



TRATAMIENTO DEL LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO EN PACIENTES SIN INMUNODEFICIENCIA

GUÍA CLÍNICA ASISTENCIAL

Modificada: 22 de febrero de 2015

Coordinadores:

Armando López Guillermo. Hospital Clínic de Barcelona.

Francesc Graus. Hospital Clínic de Barcelona

Alejandro Martín García-Sancho. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Miriam López Parra. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

FUNDACION GELTAMO

Hospital Universitario M. Valdecilla (Servicio de Hematología)

Av. Marqués de Valdecilla s/n, 39008 Santander

Teléfono y Fax: 942203450,

geltamo@humv.es

Secretaría Científica de la Fundación GELTAMO

Angel Cedillo

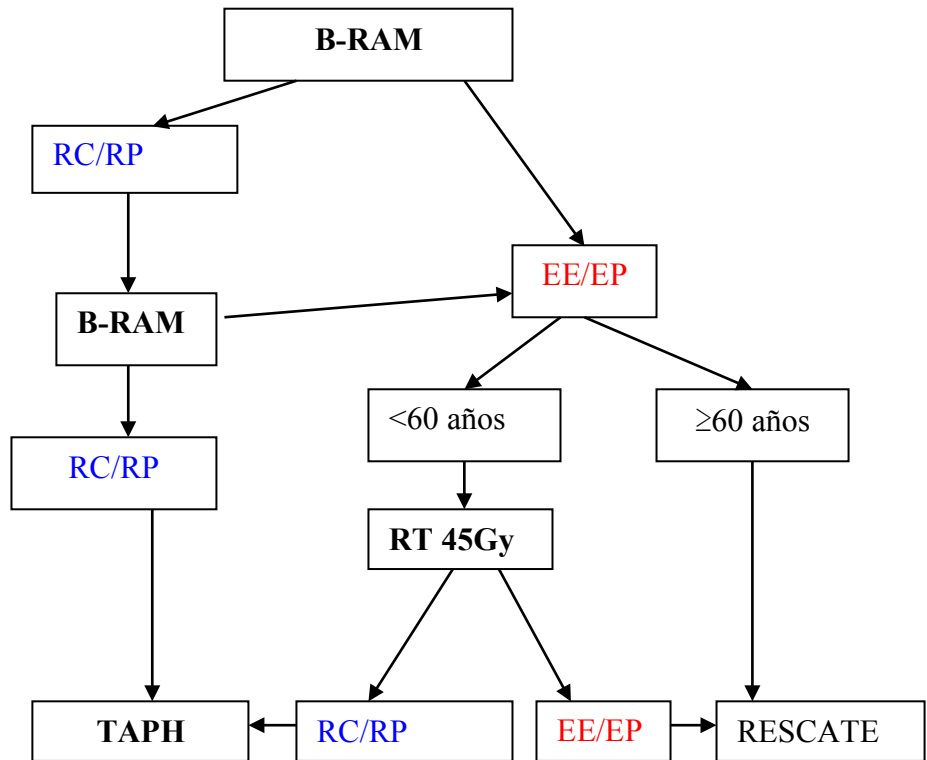
TEL 91 319 57 80 // FAX 91 391 33 83

sc@geltamo.com

RESUMEN

Tipo de protocolo: guía clínica asistencial para el tratamiento del linfoma cerebral primario en pacientes no inmunodeprimidos.

Esquema de tratamiento:



En las siguientes páginas se detallan los procedimientos terapéuticos de quimioterapia (B-RAM), radioterapia y trasplante a realizar.

1. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

El linfoma cerebral primario (LCP) representa alrededor del 1% de todos los linfomas y una proporción similar de los tumores cerebrales¹. Por razones no bien conocidas la incidencia de LCP ha aumentado en la última década en personas sin inmunodeficiencia. A pesar de ser poco frecuente, el tratamiento adecuado del LCP es muy importante porque, a diferencia de otros tumores cerebrales malignos, el LCP se puede curar con los tratamientos actualmente disponibles^{2,3}.

Durante muchos años el tratamiento convencional del LCP era la radioterapia holocraneal. Con esta terapia se conseguía una supervivencia mediana de 10-12 meses con una supervivencia actuarial a los dos años inferior al 30%². Posteriormente se han publicado series de pacientes con LCP tratados con diferentes combinaciones de quimioterapia antes de administrar radioterapia y, más recientemente, sin administrar posteriormente radioterapia³⁻⁷. Con tales regímenes terapéuticos se consigue una supervivencia mediana de 30 meses y una supervivencia actuarial a los 5 años superior al 30%, resultado netamente superior a los previos. Todos estos tratamientos tienen en común el uso de fármacos que, por la forma de administración o la dosis administrada, alcanzan una concentración suficiente en el parénquima cerebral. En general, todos ellos incluyen metotrexato a dosis intermedias o altas (1,5 a 8 g/m²) y otros fármacos que atraviesan la barrera hemato-encefálica como el BCNU y la citarabina. Salvo datos recientes que sugieren un beneficio para los pacientes que reciben citarabina junto al metotrexato, ninguna de las pautas de poliquimioterapia utilizadas ha demostrado ser superior a las demás. Por lo que hace a la radioterapia, no hay duda sobre su gran eficacia anti-tumoral. Sin embargo, las complicaciones tardías, en particular el riesgo de deterioro cognitivo de los pacientes, son muy importantes. Ello es especialmente cierto para los pacientes mayores de 60 años, la inmensa mayoría de los cuales presentan grave deterioro cognitivo un tiempo después de la radioterapia holocraneal⁸⁻⁹. Así pues, la tendencia actual es evitar la radioterapia en estos enfermos, aunque está por ver si ello no se traduce en un mayor riesgo de recaída.

Recientemente, varios estudios han señalado el papel de la intensificación mediante dosis altas de quimioterapia (basadas en una combinación de BCNU y thiotepa) seguidas de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes de hasta 70 años con LCP y con respuesta a la quimioterapia inicial¹⁰⁻¹¹. La toxicidad ligada al procedimiento es muy aceptable y los resultados de eficacia anti-tumoral muy buenos, con excelentes cifras de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). En concreto, estos resultados son muy notables en los pacientes tratados sólo con quimioterapia más TAPH y sin radioterapia holocraneal¹¹.

En este contexto, para la parte inicial de tratamiento quimioterápico se ha escogido un régimen con tres fármacos fundamentales, BCNU, metotrexato a dosis intermedias y citarabina, resultante de una modificación del esquema BVAM previamente utilizado y publicado por algunos grupos españoles. El papel que el anticuerpo quimérico anti-CD20 rituximab pueda tener en el linfoma cerebral es objeto de debate. Recientemente se ha publicado evidencia de que rituximab aumenta la SLE y la SG, de manera que hemos creído adecuado incorporar el fármaco al tratamiento¹². Posteriormente, todos los pacientes con cualquier tipo de respuesta recibirán una intensificación con TAPH en todo similar a la referida por el grupo alemán anteriormente detallada. Aquellos enfermos jóvenes (menores de 60 años) que no respondan a la quimioterapia, recibirán

radioterapia holocraneal y posteriormente serán asimismo tributarios de intensificación mediante un TAPH.

En definitiva, la presente guía clínica pretende ofrecer un protocolo terapéutico para pacientes con este linfoma poco frecuente que pueda ser seguido por cualquier hospital español. El hecho de unificar la estrategia terapéutica, así como el de ofrecer una revisión centralizada tanto de la histología como de las pruebas de imagen debería redundar en un mejor manejo de este tipo de pacientes. En realidad, éste es el objetivo fundamental de esta guía terapéutica.

Las últimas modificaciones de la presente guía (septiembre de 2014) tienen tres objetivos con los que se pretende optimizar los resultados de la quimioterapia y ulterior intensificación: 1) aumentar la dosis de metotrexato hasta las catalogadas de "altas", ya que tal es la tendencia actual en todos los protocolos terapéuticos, 2) agilizar la obtención de progenitores hematopoyéticos tras la quimioterapia a fin de llevar a todos los pacientes candidatos al TAPH y 3) incorporar la inmunquimioterapia (rituximab) también a este tipo de linfomas.

2. SELECCION DE PACIENTES

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

a) Criterios de inclusión

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

b) Criterios de exclusión

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

3. EVALUACIÓN INICIAL DEL LINFOMA

Los pacientes deben tener evidencia histológica (biopsia cerebral o vitrectomía) o citológica (LCR) que permita el diagnóstico de LCP. En caso de diagnóstico basado en LCR se debe incluir el estudio por citometría de flujo.

Las exploraciones a realizar antes del tratamiento son las siguientes:

- Historia clínica y exploración física completa
- Evaluación estado funcional según escala de la ECOG
- Evaluación neurológica basal
- Hemograma completo, función hepática y renal, LDH y beta-microglobulina
- Serología HIV
- Resonancia magnética cerebral basal
- Estudios de extensión sistémica del linfoma:
 - TC torácico, abdominal y pélvico
 - Si resulta factible en el centro, se recomienda practicar un PET/TAC como prueba de imagen inicial
 - Examen lámpara de hendidura
- Punción lumbar, si no está contraindicada, para análisis citológico y por citometría de flujo.

4. DESCRIPCION GENERAL DEL TRATAMIENTO

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

Plan de tratamiento

Semana (días)	1 (1)	1 (2-4)	3 (16-18)	5 (30-32)	6-7 (≈40)	8 (51)	8 (52-54)	9	10 (66-68)	12 (80-82)	14 (95)	16 (108)
BCNU	X					X						
RAM		X	X	X			X		X	X		
RM*					X						X	
Mobilización ⁺								X				
TAPH**												X

*RM: Resonancia magnética. Incluirá PL si LCR + al inicio

+ Sólo si valoración semana 6 incluye RC o RP. Si no se consigue movilización se repetiría en semana 10 ó 12.

** Sólo si valoración semana 14 incluye RC o RP

QUIMIOTERAPIA

B-RAM

Carmustina (BCNU)	100 mg/m ²	e.v.	1, 51
Metotrexato	3,0 g/m ² *	e.v.	2,16, 30, 52, 66, 80
Ara-C	3,0 g/m ² **	e.v.	3,17, 31, 53, 67, 81
Rituximab	375 mg/m ²	e.v.	4,18, 32, 54, 68, 82

*Rescate con ácido folínico; pauta de administración en 4 horas (**)

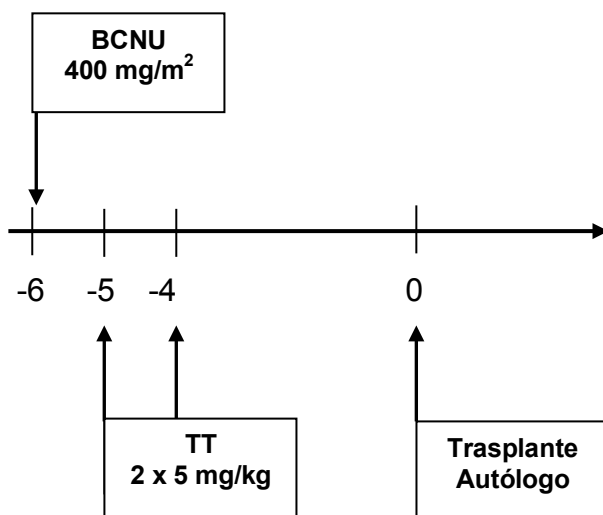
**A infundir en 2 h.

La cifra de creatinina sérica debe ser normal antes del tratamiento

En pacientes de edad >60 años se requerirá además de la cifra normal de creatinina sérica un aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min. En los casos con clara alteración de la función renal se planteará la reducción de dosis según criterio clínico (en general, dosis mitad y posteriormente según tolerancia)

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS

- Movilización al inicio del 2º B-RAM (mínimo: 2×10^6 células CD34)
- Acondicionamiento: A realizar 30 días después 2º BAM
 - Carmustine (BCNU) 400 mg/m² – día -6
 - Thiotepa 5 mg/Kg/día – días -5 y -4
- Esquema acondicionamiento:



Hay que insistir en la importancia de los tiempos en la movilización y en la práctica del TAPH.

RADIOTERAPIA

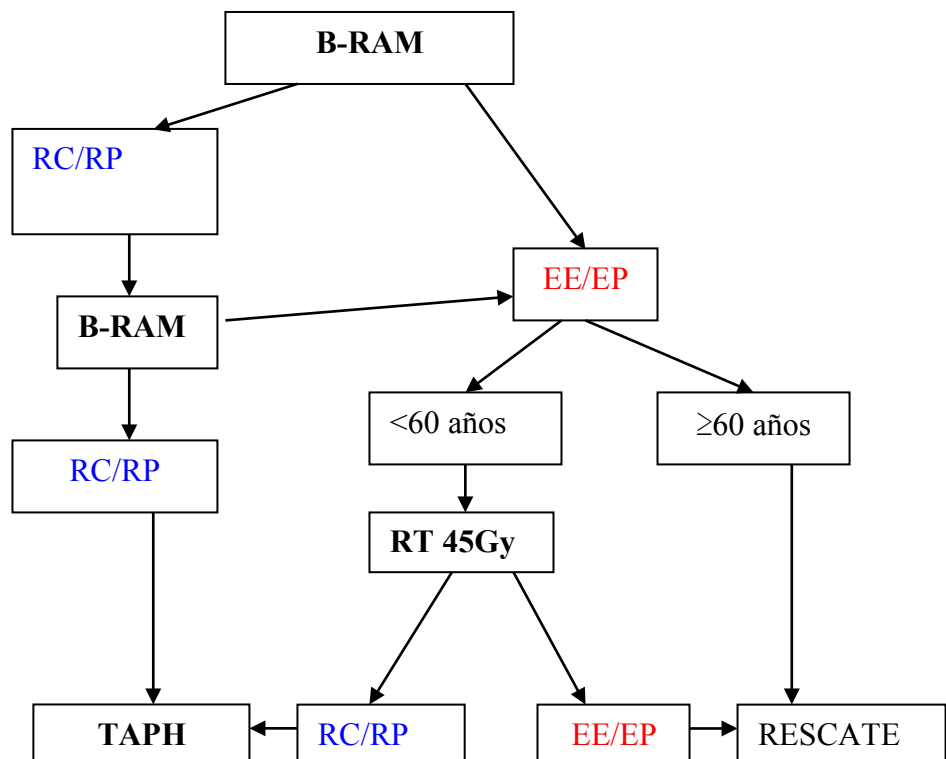
Se contempla el tratamiento con radioterapia holocraneal en aquellos pacientes menores de 60 años que no hayan respondido o hayan progresado tras 1 ó 2 ciclos de B-RAM (ver esquema).

En esos casos, la radioterapia se iniciará a las 3 semanas de la última dosis de quimioterapia

Esquemas

- Radioterapia holocraneal hasta espacio C2-C3, incluyendo órbitas con protección cámara anterior ocular. Dosis total de 45 Gy en fracciones de 1.8 Gy (cinco fracciones semanales)
- Dosis adicional en área tumoral (si lesión única) de 10 Gy (2.0 Gy/fracción)

Esquema global del tratamiento:



RC: respuesta completa: desaparición lesiones captantes de gadolinio
 RP: respuesta parcial: reducción $\geq 50\%$.
 EP: enfermedad progresiva: aparición nuevas lesiones, aumento $>25\%$.
 EE: Enfermedad estable: las otras situaciones

Todos los pacientes en respuesta deberán seguir el tratamiento y llegar al TAPH; aquellos en progresión o enfermedad estable irán a radioterapia (<60 años) o a otro tipo de rescate o tratamiento paliativo (\geq 60 años).

5. DESARROLLO DEL TRATAMIENTO Y EVALUACION DE LA RESPUESTA

Todos los pacientes deben ser evaluados de forma que se pueda tener información del impacto del tratamiento en la evolución de la enfermedad así como su posible neurotoxicidad.

EVALUACION PRETRATAMIENTO: detallado en páginas 4 y 5.

EVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

- Se realizará una exploración neurológica y una resonancia magnética craneal:
- 1. a las 2 semanas tras el primer ciclo de B-RAM.
- 2. a las 2 semanas tras el segundo ciclo de B-RAM.

EVALUACION POST-TRATAMIENTO

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

EVALUACION DE LA RESPUESTA

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

1. RESPUESTA COMPLETA:

Desaparición de todo realce tumoral tras la realización de TC o RM con un intervalo de por lo menos un mes desde la exploración anterior, sin requerimiento de dexametasona y con estabilidad o mejoría neurológica.

2. RESPUESTA PARCIAL:

Reducción \geq 50% del tamaño de realce tumoral en la TC o RM (medición de dos diámetros máximos) que se mantenga al menos un mes, con dosis de dexametasona estable o reducida y situación neurológica estable o mejorada.

3. ENFERMEDAD PROGRESIVA:

Aumento de tamaño de realce tumoral \geq 25% o algún nuevo tumor en CT o MR o empeoramiento neurológico* y dosis de dexametasona estable o aumentada.

4. ENFERMEDAD ESTABLE:

Cualquier otra situación.

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

6. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

La toxicidad de la quimioterapia se evaluará de acuerdo con los criterios establecidos de la escala de toxicidad de la OMS habitualmente usada en los Servicios de Hematología.

La neurotoxicidad tardía derivada del tratamiento combinado se evaluará a dos niveles:

1. Clínico: se considerará neurotoxicidad cualquier alteración neurológica que aparezca después de finalizado el tratamiento y que no se justifique por la recidiva del linfoma cerebral u otra causa intercurrente. En las visitas sucesivas la historia clínica y exploración neurológica irá dirigida a detectar cambios cognitivos, alteraciones motoras y de esfínteres que son comunes en el desarrollo de neurotoxicidad retardada por tratamiento combinado con quimio y radioterapia⁹
2. Radiológico: se comparará la RM obtenida al finalizar el tratamiento con radioterapia con las obtenidas en controles sucesivos. Se considerará señales de neurotoxicidad la aparición de atrofia cortical o subcortical (hidrocefalia) y leucoencefalopatía que se graduará como *mínima* (aparición de áreas de alteración de la señal en secuencias T2 alrededor de los ventrículos), *moderada* (alteración de la señal en áreas concretas de la sustancia blanca de centros semiovais) y *grave* (afectación difusa de la sustancia blanca de los centros semiovais).⁴

8. BIBLIOGRAFIA

1. Deckert M, Engert A, Brück W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia*. 2011;25:1797-807
2. Nelson DF, Martz KL, Bonner HL, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 83-15). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 9-17, 1992
3. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4570-4574
4. Bessell EM, Graus F, López-Guillermo A, et al. CHOD/BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS lymphoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 50: 457-464, 2001
5. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1036-1047
6. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009; 374:1512-1520
7. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive Chemotherapy and Immunotherapy in Patients With Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013 Apr 8. [Epub ahead of print]
8. Duffey P, Chiari G, Cartledge NEF, et al. Progressive deterioration of intellect and motor function occurring several decades after cranial irradiation. *Arch Neurol* 53:814-818, 1996
9. Bessell EM, Graus F, López-Guillermo A, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long-term survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:501-508, 2004
10. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 3865-3870, 2006
11. Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 93: 147-148, 2008-05-26
12. Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology* 83: 235-239, 2014
13. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SCJ. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8: 1277-1280, 1990

NOTIFICACIÓN DE USO DE LA GUIA

A fin de conocer el numero de casos tratados en esta guía, para valorar la elaboración de estudios futuros, te rogamos que si usas la guía para el tratamiento de un paciente nos envíes el siguiente documento relleno por FAX o email.

Nombre del Centro

.....

Nombre del Doctor responsable del tratamiento.

.....

Fecha del comienzo del tratamiento.

...../...../ 20.....

PARA ENVIAR POR EMAIL.

sc@geltamo.com (a la atención de Angel Cedillo)

PARA ENVIAR POR FAX

91 391 99 83 (a la atención de Angel Cedillo)

MUCHAS GRACIAS POR TU COLABORACIÓN