly H, Mounier N, *et al.* Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):525–33.
132. Récher C, Coiffier B, Haioun C, *et al.* Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9806):1858–67.
133. Molina T, Canioni D, Copie-Bergman C, *et al.* Young patients with non-germinal center B-cell - like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: Analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/Lymp. *J Clin Oncol.* 2014;32(35):3996–4003.
134. Bartlett NL, Wilson WH, Jun SH, *et al.* Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019;37(21):1790–1799.
135. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, *et al.* Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: An open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1250–9.
136. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, *et al.* Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1681–90.
137. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, *et al.* Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2024–2034.
138. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, *et al.* Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(2):155–65.
139. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, *et al.* Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304.

140. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, *et al.* Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* 2015;21(8):922-6.
141. Younes A, Sehn LH, Johnson P, *et al.* Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1285-1295.
142. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, *et al.* ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(12):1317-1328.
143. Zelenetz AD, Salles G, Mason KD, *et al.* Venetoclax plus R- or G-CHOP in non-Hodgkin lymphoma: results from the CAVALLI phase 1b trial. *Blood.* 2019;133(18):1964-1976.
144. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, *et al.* Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2021;137(7):929-938.
145. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D *et al.* High-Dose Methotrexate Is Not Associated with Reduction in CNS Relapse in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: An International Retrospective Study of 2300 High-Risk Patients. *Blood* 2021;138(Suppl 1):181.
146. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, *et al.* Early Integration of High Dose Methotrexate to Frontline DLBCL Therapy Does Not Impact CNS Relapse Compared to End of Treatment Delivery: A Multicentre International Analysis of 1384 Patients. *Blood* 2021;138(Suppl 1):452.
147. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, *et al.* Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):460-8.
148. Morrison VA, Weller EA, Habermann TM, *et al.* Patterns of growth factor usage and febrile neutropenia among older patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with CHOP or R-CHOP: the Intergroup experience (CALGB 9793; ECOG-SWOG 4494). *Leuk Lymphoma.* 2017;58(8):1814-1822.
149. Fields PA, Linch DC. Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;157(2):159-170.
150. Fields PA, Townsend W, Webb A, *et al.* De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:282-287.
151. Luminari S, Montanini A, Caballero D, *et al.* Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results from the phase II EURO18 trial. *Ann Oncol.* 2009;21:1492-1499.
152. Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin replacing conventional doxorubicin in standard R-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: An open label, single arm, phase II trial. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2015;15:152-158.
153. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, *et al.* British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med.* 2014;15(S2):1-92.
154. Barta SK, Xue X, Wang D, *et al.* Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood.* 2013;122(19):3251-62.
155. Berro M, Arbelbide JA, Rivas MM, *et al.* Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol blood marrow Transplant.* 2017;23(10):1646-50.
156. Berro M, Chhabra S, Piñana JL, *et al.* Predicting Mortality after Autologous Transplant: Development of a Novel Risk Score. *Biol blood marrow Transplant.* 2020;26(10):1828-32.

157. Davison K, Chen BE, Kukreti V, *et al.* Treatment outcomes for older patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma receiving salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are similar to younger patients: a subgroup analysis from the phase III CCTG LY12 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(3):622–7.
158. Andorsky DJ, Cohen M, Naeim A, Pinter-Brown L. Outcomes of auto-SCT for lymphoma in subjects aged 70 years and over. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(9):1219–25.
159. Michaelis LC, Hamadani M, Hari PN. Hematopoietic stem cell transplantation in older persons: respecting the heterogeneity of age. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(3):321–4.
160. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540–5.
161. Duarte RF, Labopin M, Bader P, *et al.* Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transpl.* 2019;54(10):1525–52.
162. Redondo AM, Valcarcel D, Gonzalez-Rodriguez AP, *et al.* Bendamustine as part of conditioning of autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma: a phase 2 study from the GELTAMO group. *Br J Haematol.* 2019;184(5):797–807.
163. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, *et al.* Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2015;125(16):2579–81.
164. Shah NN, Ahn Kw, Litovitch C, *et al.* Is autologous transplantation (autoHCT) in relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients achieving only a PET/CT positive partial remission (PR) appropriate in the CAR-T cell era? *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(S15):Abstract 8000.
165. Martin A, Conde E, Arnan M, *et al.* R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica.* 2008;93(12):1829–36.
166. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, *et al.* Salvage Regimens with Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184–90.
167. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, *et al.* The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4079–87.
168. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, *et al.* Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3490–6.
169. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, *et al.* Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):544–51.
170. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, *et al.* Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood.* 2008;111(2):537–43.
171. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579–86.
172. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, *et al.* Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244.

173. Martin A, Caballero MD, Perez-Simon JA, *et al.* Results of autologous transplantation in lymphoma are not improved by increasing the dose of etoposide in the BEAM regimen: a single-centre sequential-cohort study. *Bone Marrow Transpl.* 2004;34(8):675–82.
174. Dahi PB, Lazarus HM, Sauter CS, Giralt SA. Strategies to improve outcomes of autologous hematopoietic cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(7):943–60.
175. Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K, *et al.* Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(7):941–9.
176. Sellner L, Boumendil A, Finel H, *et al.* Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. *Bone Marrow Transpl.* 2016;51(2):212–8.
177. Briones J, Novelli S, Garcia-Marco JA, *et al.* Autologous stem cell transplantation after conditioning with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan BEAM in refractory non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma: results of a prospective, multicenter, phase II clinical trial. *Haematologica.* 2014;99(7):e126.
178. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, *et al.* Phase II trial of 131-iodine tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for relapsed diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2013;19(1):123–8.
179. Vose JM, Carter S, Burns LJ, *et al.* Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT C. *J Clin Oncol.* 2013;31(13):1662–8.
180. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4462–9.
181. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, *et al.* Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800–8.
182. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol.* 2017;92(2):161–70.
183. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, *et al.* Axicabtagene CiloleuceL as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
184. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, *et al.* Second-Line TisagenlecleuceL or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2116596.
185. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, *et al.* Lisocabtagene MaraleuceL (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):91.
186. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, *et al.* Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1058–68.
187. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, *et al.* Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013;98(11):1726–31.
188. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, *et al.* Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2103–9.

189. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, *et al.* Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6(2):533-543.
190. Jain T, Bar M, Kansagra AJ, *et al.* Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019;25(12):2305-21.
191. Salles G, Duell J, González Barca E, *et al.* Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):978-88.
192. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, *et al.* Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(9):2417-2426.
193. Duell J, Obr A, Augustin M, *et al.* CD19 expression is maintained in DLBCL patients after treatment with tafasitamab plus lenalidomide in the L-MIND study. *Leuk Lymphoma.* 2021;1-5.
194. Wang X, Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2016;3:16015.
195. Mohty M, Dulery R, Gauthier J, *et al.* CAR T-cell therapy for the management of refractory/relapsed high-grade B-cell lymphoma: a practical overview. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(8):1525-1532.
196. Lin WY, Wang HH, Chen YW, Lin CF, Fan HC, Lee YY. Gene Modified CAR-T Cellular Therapy for Hematologic Malignancies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8655.
197. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, *et al.* Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(1):26-33.
198. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, *et al.* Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Eng J Med.* 2017;377(26):2531-2544.
199. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, *et al.* Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42.
200. Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole OO, *et al.* Outcomes of patients (pts) \geq 65 years of age in ZUMA-1, a pivotal phase 1/2 study of axicabtagene ciloleucl (axi-cel) in refractory large B-cell lymphoma (LBCL). *J Clin Oncol.* 2019;37(S15):7555.
201. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, *et al.* Tisagenlecleucl in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Eng J Med.* 2019;38(1):45-56.
202. Abramson JS; Palomba ML, Gordon LI, *et al.* Lisocabtagene maraleucl for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396(10254):839-852.
203. Khurana A, Hathcock MA, Habermann TM, *et al.* Lines of Therapy before Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) and CAR-T Infusion Affect Outcomes in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *ASH* 2020:abstract 737.
204. Oluwole OO, Bishop MR, Gissellbrecht C, *et al.* ZUMA-7: A phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucl (Axi-Cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (R/R DLBCL). *J Clin Oncol.* 2018;36(S15): TPS7585.
205. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, *et al.* Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(22):5607-5615.

206. Imber BS, Sadelain M, DeSelm C, *et al.* Early experience using salvage radiotherapy for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas after CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. *Br J Haematol.* 2020;190(1):45-51.
207. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):51-7.
208. González-Barca E, Boumendil A, Blaise D, *et al.* Outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who relapse after autologous stem cell transplantation and receive active therapy. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):393-399.
209. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, *et al.* Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1342-8.
210. Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, *et al.* The Impact of Graft-versus-Host Disease on the Relapse Rate in Patients with Lymphoma Depends on the Histological Subtype and the Intensity of the Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(10):1746-53.
211. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, *et al.* Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):696-706.
212. Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D, *et al.* Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol.* 2020;188(2):240-248.
213. Jóhannsson J, Specht L, Mejer J, Jensen BA. Phase II study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(5):1466-70.
214. Murthy V, Thomas K, Foo K, *et al.* Efficacy of palliative low-dose involved-field radiation therapy in advanced lymphoma: a phase II study. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8(4):241-5.
215. Lavrenkov K, Krepel-Volsky S, Levi I, Ariad S. Low dose palliative radiotherapy for splenomegaly in hematologic disorders. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(3):430-4.
216. Cox MC, Musuraca G, Battistini R, *et al.* Aggressive lymphomas of the elderly: the DEVEC metronomic chemotherapy schedule fits the unfit. *Br J Haematol.* 2018;183(5):819-822.
217. El Bary NA, Hashem T, Metwally H, Ghany AA, El Mageed HA. A phase II study of high-dose celecoxib and metronomic 'low-dose' cyclophosphamide and methotrexate in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2010;3(1):13-8.
218. Coleman M, Martin P, Ruan J, *et al.* Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer.* 2008;112(10):2228-32.
219. Appleby N, Eyre TA, Cabes M, *et al.* The STELLAR trial protocol: a prospective multicentre trial for Richter's syndrome consisting of a randomised trial investigation CHOP-R with or without acalabrutinib for newly diagnosed RS and a single-arm platform study for evaluation of novel agents in relapsed disease. *BMC Cancer.* 2019;19(1):471.
220. Davies A, Barrans S, Burton C, *et al.* ACCEPT - combining acalabrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) for Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): study protocol for a Phase Ib/II open-label non-randomised clinical trial. *F1000Res.* 2020;7;9:941.

221. Hainsworth JD, Arrowsmith ER, McCleod M, *et al.* A randomized, phase 2 study of R-CHOP plus enzastaurin vs R-CHOP in patients with intermediate- or high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):216-8.
222. Crump M, Leppä S, Fayad LE, *et al.* A Phase III Study Of Enzastaurin In Patients With High-Risk Diffuse Large B Cell Lymphoma Following Response To Primary Treatment: The Prelude Trial. *Blood*. 2013;122(21):371.
223. Nowakowski GS, Zhu J, Zhang Q, *et al.* ENGINE: a phase III randomized placebo controlled study of enzastaurin/R-CHOP as frontline therapy in high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients with the genomic biomarker DGM1. *Future Oncol*. 2020;16(15):991-999.
224. Offner F, Samoilova O, Osmanov E, *et al.* Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. *Blood*. 2015;126(16):1893-901.
225. Hagner PR, Man HW, Fontanillo C, *et al.* CC-122, a pleiotropic pathway modifier, mimics an interferon response and has antitumor activity in DLBCL. *Blood*. 2015;126(6):779-89.
226. Carpio C, Bouabdallah R, Ysebaert L, *et al.* Avadomide monotherapy in relapsed/refractory DLBCL: safety, efficacy, and a predictive gene classifier. *Blood*. 2020;135(13):996-1007.
227. Mehta-Shah N, Younes A. Novel targeted therapies in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2015;52(2):126-37.
228. Lenz G, Hawkes E, Verhoef G, *et al.* Single-agent activity of phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with copanlisib in patients with molecularly defined relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2020;34(8):2184-2197.
229. Barnes JA, Jacobsen E, Feng Y, *et al.* Everolimus in combination with rituximab induces complete responses in heavily pretreated diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2013;98(4):615-9.
230. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, *et al.* Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2018;29(3):701-714.
231. de Vos S, Swinnen LJ, Wang D, *et al.* Venetoclax, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory NHL: a phase Ib dose-finding study. *Ann Oncol*. 2018;29(9):1932-1938.
232. Straus DJ, Hamlin PA, Matasar MJ, *et al.* Phase I/II trial of vorinostat with rituximab, cyclophosphamide, etoposide and prednisone as palliative treatment for elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not eligible for autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2015;168(5):663-70.
233. Persky DO, Li H, Rimsza LM, *et al.* A phase I/II trial of vorinostat (SAHA) in combination with rituximab-CHOP in patients with newly diagnosed advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): SWOG S0806. *Am J Hematol*. 2018;93(4):486-493.
234. Sarkozy C, Morschhauser F, Dubois S, *et al.* A LYSA Phase Ib Study of Tazemetostat (EPZ-6438) plus R-CHOP in Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) with Poor Prognosis Features. *Clin Cancer Res*. 2020;26(13):3145-3153.
235. Trnený M, Verhoef G, Dyer MJ, *et al.* A phase II multicenter study of the anti-CD19 antibody drug conjugate coltuximab ravtansine (SAR3419) in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma previously treated with rituximab-based immunotherapy. *Haematologica*. 2018;103(8):1351-1358.
236. Coiffier B, Thieblemont C, de Guibert S, *et al.* A phase II, single-arm, multicentre study of coltuximab ravtansine (SAR3419) and rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173(5):722-30.
237. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, *et al.* Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):790-800.

238. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, *et al.* Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol.* 2019;6(5):e254-e265.
239. Armand P, Nagler A, Weller EA, *et al.* Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4199-206.
240. Smith SD, Till BG, Shadman MS, *et al.* Pembrolizumab with R-CHOP in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: potential for biomarker driven therapy. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1119-1126.
241. Viardot A, Goebeler ME, Hess G, *et al.* Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2016;127(11):1410-6.
242. Goebeler ME, Knop S, Viardot A, *et al.* Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1104-11.
243. Coyle L, Morley NJ, Rambaldi A, *et al.* Open-Label, phase 2 study of blinatumomab as second salvage therapy in adults with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(9):2103-2112.
244. Hutchings M, Iacoboni G, Moorschhauser F, *et al.* CD20-Tcb (RG6026), a Novel "2:1" Format T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Complete Remissions in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Preliminary Results from a Phase I First in Human Trial. *Blood.* 2018;132(Supplement1):226.
245. Dickinson M, Morschhauser F, Iacoboni G, *et al.* CD20-TCB in relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: durable complete responses and manageable safety observed at clinically relevant doses in phase I dose escalation. *Hemasphere.* 2020;4(S1):S241.
246. Hutchings M, Gritti G, Sureda A, *et al.* CD20-TCB, a Novel T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Can be Safely Combined with the Anti-PD-L1 Antibody Atezolizumab in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood.* 2019;134(S1):2871.
247. Wang L, Li LR, Young KH. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):175.
248. Shah NN, Zhu F, Taylor C, *et al.* A phase 1 study with point-of-care manufacturing of dual targeted, tandem anti-CD19, anti-CD20 chimeric antigen receptor modified T (CAR-T) cells for relapsed, refractory, non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;132(S1):4193.
249. Hossain N, Sahaf B, Abramian M, *et al.* Phase I experience with a bi-specific CAR targeting CD19 and CD22 in adults with B-cell malignancies. *Blood.* 2018;132(1):490.
250. Zhang J, Zhou Z. Preclinical Study of a Novel Tri-Specific Anti-CD3/CD19/CD20 T Cell-Engaging Antibody As a Potentially Better Treatment for NHL. *ASH 2020*;abstract 176.
251. Liu E, Marin D, Banerjee P, *et al.* Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med.* 2020;382(6):545-553.
252. Hu Y, Zhou Y, Zhang M, *et al.* The Safety and Efficacy of a CRISPR/Cas9-Engineered Universal CAR-T Cell Product (CTA101) in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *ASH 2020*;abstract 499.
253. Adams HJ, Kwee TC. Evidence-based reflection on the value of FDG-PET for interim and end-of-treatment response assessment in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2015;94(9):1611-1613.
254. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, *et al.* Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2523-9.

255. Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, *et al.* Phase II study of risk-adapted therapy of newly diagnosed, aggressive non-Hodgkin lymphoma based on midtreatment FDG-PET scanning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(2):242-8.
256. Pardal E, Coronado M, Martín A, *et al.* Intensification treatment based on early FDG-PET in patients with high-risk diffuse Large B-cell Lymphoma: A phase II GELTAMO trial. *Br J Haematol.* 2014;167(3):327-336.
257. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, *et al.* Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1066-73.
258. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, *et al.* Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1822-1827.
259. Jakobsen LH, Bøgsted M, Brown PN, *et al.* Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):778-784.
260. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, *et al.* Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3506-3512.
261. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, *et al.* Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: A new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1997;89(4):1413-20.
262. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019-33.
263. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood.* 2015;125(15):2323-30.
264. Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: Lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol.* 2008;83(10):804-9.
265. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, *et al.* HIV-negative plasmablastic lymphoma: Not in the mouth. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2011;11(2):185-9.
266. Nasta SD, Carrum GM, Shahab I, Hanania NA, Udden MM. Regression of a plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. *Leuk lymphoma.* 2002;43(2):423-6.
267. Armstrong R, Bradrick J, Liu YC. Spontaneous Regression of an HIV-Associated Plasmablastic Lymphoma in the Oral Cavity: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(7):1361-4.
268. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, *et al.* Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(11):2047-53.
269. Horwitz SM, Zelenetz AD, Gordon LI, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(9):1067-79.
270. Castillo JJ, Furman M, Beltrán BE, *et al.* Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: Poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer.* 2012;118(21):5270-7.
271. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, *et al.* Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma. *Oncologist.* 2010;15(3):293-9.
272. Liu M, Liu B, Liu B, *et al.* Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma: A comprehensive analysis of 114 cases. *Oncol Rep.* 2015;33(4):1615-20.
273. Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, Re A. Hematopoietic Cell Transplantation for Plasmablastic Lymphoma: A Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):1877-84.

274. Cattaneo C, Re A, Ungari M, *et al.* Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center's experience. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(1):267–9.
275. Liu JJ, Zhang L, Ayala E, *et al.* Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: A single institutional experience and literature review. *Leuk Res*. 2011;35(12):1571–7.
276. Castillo JJ, Reagan JL, Sikov WM, Winer ES. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2015;169(3):352–5.
277. Fernandez-Alvarez R, Gonzalez-Rodriguez AP, Rubio-Castro A, *et al.* Bortezomib plus CHOP for the treatment of HIV-associated plasmablastic lymphoma: Clinical experience in three patients. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(2):463–6.
278. Castillo JJ, Guerrero-García T, Baldini F, *et al.* Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184(4):679–682.
279. Jaffe ES, Pittaluga S. Aggressive B-cell lymphomas: a review of new and old entities in the WHO classification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:506–14.
280. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, *et al.* Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1408–16.
281. Bhatt VR, Mourya R, Shrestha R, Armitage JO. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):476–85.
282. Rieger M, Österborg A, Pettengell R, *et al.* Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: Results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol*. 2011;22(3):664–70.
283. Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, *et al.* Prognostic significance of pleural or pericardial effusion and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: A multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica*. 2014;99(12):1817–25.
284. Xu L-M, Fang H, Wang W-H, *et al.* Prognostic significance of rituximab and radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma receiving doxorubicin-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1684–90.
285. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, *et al.* Mediastinal Lymphoma +RT: Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(5):381–5.
286. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, *et al.* Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica*. 2002;87(12):1258–64.
287. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, *et al.* Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: The British Columbia experience. *Ann Oncol*. 2006;17(1):123–30.
288. Giri S, Bhatt VR, Pathak R, Bociek RG, Vose JM, Armitage JO. Role of radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma in rituximab era: A US population-based analysis. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1052–4.
289. Moskowitz C, Hamlin PA, Maragulia J, Meikle J, Zelenetz AD. Sequential Dose-Dense RCHOP Followed by ICE Consolidation (MSKCC protocol 01-142) without Radiotherapy for Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *Blood*. 2010;116(21):420.
290. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *Curr Hematol Malign Rep*. 2014;9(3):273–83.
291. Kuruville J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(7):1329–36.

292. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, *et al.* Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3291-3299.
293. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, *et al.* Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucef for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CART Consortium. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3119-3128.
294. Herrera AF, Chen L, Khajavian S, *et al.* Allogeneic Stem Cell Transplantation Provides Durable Remission in Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(12):2383-2387.
295. Kondo E, Shimizu-Koresava R, Chihara D, *et al.* Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for primary mediastinal large B-cell lymphoma patients relapsing after high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation: data from the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation registry. *Br J Haematol.* 2019;186(6):e219-e223.
296. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, Hirano M. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia.* 2009;23(4):777-83.
297. Yan LX, Liu YH, Luo DL, *et al.* MYC expression in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *PLoS One.* 2014;9(8):1-16.
298. Zhou M, Wang J, Ouyang J, *et al.* MYC protein expression is associated with poor prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients treated with RCHOP chemotherapy. *Tumour Biol.* 2014;35(7):6757-62.
299. Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, *et al.* MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Haematologica.* 2013;98(10):1554-62.
300. Dunleavy K. Double-hit lymphomas: Current paradigms and novel treatment approaches. *Hematology.* 2014;2014(1):107-12.
301. Sun H, Savage KJ, Karsan A, *et al.* Outcome of patients with non-hodgkin lymphomas with concurrent MYC and BCL2 rearrangements treated with CODOX-M/IVAC with rituximab followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2015;15(6):341-8.
302. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, *et al.* Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 2014;124(15):2354-61.
303. Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, *et al.* Preliminary Report of a Multicenter Prospective Phase II Study of DA-EPOCH-R in MYC-Rearranged Aggressive B-Cell Lymphoma. *Blood.* 2014;124(21):395.
304. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, *et al.* Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2015;170(4):504-14.
305. Herrera AF, Mei M, Low L, *et al.* Relapsed or Refractory Double-Expressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):24-31.
306. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, *et al.* Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2018;5(12):e609-e617.
307. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: Aggressive and refractory lymphomas. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):e555-67.
308. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. WHO; 2008.

309. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, *et al.* Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant.* 2011;11(2):336–47.
310. Choquet S, Trappe R, Leblond V. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Haematologica.* 2007;92(02):273–4.
311. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, *et al.* Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica.* 2007;92(11):1489–94.
312. Trappe R, Oertel S, Leblond V, *et al.* Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTL-1 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):196–206.
313. González-Barca E, Capote FJ, Gómez-Codina J, *et al.* Long-term follow-up of a prospective phase 2 clinical trial of extended treatment with rituximab in patients with B cell post-transplant lymphoproliferative disease and validation in real world patients. *Ann Hematol.* 2021;100(4):1023-1029.
314. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, *et al.* Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial P. *Blood.* 2007;110(4):1123–32.
315. Icheva V, Kayser S, Wolff D, *et al.* Adoptive transfer of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1-specific T cells as treatment for EBV reactivation and lymphoproliferative disorders after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):39–48.
316. Choquet S, Varnous S, Deback C, Golmard JL, Leblond V. Adapted treatment of epstein-barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(4):857–66.

CONFLICTOS DE INTERÉS

✿ Eva González-Barca

Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Abbvie, Takeda, Roche, EUSA Pharma y AstraZeneca. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Janssen, Abbvie, Celgene, Kiowa Kirin y EUSA Pharma. Ha recibido ayudas en formación y traslados de Janssen, Abbvie y Roche.

✿ Andrés López-Hernández

Ha recibido honorarios como ponente de Takeda, Incyte y Janssen. Ha recibido ayudas a la investigación de Roche, y ha recibido ayudas en formación continuada de Takeda y Abbvie.

✿ Mónica Coronado

Ha recibido honorarios como ponente de Roche.

✿ Alejandro Martín

Ha recibido honorarios como ponente de Roche, Celgene, Janssen, Servier y Gilead. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Roche, Celgene/BMS, MorphoSys AG, Kyowa Kirin, Clinigen, EUSA Pharma, Novartis, Gilead, Servier e Incyte. Ha recibido ayudas a la investigación de Janssen, y ha recibido ayudas en formación continuada de Roche, Celgene, Janssen, Servier y Kern Pharma.

✿ Carlos Montalbán

Ha recibido honorarios como ponente de Amgen. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en EUSA Pharma.

✿ Santiago Montes-Moreno

Ha recibido honorarios como ponente de EUSA Pharma y Janssen. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en EUSA Pharma. Ha recibido ayudas a la investigación de Gilead.

✿ Carlos Panizo

Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Roche, Bristol-Myers Squibb, Kyowa Kirin y EUSA Pharma. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Roche, Incyte y Celgene. Ha recibido ayudas en formación continuada de Roche.

✿ Guillermo Rodríguez

Ha recibido honorarios como ponente de Kite Pharma, Takeda, Roche, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Incyte y EUSA Pharma. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Kite Pharma, Takeda, Roche, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Incyte y EUSA Pharma.

✿ Juan Manuel Sancho

Ha recibido honorarios como ponente de Roche, Gilead, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Novartis y Takeda. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Roche, Gilead, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Novartis e Incyte. Ha recibido ayudas en formación continuada de Roche.

ACTUALIZACIONES:

- ✿ Corrección página 51: incidencia de CRS y toxicidad neurológica grado 3-4.

