

**Profilaxis de la recaída en el SNC
en pacientes con LBDCG:
Propuesta “expertos” GELTAMO**

2024



Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

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



Secretaría Científica de GELTAMO
c/ Aravaca nº12, 1ºB
28040, Madrid
sc2@geltamo.com
Tel.: (+34) 683636850

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

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

AUTORES

- ➔ Dr. Francisco Javier Peñalver - Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)
- ➔ Dr. Juan Manuel Sancho - Institut Català d'Oncologia | Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)
- ➔ Dr. Adolfo de la Fuente - MD Anderson Cancer Center (Madrid)
- ➔ Dra. María Teresa Olave - Hospital Clínico Lozano Blesa (Zaragoza)
- ➔ Dr. Alejandro Martín García-Sancho - Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, CIBERONC. Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca
- ➔ Dr. Carlos Panizo - Hospital Universitario Donostia (San Sebastián). Instituto de Investigación Sanitaria BioGipuzkoa
- ➔ Dra. Elena Pérez Ceballos - Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia)
- ➔ Dr. Antonio Salar - Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
- ➔ Dr. Alberto Orfao - Instituto Mixto de Biología Celular y Molecular del Cáncer USAL/CSIC, Servicio de Citometría (NUCLEUS), e Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca y CIBERONC (Madrid)

REVISORES EXTERNOS

El contenido y la metodología de esta GPC han sido revisados por el Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO).

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

Justificación

La incidencia de recaída o progresión en el SNC (RP-SNC) en pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es del 5%, aunque en ciertos grupos de riesgo puede ser de hasta el 40%¹. La RP-SNC produce una alta morbilidad y se asocia con muy mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 3,5 meses². Estos resultados promueven la necesidad de identificar a los pacientes con alto riesgo de RP-SNC y desarrollar estrategias seguras y eficaces de profilaxis o tratamiento³.

¿Cómo podemos identificar a los pacientes de alto riesgo de RP-SNC?

No hay una evidencia consolidada para recomendar claramente qué pacientes deben recibir profilaxis en el SNC. Numerosos estudios han investigado potenciales factores de riesgo de la RP-SNC del LBDCG⁴. El “CNS-IPI” score se desarrolló como una herramienta para estimar el riesgo de recaída en el SNC en pacientes con LBDCG tratados con RCHOP⁵. Los factores que lo definen son los factores del IPI más la afectación adrenal y/o renal. Este modelo estratifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo, con un riesgo de RP-SNC a los 2 años de los pacientes del grupo de riesgo alto (4-6 factores) del 10,2% (con 5 factores del 15%, con 6 factores 32,5%). Este modelo pronóstico no identifica en su conjunto todo el espectro de los pacientes de riesgo alto de RP-SNC. Además, tiene una sensibilidad subóptima, con una proporción significativa de RP-SNC que ocurren en el grupo de riesgo intermedio⁶.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

¿Cómo podemos mejorar la capacidad de identificar pacientes con riesgo alto de RP-SNC?

La evidencia acumulada indica que existen datos sobre localizaciones extraganglionares de riesgo no incluidas en el “CNS-IPI”.

La afectación testicular tiene una fuerte evidencia de riesgo alto de RP-SNC. Estudios retrospectivos de la era pre-rituximab indican una tasa de recaída del 15-21%^{7,8}. Estas recaídas se caracterizan por ser tardías (> 2 años) y mayoritariamente parenquimatosas (64-85%). La mayoría de los casos con afectación testicular se presentan como enfermedad localizada, por lo que se incluyen en el “CNS-IPI” de riesgo intermedio o bajo.

La afectación de la mama es infrecuente y a menudo localizada a la presentación. Se asocia con un riesgo alto de RP-SNC del 12-16% sobre todo si es primaria⁹.

La afectación uterina también es rara (2% en pacientes con LBDCG evaluados con PET/TAC) pero se asocia con un riesgo alto de RP-SNC del 41% (7/17 pacientes)¹⁰.

También se han publicado trabajos que señalan nuevos factores de riesgo de RP-SNC. En un análisis retrospectivo de 1532 pacientes tratados con RCHOP (-like), el 4% sufrieron RP-SNC. Además, se encontró una fuerte correlación entre el número de localizaciones extraganglionares (LEG) determinadas por PET/TAC y el riesgo de RP-SNC. La incidencia acumulada a los 3 a. de RP-SNC en pacientes con > 2 LEG (9%) fue del 15,5%¹¹.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

Además, se han estudiado factores de riesgo de RP-SNC relacionados con el perfil genético de los pacientes. En el LBDCG translocaciones que involucran a los genes *MYC* +/- *BCL-2/BCL-6* (DHIT/THIT) se han asociado con un comportamiento agresivo y mal pronóstico. En la experiencia del MDAnderson en 129 pacientes DHIT la incidencia acumulada a los 3 años de RP-SNC fue del 13%¹². Sin embargo, datos más recientes sugieren que el riesgo puede no ser tan alto^{13,14}. La estimación de los datos de afectación del SNC en estos pacientes es muy variable y, probablemente el riesgo esté sobrestimando en trabajos previos, pues la FISH solo se realizaba en pacientes de riesgo alto¹⁵. La mayoría de los pacientes DHIT/THIT tendrán otros criterios para recibir profilaxis y/o se tratarán con esquemas de IQT intensiva que incluyan fármacos que atraviesan la BHE. Por tanto, en la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar profilaxis del SNC en pacientes con DHIT/THIT sin otros factores de riesgo. La mayoría del grupo de expertos considera que no se debe incluir DHIT/THIT como factor de riesgo de RP-SNC. De igual manera, aunque se ha observado mayor prevalencia del subtipo MCD (alta frecuencia de mutaciones *MYD88* y *CD79B*) en pacientes con RP-SNC, se necesitan más estudios para aclarar si esta información debe incorporarse a la práctica clínica habitual¹⁶.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

Para el grupo de “expertos de GELTAMO”, los **factores de riesgo que se deben considerar para valorar el alto riesgo de RP-SNC** serían:

Factores de alto riesgo de RP-SNC (cualquiera de los siguientes):

- 1. CNS-IPI de riesgo alto, sobre todo puntuaciones de 5-6**
- 2. 3 o más LEG**
- 3. Afectación renal/adrenal, testicular, mama o útero**

Descartar la R-SNC

Para seleccionar adecuadamente a los pacientes subsidiarios de profilaxis es necesario integrar métodos diagnósticos y tecnología ultrasensible para descartar de la forma más sensible la presencia de linfoma oculto del SNC. Así, a los pacientes asintomáticos desde el punto de vista neurológico con riesgo alto de RP-SNC se les debe realizar una RMN craneal (preferiblemente cráneo-espinal)⁶, una punción lumbar con estudio de citometría de flujo (CMF) y de ctDNA en el LCR^{17,18} (esta técnica la realizará el centro que la tenga disponible, se recomienda guardar muestra para realizar este estudio cuando fuera posible) para descartar o confirmar la presencia de linfoma oculto del SNC. Si se confirma la presencia de linfoma con estos estudios, el paciente debe recibir tratamiento del LBDCG con infiltración del SNC. Si se descarta, el paciente es candidato a recibir profilaxis.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

Profilaxis de la R-SNC

Varios estudios reflejan una modesta disminución de la tasa de recaída en el SNC en la era post-rituximab reflejando la pobre penetración del rituximab en el SNC¹⁹, aunque también plantea la hipótesis de que el control del linfoma sistémico podría proteger de la afectación del SNC. Las recaídas parenquimatosas son más frecuentes (61%)³. La mayoría son recaídas tempranas, se diagnostican durante o poco después de finalizado el R-CHOP, apareciendo en el 72,6% de los pacientes en menos de un año³, con una mediana de tiempo al diagnóstico de la RP-SNC de 8,1 meses². Esto plantea la segunda hipótesis: las células linfomatosas estarían en el LCR/SNC desde el diagnóstico, aunque no pudieron ser identificadas. Todos estos datos apoyarían la estrategia de profilaxis temprana y dirigida al SNC para disminuir las recaídas en los pacientes de riesgo.

La profilaxis con MTX IT no ha mostrado beneficio en la prevención de las recaídas en el SNC²⁰. Sin embargo, hasta el 40% de las recidivas pueden tener afectación leptomenígea. La profilaxis IT puede tener un papel en pacientes mayores o no candidatos a profilaxis sistémica. En el linfoma testicular primario añadir MTX IT a RCHOP (IELSG-10) consiguió reducir la tasa de recaída acumulada a los 5 años del 19% al 6%, por lo que se recomienda asociar a la profilaxis sistémica²¹. Más recientemente, en el estudio IELSG-30, los 54 pacientes con linfoma testicular tratados con DA de MTX, RCHOP, RT y citarabina liposomal IT no tuvieron RP-SNC con una mediana de seguimiento de 5 años²².

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

Las características de la recaída en el SNC, con un 70-80% afectando el parénquima cerebral y que aparece de forma temprana, apoyarían que la administración de la profilaxis sistémica se realizara lo antes posible, intercalada con el R-CHOP y con el objetivo de no retrasar la quimioterapia sistémica. Recientemente, una serie retrospectiva ha mostrado que la profilaxis sistémica con DA de MTX administrada al final del R-CHOP no supuso un aumento del riesgo de RP-SNC en comparación con la administración de las DA-MTX intercaladas. La incidencia de recaída a los 3 años (en vivos y sin progresión a los 6 m.) fue la misma que cuando se administra al finalizar el R-CHOP (del 4,7% en ambos casos). Además, intercalar las DA de MTX produce un retraso en el siguiente R-CHOP en el 19,6% de los ciclos (mediana de 8 días) aumentando este riesgo de retraso en pacientes de mayor edad. La actualización de estos datos con 1384 pacientes y más seguimiento ha evidenciado que los retrasos del R-CHOP de más de 7 días impactaron negativamente en la supervivencia libre de progresión (HR 1.52 (95% CI 1.15-2.03). Estos datos sugieren que sería preferible administrar la profilaxis sistémica al finalizar el R-CHOP^{18,23}.

En los últimos años se han publicado varios estudios retrospectivos²⁴⁻²⁹, que incluyen series amplias de pacientes (más de 1000 pacientes en algunas de ellas) y que cuestionan la eficacia de las DA de MTX como profilaxis sistémica de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG. En estos estudios no se encontraron diferencias significativas en la recaída en el SNC entre recibir MTX IT, DA MTX o no recibir profilaxis. Todos son estudios retrospectivos, con grupos no bien balanceados, con pocos pacientes que hayan recibido DA MTX y a las dosis programadas y que reciben número variable de DA MTX con o sin MTX IT.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

Ante la ausencia de estudios prospectivos bien diseñados que analicen esta cuestión, estos trabajos aportan la evidencia, aunque sea de baja calidad, de que utilizar DA MTX no sería la mejor estrategia para prevenir la recaída en el SNC. Debería plantearse un estudio específico y posiblemente asociando otros fármacos de eficacia demostrada en el LBDCG que también atraviesen la BHE.

Otra cuestión es si los pacientes mayores deben recibir profilaxis con DA MTX. El riesgo de toxicidad renal con DA de MTX es relevante en pacientes > de 60-70 años. Además, se ha cuestionado la necesidad de profilaxis en el SNC en pacientes > 70 años. En 2 estudios retrospectivos en pacientes con LBDCG > 70 años tratados con R-CHOP y mayoritariamente sin profilaxis en el SNC, la recidiva en el SNC fue del 3% y 2,6%^{30,31}.

La estrategia de profilaxis propuesta en pacientes con alto riesgo de recaída en quienes se ha descartado linfoma oculto en el SNC mediante RMN, IF del LCR y ctDNA (en los centros con disponibilidad para realizar este estudio) sería:

Propuesta de profilaxis sistémica con metotrexate IV:

- 1. < 70 años (60-70 años se puede reducir la dosis según la función renal)**
- 2. DA MTX tras finalizar el R-CHOP en pacientes en remisión completa**
- 3. DA MTX 3 g/m² en infusión de 3-4 horas, 1-2 dosis, cada 2-3 semanas**
- 4. DA MTX + MTX IT en Linfoma testicular**
- 5. MTX IT valorar en pacientes > 70 años o en no candidatos a profilaxis sistémica**

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta "expertos" GELTAMO.

Administración de metotrexate IV

Metotrexate 3 g/m² en infusión de 3-4 horas

- Función renal adecuada, ClCr > de 60 ml/min

Modificación de la dosis de MTX según función renal

Aclaramiento creatinina (ml/min)	Dosis MTX
> 60	100%
40-60	50%
< 40	No administrar

- Función hepática tolerable (AST/ALT o bilirrubina total < 2 veces el límite superior del rango normal)

Modificación dosis de MTX según función hepática

Bilirrubina(mg/dL)	ALT (units/L)	Modificación de dosis
< 3	y <180	100% dosis
3-5	o ≥ 180	75% dosis
≥ 5		No administrar

- Ausencia de derrame pleural, ascitis o signos de sobrecarga hídrica.
- Pre-tratamiento: hemograma, bioquímica y control pH urinario (no iniciar MTX si pH urinario <7).
- Hidratación (desde 6-12 horas antes del inicio de MTX y mantener hasta que se haya aclarado el MTX a < 0,1 micromol/L).

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta "expertos" GELTAMO.

Hidratación

- ✓ Suero glucosalino (SGS) 1000 ml cada 8 horas (3 litros/día) + 20 mEq ClK en cada suero (60 mEq ClK en 24 horas)
 - ✓ Bicarbonato sódico 1 M, 60 ml en cada suero de 1000 ml (total 180 ml/ día, 180 mEqv/día)
 - ✓ Si se puede administrar más volumen, en lugar de utilizar bicarbonato 1 M, se puede utilizar:
 - Bicarbonato sódico 1/6 M, 500 ml cada 6 horas (2 litros/día)
 - ✓ Controlar el ph urinario antes de cada cambio de bolsa de suero glucosalino (es decir cada 8 horas). Si ph <7 en cualquiera de los controles de ph urinario, se añadirán otros 10 ml de bicarbonato sódico 1M IV al nuevo suero glucosalino (total 70 ml de bicarbonato 1M en el nuevo suero).
 - ✓ Furosemida 20 mg IV a las 6 y 12 horas del inicio del MTX
-
- Durante el tratamiento con MTX:
 - Iniciar administración de DAMTX idealmente a las 10 horas de la mañana.
 - Comenzar la infusión de MTX con pH urinario > 7-8
 - Control pH urinario cada 8 horas, bioquímica diaria (creatinina, electrolitos), control estricto de diuresis y balance hídrico cada 12 horas.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta "expertos" GELTAMO.

- Rescates con ácido folínico:
 - Inicio 24 horas tras el inicio de la infusión de MTX
 - Dosis 15 mg/m² cada 6 horas hasta obtener niveles de MTX <0.1 micromol/L
 - Niveles de MTX a las 48 horas del inicio de la infusión de MTX.
 - Si niveles de MTX + 48 horas < 0.5 microM/L: mantener folínico 15 mg/m²/6 horas hasta niveles de MTX < 0.1 microM/L
 - Si niveles de MTX + 48 horas < 1 microM/L: mantener folínico 50 mg/m²/6 horas hasta niveles de MTX <0.1microM/L
 - Si niveles de MTX + 48 horas > 1 microM/L: folínico 100 mg/m²/6 horas hasta niveles < 0.1 microM/L
 - Controles diarios de niveles de MTX hasta niveles <0.1 micromol/L, momento en que se suspenderá la administración de folínico.
 - Mantener hidratación, alcalinización de la orina, ph en orina etc hasta niveles de MTX < 0.1 microM/L

- Medicación complementaria: profilaxis antiemética según cada centro.

- Evitar medicación concomitante con cotrimoxazol (desde 2 días antes de la infusión de MTX), AINES, preferiblemente evitar inhibidores de la bomba de protones (pantoprazol, omeprazol, si fuera preciso se puede sustituir por famotidina 20 mg/12 horas) por posible interacción con MTX. Interrumpir suplementos de ácido fólico, si los recibiera el paciente, antes de la infusión de MTX hasta que los niveles de MTX sean <0.1 micromol/L.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

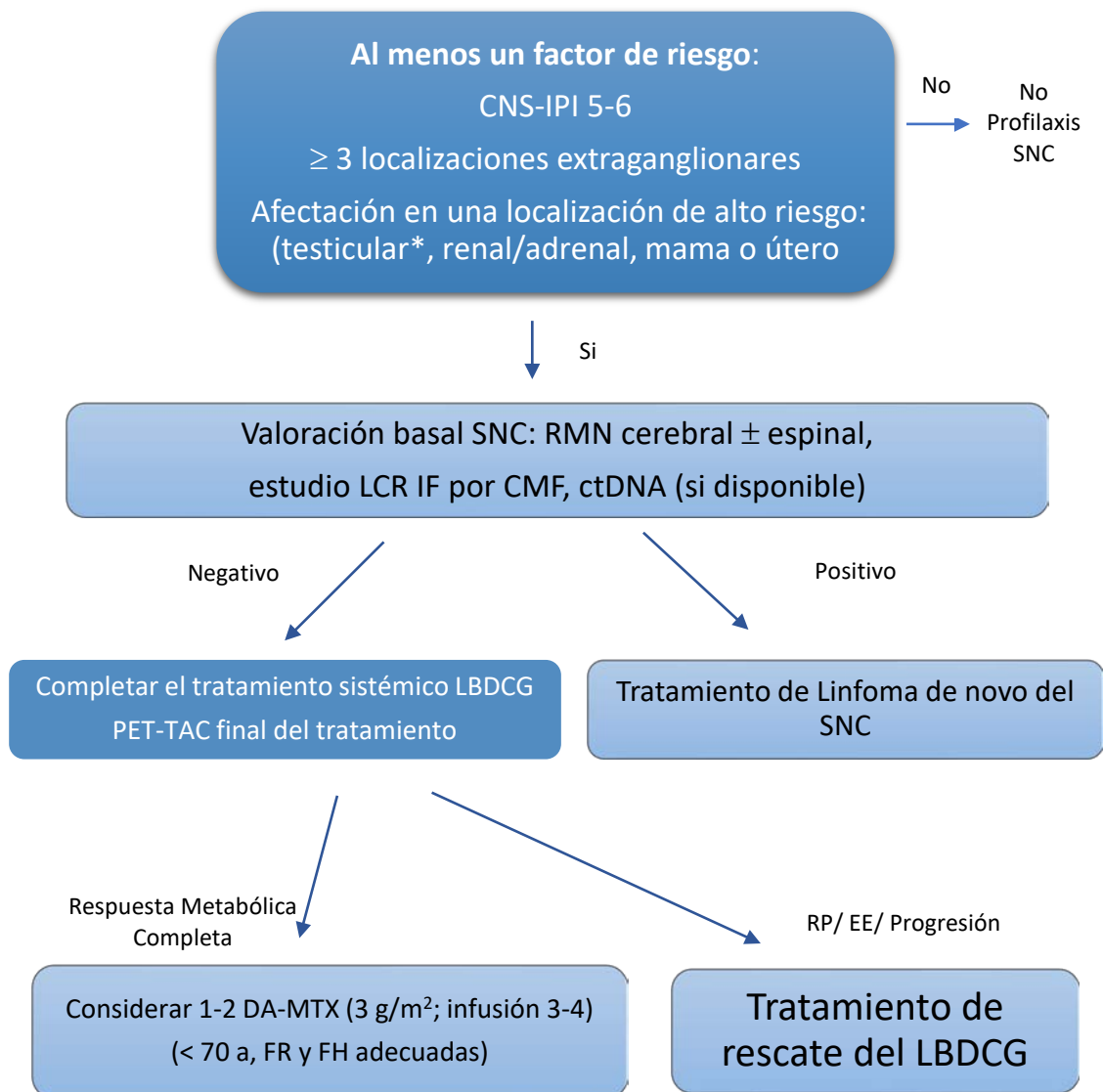
- La etiología de la disfunción renal inducida por MTX se cree mediada por la precipitación de MTX y sus metabolitos o por un efecto tóxico directo en los túbulos renales. Esta disfunción renal debe ser manejada lo antes posible con hidratación vigorosa, alcalinización de la orina, monitorización de la creatinina sérica y los niveles plasmáticos de MTX además de mantener el rescate con folínico (Widemann BC and Adamson PC. *The Oncologist* 2006). Un pequeño número de pacientes pueden no recuperar la función renal a pesar de estas medidas de soporte. Estos pacientes pueden presentar una nefritis intersticial aguda inducida por MTX y podrían recuperar la función renal utilizando de forma temprana esteroides: prednisona 1 mg/kg, durante un máximo de 2 semanas (se puede empezar a disminuir antes si ha recuperado la función renal basal) y posterior descenso gradual hasta su suspensión a las 8 semanas de tratamiento³².

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta "expertos" GELTAMO.

Algoritmo de la profilaxis del SNC³³

Linfoma B Difuso de Célula Grande

Completar el estadiaje incluyendo CNS-IPI



*asociar TIT
(modificado de Bobillo S; Haematologica 2023)²⁹

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta "expertos" GELTAMO.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. julio de 2011;96(7):1002-7.
2. Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, Chadwick N, Lawrie A, Hawkes EA, et al. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 de octubre de 2017;28(10):2511-6.
3. Kansara R, Villa D, Gerrie AS, Klasa R, Shenkier T, Scott DW, et al. Site of central nervous system (CNS) relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by the CNS-IPI risk model. *Br J Haematol*. noviembre de 2017;179(3):508-10.
4. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of «ultra-high-risk» patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 de agosto de 2018;29(8):1687-700.
5. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2016;34(26):3150-6.
6. McKay P, Wilson MR, Chaganti S, Smith J, Fox CP, Cwynarski K, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. *Br J Haematol*. septiembre de 2020;190(5):708-14.
7. Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, O'Neill BP, White WL, Witzig TE, et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer*. 1 de enero de 2000;88(1):154-61.
8. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de enero de 2003;21(1):20-7.
9. Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP, Press OW, Habermann TM, Vose JM, et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol*. mayo de 2014;165(3):358-63.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta "expertos" GELTAMO.

10. El-Galaly TC, Cheah CY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, Sehn LH, et al. Uterine, but not ovarian, female reproductive organ involvement at presentation by diffuse large B-cell lymphoma is associated with poor outcomes and a high frequency of secondary CNS involvement. *Br J Haematol.* diciembre de 2016;175(5):876-83.
11. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. abril de 2017;75:195-203.
12. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* septiembre de 2014;166(6):891-901.
13. Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I, Cavallo F, Jin J, Martelli M, et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood.* 28 de febrero de 2019;133(9):919-26.
14. Torcka P, Kothari SK, Sundaram S, Li S, Medeiros LJ, Ayers EC, et al. Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics. *Blood Adv.* 28 de enero de 2020;4(2):253-62.
15. Savage KJ. Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 8 de diciembre de 2017;2017(1):578-86.
16. Ollila TA, Kurt H, Waroich J, Vatkevich J, Sturtevant A, Patel NR, et al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 25 de febrero de 2021;137(8):1120-4.
17. Eyre TA, Savage KJ, Cheah CY, El-Galaly TC, Lewis KL, McKay P, et al. CNS prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* septiembre de 2022;23(9):e416-26.
18. Wilson MR, Bobillo S, Cwynarski K. CNS prophylaxis in aggressive B-cell lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 9 de diciembre de 2022;2022(1):138-45.
19. 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.* 23 de abril de 2009;113(17):3896-902.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta "expertos" GELTAMO.

20. Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica*. julio de 2020;105(7):1914-24.
21. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de julio de 2011;29(20):2766-72.
22. Conconi A, Chiappella A, Orsucci L. Intensified (intravenous and intratecal) CNS profilaxis in primary testicular diffuse large b-cell lymphoma: 5-year results of the IELSG 30 trial. *Hematological Oncology*. 2021;(39):89-90.
23. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood*. 21 de abril de 2022;139(16):2499-511.
24. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, Smedby KE, Savage KJ, Eyre TA, et al. High-Dose Methotrexate as CNS Prophylaxis in High-Risk Aggressive B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de diciembre de 2023;41(35):5376-87.
25. Orellana-Noia VM, Reed DR, McCook AA, Sen JM, Barlow CM, Malecek MK, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*. 20 de enero de 2022;139(3):413-23.
26. Bobillo S, Joffe E, Sermer D, Mondello P, Ghione P, Caron PC, et al. Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse. *Blood Cancer J*. 16 de junio de 2021;11(6):113.
27. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, Peters A, Owen C, Stewart D. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 1 de julio de 2021;96(7):764-71.
28. Jeong H, Cho H, Kim H, Chae H, Lee JB, Lee K, et al. Efficacy and safety of prophylactic high-dose MTX in high-risk DLBCL: a treatment intent-based analysis. *Blood Adv*. 27 de abril de 2021;5(8):2142-52.

Profilaxis de la recaída en el SNC en pacientes con LBDCG: Propuesta “expertos” GELTAMO.

29. Bennett R, Ruskova A, Coomarasamy C, Theakston E, Berkahn L, Jackson S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma at risk of secondary CNS involvement: The inefficacy of intravenous high-dose methotrexate CNS prophylaxis and the importance of baseline cerebrospinal fluid analysis. *Am J Hematol.* julio de 2023;98(7):1070-9
30. Cabannes-Hamy A, Peyrade F, Jardin F, Emile JF, Delwail V, Mounier N, et al. Central nervous system relapse in patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of two LYSA studies. *Cancer Med.* marzo de 2018;7(3):539-48.
31. Eyre TA, Kirkwood AA, Wolf J, Hildyard C, Mercer C, Plaschkes H, et al. Stand-alone intrathecal central nervous system (CNS) prophylaxis provide unclear benefit in reducing CNS relapse risk in elderly DLBCL patients treated with R-CHOP and is associated increased infection-related toxicity. *Br J Haematol.* octubre de 2019;187(2):185-94.
32. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 de diciembre de 2018;13(12):1851-8.
33. Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJM, Cwynarski K. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica.* 1 de marzo de 2023;108(3):673-89.