

Guía de GELTAMO para

DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN
Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B
DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

NUEVA
VERSIÓN 2017



Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

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



Aceptada en Guía Salud con el número de identificación 551

Descárguese la App de la Guía:



Secretaría Científica de GELTAMO
c/ Fortuny N° 51 Local 5
28010 Madrid
sc@geltamo.com
Tel. (34) 91 319 57 80 - FAX (34) 91 391 33 83

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

Diseño, Composición y Maquetación:
Treelogy Medical Marketing S.L.
Primera edición: 2015
Segunda edición revisada: 2017
Impreso en España / Printed in Spain

ISBN: 978-84-617-7738-9
Depósito Legal: M-1032-2017



Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

Autores

Dr. Francisco Javier Peñalver
COORDINADOR

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

Dr. Adolfo de la Fuente

MD Anderson Cancer Center. Madrid.

Dra. M^a Teresa Olave

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Dr. Alberto Orfao

Hospital Universitario de Salamanca.

Dr. Juan Manuel Sancho

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Revisores

Dr. Alejandro Martín

Hospital Universitario de Salamanca.

Dr. Carlos Panizo

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

Dra. Elena Pérez Ceballos

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

Dr. Antonio Salar

Hospital del Mar. Barcelona.

Autor para
correspondencia

Dr. Francisco Javier Peñalver

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

Calle Budapest, 1. 28922 Alcorcón, Madrid (Spain)

Tel: +34 916 21 94 00

e-mail: fjpenalver@fhacorcon.es

Abreviaturas

- **aaIPI:** IPI ajustado a la edad
- **Ara-C:** Citarabina
- **BCNU:** Carmustina
- **BHE:** Barrera hematoencefálica
- **CC:** Citología convencional
- **CFM:** Citometría de flujo multiparamétrica
- **CHOEP:** Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona
- **CHOP:** Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
- **ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group*
- **FDG:** Fluorodesoxiglucosa
- **HD Ara-C:** Dosis altas de Ara-C
- **HDMTX:** Dosis altas de MTX
- **IELSG:** *International Extranodal Lymphoma Study Group*
- **Ig:** Inmunoglobulina
- **IPI-SNC:** Índice pronóstico internacional – Sistema Nervioso Central
- **IQT:** inmunquimioterapia
- **IT:** Intratecal
- **IV:** Intravenoso
- **LAL:** Leucemia aguda linfoblástica
- **LBDCG:** Linfoma B difuso de célula grande
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- **LDH:** Lactatodeshidrogenasa
- **LNH:** Linfoma no Hodgkin
- **LPSNC:** Linfoma primario del SNC
- **LSNC:** Linfoma del SNC
- **MO:** Médula ósea
- **MTX:** Metotrexato
- **OR:** *Odds ratio*
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones
- **PL:** Punción lumbar
- **PS:** *Performance status* (estado general del paciente)
- **R-CHOP:** Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
- **RC:** Respuesta completa
- **RM:** Resonancia magnética
- **RR:** Riesgo relativo
- **sATIII:** sAntitrombina III
- **SG:** Supervivencia global
- **SLE:** Supervivencia libre de enfermedad
- **SLP:** Supervivencia libre de progresión
- **SLR:** Supervivencia libre de recaída
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **TAC:** Tomografía computarizada
- **TAPH:** Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
- **TIT:** Triple intratecal (MTX, Ara-C e hidrocortisona)

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 6 |
| 2. FACTORES DE RIESGO DE AFECTACIÓN DEL SNC EN PACIENTES CON LBDCG | 8 |
| 2.1 La función del rituximab | 9 |
| 2.2 Factores de riesgo de recaída en el SNC en la era pre-rituximab | 10 |
| 2.3 Factores de riesgo de recaída en el SNC desde la introducción del rituximab | 11 |
| 2.4 La afectación extraganglionar como factor de riesgo de recaída en el SNC | 12 |
| 2.5 Otros factores de riesgo | 14 |
| 2.6 Sumario y recomendaciones sobre el estudio para la detección de la afectación del SNC y la administración de profilaxis en pacientes con LBDCG basado en la presencia de factores de riesgo de recaída en el SNC | 15 |
| 3. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD EN EL SNC EN LBDCG | 16 |
| 3.1 <i>Screening</i> y diagnóstico de la enfermedad en el SNC en pacientes con LBDCG | 17 |
| 3.2 Análisis del LCR por citometría de flujo multiparamétrica | 20 |
| 3.3 Otros marcadores bioquímicos y biológicos en el LCR | 22 |
| 3.4 Sumario y recomendaciones para el diagnóstico de la enfermedad en el SNC en pacientes con LBDCG | 25 |
| 4. EFICACIA DE LA QUIMIOPROFILAXIS PARA LA PREVENCIÓN DE LA RECAÍDA EN SNC EN LBDCG | 26 |
| 4.1 Profilaxis del SNC en la era del rituximab | 26 |
| 4.2 Profilaxis dirigida al SNC | 27 |
| 4.3 Profilaxis sistémica | 30 |
| 4.4 ¿Qué estrategia de profilaxis del SNC debe elegirse? | 32 |
| 4.5 Linfoma testicular primario | 33 |
| 4.6 Sumario y recomendaciones sobre la profilaxis de la recaída en el SNC del LBDCG | 34 |
| 5. TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN DEL SNC POR LINFOMA | 35 |
| 5.1 Radioterapia holocraneal | 36 |
| 5.2 Quimioterapia sistémica | 37 |
| 5.3 Quimioterapia de intensificación y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos | 39 |
| 5.4 Terapia intratecal | 40 |
| 5.5 Estrategia terapéutica | 41 |
| 5.6 Sumario y recomendaciones para el tratamiento de la afectación del SNC por linfoma | 42 |
| 6. ANEXOS Y APÉNDICES | 44 |
| 7. RESUMEN DE RECOMENDACIONES | 50 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 54 |

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) es el linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente, representando entre el 25-58% del total de casos de LNH.^{1,2} En la última década, la inmunoterapia (rituximab asociado a quimioterapia convencional), ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con LBDCG. Aun así, los pacientes con LBDCG tienen un riesgo de alrededor de un 5% de sufrir un evento (recaída o progresión) en el sistema nervioso central (SNC). Esta complicación se traduce en una alta morbimortalidad,^{3,4} con una supervivencia global (SG) inferior a los 6 meses.⁵ El diagnóstico precoz de la afectación del SNC es fundamental para conseguir la respuesta al tratamiento y mejorar el pronóstico. El diagnóstico de los eventos en el SNC se basa en la presencia de signos y síntomas sospechosos, y se confirma con el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), las técnicas de neuroimagen y, en algunos casos, la biopsia ocular y/o del SNC.⁶

La administración de tratamiento preventivo o profiláctico durante la primera línea de tratamiento con el objetivo de reducir la incidencia de recaída en el SNC es una estrategia ampliamente aceptada. Además, teniendo en cuenta el mal pronóstico de la recidiva en el SNC en pacientes con LBDCG, es esencial identificar qué pacientes tienen riesgo de presentar enfermedad en el SNC para establecer quiénes deben recibir profilaxis o tratamiento.⁷⁻⁹ Sin embargo, en la actualidad, en la era de la inmunoterapia (IQT), no hay consenso sobre qué pacientes deben recibir profilaxis del SNC, ni sobre su eficacia. Probablemente exista un subgrupo de pacientes con un riesgo 4 ó 5 veces mayor de recaída en el SNC, pero el reconocimiento de los factores que nos permitirían identificar esta población de alto riesgo, no está exenta de controversia.⁵ No se han realizado ensayos aleatorizados controlados diseñados para abordar estas cuestiones. Además, los datos publicados sobre la profilaxis del SNC muestran que el acercamiento a este problema es muy heterogéneo y basado en gran medida en el criterio individual de quien trata a estos pacientes.⁵

Un grupo de hematólogos españoles con experiencia en el estudio, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con LBDCG con afectación del SNC llevó a cabo una revisión sistemática de los datos publicados sobre estos aspectos, con el propósito de analizar los factores de riesgo, las estrategias de diagnóstico y profilaxis, y los algoritmos y regímenes de tratamiento para abordar la recaída o progresión del LBDCG en el SNC en la era del rituximab. Se realizó una búsqueda sistemática de artículos en inglés en PubMed, EMBASE y MEDLINE publicados hasta mayo de 2016, utilizando los siguientes términos de búsqueda o sus combinaciones: "linfoma", "linfoma B difuso de célula grande", "LBDCG",

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

“sistema nervioso central”, “SNC”, “linfoma de alto grado”, “rituximab”, “factores de riesgo”, “profilaxis” y “tratamiento”. Se analizaron los listados de referencias de los artículos de revisión, así como los de todos los estudios incluidos en las guías. Se incluyeron todos los estudios de investigación (ensayos aleatorizados, prospectivos y retrospectivos), así como artículos de revisión, estudios de casos y publicaciones electrónicas antes de impresión. Se excluyeron los estudios que incluyeron pacientes con leucemia. Las discusiones iniciales del panel de expertos comenzaron en mayo de 2014 y el consenso final se cerró en junio de 2016. En esta nueva versión de la guía se actualizan los datos y el consenso hasta septiembre de 2016.

El objetivo de esta guía es formular recomendaciones para la prevención, el diagnóstico y el manejo terapéutico de los pacientes con LBDCG que presentan (o tienen riesgo de) afectación leptomeníngea o del parénquima cerebral por una recaída en el SNC del LBDCG. Con esta finalidad, se ha utilizado el sistema “GRADE” para valorar los niveles y grados de evidencia (**Apéndice 1**)¹⁰ de las recomendaciones individuales. El manuscrito final ha sido revisado por todos los autores y por el Comité Científico de GELTAMO.

2. FACTORES DE RIESGO DE AFECTACIÓN DEL SNC EN PACIENTES CON LBDCG

La búsqueda de factores de riesgo de la afectación del SNC por LBDCG presenta múltiples dificultades: la naturaleza retrospectiva de la mayor parte de los estudios publicados, la inclusión en estos de linfomas agresivos distintos del LBDCG, la baja frecuencia de la recaída en el SNC en la evolución del LBDCG y la heterogeneidad de tipos y criterios de profilaxis utilizados en estos estudios. Todos estos factores impiden que pueda establecerse una comparación entre dichos estudios. Por otra parte, todavía queda por aclarar el papel de las nuevas herramientas de diagnóstico de la recaída en el SNC, como la citometría de flujo multiparamétrica (CFM), así como de los nuevos tratamientos desarrollados en la última década, especialmente la IQT con rituximab.

2.1 LA FUNCIÓN DEL RITUXIMAB

En la actualidad, la IQT con la asociación de rituximab y CHOP o regímenes CHOP-*like* es el esquema de primera línea más utilizado en pacientes con LBDCG.¹¹⁻¹³ Aunque los niveles de rituximab en el LCR suponen únicamente el 0,1% de los niveles sistémicos,¹⁴ se ha demostrado en varios estudios un descenso de la tasa de recaída en el SNC en pacientes tratados con IQT.^{8,9,15-18} Esto sugiere que un mejor control del linfoma sistémico podría proporcionar cierta protección contra la afectación del SNC. Por otro lado, algunos de estos estudios han mostrado un cambio en el patrón de la recaída en el SNC en comparación con la era pre-rituximab,^{15,19} con el predominio de la recaída parenquimatosa sobre la leptomeníngea,^{8,9,15,16,20-22} recaídas aisladas en lugar de combinadas (sistémica y del SNC),^{8,19,22} y recaídas tardías en el SNC. Sin embargo, esta tendencia a una menor incidencia de recaída en el SNC en pacientes con LBDCG tratados con rituximab no se ha observado en otros estudios.^{7,19,21,23-25} Las limitaciones antes mencionadas de estos estudios (estudios retrospectivos derivados de una única institución, heterogeneidad en la profilaxis del SNC utilizada) dificultan el establecer conclusiones firmes. No obstante, un metanálisis reciente³ de ocho de estos estudios, que incluyó 4.911 pacientes (2.469 tratados con IQT con rituximab y 2.442 con quimioterapia sin rituximab) mostró un descenso significativo de la incidencia de recaída en el SNC en pacientes tratados con rituximab (4,7% frente a 5,7%, odds ratio [OR] de R-quimioterapia de 0,7 [intervalo de confianza del 95%, 0,54-0,91]). Asimismo, en las guías británicas recientemente publicadas²⁶ se señala un descenso de la incidencia de recaída en el SNC tras la introducción del rituximab. En la **Tabla 1** se muestran los principales estudios publicados sobre el papel de la IQT sistémica en la incidencia de recaída en el SNC.

2.2 FACTORES DE RIESGO DE RECAÍDA EN EL SNC EN LA ERA PRE-RITUXIMAB

La identificación de factores de riesgo de recaída en el SNC fue el objetivo principal de múltiples estudios sobre la afectación del SNC en pacientes con LBDCG. En la época anterior al rituximab, varios estudios retrospectivos con gran número de pacientes²⁷⁻³⁰ mostraron mayores tasas de recaída en el SNC en pacientes con valores de lactatodeshidrogenasa (LDH) sérica aumentados o >1 localización extraganglionar. van Besien *et al.*²⁷ evaluaron 605 pacientes con linfomas agresivos (linfoma de célula grande e inmunoblástico) de nuevo diagnóstico, observando recaída en el SNC en 24 pacientes (4,5%). Aunque en el análisis multivariante la presencia de un valor de LDH aumentada y más de una localización extraganglionar, presentes en el 15,4% de los pacientes de la serie total, fueron los únicos factores de riesgo asociados con recaída en el SNC, estos dos factores no sirvieron para predecir más del 50% de las recaídas en el SNC (sólo 11 de los 24 pacientes con recaída en el SNC presentaban ambos factores de riesgo). Los mismos factores de riesgo fueron observados por Haioun *et al.*²⁸ Sin embargo, cuando se añadió el Índice Pronóstico Internacional (IPI) en el análisis multivariante, sólo el IPI permaneció significativamente asociado con un mayor riesgo de recaída en el SNC (0,6% de recaída en el SNC con IPI bajo frente al 4,1% con IPI intermedio-alto y alto). Además de presentar más de una localización extraganglionar, el IPI también fue identificado como un predictor de recaída en el SNC en un estudio del *Southwest Oncology Group*.³¹ También, Hollender *et al.*²⁹ sugirieron un modelo de riesgo de recaída en el SNC basado en cinco factores independientes de recaída en el SNC que incluían, entre otros, la LDH aumentada y más de una afectación extraganglionar.

2.3 FACTORES DE RIESGO DE RECAÍDA EN EL SNC DESDE LA INTRODUCCIÓN DEL RITUXIMAB

En un estudio⁷ que incluía 399 pacientes mayores de 60 años con LBDCG aleatorizados a recibir R-CHOP o CHOP (sin profilaxis del SNC), el único factor de riesgo para la afectación del SNC fue un IPI ajustado a la edad (aalPI) >1 (OR de 3,05). Aunque todos los pacientes que recayeron en el SNC cumplían este criterio, más del 60% de los pacientes tenían un aalPI alto, lo que implicaría que se podría administrar profilaxis del SNC a una significativa proporción de pacientes que nunca recaerían. Si se excluía el aalPI del análisis, la LDH elevada y el mal estado general del paciente (*performance status*, PS >1) fueron factores predictivos independientes de recaída en el SNC. Estos factores se observaron en el 66% y el 19% de los pacientes de la serie total, y en el 95% y 35% de aquellos que presentaron recaída en el SNC, respectivamente.

El ensayo aleatorizado RICOVER-60⁸, realizado también en pacientes de edad avanzada (>60 años) tratados con R-CHOP o CHOP cada 14 días (incluyendo profilaxis de SNC con quimioterapia IT en pacientes de alto riesgo), mostró en el análisis multivariante que la presencia de síntomas B y/o más de una localización extraganglionar eran los únicos factores asociados con recaída en el SNC. Aunque una LDH elevada aumentaba el riesgo de recaída en el SNC (riesgo relativo [RR] 1,5), éste no era significativo. La probabilidad de recaída en el SNC era del 23,8% a los 2 años en el 6,3% de los pacientes con esta combinación de factores de riesgo. En el grupo de pacientes tratados con R-CHOP, los factores de riesgo independientes asociados con recaída en el SNC fueron: >1 localización extraganglionar, LDH elevada y PS>1. Esta combinación de factores de riesgo estaba presente en el 4,8% de los pacientes, en quienes la probabilidad de recaída en el SNC fue del 33,5% comparado con el 2,8% del resto de los pacientes que recibieron R-CHOP. Resultados similares fueron comunicados por el *German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group*¹⁷ en una revisión de 2.196 pacientes con linfomas B agresivos tratados en ensayos alemanes. En el análisis multivariante, la LDH elevada y la presencia de más de una localización extraganglionar se asociaron con recaída en el SNC, aunque esta combinación de factores de riesgo falló en predecir la recaída en el SNC en más del 70% de los casos. La LDH elevada, >1 localización extraganglionar¹⁵ e IPI intermedio-alto o alto,^{17,22,23} también han sido citados como factores de riesgo^{15,23} en otros estudios retrospectivos post-rituximab (**Tabla 1**). Teniendo en cuenta estos resultados, una revisión reciente de Fletcher y Kahl¹⁵ recomendaba considerar como de alto riesgo de recaída en el SNC a los pacientes con LDH elevada y >1 localización extraganglionar. Por último, en el reciente metanálisis de Zhang *et al.*,³ se confirmó que la LDH y >1 localización extraganglionar eran factores independientes de recaída en el SNC.

2.4 LA AFECTACIÓN EXTRAGANGLIONAR COMO FACTOR DE RIESGO DE RECAÍDA EN EL SNC

Existe suficiente evidencia acumulada que demuestra que la afectación testicular (como linfoma primario o como infiltración secundaria testicular en un linfoma sistémico) está asociada con una mayor tasa de recaída en el SNC tanto en la época anterior y posterior a la utilización de rituximab.^{9,20,24,32-38} En el estudio con la mayor cohorte de pacientes, publicado por el *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG), en el que se incluyeron 373 pacientes con linfoma testicular primario,³⁶ la tasa de recaída en el SNC fue del 15% (sólo el 18% de los pacientes recibieron profilaxis IT), similar a la tasa observada en otros estudios.^{37,38} La afectación testicular del linfoma sistémico también se ha asociado con alto riesgo de recaída en el SNC en otros estudios.^{9,20,24} En uno de estos estudios,²⁰ la afectación testicular al diagnóstico estaba presente en más del 50% de los casos con recaída en el SNC (RR de afectación testicular de 33,5).

Esta tendencia a una mayor tasa de recaída en el SNC también se ha demostrado en el linfoma de la mama tanto primario como secundario.^{24,39-42} Un estudio retrospectivo realizado en 8 centros de Estados Unidos,⁴² que incluyó 76 pacientes con linfoma primario de la mama, mostró un 16% de recaídas en el SNC (se administró profilaxis en sólo el 9% de los casos), resultados similares a los de un estudio coreano (16% de recaídas en el SNC comparado con un 0% en un grupo control de linfomas ganglionares estadio I-II)⁴¹ y un estudio francés.³⁹ La infiltración de la mama en el linfoma sistémico también se ha asociado con recaída en el SNC en otros estudios.^{24,40}

Existe cada vez mayor evidencia de una mayor tasa de recaída en el SNC en pacientes con afectación renal por linfoma. Villa *et al.*⁴³ realizaron un amplio estudio retrospectivo que incluía 2.656 casos de pacientes de LBDCG diagnosticados entre 1982 y 2008. 52 (2%) pacientes presentaban infiltración renal y 20 (36%) de ellos, tuvieron afectación del SNC (4 al diagnóstico y 16 en la recaída). Igualmente, Tai *et al.*²⁴ comunicaron que la afectación renal era el factor de riesgo de recaída en el SNC más significativo (RR de 20,14), aún más importante que la afectación mamaria (RR 6,14) o testicular (RR 6,67), con resultados similares a los aportados por Savage *et al.*⁴⁴

Respecto de la implicación de otras localizaciones extraganglionares, los datos de su asociación con la recaída en el SNC son menos claros y con resultados no concluyentes. Además, estos datos proceden de estudios realizados principalmente antes de la utilización del rituximab. La infiltración de la médula ósea (MO) se ha citado como factor de riesgo de afectación del SNC,^{33,45} aunque en el estudio publicado por Lee *et*

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

α l.⁴⁶ la afectación de la MO se asociaba con una mayor incidencia de recaída en el SNC sólo si la LDH estaba elevada. Por otro lado, el metanálisis de Zhang *et al.*,³ mostró que la infiltración de MO y la afectación testicular eran factores de riesgo independientes de linfoma del SNC (LSNC). El espacio epidural también se había citado como una localización extraganglionar de riesgo de infiltración del SNC en algunos estudios pre-rituximab,³² aunque la guía británica recomienda profilaxis del SNC en estos pacientes, seguramente debido a su proximidad anatómica.²⁶ En un amplio estudio retrospectivo japonés,⁴⁰ la afectación ósea y suprarrenal eran factores de riesgo independientes de la enfermedad en el SNC por linfoma, además de la infiltración mamaria. La afectación craneofacial extraganglionar (incluyendo órbita, senos paranasales y cavidad oral) se ha utilizado ampliamente en el pasado como criterio para la administración de profilaxis del SNC basado en los resultados de estudios previos al rituximab.³³ Sin embargo, un estudio reciente de 4.155 pacientes procedentes de 11 ensayos consecutivos del *German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group*,⁴⁷ incluyendo 290 (7%) pacientes tratados con rituximab con afectación craneofacial, no encontró diferencias en la tasa acumulada a dos años de enfermedad en el SNC entre pacientes con y sin afectación craneofacial (1,6% frente a 3,4%, $p=0,682$). Sin embargo, era más frecuente la enfermedad en el SNC (4,2% frente a 2,8%, $p=0,038$) en el subgrupo de pacientes tratados en la época anterior al rituximab. Además, no se observaron diferencias en la tasa de enfermedad en el SNC en relación con la administración de la profilaxis con metotrexato (MTX) (4,2% en pacientes que recibieron MTX IT frente a 2,3% en aquellos que no lo recibieron, $p=0,981$). En opinión de los autores, estos resultados sugieren que el rituximab neutraliza el aumento del riesgo de enfermedad en el SNC en pacientes con afectación extraganglionar craneofacial, en línea con los hallazgos de otros estudios más recientes.⁴⁸

En base a toda la evidencia disponible en la actualidad, se ha propuesto un nuevo modelo pronóstico para evaluar el riesgo de afectación del SNC en pacientes con LBDCG, el IPI-SNC.⁴⁹ Éste también se ha validado en otras series como la del *British Columbia Cancer Agency*.⁵⁰ El IPI-SNC incluye los 5 factores pronósticos del IPI además de la afectación renal/glándula suprarrenal, y estratifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo de recaída en el SNC: bajo riesgo (0-1 factores; riesgo de recaída a los 2 años del 0,6%), riesgo intermedio (2-3 factores; riesgo de recaída a los 2 años del 3,4%) y alto riesgo (4-6 factores; riesgo de recaída a los 2 años del 10,2%).

2.5 OTROS FACTORES DE RIESGO

En un estudio, la enfermedad voluminosa²⁵ (*bulky*) se ha citado como factor de riesgo del desarrollo de enfermedad en el SNC en pacientes con LBDCG, pero no se ha confirmado en otros estudios.^{17,45}

El LBDCG CD5 positivo supone el 10% de los LBDCG. En series retrospectivas sobre la evolución de estos pacientes, se ha observado una tasa notable de recurrencia en el SNC.⁵¹

La influencia de la biología del LBDCG en la recaída en el SNC sigue siendo un tema controvertido. Todavía, no hay suficiente evidencia que demuestre la posible influencia del origen de las células B (centrogerminal vs. no centrogerminal) en la infiltración del linfoma en el SNC. Sin embargo, varios estudios retrospectivos y estudios recientes han descrito un alto porcentaje de infiltración del SNC (al diagnóstico del linfoma o en la recaída) en pacientes con LBDCG con reordenamientos del *MYC*, particularmente cuando se presentan asociados a reordenamientos de *BCL-2* o *BCL-6* (linfoma doble o triple *hit*). En estos pacientes, la frecuencia de recaída en el SNC es del 9% al 45%.^{52,53} Basándose en estos resultados, la reciente revisión de Fletcher y Kahl⁵ recomienda que los pacientes con LBDCG y reordenamientos de *MYC* sean considerados de alto riesgo de recaída en el SNC. También en el estudio de Savage *et al.*⁵⁴ se observó que la doble expresión de *MYC* ($\geq 40\%$ resultados positivos) y *BCL2* ($\geq 50\%$ de resultados positivos) determinada mediante inmunohistoquímica en pacientes con LBDCG se asociaba con un mayor riesgo de recaída en el SNC (riesgo a 2 años del 9,7% vs. 2,2%, $p=0,001$). En este estudio también se objetivó un mayor riesgo en los pacientes con linfoma de célula B no centrogerminal o de célula B activada, pero esta evidencia no se confirmó en el análisis multivariante.

2.6 SUMARIO Y RECOMENDACIONES SOBRE EL ESTUDIO PARA LA DETECCIÓN DE LA AFECTACIÓN DEL SNC Y LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS EN PACIENTES CON LBDCG BASADO EN LA PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO DE RECAÍDA EN EL SNC

Tras la revisión bibliográfica realizada, los autores recomiendan el estudio (*screening*) de pacientes para la detección de la afectación del SNC (con punción lumbar y examen del LCR mediante citología y CFM) y la administración de profilaxis en las siguientes situaciones:



- LDH sérica aumentada y más de una localización extraganglionar **(recomendación 1, nivel de evidencia B)**
- Afectación extraganglionar testicular **(recomendación 1, nivel de evidencia B)** o de la mama **(recomendación 2, nivel de evidencia B)**
- Afectación extraganglionar renal, de la glándula suprarrenal **(recomendación 2, nivel de evidencia C)** o del espacio epidural **(recomendación 2, nivel de evidencia D)**
- IPI-SNC de alto riesgo **(recomendación 2, nivel de evidencia B)**
- Reordenamientos del *MYC* asociados con reordenamientos de *BCL2* o *BCL6* **(recomendación 2, nivel de evidencia C)**

3. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD EN EL SNC EN LBDCG

La presencia de enfermedad en el SNC representa una de las complicaciones clínicas más graves en pacientes con linfoma agresivo, especialmente LBDCG, pues se asocia con la necesidad de tratamiento específico dirigido al SNC y mal pronóstico.⁷⁻⁹

3.1 SCREENING Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD EN EL SNC EN PACIENTES CON LBDCG

Actualmente, el diagnóstico definitivo del LSNC se basa en una citología del LCR positiva.⁵⁵ Sin embargo, la mayoría de los LBDCG no presentarán enfermedad en el SNC ni al diagnóstico ni durante el seguimiento, siendo la frecuencia global estimada de enfermedad en el SNC en pacientes inmunocompetentes con LBDCG del 2-5%.^{29,56} En consecuencia, habitualmente sólo se obtienen muestras de LCR de un subgrupo seleccionado de LBDCG.^{29,56} Los factores que determinan la obtención de una muestra de LCR son la presencia de síntomas neurológicos sospechosos en un paciente con LBDCG, de lesiones sospechosas en el SNC (por ejemplo, mediante técnicas de imagen) y/o alto riesgo de enfermedad en el SNC, tal como se ha expuesto detalladamente en la sección anterior.^{29,56} El diagnóstico histopatológico en muestras de biopsia estereotáxica generalmente se limita a un número reducido de casos complejos, la mayoría de ellos seleccionados de entre aquellos con la sospecha diagnóstica de linfoma primario del SNC (LPSNC).⁵⁷ En los casos (raros) de recaída aislada en SNC, el diagnóstico del LSNC se sospecha habitualmente por los síntomas del paciente y/o una imagen neurorradiológica sugestiva. El diagnóstico debe estar basado en el análisis del LCR por citología y CFM, siempre que se pueda realizar una punción lumbar (PL) de forma segura y sin riesgo de herniación. Si el LCR es negativo, se debe realizar una evaluación oftalmológica seguida de una biopsia ocular en caso de hallazgos sospechosos. A pesar de esto, el diagnóstico definitivo de la recaída aislada del linfoma en SNC puede requerir una biopsia cerebral.⁵⁸

Presentación clínica. En algunos pacientes con LBDCG, los síntomas clínicos neurológicos son el primer indicio de enfermedad en el SNC. No obstante, los pacientes con LBDCG que padecen LSNC frecuentemente presentan síntomas sutiles, que pueden pasar desapercibidos o ser difíciles de diferenciar de los relacionados con la enfermedad primaria o su tratamiento. Así pues, la presencia de síntomas neurológicos debe inducir a la realización de pruebas de imagen del SNC y/o el análisis del LCR. Los hallazgos deben evaluarse en el contexto clínico del paciente y del resto de resultados de otros procedimientos y test de diagnóstico complementarios.

Técnicas de imagen. De todas las técnicas de imagen disponibles, la resonancia magnética (RM), incluyendo la RM con contraste, es la que aporta más información, con una sensibilidad del 71% frente al 36% de la tomografía computarizada (TAC).⁵⁹ Así pues, la evaluación del LSNC en pacientes sintomáticos incluye generalmente RM craneal,⁶⁰ excepto en casos en los que este procedimiento está contraindicado y en los cuales se recomienda realizar un TAC. La mayor parte de las lesiones relacionadas con LSNC

detectadas por RM o TAC, están asociadas con captación local o difusa de contraste, afectando leptomeninges, pares craneales o la región periventricular.⁶¹ No obstante, el patrón observado tiene una especificidad relativamente baja y generalmente no puede considerarse diagnóstica, aun en pacientes con diagnóstico previo de LBDCG.⁶² Por RM, la afectación puede ser local o difusa aunque lo más frecuente es encontrar una lesión única supratentorial, de localización periventricular, homogénea, iso o hipointensa en T2 y FLAIR, con escaso edema circundante y que capta el contraste de forma intensa y homogénea. En ocasiones se observan captaciones lineales debidas a la infiltración perivascular del linfoma. Dada su alta celularidad, restringe en la difusión. Así, lo más característico, es la localización periventricular, la restricción en difusión y la captación de contraste en ausencia de hemorragia. El tratamiento previo con corticoesteroides puede enmascarar el realce del contraste y dificultar la interpretación de la imagen de RM.^{63,64} Por tanto, el diagnóstico de LSNC basado estrictamente en técnicas de imagen, fundamentalmente con RM, sigue siendo difícil y continúa planteándose con frecuencia como un desafío clínico.

Otra técnica de imagen más reciente como la tomografía por emisión de positrones (PET), se ha sugerido que podría potencialmente contribuir al diagnóstico de casos específicos con lesiones hipermetabólicas, aunque la captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) no es específica del LSNC, y se ha asociado también con otros tumores del SNC, hematomas, infartos y abscesos cerebrales.^{65,66} Así pues, son necesarios estudios complementarios para definir el papel preciso de la PET y de otras técnicas de imagen prometedoras pero menos disponibles (por ejemplo, estudios de espectroscopia, perfusión y tensor de la difusión por RM) en el diagnóstico de LSNC.

Por consiguiente, a pesar de que el LSNC puede detectarse con bastante sensibilidad mediante técnicas de imagen como la RM, estas técnicas muestran una especificidad limitada y es necesario utilizar métodos de diagnóstico complementarios (y más definitivos) orientados a demostrar la presencia de células tumorales o biomarcadores biológicos asociados a las células tumorales en las localizaciones tisulares del tumor o en los fluidos corporales circundantes (por ejemplo, el LCR).

Histopatología. El análisis histopatológico e inmunohistoquímico de las muestras de biopsia estereotáxica se considera el procedimiento estándar para el diagnóstico de LPSNC,⁶⁰ por el contrario, no es un procedimiento rutinario en el diagnóstico de LSNC en pacientes con un diagnóstico previo de LBDCG. La biopsia estereotáxica es un procedimiento invasivo y con una sensibilidad relativamente limitada (20% a 65% en pacientes inmunocompetentes).^{67,68} Además, en algunos pacientes no puede realizarse

biopsia cerebral estereotáxica debido a la localización de la(s) lesión(es), mientras que en otros casos los resultados no son concluyentes, especialmente tras la administración de corticoesteroides. Por tanto, a pesar de los avances que ha experimentado esta técnica en los últimos años y de la mejora de su eficacia (>90%) en el diagnóstico del LPSNC, cuando se respeta la ausencia de tratamiento esteroideo, todavía no se considera que la biopsia estereotáxica sea uno de los procedimientos diagnósticos rutinarios, especialmente en el caso de sospecha de LSNC secundario.⁶⁹ Por tanto, deben realizarse primero otras pruebas diagnósticas menos invasivas que permitan facilitar y acelerar el diagnóstico del LSNC (p.ej. citología del LCR y técnicas de imagen).

Citología del LCR. A pesar de que la citología del LCR es un método de diagnóstico muy específico para la detección de la afectación del SNC en pacientes con LBDCG, esta técnica tiene una sensibilidad limitada asociada a un porcentaje significativo (20%-60%) de falsos negativos.⁷⁰⁻⁷² Hay que tener en cuenta que la sensibilidad de la citología del LCR es menor en muestras de poco volumen (comparada con muestras de mayor volumen), muestras únicas (respecto de muestras seriadas o múltiples) y en muestras conservadas, obtenidas varias horas o días antes del análisis (frente a muestras recientes), al igual que tras la administración de corticoides.^{70,73} Además, las características morfológicas de los linfocitos tumorales en el LCR pueden confundirse con las de los linfocitos inflamatorios produciendo en algunos casos resultados falsos positivos.⁷⁴ En definitiva, estos problemas nos señalan la necesidad de disponer de métodos de diagnóstico en el LCR más eficientes, y especialmente más sensibles.

3.2 ANÁLISIS DEL LCR POR CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA

En la última década, muchos estudios han mostrado la utilidad de la CFM para la detección de enfermedad en el SNC en linfomas B agresivos, en particular en LBDCG y en linfoma de Burkitt.^{18,72,75,76} Los primeros estudios de muestras (frescas) de LCR no estabilizadas, usando un número limitado de marcadores inmunofenotípicos (≤ 4), ya evidenciaron una mayor sensibilidad de la CFM frente a la citología convencional (CC) con una diferencia en la frecuencia de positividad de entre el 3% y el 20% de todos los casos analizados (**Tabla 2**).^{72,77-80} Estudios más recientes con gran número de muestras de LCR estabilizadas, en los que se utilizó CFM multicolor ampliada (>4 colores), han confirmado la mayor sensibilidad de la CFM vs. CC con un porcentaje de casos positivos del 10-30% vs. 1-19%, respectivamente, y una tasa media de linfoma oculto del SNC (CFM positiva, CC negativa) del 13% (**Tabla 2**).^{6,18,75,76,81-85} Los pacientes con linfoma oculto del SNC presentan una menor cantidad de células tumorales en LCR (p.ej. <1 célula tumoral B/ μ l y/o $<20\%$ de la celularidad global de LCR) que los pacientes con CC positiva,⁷⁵ lo que indica que estas diferencias se deben principalmente a la mayor sensibilidad de la CFM respecto de la CC. Asimismo, en los estudios más recientes en los que se incluye un gran número de pacientes,^{6,18,75} la CFM también tiene muy pocos falsos negativos (rango: 0% a $<1\%$) comparado con la citología, lo que confirma la mayor eficacia de la CFM frente a la CC. Aunque en muchos de los estudios mencionados el análisis no se limitó a pacientes con LBDCG, los resultados fueron muy similares cuando se consideraron por separado los datos de LBDCG: media de casos con LCR positivos por CFM vs. CC del 15% (rango: 9% a 17%) vs. 4% (rango: 3% a 4,5%), respectivamente, asociada a una media de pacientes con LBDCG y enfermedad oculta del SNC del 12% (rango: 5% a 13%) (**Tabla 2**).^{6,18,75}

Desde el punto de vista clínico, los primeros estudios señalaron que los pacientes con linfoma oculto del SNC presentaban síntomas neurológicos con más frecuencia que los pacientes que tenían el LCR negativo tanto por CC y CFM (57% y 10%, respectivamente),⁷⁵ lo cual respalda aún más el impacto clínico de la enfermedad oculta en el SNC. Resultados más recientes han confirmado que entre los casos con citología del LCR negativa, la presencia de linfoma oculto del SNC por CFM se asocia con un pronóstico significativamente peor, tanto en términos de supervivencia libre de recaída (SLR) como de SG. En este sentido, Wilson *et al.*¹⁸ han demostrado recientemente en una serie de 235 pacientes con LBDCG con citología del LCR negativa, que aquellos pacientes con enfermedad oculta en el SNC presentan una SLR (73% vs. 94%) y una SG a los 3 años (38% vs. 69%) significativamente inferiores a las de los pacientes sin enfermedad en el SNC. Estos resultados están en total sintonía con los presentados previamente por Benevolo

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

*et al.*⁶ en una serie de 174 linfomas agresivos, incluyendo 125 LBDCG. Sin embargo, merece resaltar que en la serie multicéntrica de Wilson *et al.*, el impacto pronóstico del linfoma oculto del SNC perdía importancia cuando el análisis se restringía a pacientes con LBDCG que habían sido tratados con regímenes de IQT.¹⁸

En conjunto, estos resultados proporcionan la suficiente evidencia para considerar la CFM como una herramienta obligatoria dentro del protocolo de diagnóstico de la afectación del SNC en el LBDCG. No obstante, debe prestarse especial atención al método específico de CFM utilizado. En este sentido, para obtener unos resultados de CFM fiables,^{75,86-88} es fundamental la conservación de las muestras de LCR inmediatamente en el momento de su obtención en soluciones estabilizantes comerciales (p. ej., Transfix[®]) o, en el caso de que éstas no estén disponibles, en medio de cultivo (p. ej. RPMI1640). Igualmente, también se recomienda el uso de protocolos normalizados de preparación y procesamiento de las muestras y la utilización de combinaciones validadas de anticuerpos frente a ≥ 8 marcadores, que permitan identificar simultáneamente todos los subtipos de células presentes en muestras de LCR normales y reactivas, además de las células B tumorales.^{86,87,89} Por último, debe efectuarse la evaluación de la contaminación del LCR con sangre en una pequeña proporción de casos en los que se observa la presencia de células sanguíneas (p. ej., hematíes y neutrófilos), especialmente cuando existe expresión en sangre periférica de linfoma sistémico.¹⁸

3.3 OTROS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y BIOLÓGICOS EN EL LCR

Clásicamente el aumento de proteínas y LDH, la pleocitosis y la disminución de la glucosa en el LCR se han asociado con la sospecha diagnóstica de linfoma leptomeningeo.^{29,90} Aun así, estos parámetros no son específicos y son poco fiables para el diagnóstico rutinario de la enfermedad leptomeningea en LBDCG.^{91,92} Igualmente, la cuantificación en el LCR de los niveles de varias proteínas asociadas con las células B, como sCD21, sCD22, sCD24, sCD38, sCD44, sCD72, cadenas ligeras libres kappa y lambda de la inmunoglobulina (Ig), IgA, IgG e IgM en el LCR, también se considera que es de utilidad limitada para el diagnóstico de LSNC en pacientes con LBDCG.⁸⁵ Además, se han observado resultados contradictorios cuando se ha comparado el análisis de secuencias genéticas del gen de las Ig mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con la citomorfología, asociadas a tasas relativamente similares de casos con LCR positivos por ambos métodos (8% vs. 11%, 13% vs. 16% y 11% vs. 16%, respectivamente), y una elevada frecuencia de casos discordantes.⁹²⁻⁹⁴ Aun así, recientemente, algunos estudios han sugerido la utilidad potencial del análisis por PCR de genes de Ig en casos seleccionados donde la citología y la CFM del LCR no eran informativos,⁹⁵ siendo necesarios más estudios para establecer definitivamente el papel de los análisis del patrón de reordenamiento de los genes de las Ig por PCR en el diagnóstico de la enfermedad del SNC en pacientes con LBDCG de alto riesgo.

Además de lo referido anteriormente, estudios aislados sugieren la utilidad de otros marcadores como el aumento del(s) CD19 soluble, sAntitrombina III (sATIII), sCD27, beta2-microglobulina, IL6, IL10 y CXCL13, y varios microRNAs (miRNA19b, miRNA21 y miRNA92a) que han emergido como biomarcadores potencialmente útiles para el diagnóstico de linfoma del SNC, particularmente del LPSNC.^{85,96-99} Además de tratarse habitualmente de estudios aislados, en la mayoría de ellos se han incluido un número limitado de pacientes con LBDCG y enfermedad secundaria del SNC y se han empleado distintos criterios de valoración para evaluar la precisión diagnóstica de los distintos marcadores evaluados. Así, sCD27 se ha analizado especialmente en LPSNC y leucemia aguda infantil, pero solo en un número limitado de niños con LNH (n=27), sin especificar los subtipos histológicos.^{98,100,101} De forma similar, recientemente se han asociado los niveles en el LCR de tres miRNAs (miRNA19b, miRNA21 y miRNA92a) con LPSNC basándose el análisis en 23 pacientes con LSNC respecto a 30 pacientes con diversa patología neurológica, principalmente inflamatoria del SNC (n=20),⁹⁷ en ausencia de un grupo control de pacientes con LBDCG sin enfermedad del SNC.

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

Los niveles de IL10 y el ratio IL10/IL6 en LCR han sido estudiados principalmente en casos de linfoma intraocular (tanto en humor acuoso como en humor vítreo).¹⁰²⁻¹⁰⁴ Más recientemente, se ha confirmado el valor potencial de la cuantificación de estas citoquinas, especialmente IL10, en muestras de LCR, para otros subgrupos de linfomas del SNC, en dos series pequeñas de LPSNC (n=31),¹⁰⁵ y de LPSNC (n=15) y LBDCG secundarios (n=4).^{105,106} Paralelamente, el aumento de los niveles de sCXCL13 en LCR (>90 pg/ml), de forma aislada o en combinación con el aumento de sIL10 (>16,15 pg/ml), también se ha señalado como un posible biomarcador de linfoma primario y secundario en el SNC,^{99,106} con una sensibilidad de 69,9% y 50% y una especificidad de 92,7% y 99,3%, respectivamente. En ambos estudios, la citología y la CFM convencional del LCR se realizaron en paralelo únicamente en un subgrupo de las muestras, mostrando una especificidad similar asociada a una baja sensibilidad (14% y 20%, respectivamente) probablemente debido a que prácticamente todos los pacientes ya estaban recibiendo dexametasona en el momento del análisis del LCR, además de la existencia de retrasos significativos del diagnóstico (rango: 10 a 120 semanas) en el 19% de ellos. En estos estudios tampoco se analizó la potencial relación entre los niveles en el LCR de sIL10 y sCXCL13 en LCR y el tratamiento con dexametasona.

En un análisis proteómico extendido de LCR, se ha encontrado que de todas las proteínas estudiadas, la sATIII sería la proteína potencialmente más informativa.⁹⁶ Así, la evaluación prospectiva de ATIII en una amplia serie de pacientes con linfoma en el SNC, comparados con pacientes con otros cánceres y enfermedades inflamatorias, mostró que el incremento de los niveles de sATIII en LCR (>1,2 µg/ml) constituía un marcador muy específico de linfoma en el SNC (98,7%), aunque con una sensibilidad moderada (75%), pudiendo reflejar estos hallazgos un aumento de la vascularización asociada con la infiltración tumoral.⁹⁶ Merece destacar que, en este estudio, no se incluyó ningún paciente con LBDCG sin enfermedad en el SNC.

Más recientemente, se ha sugerido que el nivel de sCD19 en LCR podría constituir un marcador complementario de la CC y la CFM en el diagnóstico de afectación del LCR en un estudio con 91 pacientes con LBDCG.⁸⁵ En este estudio, los niveles de sCD19 fueron significativamente más elevados en los pacientes con citología del LCR positiva vs. negativa (13% vs. 2%) y con CFM del LCR positiva vs. negativa (41% vs. 0%). Además, el aumento de los niveles de sCD19 en LCR ($\geq 1,18$ ng/ml) se asoció con mayor frecuencia de síntomas neurológicos (41% vs. 5%) e infiltración parenquimatosa (19% frente a 2%), así como con una SLR y una SG más cortas, siendo su valor pronóstico independiente de la CC y la CFM del LCR.⁸⁵ Sin embargo, debido al limitado número de recaídas del SNC observado en este estudio (n=2/113), no se pudo establecer una asociación directa entre el aumento de los



niveles de sCD19 en LCR y la SLR en el SNC, siendo necesario realizar estudios en series amplias de pacientes para confirmar el potencial valor diagnóstico y/ o pronóstico.

3.4 SUMARIO Y RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD EN EL SNC EN PACIENTES CON LBDCG

El diagnóstico de enfermedad en el SNC en pacientes con LBDCG se ha basado durante mucho tiempo en el análisis de la CC de muestras de LCR obtenidas de pacientes con riesgo y/o sospecha de enfermedad en el SNC basado en la presentación clínica y/o hallazgos de las técnicas de imagen. A la vista de los estudios evaluados, los autores recomiendan:



- Incluir estudios de imagen del SNC entre las pruebas diagnósticas a realizar en pacientes con LBDCG que se presentan con síntomas sospechosos de afectación del SNC; en estos casos, se prefiere el uso de la resonancia magnética (RM), incluyendo la RM con contraste **(recomendación 1, nivel de evidencia A)**.
- En el protocolo de diagnóstico de la enfermedad leptomeníngea en pacientes con LBDCG con riesgo de enfermedad en el SNC, debe realizarse un estudio de CFM estandarizado y validado de ≥ 8 colores en muestras de LCR estabilizadas, para la identificación de la posible infiltración oculta (CFM positiva, CC negativa) por linfoma en el SNC **(recomendación 1, nivel de evidencia A)**.
- La presencia de enfermedad leptomeníngea oculta en pacientes con LBDCG de alto riesgo se ha asociado con peores resultados del tratamiento, por lo que puede considerarse como un factor pronóstico adverso, aunque su valor pronóstico independiente no se ha establecido definitivamente **(recomendación 2, nivel de evidencia B)**.
- Otros biomarcadores bioquímicos y moleculares del LCR, como sCD19, sIL10 aislado o asociado a sCXCL13, neopterin, y los miRNAs (miRNA19b, miRNA21 y miRNA92a) a pesar de su potencial valor diagnóstico, en la actualidad no pueden utilizarse para demostrar la presencia de enfermedad leptomeníngea en pacientes con LBDCG **(recomendación 2, nivel de evidencia C)**.
- En caso de sospecha de linfoma secundario del SNC con LCR negativo, la biopsia estereotáxica cerebral no se considera todavía parte de las pruebas diagnósticas rutinarias en el LBDCG; sin embargo, puede ser necesaria en casos específicos una evaluación oftalmológica con biopsia ocular y/o cerebral **(recomendación 2, nivel de evidencia C)**.

4. EFICACIA DE LA QUIMIOPROFILAXIS PARA LA PREVENCIÓN DE LA RECAÍDA EN SNC EN LBDCG

4.1 PROFILAXIS DEL SNC EN LA ERA DEL RITUXIMAB

La asociación de rituximab al tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) ha mejorado sustancialmente los resultados en pacientes con LBDCG.^{4,107}

En la época anterior al uso de rituximab, la proporción entre recaídas parenquimatosas y recaídas leptomeníngicas era de aproximadamente el 50%, mientras que desde que se utiliza el rituximab las recaídas parenquimatosas son relativamente más comunes que la enfermedad leptomeníngica (65-76%).^{1,9,15} Algunos estudios sugieren que el rituximab reduce el riesgo de recaída en el SNC,^{8,22} pero otros no encuentran esta relación.^{7,9,15,25} El rituximab difunde muy poco en el SNC,¹⁰⁸ así el rituximab administrado por vía intravenosa probablemente tiene un mínimo efecto sobre las células de linfoma presentes en las leptomeninges y en especial en el parénquima cerebral,^{4,25,108} por ello, la profilaxis dirigida al SNC debe plantearse de manera independiente.

La recaída en el SNC se produce generalmente en menos de un año desde el diagnóstico (media de 6 meses),^{25,27,109} y una proporción importante se presenta durante el tratamiento o poco después de que este haya finalizado.^{8,26,31,110} Este escenario de recaída temprana en el SNC, sugiere que probablemente muchos pacientes tienen células malignas en el SNC en el momento del diagnóstico.^{31,72,109} Aunque la CFM consigue incrementar de 4 a 10 veces la identificación de la afectación del SNC comparado con la citología, identifica sólo a una fracción de pacientes destinados a recaer en el SNC.¹⁰⁹ Estas conclusiones apoyan el consenso de que cualquier medida planificada de profilaxis debe realizarse tempranamente durante el tratamiento.²⁶

Los datos publicados sobre la profilaxis del SNC revelan que es utilizada de forma muy diversa y según el criterio discrecional del médico.^{5,111}

4.2 PROFILAXIS DIRIGIDA AL SNC

Históricamente, la profilaxis del SNC se ha administrado generalmente por vía IT^{26,111,112} y por tanto dirigida principalmente al compartimento leptomeníngeo.²⁶

No obstante, algunos autores sugieren que la profilaxis IT puede ser ineficaz.⁵ Es posible que la mayor parte de las células malignas que tienden a colonizar el SNC no residan en contigüidad con el espacio donde circula el LCR y se encuentren en las profundidades del parénquima cerebral.¹⁰⁹ Esto podría explicar la escasa probabilidad de que puedan identificarse por CFM del LCR y de que el tratamiento IT en algunos casos, no sea efectivo.¹⁰⁹

Profilaxis IT con metotrexato

Se recomienda la administración de MTX IT como profilaxis en cada ciclo de quimioterapia, hasta un total de 4-8 dosis.¹ La dosis más habitual utilizada de MTX por vía IT es de 12 mg, que consigue niveles terapéuticos en el LCR (>1 $\mu\text{mol/l}$) durante 24-48 horas.^{1,113,114} Otras dosis utilizadas de MTX IT han sido 12,5 mg o 15 mg.^{1,8,28,112,115}

No existe ningún estudio aleatorizado que muestre la eficacia de la profilaxis con MTX IT. Los estudios que han apoyado su utilización^{26,28,45,115-118} tienen limitaciones, como son el escaso número de pacientes estudiados, la ausencia de brazo control o la administración conjunta de MTX sistémico. En este sentido, dos ensayos con gran número de pacientes,^{8,31} no han demostrado el beneficio protector de la profilaxis con MTX IT. Es importante señalar que estos estudios no se diseñaron originalmente para evaluar la eficacia de la profilaxis del SNC.²⁶ Además, el análisis en el ensayo RICOVER-60⁸ sólo fue posible gracias a un gran número de violaciones del protocolo (49%). Un reciente estudio prospectivo utilizando la base de datos de LHN de la *National Comprehensive Cancer Network*²² también ha cuestionado la práctica de la profilaxis del SNC en la era del rituximab. En dicho estudio, en el que la profilaxis por vía IT se administró a discreción de cada investigador en el 8,4% de los pacientes, no se observó beneficio de la supervivencia asociada a la profilaxis.²² Sin embargo, podían tener sesgo de selección de los pacientes que recibieron tratamiento IT. Además, no se aportaron datos adecuados que permitieran rechazar la profilaxis IT.²⁶

Sin embargo, las guías publicadas²⁶ y algunos ensayos clínicos que exploran nuevas opciones de tratamiento para el LBDCG han incluido el MTX IT como profilaxis en los pacientes de alto riesgo. Los datos publicados sugieren que algunos regímenes específicos pueden ser activos para prevenir las recaídas en el SNC. Se han sugerido mejores resultados en pacientes con IPI de riesgo bajo e intermedio con R-DA-EPOCH y también

en un estudio fase 3 que compara R-DA-EPOCH con R-CHOP. Los resultados definitivos de este estudio podrían ayudar a clarificar el potencial impacto favorable sobre las tasas de recaída en el SNC de los esquemas de quimioterapia sistémica en infusión continua, en pacientes de alto riesgo de recaída que reciben MTX IT como profilaxis.¹¹⁹

También se han comunicado mejores resultados y una menor tasa de recaída en el SNC en un ensayo realizado en pacientes jóvenes tratados con R-ACVBP comparado con R-CHOP asociado con MTX IT en ambos brazos, aunque los pacientes tratados con R-ACVBP recibieron además dosis altas sistémicas de MTX.¹²⁰

Otros fármacos IT

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

La citarabina liposomal es capaz de mantener una concentración citotóxica en el LCR de hasta 14 días tras una única inyección IT¹²¹⁻¹²³ comparado con las 24-48 horas de la citarabina convencional (Ara-C) y el MTX.^{123,124} Además, la citarabina liposomal también se distribuye más homogéneamente que el MTX en el espacio subaracnoideo, especialmente en los ventrículos cerebrales, lugar donde con frecuencia se acumulan las células tumorales.¹²²⁻¹²⁶ La posible toxicidad neurológica derivada de la administración de citarabina liposomal puede minimizarse evitando la administración simultánea de quimioterapia sistémica que atraviese la barrera hematoencefálica (BHE).^{127,128} Se han comunicado datos sobre la seguridad de la citarabina liposomal IT cuando se utiliza como tratamiento^{121,123,129-132} de la infiltración del SNC, pero hay poca información disponible de su tolerancia cuando se utiliza en profilaxis IT.^{128,133-135} La interpretación de estos estudios es difícil debido a la falta de homogeneidad en la histología de los casos incluidos, de la quimioterapia sistémica y de la profilaxis utilizada. Sólo dos estudios recientemente publicados, analizaron la efectividad y el perfil de toxicidad de la citarabina liposomal en la profilaxis de la afectación del SNC específicamente en LBDCG. El primero de ellos es un estudio retrospectivo multicéntrico que presenta los datos del uso de citarabina liposomal fuera de indicación en 138 pacientes con LBDCG. En este estudio, la profilaxis se administró a criterio del investigador.¹³⁶ El segundo estudio, comunica el análisis de la utilización de citarabina liposomal como profilaxis IT del SNC en los pacientes con LBDCG y alto riesgo de infiltración del SNC tratados con R-CHOP-14 del ensayo de GELTAMO.¹³⁷ Por otro lado, no hay estudios prospectivos que comparen la citarabina liposomal con otras estrategias de profilaxis del SNC en LBDCG y existen datos insuficientes sobre la toxicidad a largo plazo de su utilización en profilaxis. La profilaxis no es una indicación aprobada de la citarabina liposomal en su ficha técnica.²⁶

Respecto del rituximab, hay datos que sugieren su eficacia cuando se utiliza por vía IT para el tratamiento de la recaída en el SNC, pero todavía no existen datos que apoyen su uso en profilaxis.^{138,139}

Tratamiento triple intratecal

En España, la “triple intratecal” [TIT (MTX, Ara-C e hidrocortisona)] es el esquema de profilaxis del SNC más utilizado en neoplasias hematológicas.¹¹¹ Su utilización en leucemia aguda y linfoma de Burkitt está respaldada por varios estudios^{140,141} y también, por el uso en nuestro medio del protocolo adaptado al riesgo del PETHEMA para leucemia linfoblástica, que incluye la TIT como profilaxis del SNC y limita el uso de la radioterapia del SNC.¹¹¹ La TIT también se utiliza con frecuencia en nuestro medio en pacientes con LBDCG como profilaxis del SNC, aunque ningún estudio ha comparado la profilaxis con TIT vs. MTX IT. En cualquier caso, no hay una evidencia definitiva de que la profilaxis directa en el SNC, con la administración IT mejore la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con afectación parenquimatosa del SNC. Sin olvidar, que la quimioterapia IT no está exenta de toxicidad, en especial en pacientes mayores y frágiles.

4.3 PROFILAXIS SISTÉMICA

Una alternativa para reducir la tasa de eventos en el SNC en pacientes de alto riesgo es el uso de dosis altas de quimioterapia sistémica con o sin quimioterapia IT.⁵

Los datos sobre la potencial eficacia de la quimioterapia sistémica para la profilaxis del SNC en pacientes con LNH de alto riesgo de recaída en el SNC se basan principalmente en la información extrapolada de la experiencia en el tratamiento de niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL).^{26,142,143}

Cuál es la dosis apropiada de MTX IV capaz de alcanzar niveles terapéuticos adecuados en el SNC es una cuestión controvertida. Así, una dosis de MTX IV ≥ 3 g/m² parece que alcanza niveles terapéuticos en LCR y parénquima.¹¹³ Tres estudios han examinado este método de profilaxis en la era post-rituximab, con dosis altas de MTX (HDMTX) de 3-3,5 g/m², aunque la administración de otros fármacos, el momento y el número de dosis variaron según el protocolo.^{5,120,144,145} Abramson *et al.* comunicaron buenos resultados en un análisis retrospectivo de 65 pacientes con LBDCG de alto riesgo que recibieron una media de 3 ciclos de HDMTX (3,5 mg/m², rango 1-8 ciclos) administrados el día 15 de ciclos alternos con R-CHOP.¹⁴⁴ Este manejo tiene problemas logísticos, aunque se ha demostrado que es factible sin provocar retrasos en los siguientes ciclos R-CHOP, lo cual es un objetivo esencial para evitar una disminución en el control de la enfermedad sistémica.²⁶ Cuando se utilizan HDMTX puede ser necesario ajustar la dosis de los esquemas utilizados en función del estado general del paciente y su función renal.²⁶

Los pacientes tratados con HDMTX deben tener un buen estado basal y deben estar estrecha y cuidadosamente manejados y monitorizados por su potencial toxicidad, especialmente renal. Además de la nefrotoxicidad, el MTX presenta otros efectos adversos entre los que figuran mucositis, mielosupresión y neurotoxicidad. Para reducir esta toxicidad se debe utilizar sistemáticamente la hiperhidratación y alcalinización de la orina, la monitorización de los niveles de MTX y el rescate con ácido fólico.¹

La profilaxis sistémica con dosis altas de citarabina (HD Ara-C) de 3 g/m² cada 12 horas tras la administración de R-CHOEP-14, no mostró ser efectiva en la profilaxis del SNC en una serie pequeña de pacientes con LBDCG.^{5,146}

Estos estudios están limitados por su pequeño tamaño y su naturaleza retrospectiva. Es necesario promover la investigación en este tema, realizando ensayos clínicos prospectivos para determinar cuál puede ser la profilaxis más efectiva para evitar la

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

recaída en el SNC de los pacientes con LBDCG.

Nuevos agentes como el ibrutinib y la lenalidomida, que atraviesan la BHE, están siendo explorados y su impacto sobre el riesgo de recaída en el SNC debe ser todavía establecido.^{147,148}

4.4 ¿QUÉ ESTRATEGIA DE PROFILAXIS DEL SNC DEBE ELEGIRSE?

La cuestión de cuál es la profilaxis del SNC más efectiva y el método menos tóxico para su administración, la vía IT, la parenteral o una combinación de ambas, no está resuelta, por lo que es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados a gran escala en los que se compare las quimioprofilaxis sistémica y la IT.¹

Entretanto, dos recientes estudios retrospectivos han comparado diferentes estrategias de profilaxis.^{149,150} Aviles *et al.*,¹⁴⁹ analizaron un grupo homogéneo de 3.258 pacientes con LBDCG tratados con CHOP o R-CHOP, de los cuales 1.005 recibieron diferentes opciones de profilaxis del SNC (radioterapia, MTX IT, HDMTX o rituximab). No se observaron claras diferencias entre los distintos tipos de profilaxis del SNC. La recaída en el SNC fue similar entre los pacientes que recibieron profilaxis (6%) y los que no la recibieron (5,9%).

Cheah *et al.*¹⁵⁰ realizaron un reciente análisis retrospectivo de pacientes con LBDCG de alto riesgo en el que se compararon tres diferentes estrategias de terapia dirigida al SNC: MTX IT con R-CHOP (grupo 1); R-CHOP con MTX IT y dos ciclos de HDMTX IV (grupo 2) y dosis intensivas de quimioterapia sistémica con antimetabolitos (Hyper-CVAD o CODOXM/IVAC) con MTX IT/IV (grupo 3). Se produjeron un total de 23 recaídas del SNC (24%, 8%, 2,3% en los grupos 1-3, respectivamente). Aunque estos datos están limitados por su naturaleza retrospectiva, la utilización de HDMTX IV o de Ara-C parece estar asociada con una menor incidencia de recaída del SNC en comparación con la quimioterapia IT sola.

4.5 LINFOMA TESTICULAR PRIMARIO

Los pacientes con afectación testicular primaria tienen un riesgo especialmente alto de infiltración del SNC cuando alcanzan una respuesta completa (RC) (>15%), además de una alta tasa de afectación extraganglionar sistémica.⁵ Por esta razón, las recomendaciones para el tratamiento de estos pacientes son distintas de las aplicadas en otras formas de LBDCG extraganglionar. Se observó una tasa baja de recaída del SNC (6% a los 5 años)¹¹⁸ en el ensayo fase II internacional (IELSG-10), en el que los pacientes con linfoma testicular primario recibieron R-CHOP, cuatro dosis de MTX IT e irradiación testicular contralateral. Un nuevo estudio está en curso para evaluar el añadir dos ciclos de 1,5 g/m² de MTX con rescate de ácido fólico. No hay datos disponibles del papel del MTX IV en monoterapia en este escenario.

4.6 SUMARIO Y RECOMENDACIONES SOBRE LA PROFILAXIS DE LA RECAÍDA EN EL SNC DEL LBDCG

La heterogeneidad de los estudios y la falta de ensayos aleatorizados controlados en este campo implican que el nivel de evidencia para apoyar las recomendaciones sea bajo (evidencia a partir de estudios observacionales, series de casos o simple opinión).²⁶

Recomendaciones



- La profilaxis dirigida al SNC debe ofrecerse a pacientes con alto riesgo de recaída en el SNC **(recomendación 1, nivel de evidencia B)**.
- Recomendamos MTX IV **(recomendación 2, nivel de evidencia B)** como la estrategia de elección para la prevención de la afectación del SNC en pacientes con LBDCG y factores de riesgo.
- El MTX IV como profilaxis del SNC se debe administrar durante el tratamiento de primera línea a una dosis ≥ 3 g/m², alternando con IQT **(recomendación 1, nivel de evidencia B)**, y debe administrarse siguiendo los esquemas de tratamiento publicados y valorando la necesidad de ajustar la dosis en función del estado general del paciente y su función renal. Debe evitarse retrasar los siguientes ciclos de IQT sistémica **(recomendación 1, nivel de evidencia B)**.
- También el MTX IT **(recomendación 2, nivel de evidencia C)** o la TIT **(recomendación 2, nivel de evidencia C)** pueden ser opciones razonables para profilaxis, dependiendo de la edad, el estado general, las comorbilidades y las preferencias del paciente y/o del médico.
- El MTX IT (12-15 mg una vez por ciclo, 4-6 dosis) o la TIT (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, hidrocortisona 20 mg) como profilaxis del SNC se debe administrar durante el tratamiento de primera línea **(recomendación 1, nivel de evidencia B)**.
- Los pacientes con linfoma testicular primario deben recibir MTX IT durante la quimioterapia de primera línea **(recomendación 1, nivel de evidencia B)**.

5. TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN DEL SNC POR LINFOMA

La afectación del SNC en linfoma es infrecuente por lo que también lo son los estudios prospectivos o aleatorizados sobre este cuadro y su tratamiento.

Las áreas del SNC afectadas pueden ser el parénquima cerebral (15%), el área leptomeníngea (30%) o ambos (55%).^{151,152} El tipo de afectación será uno de los factores para determinar el esquema terapéutico.

La recidiva en el SNC puede preceder a la sistémica, con impacto en el pronóstico y por tanto, en términos generales, el tratamiento debe de considerarse en el contexto de la enfermedad sistémica.

5.1 RADIOTERAPIA HOLOCRAANEAL

La utilidad de la radioterapia en el tratamiento del linfoma en el SNC es limitada, debido a los efectos de la radiación sobre las funciones cerebrales, especialmente en pacientes de edad avanzada.¹⁵³ La radioterapia holocraneal, asociada a quimioterapia, puede mejorar la supervivencia en pacientes con LPSNC.¹⁵⁴ Algunos estudios de fase II sugieren que la radioterapia aumenta la SLP pero no la SG. Sin embargo, en un ensayo fase III en el que se compara la quimioterapia con o sin radioterapia no se encontraron diferencias.¹⁵⁵

La radioterapia en dosis reducidas puede causar menos neurotoxicidad, pero son necesarios estudios aleatorizados en los que se compare la toxicidad y la supervivencia con diferentes dosis de radioterapia.

En la actualidad, la radioterapia holocraneal puede utilizarse como tratamiento de rescate en caso de resistencia al MTX, pero no como tratamiento de primera línea o de consolidación.⁵⁷

Aparte del LPSNC, en el contexto del linfoma sistémico, la radioterapia puede considerarse un tratamiento adyuvante en pacientes con grandes masas o con obstrucción del flujo del LCR que impida la distribución de fármacos a través de éste.^{58,156}

5.2 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

El tratamiento sistémico con fármacos que atraviesan la BHE permite una distribución adecuada de la quimioterapia a través de las leptomeninges y evita la necesidad de implantar un reservorio ventricular o de realizar múltiples PL para la administración de tratamiento IT. No obstante, debe tenerse en cuenta que este tratamiento también puede asociarse con toxicidad medular y de otros órganos.¹⁵⁶

Metotrexato en altas dosis

El tratamiento sistémico con HDMTX ha demostrado ser eficaz en linfomas con afectación del SNC, tanto primarios como secundarios.⁵⁷

Respecto a la dosis óptima de MTX, Rubenstein sugiere que dosis iguales o superiores a 1 g/m² consiguen actividad intraparenquimatosa. Glantz y colaboradores demostraron que dosis intravenosas de MTX de 8 g/m² en 4 horas, producen mayores niveles citotóxicos de MTX (>1 µM) en suero y LCR que la dosis estándar de MTX IT.

Teniendo en cuenta estos datos, Rubenstein plantea que la dosis de 3 g/m² de MTX IV cada dos semanas durante al menos 6 ciclos es suficiente para el tratamiento de la infiltración parenquimatosa y meníngea, sin necesidad de asociar tratamiento IT.⁵⁷ Aunque no hay consenso sobre la cantidad de ciclos necesarios, se considera que deben administrarse al menos 4 ciclos antes de la consolidación.

No hay que olvidar el riesgo de toxicidad aguda de las HDMTX, especialmente la toxicidad renal. Las HDMTX deben administrarse con hiperhidratación, alcalinización de la orina y rescate con folínico. Por otro lado, las HDMTX no están indicadas en mayores de 70-75 años ni en pacientes con mal estado general o disfunción renal o hepática.

Poliquimioterapia

Ferreri en el tratamiento del LPSNC, comparó la combinación de HDMTX y HD Ara-C en primera línea, seguida de radioterapia como consolidación, con la monoterapia de inducción con HDMTX. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la combinación mostró mejores resultados que la monoterapia.¹⁵⁷

Otras posibles combinaciones incluyen fármacos como Ara-C o procarbazona, con actividad conocida en el SNC.^{57,158}



Fischer también comunicó que se alcanzan niveles citotóxicos terapéuticos de ifosfamida (1,5-2 g/m² días 3-5) asociada con HDMTX (4 g/m² día 1) en un estudio retrospectivo que analizó la eficacia y toxicidad de esta combinación.¹⁵⁶

En un estudio diseñado para pacientes de LPSNC se ha encontrado que otros fármacos que pueden asociarse a las HDMTX son el rituximab y la temozolomida oral.¹⁵⁹

Aunque se puedan obtener respuestas con distintas combinaciones de quimioterapia, el problema es conseguir mantener la respuesta de forma prolongada.¹⁵⁸

5.3 QUIMIOTERAPIA DE INTENSIFICACIÓN Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La intensificación con altas dosis de quimioterapia seguida de rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es una opción terapéutica muy prometedora y fundamental en la estrategia de rescate de la recaída del linfoma con afectación del SNC. El pronóstico es significativamente mejor en pacientes que llegan al TAPH sin enfermedad en el SNC, y se asocia con una respuesta prolongada.¹⁶⁰

En un estudio prospectivo alemán fase II, HDMTX, ifosfamida, dexametasona y Ara-C IT seguido de HD Ara-C, tiotepa y Ara-C IT, y en los pacientes respondedores, consolidación con BCNU, tiotepa, etopósido, y rescate con TAPH, consiguió RC en el 50% de los pacientes y una SG a los 2 años del 68% tras el TAPH.¹⁵² En otro estudio italiano, el tratamiento con HDMTX y Ara-C, seguido de R-HDS (rituximab, ciclofosfamida, Ara-C y etopósido) y rescate con TAPH, se asoció con un 63% de RC y una SG a los 5 años del 68% en los pacientes que llegaron al TAPH.¹⁶¹ Se ha comunicado recientemente la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados de un estudio multicéntrico internacional.¹⁵¹

Se han publicado otros regímenes de acondicionamiento con otras combinaciones que incluyen ciclofosfamida, BCNU, etopósido, busulfán y tiotepa, con o sin rituximab.^{157,162,163} Todos estos estudios muestran un progreso significativo en la capacidad de alcanzar respuestas en estos pacientes y una cierta tendencia hacia la posibilidad de “curar” esta enfermedad “mortal” hace unos años.¹⁶⁴ También, nuevos fármacos capaces de atravesar la BHE, como el ibrutinib o la lenalidomida, podrían mejorar aún más estos resultados.^{147,148}

En el acondicionamiento del TAPH en linfoma con afectación del SNC deben incluirse tiotepa y BCNU.^{152,161}

En nuestra opinión, la estrategia terapéutica en la actualidad de la afectación por linfoma del SNC, especialmente en pacientes jóvenes, debe incluir regímenes con varios fármacos con actividad en el SNC y sin resistencias cruzadas, rituximab para mejorar el control del linfoma sistémico, terapia IT e intensificación con TAPH.^{160,163}

5.4 TERAPIA INTRATECAL

Hasta la aparición de la citarabina liposomal, se utilizaba MTX solo o combinado con Ara-C convencional para el tratamiento IT.

La citarabina liposomal tiene una vida media más prolongada y una mejor distribución en el SNC que la Ara-C convencional. Sus características farmacológicas y farmacocinéticas ofrecen una mayor comodidad para el paciente y el médico, ya que permite su administración IT cada 15 días, comparado con los fármacos convencionales como el MTX, la Ara-C o su combinación en la TIT. El MTX, al igual que la Ara-C convencional o el tiotepa, tiene un aclaramiento muy rápido en el LCR, lo que obliga a realizar una PL 2 ó 3 veces por semana.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸

En un pequeño estudio aleatorizado que incluyó 28 pacientes con linfoma y citología del LCR positiva, estos se aleatorizaron a recibir tratamiento IT con citarabina liposomal IT vs. Ara-C convencional. Las tasas de respuesta fueron significativamente mayores en el brazo de citarabina liposomal (71% vs. 15%, $p=0,006$), aunque el tiempo hasta la progresión neurológica y la supervivencia fueron bajos en ambos brazos (mediana, 78,5 vs. 42 días y 99,5 vs. 63 días, respectivamente, $p>0,05$).¹²¹ Otros grupos también han publicado altas tasas de respuesta con citarabina liposomal IT en el tratamiento de la meningitis linfomatosa.^{130,131,168-172}

Con el objetivo de mantener el perfil de seguridad, el empleo óptimo de la citarabina liposomal requiere la administración conjunta de dexametasona¹³⁶ y separar su administración de otros fármacos intravenosos que atraviesen la BHE, fundamentalmente la Ara-C (separar su administración al menos 7 días).

En la actualidad, se sigue utilizando la misma estrategia terapéutica propuesta por Glantz, la administración IT de citarabina liposomal cada 2 semanas durante el periodo de inducción y una dosis de mantenimiento posterior cada 4 semanas.

En pacientes con linfoma en el SNC CD20+ en recaída, el tratamiento con rituximab intraventricular es potencialmente eficaz en el control de la enfermedad leptomeníngea tanto del LPSNC como del LNH sistémico con afectación del SNC.^{138,139} En la etapa 1 del ensayo de Rubenstein se compara rituximab intraventricular (escala de dosis de 10-25 mg) en monoterapia con MTX intraventricular. Esta combinación se asocia a una tasa del 75% de respuestas citológicas completas y una tasa del 43% de RC globales en LCR y/o parénquima cerebral.¹³⁹

5.5 ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

La enfermedad en el SNC en el contexto del LNH puede ser muy diferente dependiendo del estado de la enfermedad y sus características. Así, la afectación del SNC en el momento del diagnóstico de un LNH sistémico es muy distinta de las situaciones de recaída o de la afectación del SNC refractaria. La localización de la afectación, meninges y/o parénquima, y el origen de las células B, también determina la elección del tratamiento.

Afectación sistémica y del SNC en el diagnóstico

Los pacientes con LNH sistémico y afectación del SNC al diagnóstico deben recibir tratamiento convencional para LNH y terapia dirigida o específica para el SNC. Una de las posibles opciones incluye la asociación de HDMTX al R-CHOP y, si se alcanza remisión completa sistémica y del SNC, consolidar con etopósido y Ara-C.⁵⁷ La asociación de R-CHOP con citarabina liposomal IT logra el control de la enfermedad en más de la mitad de los pacientes.¹³⁰

Recaídas en el SNC

En pacientes jóvenes y con buen estado general, la opción terapéutica potencialmente curativa incluye altas dosis de quimioterapia y TAPH.^{151,152}

Es importante evaluar si la recaída es “sensible al MTX” o no. Si la recaída es “sensible al MTX”, pueden utilizarse de nuevo esquemas con HDMTX similares a los recibidos en la primera línea para conseguir la máxima citorreducción posible, seguido de TAPH con consolidaciones que incluyan tiotepa o carmustina.⁵⁷

Los pacientes “resistentes al MTX” y los pacientes refractarios o que recaen en menos de seis meses de la consolidación, no son candidatos a rescate con altas dosis de quimioterapia. Estos pacientes deben incluirse en ensayos clínicos o recibir tratamiento paliativo, según su edad y estado general.⁵⁷

5.6 SUMARIO Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN DEL SNC POR LINFOMA



- Los pacientes con LBDCG sistémico que presentan al diagnóstico afectación parenquimatosa en el SNC y/o enfermedad leptomenígea deben ser tratados con regímenes que incluyan HDMTX (**recomendación 1, nivel de evidencia B**). Si se demuestra enfermedad leptomenígea, recomendamos asociar citarabina liposomal IT (**recomendación 1, nivel de evidencia B**)
- En pacientes no adecuados para el tratamiento con HDMTX debido a la edad o comorbilidades, recomendamos tratamiento con citarabina liposomal IT (**recomendación 1, nivel de evidencia B**).
- En pacientes con LBDCG en recaída cuyo estado general y edad lo permitan: consolidar con TAPH tras obtener respuesta con esquemas de inducción basados en HDMTX (**recomendación 1, nivel de evidencia B**).
- Tiotepa y BCNU deben incluirse en el régimen de acondicionamiento del TAPH (**recomendación 1, nivel de evidencia C**).
- No hay evidencia directa sobre el valor de adoptar diferentes estrategias de tratamiento en pacientes con enfermedad leptomenígea oculta (CFM positiva, CC negativa). En estos pacientes, recomendamos considerar HDMTX y/o quimioterapia IT (sobre todo, en pacientes en los que no está indicado el tratamiento con HDMTX debido a la edad o comorbilidades) (**recomendación 2, nivel de evidencia C**).
- En caso de refractariedad o recaída temprana tras HDMTX: ensayo clínico o radioterapia craneal (**recomendación 2, nivel de evidencia C**).

NOTAS

6. ANEXOS Y APÉNDICES

Tabla 1. Influencia del rituximab en la incidencia de las recaídas en el SNC en pacientes con LBDCG y factores de riesgo de la enfermedad en el SNC.

| Estudio (año) | n | Incidencia de recaída en el SNC | Factores de riesgo de recaída en el SNC | Uso tipo de profilaxis del SNC | Criterios de profilaxis del SNC |
|--|--------------------------------------|---|--|--|--|
| Feugier <i>et al.</i> (2004) ⁷ | 398 LBDCG | 4,6% (CHOP); 5,4% (R-CHOP) | aalPI >1 (LDH y PS tras exclusión de aalPI) | NO | - |
| Bohme <i>et al.</i> (2009) ⁸ | 127 Linfomas B (944 LBDCG) | 6,9% (CHOP); 4,1% (R-CHOP) | Serie global: >1 localización extraganglionar; Síntomas B; LDH (no significativo) Pacientes tratados con R-CHOP: >1 localización extraganglionar; LDH; ECOG PS >1 | MTX/IT (días 1-5) los dos primeros ciclos | MO; Testicular; Parte superior del cuello o cabeza |
| Shimazu <i>et al.</i> (2009) ⁵ | 403 LBDCG | 13,3% (CHOP); 8,4% (R-CHOP) | >60 años; LDH >1 localización extraganglionar; MO, Sin rituximab | MTX/IT (18 pacientes) | Senos nasales; Testicular; Vértebra |
| Villa <i>et al.</i> (2009) ⁹ | 435 LBDCG | 9,7% (CHOP); 6,4% (R-CHOP) (p=0,085) | Testicular; Renal; Estado IV; Sin rituximab | MTX/IT o Ara-C x 6 dosis (alternando) | Antes 2002: MO, sangre periférica, enfermedad epidural, testicular o senos paranasales Después, 2002: senos paranasales |
| Yamamoto <i>et al.</i> (2010) ^{2a} | 375 LBDCG | 2,8% (CHOP); 3,9% (R-CHOP) (p=0,71) | Análisis multivariante: no factores de riesgo Univariable: LDH; IPI alto; MO; recaída sistémica | NO | - |
| Chihara <i>et al.</i> (2011) ^{5c} | 386 LBDCG | 7,3% (CHOP); 5,3% (R-CHOP) (p=0,42) | Enfermedad voluminosa; Linfocitos <1000/mm ³ ; Afectación extraganglionar | MTX/IT o Ara-C x 4 dosis | Testicular (después de 1999) |
| Tai <i>et al.</i> (2011) ^{5a} | 499 LBDCG | 5,1% (CHOP); 6% (R-CHOP) | ECOG >1; No RC; Testicular; Renal; Mama Mama | Profilaxis IT (82 pacientes) a discreción del investigador, y preferencia del paciente | >1 afectación extraganglionar; Seno orbital; espacio nasal posterior; Mama; Testicular; MO |
| Mitrovic <i>et al.</i> (2012) ⁵ | 1197 LBDCG | 3,7% (similar a CHOP); 2,1% (similar a R-CHOP) (p=0,049) | - | - | - |
| Cao <i>et al.</i> (2012) ¹ | 315 LBDCG | 3,03% (CHOP); 3,33% (R-CHOP) | - | NO | - |
| Schmitz <i>et al.</i> (2012) ¹⁷ | 2210 Linfoma B agresivo (1809 LBDCG) | 1% -13,2% (Quimio); 0% -9,7% (R-Quimio.) En pacientes tratados con R-Quimio: Estado avanzado (III-IV); LDH | Serie global: >1 afectación extraganglionar; LDH En pacientes tratados con R-Quimio: Estado avanzado (III-IV); LDH | MTX/IT (días 1,15) en los dos primeros ciclos | Estudios fase III High-CHOEP-Mega-CHOEP: Parte superior del cuello; Cabeza; MO; Testicular |
| Guirgis <i>et al.</i> (2012) ^{2b} | 217 LBDCG | 3,7% (R-CHOP) | Afectación testicular | MTX/IT y/o DMTX | Pacientes de alto riesgo |
| Tomita <i>et al.</i> (2012) ⁶ | 1221 LBDCG | 6,7% (R-CHOP) | <60 años; Glándula suprarrenal; Ósea; Mama Mama | NO | - |
| Kumar <i>et al.</i> (2012) ^{2c} | 989 LBDCG | 2% (R-CHOP) | Análisis univariable: IPI (alto-intermedio y alto) | Profilaxis IT (71,8%); profilaxis sistémica (28,2%) | MO; Otras localizaciones de alto riesgo: >1 localización extraganglionar; IPI alto; Estado avanzado |
| Deng <i>et al.</i> (2013) ¹⁰ | 598 LBDCG | 6,5% (CHOP); 4,3% (R-CHOP) | - | - | - |
| Zhang <i>et al.</i> (2014) ³ (metanálisis) ¹ | 4.911 LBDCG | 5,7% (Quimio); 4,7% (R-Quimio) | Estado III/IV; IPI >1; PS >1; LDH >1 afectación extraganglionar; MO; afectación testicular | - | - |

*metanálisis de los 8 primeros estudios de la tabla.
SNC: sistema nervioso central; **LBDCG:** linfoma B difuso de célula grande; **CHOP:** ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; **R-CHOP:** rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; **aalPI:** índice Provéstico interactuacional ajustado a la edad; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **PS:** estado general del paciente (performance status); **MO:** médula ósea; **IT:** intratecal; **RC:** remisión completa.

Guía de GELTAMO para

DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

Tabla 2. Frecuencia de casos de pacientes de linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) que muestran afectación del líquido cefalorraquídeo (LCR) detectados por citología vs. citometría de flujo multiparamétrica (CFM).

| Estudio | nº de muestras (casos) | % de casos de citología+ LCR | % de casos de CFM+ | nº de pacientes con LBDCG | % de LBDCG con citología+ LCR | % de LBDCG con CFM+ | % de LBDCG con CFM+ / citología- |
|--|------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------|
| Finn <i>et al.</i> 1998 ⁷⁷ | 35 (31) | 26% | 33% | NS | NS | NS | NS |
| French <i>et al.</i> 2000 ⁷⁸ | 35 (32) | 17% | 25% | 6 | 20% | 25% | 0% |
| Roma <i>et al.</i> 2002 ⁷⁹ | 53 (43) | 23% | 40% | 8 | 25% | 38% | 13% |
| Subira <i>et al.</i> 2005 ⁸⁰ | 56 (29) | 20% | 32% | 0 | NA | NA | NA |
| Hegde <i>et al.</i> 2005 ⁷² | 51 (51) | 2% | 22% | 43 | 2% | 26% | 24% |
| Bromberg <i>et al.</i> 2007 ⁸¹ | 1.054 (219) | 9% | 20% | 55 | NS | NS | NS |
| di Noto <i>et al.</i> 2008 ⁸² | 42 (42) | 10% | 26% | 25 | 4% | 16% | 12% |
| Quijano <i>et al.</i> 2009 ⁷⁵ | 123 (123) | 6% | 22% | 81 | 3% | 15% | 12% |
| Sancho <i>et al.</i> 2010 ⁷⁶ | 105 (105) | 6% | 22% | 64 | 2% | 16% | 14% |
| Cesana <i>et al.</i> 2010 ⁷³ | 110 (227) | 15% | 20% | 73 | NS | 21% | NS |
| Schroers <i>et al.</i> 2010 ⁷⁴ | 37 (37) | 19% | 30% | 33 | 15% | 27% | 12% |
| Alvarez <i>et al.</i> 2012 ⁸³ | 114 (114) | 1% | 12% | 95 | 0% | 8% | 8% |
| Bommer <i>et al.</i> 2011 ⁷⁵ | 70 (70) | 29% | 28% | 40 | 33% | 45% | 12% |
| Craig <i>et al.</i> 2011 ⁷⁶ | 153 (74) | NS | 8% | 3 | 0% | 0% | 0% |
| Stacchini <i>et al.</i> 2012 ⁸⁴ | 62 (44) | 16% | 24% | 30 | 13% | 13% | 0% |
| Benevolo <i>et al.</i> 2012 ⁶ | 174 (174) | 4% | 10% | 125 | 4% | 9% | 5% |
| Muñiz <i>et al.</i> 2014 ⁸⁵ | 113 (113) | 7% | 22% | 91 | 6% | 21% | 15% |
| Wilson <i>et al.</i> 2014 ⁸ | 326 (326) | 5% | 18% | 246 | 4% | 17% | 13% |

APÉNDICE 1

El Sistema GRADE¹⁰

Hemos utilizado la nomenclatura GRADE para evaluar los niveles de evidencia y proporcionar las recomendaciones de esta guía. El sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) es una herramienta para evaluar la fuerza de las recomendaciones y el nivel de la evidencia de las mismas.¹⁰

Fuerza de las recomendaciones

Fuerte (grado 1):

Las recomendaciones fuertes (grado 1) se realizan cuando existe la confianza de que los beneficios superan o no superan a los daños o riesgos. Las recomendaciones de grado 1 se pueden aplicar de forma uniforme a la mayoría de los pacientes. Se considera como “recomendado”.

Débil (grado 2):

La magnitud o no del beneficio es menos segura cuando se realiza una recomendación de grado 2. Las recomendaciones de grado 2 requieren una aplicación sensata en cada paciente de forma individual. Se considera como “sugerido”.

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se valora como alta (A), moderada (B) o baja (C). Para poner esto en contexto, es útil considerar la incertidumbre del conocimiento y si más investigación podría cambiar lo que sabemos o nuestra certeza.

(A) Alta:

Más investigación al respecto no va a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes.

(B) Moderada:

Más investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (p. ej., resultados inconsistentes, imprecisión – intervalos de confianza amplios o defectos metodológicos – p. ej. ensayos no ciegos, pérdidas grandes durante el seguimiento, fallo en la adherencia en el análisis de intención de tratar), o evidencia muy fuerte proveniente de estudios observacionales o series de casos

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

(p. ej. estimaciones grandes o muy grandes y consistentes de la magnitud del efecto de un tratamiento o la demostración de un gradiente dosis-respuesta).

(C) Baja:

Muy probablemente más investigación va a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie nuestra estimación. La evidencia actual proviene de estudios observacionales, series de casos u opiniones.

(D) Muy baja:

Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

- a La evaluación del LCR debe llevarse también a cabo cuando existan síntomas neurológicos, además de las técnicas de imagen (RM, TAC).
- b Se recomienda el uso de una evaluación CFM ≥ 8 colores normalizada y validada de muestras de LCR estabilizadas (con la adición inmediata de RPMI1640 o Transfix® a las muestras de LCR).
- c El grupo recomienda profilaxis del SNC en pacientes CFM+/CC- con factores de riesgo elevado para la recaída en el SNC hasta que haya más estudios disponibles.

Recomendamos MTX IV ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) durante el tratamiento de primera línea, alternando con IQT y debe administrarse siguiendo los esquemas de tratamiento publicados y valorando la necesidad de ajustar la dosis en función del estado general del paciente y su función renal. Debe evitarse retrasar los siguientes ciclos de IQT sistémica. También el MTX IT (12-15 mg una vez por ciclo, 4-6 dosis) o la TIT (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg e hidrocortisona 20 mg) administrados durante el tratamiento de primera línea, pueden ser opciones razonables para profilaxis, dependiendo de la edad, el estado general, las comorbilidades y las preferencias del paciente y/o del médico. Los pacientes con linfoma testicular primario deben recibir MTX IT durante la quimioterapia primaria.

- d No hay evidencia directa sobre el valor de adoptar diferentes decisiones sobre el tratamiento en pacientes con enfermedad leptomeníngea oculta: considerar HDMTX y/o quimioterapia IT en estos pacientes.
- e En caso de afectación del SNC en el momento del diagnóstico de LBDCG: HDMTX (asociar terapia IT si se demuestra la enfermedad leptomeníngea). En pacientes en los que no sea adecuado HDMTX por la edad o comorbilidades, considerar citarabina liposomal IT.

En caso de recaída del SNC: terapia de rescate (inducción basada en HDMTX) seguida de TAPH (dependiendo del estado general y de la edad del paciente). Se debe incluir tiotepa y BCNU en el régimen de acondicionamiento previo al TAPH. En caso de refractariedad o recaídas tempranas tras HDMTX, considerar ensayo clínico o radioterapia.

7. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

SUMARIO Y RECOMENDACIONES SOBRE EL ESTUDIO PARA LA DETECCIÓN DE LA AFECTACIÓN DEL SNC Y LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS EN PACIENTES CON LBDCG BASADO EN LA PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO DE RECAÍDA EN EL SNC

Tras la revisión bibliográfica realizada, los autores recomiendan el estudio (*screening*) de pacientes para la detección de la afectación del SNC (con punción lumbar y examen del LCR mediante citología y CFM) y la administración de profilaxis en las siguientes situaciones:



- LDH sérica aumentada y más de una localización extraganglionar **(recomendación 1, nivel de evidencia B)**
- Afectación extraganglionar testicular **(recomendación 1, nivel de evidencia B)** o de la mama **(recomendación 2, nivel de evidencia B)**
- Afectación extraganglionar renal, de la glándula suprarrenal **(recomendación 2, nivel de evidencia C)** o del espacio epidural **(recomendación 2, nivel de evidencia D)**
- IPI-SNC de alto riesgo **(recomendación 2, nivel de evidencia B)**
- Reordenamientos del *MYC* asociados con reordenamientos de *BCL2* o *BCL6* **(recomendación 2, nivel de evidencia C)**

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

SUMARIO Y RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD EN EL SNC EN PACIENTES CON LBDCG

El diagnóstico de enfermedad en el SNC en pacientes con LBDCG se ha basado durante mucho tiempo en el análisis de la CC de muestras de LCR obtenidas de pacientes con riesgo y/o sospecha de enfermedad en el SNC basado en la presentación clínica y/o hallazgos de las técnicas de imagen. A la vista de los estudios evaluados, los autores recomiendan:



- Incluir estudios de imagen del SNC entre las pruebas diagnósticas a realizar en pacientes con LBDCG que se presentan con síntomas sospechosos de afectación del SNC; en estos casos, se prefiere el uso de la resonancia magnética (RM), incluyendo la RM con contraste (**recomendación 1, nivel de evidencia A**)
- En el protocolo de diagnóstico de la enfermedad leptomeníngea en pacientes con LBDCG con riesgo de enfermedad en el SNC, debe realizarse un estudio de CFM estandarizado y validado de ≥ 8 colores en muestras de LCR estabilizadas, para la identificación de la posible infiltración oculta (CFM positiva, CC negativa) por linfoma en el SNC (**recomendación 1, nivel de evidencia A**)
- La presencia de enfermedad leptomeníngea oculta en pacientes con LBDCG de alto riesgo se ha asociado con peores resultados del tratamiento, por lo que puede considerarse como un factor pronóstico adverso, aunque su valor pronóstico independiente no se ha establecido definitivamente (**recomendación 2, nivel de evidencia B**)
- Otros biomarcadores bioquímicos y moleculares del LCR, como sCD19, sIL10 aislado o asociado a sCXCL13, neopterin, y los miRNAs (miRNA19b, miRNA21 y miRNA92a) a pesar de su potencial valor diagnóstico, en la actualidad no pueden utilizarse para demostrar la presencia de enfermedad leptomeníngea en pacientes con LBDCG (**recomendación 2, nivel de evidencia C**)
- En caso de sospecha de linfoma secundario del SNC con LCR negativo, la biopsia estereotáxica cerebral no se considera todavía parte de las pruebas diagnósticas rutinarias en el LBDCG; sin embargo, puede ser necesaria en casos específicos una evaluación oftalmológica con biopsia ocular y/o cerebral (**recomendación 2, nivel de evidencia C**)

SUMARIO Y RECOMENDACIONES SOBRE LA PROFILAXIS DE LA RECAÍDA EN EL SNC DEL LBDCG

La heterogeneidad de los estudios y la falta de ensayos aleatorizados controlados en este campo implican que el nivel de evidencia para apoyar las recomendaciones sea bajo (evidencia a partir de estudios observacionales, series de casos o simple opinión).²⁶



- La profilaxis dirigida al SNC debe ofrecerse a pacientes con alto riesgo de recaída en el SNC (**recomendación 1, nivel de evidencia B**)
- Recomendamos MTX IV (**recomendación 2, nivel de evidencia B**) como la estrategia de elección para la prevención de la afectación del SNC en pacientes con LBDCG y factores de riesgo
- El MTX IV como profilaxis del SNC se debe administrar durante el tratamiento de primera línea a una dosis ≥ 3 g/m², alternando con IQT (**recomendación 1, nivel de evidencia B**), y debe administrarse siguiendo los esquemas de tratamiento publicados y valorando la necesidad de ajustar la dosis en función del estado general del paciente y su función renal. Debe evitarse retrasar los siguientes ciclos de IQT sistémica (**recomendación 1, nivel de evidencia B**)
- También el MTX IT (**recomendación 2, nivel de evidencia C**) o la TIT (**recomendación 2, nivel de evidencia C**) pueden ser opciones razonables para profilaxis, dependiendo de la edad, el estado general, las comorbilidades y las preferencias del paciente y/o del médico.
- El MTX IT (12-15 mg una vez por ciclo, 4-6 dosis) o la TIT (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, hidrocortisona 20 mg) como profilaxis del SNC se debe administrar durante el tratamiento de primera línea (**recomendación 1, nivel de evidencia B**)
- Los pacientes con linfoma testicular primario deben recibir MTX IT durante la quimioterapia de primera línea (**recomendación 1, nivel de evidencia B**)

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

SUMARIO Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN DEL SNC POR LINFOMA



- Los pacientes con LBDCG sistémico que presentan al diagnóstico afectación parenquimatosa en el SNC y/o enfermedad leptomeníngea deben ser tratados con regímenes que incluyan HDMTX (**recomendación 1, nivel de evidencia B**). Si se demuestra enfermedad leptomeníngea, recomendamos asociar citarabina liposomal IT (**recomendación 1, nivel de evidencia B**)
- En pacientes no adecuados para el tratamiento con HDMTX debido a la edad o comorbilidades, recomendamos tratamiento con citarabina liposomal IT (**recomendación 1, nivel de evidencia B**)
- En pacientes con LBDCG en recaída cuyo estado general y edad lo permitan: consolidar con TAPH tras obtener respuesta con esquemas de inducción basados en HDMTX (**recomendación 1, nivel de evidencia B**)
- Tiotepa y BCNU deben incluirse en el régimen de acondicionamiento del TAPH (**recomendación 1, nivel de evidencia C**)
- No hay evidencia directa sobre el valor de adoptar diferentes estrategias de tratamiento en pacientes con enfermedad leptomeníngea oculta (CFM positiva, CC negativa). En estos pacientes, recomendamos considerar HDMTX y/o quimioterapia IT (sobre todo, en pacientes en los que no está indicado el tratamiento con HDMTX debido a la edad o comorbilidades) (**recomendación 2, nivel de evidencia C**)
- En caso de refractariedad o recaída temprana tras HDMTX: ensayo clínico o radioterapia craneal (**recomendación 2, nivel de evidencia C**)

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ghose A, Kundu R, Latif T. Prophylactic CNS directed therapy in systemic diffuse large B cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(3):292–303.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
3. Zhang J, Chen B, Xu X. Impact of rituximab on incidence of and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(3):509–14.
4. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1258–66.
5. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(10):2228–40.
6. Benevolo G, Stacchini A, Spina M, et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood*. 2012;120(16):3222–8.
7. Feugier P, Virion JM, Tilly H, et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: Influence of rituximab. *Ann Oncol*. 2004;15(1):129–33.
8. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009;113(17):3896–902.
9. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: The impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol*. 2009;21(5):1046–52.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
11. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235–42.
12. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg 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):379–91.
13. 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.
14. Rubenstein J, Rosenberg J, Damon L. High-dose methotrexate plus rituximab (Anti CD20) monoclonal antibody in the treatment of primary CNS lymphoma. Fourth Annu Meet Scottsdale, AZ, USA, Soc Neuro- Oncol. 2009.
15. Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: Prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol*. 2009;89(5):577–83.
16. Mitrovic Z, Bast M, Bierman PJ, et al. The addition of rituximab reduces the incidence of secondary central nervous system involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;157(3):401–3.

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

17. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B, et al. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1267-73.
18. Wilson WH, Bromberg JEC, Stetler-Stevenson M, et al. Detection and outcome of occult leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Haematologica.* 2014;99(7):1228-35.
19. Deng L, Song Y, Zhu J, et al. Secondary central nervous system involvement in 599 patients with diffuse large B-cell lymphoma: Are there any changes in the rituximab era? *Int J Hematol.* 2013;98(6):664-71.
20. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: A single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol.* 2012;159(1):39-49.
21. Cao B, Zhou X, Ji D, et al. Central nervous system involvement in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma: Influence of rituximab. *Oncol Lett.* 2012;4(3):541-5.
22. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. *Cancer.* 2012;118(11):2944-51.
23. Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R, et al. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2010;85(1):6-10.
24. Tai WM, Chung J, Tang PL, et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): Pre- and post-rituximab. *Ann Hematol.* 2011;90(7):809-18.
25. Chihara D, Oki Y, Matsuo K, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: analyses with competing risk regression model. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(12):2270-5.
26. McMillan A, Ardeshtna KM, Cwynarski K, Lyttelton M, Mckay P, Montoto S. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2013;163(2):168-81.
27. van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood.* 1998;91(4):1178-84.
28. Haioun C, Besson C, Lepage E, et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: A GELA study on 974 patients. *Ann Oncol.* 2000;11(6):685-90.
29. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: A risk model. *Ann Oncol.* 2002;13(7):1099-107.
30. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol.* 2007;18(1):149-57.
31. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):114-9.
32. MacKintosh FR, Colby T V, Podolsky WJ, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer.* 1982;49(3):586-95.
33. Liang R, Chiu E, Loke SL. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: The risk factors. *Hematol Oncol.* 1990;8(3):141-5.
34. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1997;8(8):727-37.

35. Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer*. 2000;88(1):154–61.
36. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):20–7.
37. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, Norrby K, Sender Baum M, Ekman T. Testicular lymphoma--a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol*. 2004;43(8):758–65.
38. Park B-B, Kim JG, Sohn SK, et al. Consideration of aggressive therapeutic strategies for primary testicular lymphoma. *Am J Hematol*. 2007;82(9):840–5.
39. Gholam D, Bibeau F, El Weshi A, Bosq J, Ribrag V. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(7):1173–8.
40. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, et al. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci*. 2012;103(2):245–51.
41. Yhim H-Y, Kim JS, Kang HJ, et al. Matched-pair analysis comparing the outcomes of primary breast and nodal diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab plus chemotherapy. *Int J cancer*. 2012;131(1):235–43.
42. Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP, et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2014;165(3):358–63.
43. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: Outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica*. 2011;96(7):1002–7.
44. 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):3533–7.
45. Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2002;95(3):576–80.
46. Lee K-W, Yi J, Choi IS, et al. Risk factors for poor treatment outcome and central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma with bone marrow involvement. *Ann Hematol*. 2009;88(9):829–38.
47. Murawski N, Held G, Ziepert M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood*. 2014;124(5):720–8.
48. Lee G, Go S, Kim S, et al. Clinical outcome and prognosis of patients with primary sinonasal tract diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-cyclophosphamide , doxorubicin , vincristine and prednisone chemotherapy : a study by the Consortium for Improving Survival of Lym. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):1020–6.
49. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Ziepert M, Pfreundschuh M, Glass B LM. A new prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2013;31(S1):96–150.
50. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150–6.
51. Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*. 2008;93(8):1195–202.
52. Kanungo A, Medeiros LJ, Abruzzo L V, Lin P. Lymphoid neoplasms associated with concurrent t(14;18) and 8q24/c-MYC translocation generally have a poor prognosis. *Mod Pathol*. 2006;19(1):25–33.
53. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica*. 2009;94(7):935–43.
54. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, et al. The impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 2016;127(18):2182–9.

Guía de GELTAMO para

DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

55. Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, Rubenstein JL, Josephson SA. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):311-9.
56. Ferreri AJM, Assanelli A, Crocchiolo R, Ciceri F. Central nervous system dissemination in immunocompetent patients with aggressive lymphomas: incidence, risk factors and therapeutic options. *Hematol Oncol.* 2009;27(2):61-70.
57. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, LaMarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood.* 2013;122(14):2318-30.
58. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 1.2015.
59. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology.* 1990;40(3 Pt 1):435-8.
60. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5034-43.
61. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol.* 1995;38(1):51-7.
62. Pauls S, Fischer AC, Brambs HJ, Fetscher S, Höche W, Bommer M. Use of magnetic resonance imaging to detect neoplastic meningitis: Limited use in leukemia and lymphoma but convincing results in solid tumors. *Eur J Radiol.* 2012;81(5):974-8.
63. Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: Comparison with histopathologic features. *Am J Neuroradiol.* 1997;18(3):563-72.
64. Geppert M, Ostertag CB, Seitz G, Kiessling M. Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral lymphoma. *Acta Neuropathol.* 1990;80(6):629-34.
65. Dethy S, Goldman S, Blecic S, Luxen A, Levivier M, Hildebrand J. Carbon-11-methionine and fluorine-18-FDG PET study in brain hematoma. *J Nucl Med.* 1994;35(7):1162-6.
66. Tsuyuguchi N, Sunada I, Ohata K, et al. Evaluation of treatment effects in brain abscess with positron emission tomography: comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine. *Ann Nucl Med.* 2003;17(1):47-51.
67. Javedan SP, Tamargo RJ. Diagnostic yield of brain biopsy in neurodegenerative disorders. *Neurosurgery.* 1997 Oct;41(4):823-8-30.
68. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, et al. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg.* 2007;106(1):72-5.
69. Baraniskin A, Deckert M, Schulte-Altedorneburg G, Schlegel U, Schroers R. Current strategies in the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Br J Haematol.* 2012;156(4):421-32.
70. Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, Gluck JT, DeAngelis LM. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: Recognition, significance, and implications. *Ann Neurol.* 1995;38(2):202-9.
71. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med.* 1993;119(11):1093-104.
72. Hegde U, Filie A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: The role of flow cytometry versus cytology. *Blood.* 2005;105(2):496-502.
73. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer.* 1998;82(4):733-9.
74. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology.* 1979;29(10):1369-75.

75. Quijano S, Lopez A, Sancho JM, et al. Identification of leptomeningeal disease in aggressive B-Cell non-Hodgkin's lymphoma: Improved sensitivity of flow cytometry. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1462–9.
76. Sancho JM, Orfao A, Quijano S, et al. Clinical significance of occult cerebrospinal fluid involvement assessed by flow cytometry in non-Hodgkin's lymphoma patients at high risk of central nervous system disease in the rituximab era. *Eur J Haematol.* 2010;85(4):321–8.
77. Finn WG, Peterson LC, James C, Goolsby CL. Enhanced detection of malignant lymphoma in cerebrospinal fluid by multiparameter flow cytometry. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(3):341–6.
78. French CA, Dorfman DM, Shaheen G, Cibas ES. Diagnosing lymphoproliferative disorders involving the cerebrospinal fluid: Increased sensitivity using flow cytometric analysis. *Diagn Cytopathol.* 2000;23(6):369–74.
79. Roma AA, Garcia A, Avagnina A, Rescia C, Elsner B. Lymphoid and myeloid neoplasms involving cerebrospinal fluid: Comparison of morphologic examination and immunophenotyping by flow cytometry. *Diagn Cytopathol.* 2002;27(5):271–5.
80. Subirá D, Górgolas M, Castañón S, et al. Advantages of flow cytometry immunophenotyping for the diagnosis of central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS patients. *HIV Med.* 2005;6(1):21–6.
81. Bromberg JEC, Breems DA, Kraan J, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology.* 2007;68(20):1674–9.
82. Di Noto R, Scalia G, Abate G, et al. Critical role of multidimensional flow cytometry in detecting occult leptomeningeal disease in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas. *Leuk Res.* 2008;32(8):1196–9.
83. Alvarez R, Dupuis J, Plonquet A, et al. Clinical relevance of flow cytometric immunophenotyping of the cerebrospinal fluid in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1274–9.
84. Stacchini A, Aliberti S, Demurtas A, Benevolo G, Godio L. Ten antibodies, six colors, twelve parameters: A multiparameter flow cytometric approach to evaluate leptomeningeal disease in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Cytom B Clin Cytom.* 2012;82(3):139–44.
85. Muniz C, Martin-Martin L, Lopez A, et al. Contribution of cerebrospinal fluid sCD19 levels to the detection of CNS lymphoma and its impact on disease outcome. *Blood.* 2014;123(12):1864–9.
86. Kraan J, Gratama JW, Haioun C, et al. Flow cytometric immunophenotyping of cerebrospinal fluid. *Curr Protoc Cytom.* 2008 Jul;Chapter 6:Unit 6.25.
87. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VHJ, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia.* 2012;26(9):1986–2010.
88. de Jongste AH, Kraan J, Van Den Broek PD, et al. Use of TransFix™ cerebrospinal fluid storage tubes prevents cellular loss and enhances flow cytometric detection of malignant hematological cells after 18 hours of storage. *Cytom Part B - Clin Cytom.* 2014;86(4):272–9.
89. van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia.* 2012;26(9):1908–75.
90. Blakeley J, Laterra J. Neoplastic and Paraneoplastic Disorders. In: Irani DN, editor. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice.* Philadelphia: Saunders; 2009. p. 233–47.
91. Chamberlain MC, Glantz M, Groves MD, Wilson WH. Diagnostic Tools for Neoplastic Meningitis: Detecting Disease, Identifying Patient Risk, and Determining Benefit of Treatment. *Semin Oncol.* 2009;36(4 Suppl 2):S35–45.
92. Gleissner B, Siehl J, Korfel A, Reinhardt R, Thiel E. CSF evaluation in primary CNS lymphoma patients by PCR of the CDR III IgH genes. *Neurology.* 2002;58(3):390–6.

Guía de GELTAMO para
DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO
DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

93. Fischer L, Martus P, Weller M, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology*. 2008;71(14):1102–8.
94. Kiewe P, Fischer L, Martus P, Thiel E, Korfel A. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: Diagnosis, treatment, and survival in a large monocenter cohort. *Neuro Oncol*. 2010;12(4):409–17.
95. Ribera J, Zamora L, Juncà J, et al. Usefulness of IGH/TCR PCR studies in lymphoproliferative disorders with inconclusive clonality by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86(1):25–31.
96. Roy S, Josephson SA, Fridlyand J, et al. Protein biomarker identification in the CSF of patients with CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):96–105.
97. Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood*. 2011;117(11):3140–6.
98. Kersten MJ, Evers LM, Dellemijn PL, et al. Elevation of cerebrospinal fluid soluble CD27 levels in patients with meningeal localization of lymphoid malignancies. *Blood*. 1996;87(5):1985–9.
99. Fischer L, Korfel A, Pfeiffer S, et al. CXCL13 and CXCL12 in central nervous system lymphoma patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):5968–73.
100. Murase S, Saio M, Takenaka K, et al. Increased levels of CSF soluble CD27 in patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancer Lett*. 1998;132(1–2):181–6.
101. Murase S, Saio M, Andoh H, et al. Diagnostic utility of CSF soluble CD27 for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Neurol Res*. 2000;22(5):434–42.
102. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(7):3253–9.
103. Buggage RR, Whitcup SM, Nussenblatt RB, Chan CC. Using interleukin 10 to interleukin 6 ratio to distinguish primary intraocular lymphoma and uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(10):2462–3.
104. Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, et al. Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1997;115(9):1157–60.
105. Sasayama T, Nakamizo S, Nishihara M, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol*. 2012;14(3):368–80.
106. Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood*. 2013;121(23):4740–8.
107. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5027–33.
108. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood*. 2003;101(2):466–8.
109. Siegal T, Goldschmidt N. CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: If, when, how and for whom? *Blood Rev*. 2012;26(3):97–106.
110. Björkholm M, Hagberg H, Holte H, et al. Central nervous system occurrence in elderly patients with aggressive lymphoma and a long-term follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007;18(6):1085–9.
111. Sancho JM, Morgades M, Alonso N, et al. Prospective study on the practice of central nervous system prophylaxis and treatment in non-Hodgkin's lymphoma in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(12):441–6.
112. Cheung CW, Burton C, Smith P, Linch DC, Hoskin PJ, Ardeshtna KM. Central nervous system chemoprophylaxis in non-Hodgkin lymphoma: Current practice in the UK. *Br J Haematol*. 2005;131(2):193–200.

113. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: Who to target and what therapy to use. *Blood Rev.* 2006;20(6):319–32.
114. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):1–31.
115. Arkenau H-T, Chong G, Cunningham D, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2007;18(3):541–5.
116. Perez-Soler R, Smith TL, Cabanillas F. Central nervous system prophylaxis with combined intravenous and intrathecal methotrexate in diffuse lymphoma of aggressive histologic type. *Cancer.* 1986;57(5):971–7.
117. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;102(13):4284–9.
118. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2766–72.
119. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2717–24.
120. 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.
121. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3110–6.
122. Kim S, Chatelut E, Kim JC, et al. Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC101. *J Clin Oncol.* 1993;11(11):2186–93.
123. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and “unclassifiable” highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;156(2):234–44.
124. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med.* 1975;293(4):161–6.
125. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *Neurology.* 1996;46(6):1674–7.
126. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2295–305.
127. Ostermann K, Pels H, Kowoll A, Kuhnenn J, Schlegel U. Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 2011;103(3):635–40.
128. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood.* 2007;109(8):3214–8.
129. Chamberlain MC. Neurotoxicity of intra-CSF liposomal cytarabine (DepoCyt) administered for the treatment of leptomeningeal metastases: A retrospective case series. *J Neurooncol.* 2012;109(1):143–8.
130. Garcia-Marco JA, Panizo C, Garcia ES, et al. Efficacy and safety of Liposomal cytarabine in lymphoma Patients with central nervous system involvement from lymphoma. *Cancer.* 2009;115(9):1892–8.

Guía de GELTAMO para

DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

131. Gökbüget N, Hartog CM, Bassan R, et al. Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(2):238–44.
132. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res*. 1999;5(11):3394–402.
133. Spina M, Chimienti E, Martellotta F, et al. Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2010;116(6):1495–501.
134. Gállego Pérez-Larraya J, Palma JA, Carmona-Iragui M, et al. Neurologic complications of intrathecal liposomal cytarabine administered prophylactically to patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Neurooncol*. 2011;103(3):603–9.
135. McClune B, Buadi FK, Aslam N, Przepiora D. Intrathecal liposomal cytarabine for prevention of meningeal disease in patients with acute lymphocytic leukemia and high-grade lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(9):1849–51.
136. de la Fuente A, Salar A, Panizo C, et al. Efficacy and Safety of Liposomal Cytarabine as Intrathecal Prophylaxis in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma at High Risk of CNS Involvement : A Multicentric Study Including 80 Patients in Spain. *Blood*. 2009;114(22):1663.
137. González-Barca E, Canales M, Salar A, et al. Central nervous system prophylaxis with intrathecal liposomal cytarabine in a subset of high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving first line systemic therapy in a prospective trial. *Ann Hematol*. 2016;95(6):893–9.
138. Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, Zeelen U, Germing U, Engert A. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica*. 2004;89(6):753–4.
139. Rubenstein JL, Li J, Chen L, et al. Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma. *Blood*. 2013;121(5):745–51.
140. Bassan R, Masciulli A, Intermesoli T, et al. Randomized trial of radiation-free central nervous system prophylaxis comparing intrathecal triple therapy with liposomal cytarabine in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015 Jun;100(6):786–93.
141. Waber DP, Turek J, Catania L, et al. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4914–21.
142. Vassal G, Valteau D, Bonnay M, Patte C, Aubier F, Lemerle J. Cerebrospinal fluid and plasma methotrexate levels following high-dose regimen given as a 3-hour intravenous infusion in children with nonHodgkin's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 1990;7(1):71–7.
143. Lippens RJ, Winograd B. Methotrexate concentration levels in the cerebrospinal fluid during high-dose methotrexate infusions: an unreliable prediction. *Pediatr Hematol Oncol*. 1988;5(2):115–24.
144. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(18):4283–90.
145. Holte H, Leppä S, Björkholm M, et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: Results of a phase II Nordic lymphoma group study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1385–92.
146. Adde M, Enblad GG, Hagberg H, Sundstrom C, Laurell A, Sundström C. Outcome for young high-risk aggressive B-cell lymphoma patients treated with CHOEP-14 and rituximab (R-CHOEP-14). *Med Oncol*. 2006;23(2):283–93.

147. Bernard S, Goldwirt L, Amorim S, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. *Blood*. 2015;126(14):1695–8.
148. Houillier C, Choquet S, Toutou V, et al. Lenalidomide monotherapy as salvage treatment for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2015;84(3):325–6.
149. Avilés A, Jesús Nambo M, Neri N. Central nervous system prophylaxis in patients with aggressive diffuse large B cell lymphoma: an analysis of 3,258 patients in a single center. *Med Oncol*. 2013;30(2):520.
150. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1072–9.
151. Bromberg JE, Doorduyn JK, Illerhaus G, et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation - An international primary central nervous system lymphoma study group project. *Haematologica*. 2013;98(5):808–13.
152. Korfel A, Elter T, Thiel E, et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica*. 2013;98(3):364–70.
153. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):859–63.
154. DeAngelis LM. Whither whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma? *Neuro Oncol*. 2014;16(8):1032–4.
155. Graber JJ, Omuro A. Primary central nervous system lymphoma: is there still a role for radiotherapy? *Curr Opin Neurol*. 2011;24(6):633–40.
156. Fischer L, Korfel A, Kiewe P, Neumann M, Jahnke K, Thiel E. Systemic high-dose methotrexate plus ifosfamide is highly effective for central nervous system (CNS) involvement of lymphoma. *Ann Hematol*. 2009;88(2):133–9.
157. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512–20.
158. Bokstein F, Lossos A, Lossos IS, Siegal T. Central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment based on high-dose methotrexate combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(3):587–93.
159. Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer*. 2004;101(1):139–45.
160. Bierman P, Giglio P. Diagnosis and treatment of central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(4):597–609.
161. Ferreri AJM, Donadoni G, Cabras MG, et al. High doses of antimetabolites followed by high-dose sequential chemoimmunotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with systemic B-cell lymphoma and secondary CNS involvement: Final results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3903–10.
162. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3061–8.
163. Tarella C, Zanni M, Magni M, et al. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi survey. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3166–75.
164. Schmitz N, Wu HS. Advances in the Treatment of Secondary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3851–3.
165. Kim S, Khatibi S, Howell SB, McCully C, Balis FM, Poplack DG. Prolongation of drug exposure in cerebrospinal fluid by encapsulation into DepoFoam. *Cancer Res*. 1993;53(7):1596–8.
166. Chamberlain MC, Kormanik P, Howell SB, Kim S. Pharmacokinetics of intralumbar DTC-101 for the treatment of leptomeningeal metastases. *Arch Neurol*. 1995;52(9):912–7.

Guía de GELTAMO para

DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

167. Cole BF, Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Mackowiak JI. Quality-of-life-adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathecal methotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *Cancer*. 2003;97(12):3053–60.
168. Howell SB. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. *Biol Ther Lymphoma*. 2003;6:10–4.
169. Rossi D, Annino L, Bongarzone V, et al. Efficacy and Tolerability of Liposomal Cytosine Arabinoside (DepoCyte®) for the Treatment of Lymphomatous and Leukemic Meningitis. *Blood*. 2006;108(11):4674.
170. Shapiro WR, Schmid R, Glantz M, J.J.M. A randomized phase III/IV study to determine benefit and safety of cytarabine liposome injection for treatment of neoplastic meningitis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S):1528.
171. Sancho J-M, Ribera J-M, Romero M-J, Martín-Reina V, Giraldo P, Ruiz E. Compassionate use of intrathecal depot liposomal cytarabine as treatment of central nervous system involvement in acute leukemia: report of 6 cases. *Haematologica*. 2006;91(3):ECR02.
172. Holowiecka-Goral A, Hołowiecki J, Giebel S, et al. Liposomal cytarabine in advanced-stage acute lymphoblastic leukemia and aggressive lymphoma with central nervous system involvement: experience of the Polish Acute Leukemia Group. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(3):478–80.
173. Cesana C, Klersy C, Scarpati B, et al. Flow cytometry vs cytomorphology for the detection of hematologic malignancy in body cavity fluids. *Leuk Res*. 2010;34(8):1027–34.
174. Schroers R, Baraniskin A, Heute C, et al. Diagnosis of leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system by flow cytometry and cytopathology. *Eur J Haematol*. 2010;85(6):520–8.
175. Bommer M, Nagy A, Schöpflin C, Pauls S, Ringhoffer M, Schmid M. Cerebrospinal fluid pleocytosis : Pitfalls and benefits of combined analysis using cytomorphology and flow cytometry. *Cancer Cytopathol*. 2011;119(1):20–6.
176. Craig FE, Ohori NP, Gorrill TS, Swerdlow SH. Flow cytometric immunophenotyping of cerebrospinal fluid specimens. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(1):22–34.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS:

- FJP ha recibido honorarios como ponente de Roche y Mundipharma.
- JMS ha recibido honorarios por participar como consultor para Roche, Gilead, Janssen y Spectrum.
- AdIF ha recibido honorarios como ponente de Roche, Gilead, Janssen, TEVA, Mundipharma y Pfizer.
- MTO ha recibido honorarios como ponente de Novartis, Gilead, Janssen y Mundipharma.
- AS ha recibido honorarios como ponente de Roche, Celgene y Mundipharma.
- AM ha recibido honorarios por participar como consultor para Celgene, Servier y Gilead.
- CP ha recibido honorarios como ponente de Roche, Janssen y Mundipharma.
- EPC ha recibido honorarios como ponente de Roche, Janssen, Spectrum y Mundipharma.
- AO ha recibido honorarios como ponente de Mundipharma. Su institución (Universidad de Salamanca) recibe royalties de ImmunoSTEP SL (Salamanca)

Con la colaboración de:

