

Guía de GELTAMO para el

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:



RESUMEN DE RECOMENDACIONES



FACTORES DE RIESGO



DIAGNÓSTICO



PROFILAXIS



TRATAMIENTO



ALGORITMO

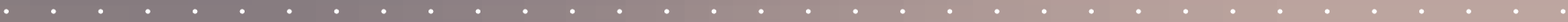




↑ LDH SÉRICA
+
≥ 1 LOCALIZACIÓN EXTRAGANGLIONAR



AFECTACIÓN EXTRAGANGLIONAR

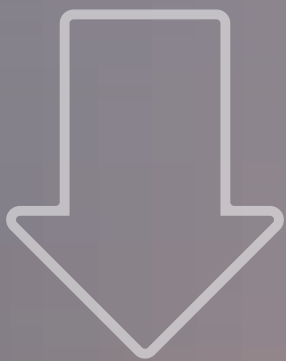


REORDENAMIENTOS MYC





LDH sérica aumentada y más de una localización extranodal



DIAGNÓSTICO

Grado de recomendación

1B





Afectación extraganglionar

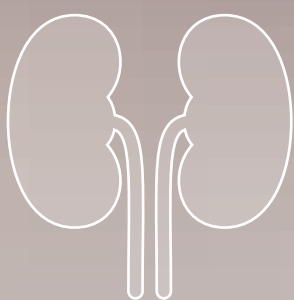
Testicular



Mamaria



Renal

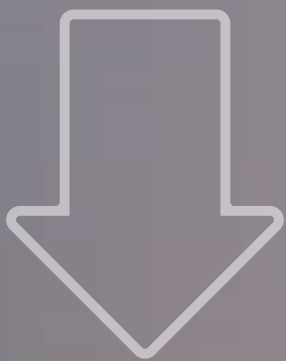


Espacio epidural





Afectación extraganglionar
testicular o mamaria



DIAGNÓSTICO

Grado de recomendación

1B





Afectación extraganglionar

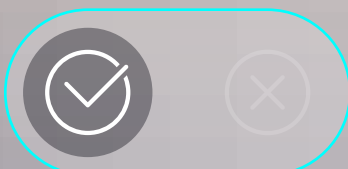
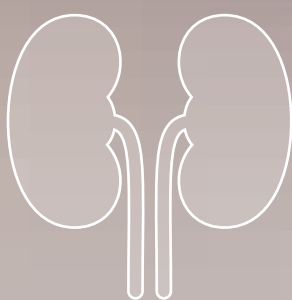
Testicular



Mamaria



Renal

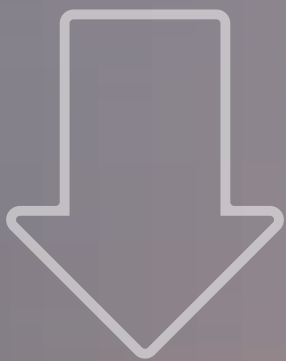


Espacio epidural





Afectación extraganglionar renal o del espacio epidural



DIAGNÓSTICO

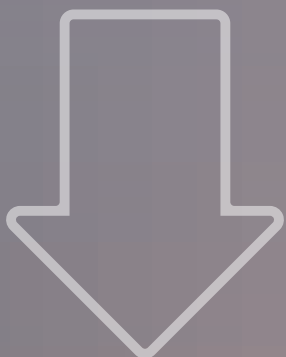
Grado de recomendación

2C





Reordenamientos
del MYC



DIAGNÓSTICO

Grado de recomendación

1C





EVALUACIÓN DEL LCR
(CFM y CC)



INCLUIR ESTUDIOS
DE IMAGEN (RM)



OTROS
BIOMARCADORES





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 por linfoma en el SNC



RESULTADOS CFM/CC

Grado de recomendación

1A





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**



PROFILAXIS SNC

Grado de recomendación

2C





La presencia de **enfermedad leptomenígea oculta** en pacientes con LBDCG de alto riesgo se ha asociado con peores resultados del tratamiento, por lo que podría utilizarse como factor pronóstico, aunque su valor pronóstico independiente no se ha establecido definitivamente



TRATAMIENTO DE ENF. LEPTOMENÍNGEA OCULTA

Grado de recomendación

2B

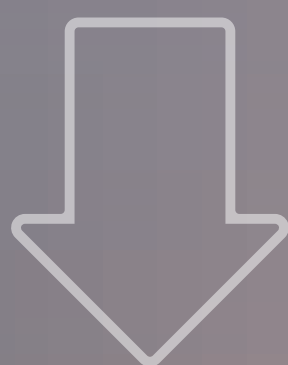




DIAGNÓSTICO



Confirmación
de afectación del SNC



TRATAMIENTO SNC





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

Grado de recomendación

1A





Otros biomarcadores bioquímicos y moleculares del LCR, como sCD19, sIL10 aislado o asociado a sCXCL13, y los miRNAs (miRNA19b, miRNA21 y miRNA92a) también pueden tener valor diagnóstico, pero en la actualidad no pueden utilizarse para demostrar la presencia de enfermedad leptomeníngea en pacientes con LBDCG

Grado de recomendación

2C





EN PACIENTES CON ALTO
RIESGO DE RECAÍDA



MTX IV



PROFILAXIS IT



LINFOMA TESTICULAR





La profilaxis dirigida al SNC debe ofrecerse a pacientes con alto riesgo de recaída en el SNC



PROFILAXIS SNC

Grado de recomendación

1B





Recomendamos MTX IV como la estrategia de elección para la prevención de la afectación del SNC en pacientes con LBDCG y factores de riesgo



DOSIS DE MTX IV

Grado de recomendación

2B





El MTX IV como profilaxis del SNC se debe administrar durante el tratamiento de primera línea a una dosis $\geq 3 \text{ g/m}^2$, alternando con inmunoterapia

Grado de recomendación

1B





MTX IT y TIT pueden ser opciones razonables para profilaxis, dependiendo de la edad, el estado general, las comorbilidades y las preferencias del paciente y/o del médico



PAUTA DE PROFILAXIS IT

Grado de recomendación

2C





MTX IT (12-15 mg una vez por ciclo, 4-6 dosis) como profilaxis del SNC se debe administrar durante el tratamiento de primera línea

TIT (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, e hidrocortisona 20 mg) como profilaxis del SNC se debe administrar durante el tratamiento de primera línea

Grado de recomendación

1B





Los pacientes con linfoma testicular primario deben recibir MTX IT durante la quimioterapia de primera línea



MTX IT

Grado de recomendación

1B





AFECTACIÓN EN EL SNC
AL DIAGNÓSTICO



RECAÍDA EN EL SNC
BUEN PS/EDAD ADECUADA



ENFERMEDAD
LEPTOMENÍNGEA OCULTA



RECAÍDA TEMPRANA
REFRACTARIOS HDMTX





Pacientes
con buen PS
y edad
adecuada



Pacientes
con mal PS y
edad
avanzada





Con afectación
parenquimatosa en el SNC



Si se demuestra enfermedad
leptomeningea





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

Grado de recomendación

1B





Con afectación
parenquimatosa en el SNC



Si se demuestra enfermedad
leptomeningea





Si se demuestra enfermedad leptomeníngea,
recomendamos asociar citarabina liposomal IT

Grado de recomendación

1B





Pacientes
con buen PS
y edad
adecuada



Pacientes
con mal PS y
edad
avanzada





En pacientes **no adecuados para el tratamiento con HDMTX** debido a la edad o comorbilidades, recomendamos tratamiento con citarabina liposomal IT

Grado de recomendación

1B





TAPH

Consolidar con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras obtener respuesta con esquemas de inducción basados en HDMTX



ACONDICIONAMIENTO

Grado de recomendación

1B





Tiotepa y BCNU deben incluirse en el régimen de **acondicionamiento** previo al TAPH

Grado de recomendación

1C





No hay evidencia directa sobre el valor de adoptar diferentes estrategias de tratamiento en pacientes con enfermedad leptomeníngea oculta.

Recomendamos considerar HDMTX y la quimioterapia IT en estos pacientes

Grado de recomendación

2C





En caso de refractariedad o recaída temprana tras HDMTX: ensayo clínico o radioterapia craneal

Grado de recomendación

2C





LBD CG



¿Factores de riesgo de afectación del SNC?

↑LDH + > 1 localización extraganglionar
ó

Afectación de uno de los siguientes:
testículos / mama/ riñón / espacio epidural
ó

Reordenamientos del MYC



SÍ



NO





SÍ



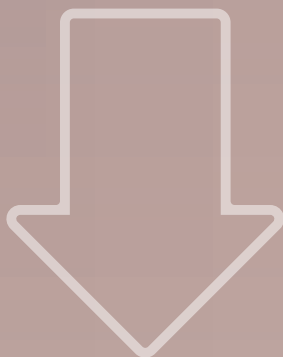
Evaluación del LCR^a (CC y CFM^b)



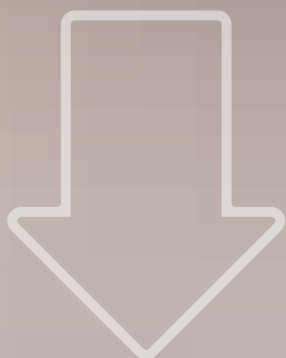
CFM -/CC-



CFM +/CC-
(enf. SNC oculta)



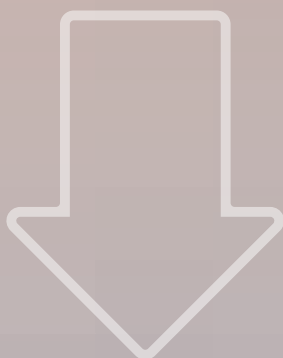
CFM +/CC+



PROFILAXIS^c



TRATAMIENTO^{d,e}



TRATAMIENTO^e





NO



No profilaxis SNC





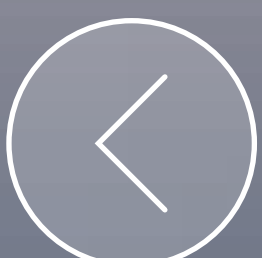
^a La evaluación del LCR debe llevarse también a cabo cuando existan síntomas neurológicos, además de las técnicas de imagen (RM, TAC).

^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 Recomendamos MTX IV (≥ 3 g/m²) durante el tratamiento de primera línea, alternando con inmunquimioterapia 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 inmunquimioterapia 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 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 trasplante autólogo (dependiendo del estado general y de la edad del paciente). Se debe incluir tiotepa y BCNU en el régimen de acondicionamiento previo al trasplante autólogo. En caso de refractariedad o recaídas tempranas tras HDMTX, considerar ensayo clínico o radioterapia.



Con la colaboración de:

