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

GELTAMO

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:

Secretaría Científica de GELTAMO
c/ Fortuny Nº 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. (2015)

Impreso en España / Printed in Spain

ISBN: 978-84-608-2837-2
Depósito Legal: M-32678-2015

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. Mª 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@fhalcorcon.es

Abreviaturas

aaIPI: IPI ajustado a la edad
Ara-C: Citarabina
BCNU: Carmustina
CC: Citología convencional
CFM: Citometría de flujo multiparamétrica
CHOEP: Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, etopósido, prednisona
CHOP: Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona
ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*
FDG: Fluorodesoxiglucosa
HDAra-C: Dosis altas de Ara-C
HDMTX: Dosis altas de MTX
IELSG: *International Extranodal Lymphoma Study Group*
Ig: Inmunoglobulina
IPI: Índice pronóstico internacional
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, doxorrubicina, vincristina, prednisona
RM: Resonancia magnética
RR: Riesgo relativo
sATIII: sAntitrombina III
SLE: Supervivencia libre de enfermedad
SNC: Sistema nervioso central
TAC: Tomografía computarizada
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 *Screening* 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 SCN 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 29
4.4 ¿Qué estrategia de profilaxis del SNC debe elegirse? 30
4.5 Linfoma testicular primario 31
4.6 Sumario y recomendaciones sobre la profilaxis de la recaída en el SNC del LBDCG 32

5. TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN DEL SNC POR LINFOMA 33
5.1 Radioterapia holocraneal 34
5.2 Quimioterapia sistémica 35
5.3 Quimioterapia de intensificación y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos 37
5.4 Terapia intratecal 38
5.5 Estrategia terapéutica 39
5.6 Sumario y recomendaciones para el tratamiento de la afectación del SNC por linfoma 40

6. ANEXOS Y APÉNDICES 42

7. RESUMEN DE RECOMENDACIONES 48

8. BIBLIOGRAFÍA 52

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 inmunoquimioterapia (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 conlleva una alta morbi-mortalidad,[3,4] con una supervivencia global 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 inmunoquimioterapia, 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.

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.

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 inmunoquimioterapia con rituximab.

2.1 LA FUNCIÓN DEL RITUXIMAB

En la actualidad, la inmunoquimioterapia 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 inmunoquimioterapia.[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,[15,22] con el predominio de la recaída parenquimatosa sobre la leptomeníngea,[8,9,15,16,19-21] recaídas aisladas en lugar de combinadas (sistémica y del SNC),[8,21,22] 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.[7,20,22-25] 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 reciente[3] de ocho de estos estudios, que incluyó 4.911 pacientes (2.469 tratados con inmunoquimioterapia 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 publicadas[26] 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 inmunoquimioterapia 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 pacientes[27-30] 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, Hollander *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 estudio[7] 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 (aaIPI) >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 aaIPI alto, lo que implicaría que se podría administrar profilaxis del SNC a una significativa proporción de pacientes que nunca recaerían. Si se excluía el aaIPI 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-60[8], 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 extraganglionar[15] e IPI intermedio-alto o alto,[17,21,23] 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 Kahl[5] 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.[9,19,24,32-38] 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.[9,19,24] En uno de estos estudios,[19] 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 a 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 se ha citado como factor de riesgo de afectación del SNC,[33,45] aunque en el estudio recientemente publicado por Lee *et al.*[46] la

afectación de médula ósea se asociaba con 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 médula ósea y la afectación testicular eran factores de riesgo independientes de linfoma del SNC (LSNC). El espacio epidural también se ha citado como una localización extraganglionar de riesgo[32] de infiltración del SNC, por lo que en la guía británica se recomienda profilaxis del SNC en estos pacientes.[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, un hallazgo también observado en otro estudio reciente.[48]

2.5 OTROS FACTORES DE RIESGO

En un estudio la enfermedad voluminosa[25] (*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.[49]

La influencia de la biología del LBDCG en la recaída en el SNC sigue siendo un tema controvertido. 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. En cambio, 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*, tanto cuando se presenta como anomalía aislada o asociada 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%.[50,51] Basándose en estos resultados, la reciente revisión de Fletcher y Kahl recomienda que los pacientes con LBDCG y reordenamientos de *MYC* sean considerados de alto riesgo de recaída en el SNC.

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

Los factores de riesgo de recaída en el SNC en la era del rituximab incluyen: LDH sérica elevada y >1 localización extraganglionar, reordenamientos de *MYC* y/o la infiltración de determinadas localizaciones extraganglionares. 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 o mamaria **(recomendación 1, nivel de evidencia B)**
- Afectación extraganglionar renal **(recomendación 2, nivel de evidencia C)**
- Afectación extraganglionar del espacio epidural **(recomendación 2, nivel de evidencia C)**
- Reordenamientos del *MYC* **(recomendación 1, 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.[52] 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 del SNC en pacientes inmunocompetentes con LBDCG del 2-5%.[29,53] En consecuencia, habitualmente sólo se obtienen muestras de LCR de un subgrupo seleccionado de LBDCG.[29,53] 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.[29,53] 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).[54] 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.[55]

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 computerizada (TAC).[56] Así pues, la evaluación del LSNC en pacientes sintomáticos incluye generalmente RM craneal,[57] 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.[58] No obstante, el patrón observado tiene una especificidad relativamente baja y generalmente no puede considerarse diagnóstica, aun en pacientes con diagnóstico previo de LBDCG.[59] 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.[60,61] 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.[62,63] 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 standard para el diagnóstico de LPSNC;[57] 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).[64,65] 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.[66] 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.[67-69] 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.[67,70] 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.[71] 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.[18,69,72,73] 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**).[69,74-77] 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**).[6,18,72,73,78-82] Los pacientes con linfoma oculto del SNC presentan una menor cantidad de células tumorales en LCR (p.ej. <1 célula tumoral B/µl y/o <20% de la celularidad global de LCR) que los pacientes con CC positiva,[72] 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,[6,18,72] 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**).[6,18,72]

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),[72] 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 como de supervivencia global. 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 supervivencia libre de recaída (73% *vs.* 94%) y una supervivencia global 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 *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 inmunoquimioterapia.[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,[72,83-85] 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.[83,84,86] 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 leptomeníngeo.[29,87] Aun así, estos parámetros no son específicos y son poco fiables para el diagnóstico rutinario de la enfermedad leptomeníngea en LBDCG.[88,89] 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.[82] 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.[89-91] 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,[92] 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.[82,93-96] 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.[95,97,98] 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),[94] en ausencia de un grupo control de pacientes con LBDCG sin enfermedad del SNC.

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).[99-101] 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),[102] y de LPSNC (n=15) y LBDCG secundarios (n=4).[102,103] 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,[96,103] 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.[93] 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.[93] 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.[82] 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 (≥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 supervivencia libre de recaída y una supervivencia global más cortas, siendo su valor pronóstico independiente de la CC y la CFM del LCR.[82] 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 supervivencia libre de recaída 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).**

- Además, 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 **(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 podría utilizarse como factor pronóstico, 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, 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 **(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, doxorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP) ha mejorado sustancialmente los resultados en pacientes con LBDCG.[4,104]

En la época anterior al uso de rituximab, la proporción entre recaídas parenquimatosas y recaídas leptomeníngeas era de aproximadamente el 50%, mientras que desde que se utiliza el rituximab las recaídas parenquimatosas son relativamente más comunes que la enfermedad leptomeníngea (65-76%).[1,9,15] Algunos estudios sugieren que el rituximab reduce el riesgo de recaída en el SNC,[8,21] pero otros no encuentran esta relación.[7,9,15,25] El rituximab difunde muy poco en el SNC,[105] 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,[4,25,105] 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),[25,27,106] y una proporción importante se presenta durante el tratamiento o poco después de que este haya finalizado.[8,26,31,107] Este escenario de recaída temprana en el SNC, sugiere que probablemente muchos pacientes tienen células malignas en el SNC en el momento del diagnóstico.[31,69,106] 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.[106] 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.[5,108]

4.2 PROFILAXIS DIRIGIDA AL SNC

Históricamente, la profilaxis del SNC se ha administrado generalmente por vía IT[26,108,109] 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.[106] 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.[106]

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 µmol/l) durante 24-48 horas.[1,110,111] Otras dosis utilizadas de MTX IT han sido 12,5 mg o 15 mg.[1,8,28,109,112]

No existe ningún estudio aleatorizado que muestre la eficacia de la profilaxis con MTX IT. Los estudios que han apoyado su utilización[26,28,45,112-115] 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-60[8] 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*[21] 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.[21] 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]

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 IT1[16-118] comparado con las 24-48 horas de la citarabina convencional (Ara-C) y el MTX.[118,119] 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.[117-121] 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.[122,123] Se han comunicado datos sobre la seguridad de la citarabina liposomal IT cuando se utiliza como tratamiento[116,118,124-127] de la infiltración del SNC, pero hay poca información disponible de su tolerancia cuando se utiliza en profilaxis IT.[123,128-130] 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.[131] 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 (presentado). 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.[132,133]

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.[108] Su utilización en leucemia aguda y linfoma de Burkitt está respaldada por varios estudios[134,135] 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.[108] La TIT también se utiliza con frecuencia en nuestro medio en pacientes con LBDCG como profilaxis del SNC, aunque no existen estudios al respecto.

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).[26,136,137]

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/m^2 parece que alcanza niveles terapéuticos en LCR y parénquima.[110] Tres estudios han examinado este método de profilaxis en la era post-rituximab, con dosis altas de MTX (HDMTX) de 3-3,5 g/m^2, aunque la administración de otros fármacos, el momento y el número de dosis variaron según el protocolo.[5,138-140] 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/m^2, rango 1-8 ciclos) administrados el día 15 de ciclos alternos con R-CHOP.[139] 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 folínico.[1]

La profilaxis sistémica con dosis altas de citarabina (HDAra-C) de 3 g/m^2 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.[5,141]

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 recaída en el SNC de los pacientes con LBDCG.

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.[142,143] Aviles *et al.*,[143] 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.*[142] 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 (>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)[115] 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/m^2 de MTX con rescate de ácido folínico. 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/m^2, alternando con inmunoquimioterapia **(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 inmunoquimioterapia 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%).[144,145] 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.

Inicialmente revisaremos las opciones terapéuticas disponibles y posteriormente abordaremos el acercamiento terapéutico según las diferentes situaciones clínicas, biológicas y la situación de la enfermedad.

5.1 RADIOTERAPIA HOLOCRANEAL

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.[146] La radioterapia holocraneal, asociada a quimioterapia, puede mejorar la supervivencia en pacientes con LPSNC.[147] Algunos estudios de fase II sugieren que la radioterapia aumenta la supervivencia libre de progresión pero no la supervivencia global. Sin embargo, en un ensayo fase III en el que se compara la quimioterapia con o sin radioterapia no se encontraron diferencias.[148]

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.[54]

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.[55,149]

5.2 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

El tratamiento sistémico con fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica 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.[149]

Metotrexato en altas dosis

El tratamiento sistémico con HDMTX ha demostrado ser eficaz en linfomas con afectación del SNC, tanto primarios como secundarios.[54]

Respecto a la dosis óptima de MTX, Rubenstein sugiere que dosis iguales o superiores a 1 g/m^2 consiguen actividad intraparenquimatosa. Glantz y colaboradores demostraron que dosis intravenosas de MTX de 8 g/m^2 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/m^2 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.[54] 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 administrase 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 HDAra-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.[150]

Otras posibles combinaciones incluyen fármacos como Ara-C o procarbazina, con actividad conocida en el SNC.[54,151]

Fischer también comunicó que se alcanzan niveles citotóxicos terapéuticos de ifosfamida (1,5-2 g/m^2 días 3-5) asociada con HDMTX (4 g/m^2 día 1) en un estudio retrospectivo que analizó la eficacia y toxicidad de esta combinación.[149]

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.[152]

Aunque se puedan obtener respuestas con distintas combinaciones de quimioterapia, el problema es conseguir mantener la respuesta de forma prolongada.[151]

5.3 QUIMIOTERAPIA DE INTENSIFICACIÓN Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La intensificación con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo es una opción terapéutica 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 trasplante sin enfermedad en el SNC, lo que les permite además, tener la posibilidad de conseguir una respuesta prolongada.[153]

El primer estudio prospectivo que ha presentado un esquema terapéutico como una potencial opción de curación del linfoma con recaída en el SNC incluye pacientes menores de 65 años con linfoma de alto grado (excepto Burkitt y LAL) sin afectación del SNC al diagnóstico, con recaída del linfoma en el SNC con o sin recaída sistémica. El esquema terapéutico consta de 2 ciclos de inducción con MTX, ifosfamida, dexametasona y terapia IT, seguido por la colecta de progenitores hematopoyéticos y la posterior intensificación con BCNU, tiotepa, etopósido y el trasplante autólogo en aquellos pacientes que respondieron al tratamiento.[145] El objetivo de este agresivo tratamiento de inducción es que los pacientes accedan al trasplante con el mayor aclaramiento de la enfermedad en el SNC. Con esta estrategia, se han observado remisiones prolongadas en casi la mitad de los pacientes, lo que podría traducirse en una potencial curación.

Bromberg estudió utilizar quimioterapia sistémica con MTX en monoterapia o combinada con Ara-C o ifosfamida, o HDAra-C en monoterapia o con MTX. En este estudio, el 29% de los pacientes que intensificaron la respuesta con trasplante autólogo alcanzaron mejores tasas de supervivencia.[144]

Otras estrategias de intensificación son una extrapolación de los esquemas de tratamiento utilizados en el LPSNC e incluyen fármacos como ciclofosfamida, carmustina y etopósido; tiotepa, busulfán y ciclofosfamida; carmustina y tiotepa; o infusión de etopósido y HDAra-C.[153-156]

Algunos autores proponen asociar rituximab con altas dosis de quimioterapia antes del trasplante autólogo. [157,158]

En conclusión, según el pronóstico del paciente, las estrategias terapéuticas, especialmente en pacientes jóvenes, deben incluir: varios fármacos con actividad en el SNC, rituximab para mejorar el control de la enfermedad sistémica, terapia IT e intensificación con trasplante autólogo.[159,160]

En el acondicionamiento del trasplante autólogo en linfoma con afectación del SNC deben incluirse tiotepa y BCNU.[145,160]

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.[159,161-163]

En un pequeño estudio aleatorizado que incluyó 28 pacientes con linfoma y citología del LCR positiva, éstos 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).[116] Otros grupos también han publicado altas tasas de respuesta con citarabina liposomal IT en el tratamiento de la meningitis linfomatosa.[125,126,163-167]

Con el objetivo de mantener el perfil de seguridad, el empleo óptimo de la citarabina liposomal requiere la administración conjunta de dexametasona[131] y separar su administración de otros fármacos intravenosos que atraviesen la barrera hematoencefálica, 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.[132,133] 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 respuestas completas globales en LCR y/o parénquima cerebral.[133]

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, 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.[54] La asociación de R-CHOP con citarabina liposomal IT logra el control de la enfermedad en más de la mitad de los pacientes.[125]

Recaídas en el SNC

En pacientes jóvenes y con buen estado general, la opción terapéutica potencialmente curativa incluye altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo.[144,145]

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 trasplante autólogo con consolidaciones que incluyan tiotepa o carmustina.[54]

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.[54]

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 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 trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos 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 previo al trasplante autólogo **(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. Recomendamos considerar HDMTX y la quimioterapia IT en estos pacientes **(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 y tipo de profilaxis del SNC	Criterios de profilaxis del SNC
Feugier *et al.* (2004)[7]	399 LBDCG	4,6% (CHOP); 5,4% (R-CHOP)	aaIPI >1 (LDH y PS tras exclusión de aaIPI)	NO	-
Boehme *et al.* (2009)[8]	1.217 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 *et al.* (2009)[15]	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 *et al.* (2010)[9]	435 LBDCG	9,7% (CHOP); 6,4% (R-CHOP) (p=0,085)	Testicular; Renal; Estadio 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 *et al.* (2010)[23]	375 LBDCG	2,9% (CHOP); 3,9% (R-CHOP) (p=0,71)	*Análisis multivariante:* no factores de riesgo *Univariable:* LDH, IPI alto, MO, recaída sistémica	NO	-
Chihara *et al.* (2011)[25]	386 LBDCG	7,3% (CHOP); 5,3% (R-CHOP) (p=0,42)	Enfermedad voluminosa; Linfocitos <1.000/mm^3; Afectación extraganglionar	MTX IT o Ara-C x 4 dosis	Testicular (después de 1999)
Tai *et al.* (2011)[24]	499 LBDCG	5,1% (CHOP); 6% (R-CHOP)	ECOG >1; No RC; Testicular; Renal; Mamaria	Profilaxis IT (82 pacientes) a discreción del investigador, y preferencia del paciente	>1 afectación extraganglionar; Seno orbital, espacio nasal posterior; Mamaria; Testicular; MO
Mitrovic *et al.* (2012)[16]	1.197 LBDCG	3,7% (similar a CHOP); 2,1% (similar a R-CHOP) (p=0,049)	-	-	-
Cao *et al.* (2012)[20]	315 LBDCG	3,03% (CHOP); 3,33% (R-CHOP)	-	NO	-
Schmitz *et al.* (2012)[17]	2.210 Linfoma B agresivo (1.809 LBDCG)	1%-13,2% (Quimio.); 0%-9,7% (R-quimio.)	*Serie global:* >1 afectación extraganglionar; LDH *En pacientes tratados con R-quimio.:* Estadio avanzado (III-IV); LDH	MTX IT (días 1, 15) en los dos primeros ciclos	*Estudios fase III High-CHOEP y Mega CHOEP:* Parte superior del cuello; Cabeza; MO; Testicular
Guirguis *et al.* (2012)[19]	217 LBDCG	3,7% (R-CHOP)	Afectación testicular	MTX IT y/o HDMTX	Pacientes de alto riesgo
Tomita *et al.* (2012)[40]	1.221 LBDCG	6,7% (R-CHOP)	<60 años; Glándula suprarrenal; Ósea; Mamaria	NO	-
Kumar *et al.* (2012)[21]	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; Estadio avanzado
Deng *et al.* (2013)[22]	599 LBDCG	6,5% (CHOP); 4,3% (R-CHOP)	-	-	-
Zhang *et al.* (2014)[3] (metanálisis*)	4.911 LBDCG	5,7% (Quimio.); 4,7% (R-quimio.)	Estadio 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, doxorrubicina, vincristina y prednisona; **CHOEP:** ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, etopósido y prednisona; **R-CHOP:** rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; **aaIPI:** Índice Pronóstico Internacional ajustado a la edad; **LDH:** lactatodeshidrogenasa; **PS:** estado general del paciente (*performance status*); **MO:** médula ósea; **IT:** intratecal; **RC:** remisión completa.

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 *et al.* 1998[74]	35 (31)	26%	33%	NS	NS	NS	NS
French *et al.* 2000[75]	35 (32)	17%	25%	6	20%	25%	0%
Roma *et al.* 2002[76]	53 (43)	23%	40%	8	25%	38%	13%
Subira *et al.* 2005[77]	56 (29)	20%	32%	0	NA	NA	NA
Hegde *et al.* 2005[69]	51 (51)	2%	22%	43	2%	26%	24%
Bromberg *et al.* 2007[78]	1.054 (219)	9%	20%	55	NS	NS	NS
di Noto *et al.* 2008[79]	42 (42)	10%	26%	25	4%	16%	12%
Quijano *et al.* 2009[72]	123 (123)	6%	22%	81	3%	15%	12%
Sancho *et al.* 2010[73]	105 (105)	6%	22%	64	2%	16%	14%
Cesana *et al.* 2010[168]	110 (227)	15%	20%	73	NS	21%	NS
Schroers *et al.* 2010[169]	37 (37)	19%	30%	33	15%	27%	12%
Alvarez *et al.* 2012[80]	114 (114)	1%	12%	95	0%	8%	8%
Bommer *et al.* 2011[170]	70 (70)	29%	28%	40	33%	45%	12%
Craig *et al.* 2011[171]	153 (74)	NS	8%	3	0%	0%	0%
Stacchini *et al.* 2012[81]	62 (44)	16%	24%	30	13%	13%	0%
Benevolo *et al.* 2012[6]	174 (174)	4%	10%	125	4%	9%	5%
Muñiz *et al.* 2014[82]	113 (113)	7%	22%	91	6%	21%	15%
Wilson *et al.* 2014[18]	326 (326)	5%	18%	246	4%	17%	13%

APÉNDICE 1

El Sistema GRADE[10]

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.

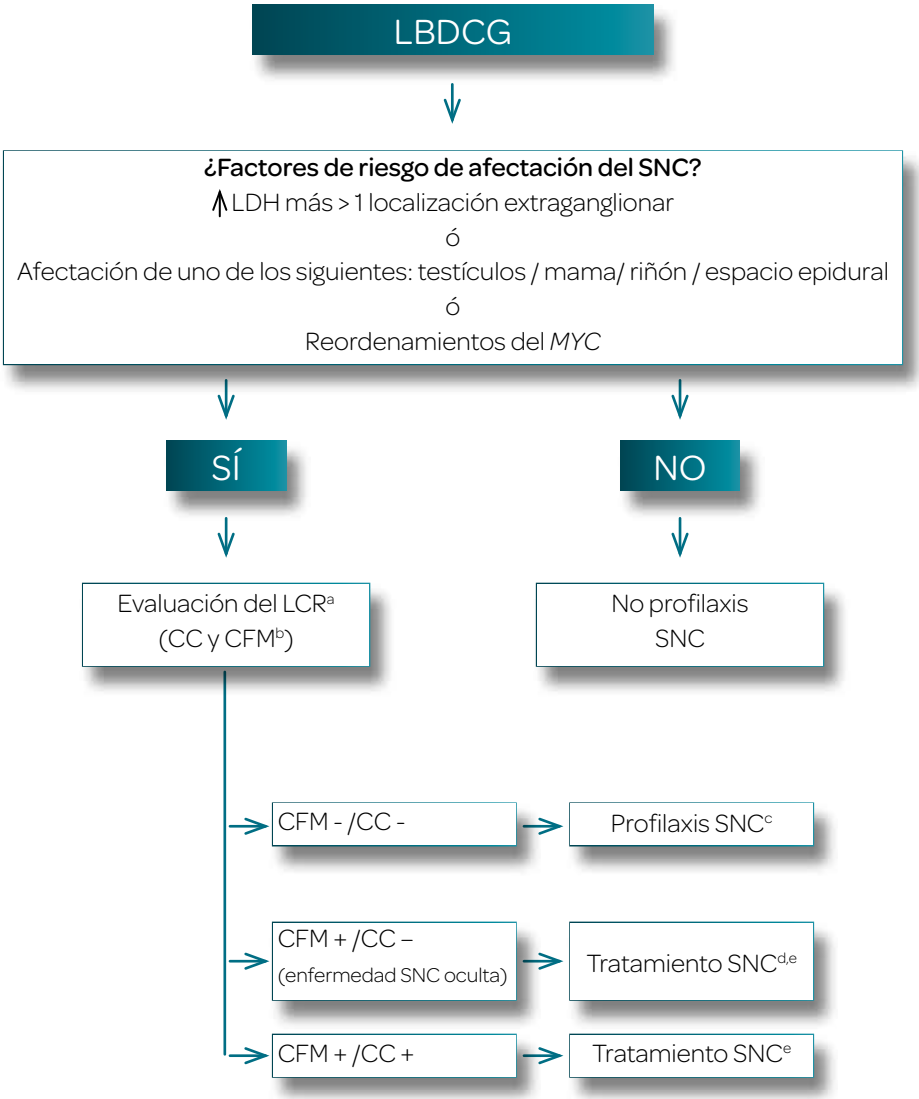
(B) Moderada:

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

(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.

APÉNDICE 2


LBDCG
¿Factores de riesgo de afectación del SNC?
↑LDH más > 1 localización extraganglionar
ó
Afectación de uno de los siguientes: testículos / mama/ riñón / espacio epidural
ó
Reordenamientos del *MYC*
SÍ
NO
Evaluación del LCR[a] (CC y CFM[b])
No profilaxis SNC
CFM - /CC -
Profilaxis SNC[c]
CFM + /CC – (enfermedad SNC oculta)
Tratamiento SNC[d,e]
CFM + /CC +
Tratamiento SNC[e]

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/m^2) durante el tratamiento de primera línea, alternando con inmunoquimioterapia 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 inmunoquimioterapia 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.

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

Los factores de riesgo de recaída en el SNC en la era del rituximab incluyen: LDH sérica elevada y >1 localización extraganglionar, reordenamientos de *MYC* y/o la infiltración de determinadas localizaciones extraganglionares. 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 o mamaria
(recomendación 1, nivel de evidencia B)

- Afectación extraganglionar renal
(recomendación 2, nivel de evidencia C)

- Afectación extraganglionar del espacio epidural
(recomendación 2, nivel de evidencia C)

- Reordenamientos del *MYC*
(recomendación 1, nivel de evidencia C)

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)**.

- Además, 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 **(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 podría utilizarse como factor pronóstico, 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, 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 **(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/m^2, alternando con inmunoquimioterapia **(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 inmunoquimioterapia 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)**.

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 trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos 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 previo al trasplante autólogo **(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. Recomendamos considerar HDMTX y la quimioterapia IT en estos pacientes **(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. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117(19):5019-5032.

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):509-514.

4. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. Lancet Oncol 2011; 12(13):1258-1266.

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):2228-2240.

6. Benevolo G, Stacchini A, Spina M, Ferreri AJ, Arras M, Bellio L *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):3222-3228.

7. Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, Marit G, Macro M *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):129-133.

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):3896-3902.

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 2010; 21(5):1046-1052.

10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336(7650):924-926.

11. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R *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):235-242.

12. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K *et al.* CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7(5):379-391.

13. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E *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):105-116.

14. Rubenstein JL, Rosenberg J, Damon L. High-dose methotrexate plus rituximab (Anti CD20) monoclonal antibody in the treatment of primary CNS lymphoma. 2009. Fourth Annual Meeting, Scottsdale, AZ, USA, Society for Neuro-Oncology.

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):577-583.

16. Mitrovic Z, Bast M, Bierman PJ, Bociek RG, Vose JM, Chan WC *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):401-403.

17. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B, Kaiser U, Cavallin-Stahl E, Wolf M *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):1267-1273.

18. Wilson WH, Bromberg JE, Stetler-Stevenson M, Steinberg SM, Martin-Martin L, Muniz C *et al.* Detection and outcome of occult leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. Haematologica 2014; 99(7):1228-1235.

19. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M, Piliotis E, Berinstein N, Imrie KR *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.

20. Cao B, Zhou X, Ji D, Cao J, Guo Y, Zhang Q *et al.* Central nervous system involvement in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma: Influence of rituximab. Oncol Lett 2012; 4(3):541-545.

21. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, Rodriguez MA, Crosby AL, Lepisto E *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):2944-2951.

22. Deng L, Song Y, Zhu J, Zheng W, Wang X, Xie Y *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):664-671.

23. Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R, Hattori Y, Nakajima Y, Hyo 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, Koo YX, Hou X, Tay KW *et al.* Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. Ann Hematol 2011; 90(7):809-818.

25. Chihara D, Oki Y, Matsuo K, Onoda H, Taji H, Yamamoto 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):2270-2275.

26. McMillan A, Ardeshna 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):168-181.

27. van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Amin K *et al.* Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. Blood 1998; 91(4):1178-1184.

28. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C *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. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol 2000; 11(6):685-690.

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):1099-1107.

30. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh 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):149-157.

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):114-119.

32. MacKintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, Burke JS, Hoppe RT, Rosenfelt FP *et al.* Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. Cancer 1982; 49(3):586-595.

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):141-145.

34. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. Ann Oncol 1997; 8(8):727-737.

35. 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 2000; 88(1):154-161.

36. 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 2003; 21(1):20-27.

37. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, Norrby K, Sender BM, Ekman T. Testicular lymphoma--a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. Acta Oncol 2004; 43(8):758-765.

38. Park BB, Kim JG, Sohn SK, Kang HJ, Lee SS, Eom HS *et al.* Consideration of aggressive therapeutic strategies for primary testicular lymphoma. Am J Hematol 2007; 82(9):840-845.

39. Gholam D, Bibeau F, El WA, Bosq J, Ribrag V. Primary breast lymphoma. Leuk Lymphoma 2003; 44(7):1173-1178.

40. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y *et al.* Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Cancer Sci 2012; 103(2):245-251.

41. Yhim HY, Kim JS, Kang HJ, Kim SJ, Kim WS, Choi CW *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):235-243.

42. 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 2014; 165(3):358-363.

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):1002-1007.

44. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P *et al.* MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood 2009; 114(17):3533-3537.

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):576-580.

46. Lee KW, Yi J, Choi IS, Kim JH, Bang SM, Kim DW *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):829-838.

47. Murawski N, Held G, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, Hanel M *et al.* The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. Blood 2014; 124(5):720-728.

48. Lee GW, Go SI, Kim SH, Hong J, Kim YR, Oh 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 Lymphoma. Leuk Lymphoma 2014;1-7.

49. Yamaguchi M, Nakamura M, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R *et al.* De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. Haematologica 2008; 93(8):1195-1202.

50. Kanungo A, Medeiros LJ, Abruzzo LV, 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.

51. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S *et al.* Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. Haematologica 2009; 94(7):935-943.

52. 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):311-319.

53. Ferreri AJ, 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.

54. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, Lamarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. Blood 2013; 122(14):2318-2330.

55. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 1.2015. 2015.

56. 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):435-438.

57. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E *et al.* Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23(22):5034-5043.

58. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. Ann Neurol 1995; 38(1):51-57.

59. Pauls S, Fischer AC, Brambs HJ, Fetscher S, Hoche 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):974-978.

60. Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. AJNR Am J Neuroradiol 1997; 18(3):563-572.

61. Geppert M, Ostertag CB, Seitz G, Kiessling M. Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral lymphoma. Acta Neuropathol 1990; 80(6):629-634.

62. 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):1162-1166.

63. Tsuyuguchi N, Sunada I, Ohata K, Takami T, Nishio A, Hara M *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.

64. Javedan SP, Tamargo RJ. Diagnostic yield of brain biopsy in neurodegenerative disorders. Neurosurgery 1997; 41(4):823-828.

65. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, Barbaro NM, McDermott MW, Hilton JF *et al.* The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. J Neurosurg 2007; 106(1):72-75.

66. 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):421-432.

67. 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):202-209.

68. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. Ann Intern Med 1993; 119(11):1093-1104.

69. Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Steinberg SM *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.

70. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A *et al.* Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. Cancer 1998; 82(4):733-739.

71. 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):1369-1375.

72. Quijano S, Lopez A, Manuel SJ, Panizo C, Deben G, Castilla C *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):1462-1469.

73. Sancho JM, Orfao A, Quijano S, Garcia O, Panizo C, Perez-Ceballos E *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):321-328.

74. 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):341-346.

75. 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):369-374.

76. 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):271-275.

77. Subira D, Gorgolas M, Castanon S, Serrano C, Roman A, Rivas F *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):21-26.

78. Bromberg JE, Breems DA, Kraan J, Bikker G, van der Holt B, Smitt PS *et al.* CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. Neurology 2007; 68(20):1674-1679.

79. di Noto R, Scalia G, Abate G, Gorrese M, Pascariello C, Raia M *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):1196-1199.

80. Alvarez R, Dupuis J, Plonquet A, Christov C, Copie-Bergman C, Hemery F *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):1274-1279.

81. 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. Cytometry B Clin Cytom 2012; 82(3):139-144.

82. Muñiz C, Martin-Martin L, Lopez A, Sanchez-Gonzalez B, Salar A, Almeida J *et al.* Contribution of cerebrospinal fluid sCD19 levels to the detection of CNS lymphoma and its impact on disease outcome. Blood 2014; 123(12):1864-1869.

83. Kraan J, Gratama JW, Haioun C, Orfao A, Plonquet A, Porwit A *et al.* Flow cytometric immunophenotyping of cerebrospinal fluid. Curr Protoc Cytom 2008; Chapter 6:Unit.

84. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VH, Martin-Ayuso M, Bottcher S, Ritgen M *et al.* EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. Leukemia 2012; 26(9):1986-2010.

85. de Jongste AH, Kraan J, van den Broek PD, Brooimans RA, Bromberg JE, van Montfort KA *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. Cytometry B Clin Cytom 2014; 86(4):272-279.

86. van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J *et al.* EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia 2012; 26(9):1908-1975.

87. Blakeley J, Laterra JJ. CHAPTER 26 - Neoplastic and Paraneoplastic Disorders. Philadelphia: Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice.; 2009. 233-247.

88. 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-S45.

89. 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):390-396.

90. Fischer L, Martus P, Weller M, Klasen HA, Rohden B, Roth A *et al.* Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. Neurology 2008; 71(14):1102-1108.

91. 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):409-417.

92. Ribera J, Zamora L, Junca J, Rodriguez I, Marce S, Cabezon M *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.

93. Roy S, Josephson SA, Fridlyand J, Karch J, Kadoch C, Karrim J *et al.* Protein biomarker identification in the CSF of patients with CNS lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26(1):96-105.

94. Baraniskin A, Kuhnhenn J, Schlegel U, Chan A, Deckert M, Gold R *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):3140-3146.

95. Kersten MJ, Evers LM, Dellemijn PL, van den Berg H, Portegies P, Hintzen RQ *et al.* Elevation of cerebrospinal fluid soluble CD27 levels in patients with meningeal localization of lymphoid malignancies. Blood 1996; 87(5):1985-1989.

96. Fischer L, Korfel A, Pfeiffer S, Kiewe P, Volk HD, Cakiroglu H *et al.* CXCL13 and CXCL12 in central nervous system lymphoma patients. Clin Cancer Res 2009; 15(19):5968-5973.

97. Murase S, Saio M, Takenaka K, Shinoda J, Nishimura Y, Sakai N *et al.* Increased levels of CSF soluble CD27 in patients with primary central nervous system lymphoma. Cancer Lett 1998; 132(1-2):181-186.

98. Murase S, Saio M, Andoh H, Takenaka K, Shinoda J, Nishimura Y *et al.* Diagnostic utility of CSF soluble CD27 for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. Neurol Res 2000; 22(5):434-442.

99. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran TH, Baudet S, Davy F *et al.* IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48(7):3253-3259.

100. 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):2462-2463.

101. Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, Solomon D, Podgor MJ, Nussenblatt RB *et al.* Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. Arch Ophthalmol 1997; 115(9):1157-1160.

102. Sasayama T, Nakamizo S, Nishihara M, Kawamura A, Tanaka H, Mizukawa K *et al.* Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). Neuro Oncol 2012; 14(3):368-380.

103. Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, Gao HX, Barajas R, Chen L *et al.* CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. Blood 2013; 121(23):4740-4748.

104. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R *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):5027-5033.

105. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, Levy A, McDermott M, Damon L *et al.* Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. Blood 2003; 101(2):466-468.

106. 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.

107. Bjorkholm M, Hagberg H, Holte H, Kvaloy S, Teerenhovi L, Anderson H *et al.* Central nervous system occurrence in elderly patients with aggressive lymphoma and a long-term follow-up. Ann Oncol 2007; 18(6):1085-1089.

108. Sancho JM, Morgades M, Alonso N, Deben G, Fernandez de SA, Vazquez L *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):441-446.

109. Cheung CW, Burton C, Smith P, Linch DC, Hoskin PJ, Ardeshna KM. Central nervous system chemoprophylaxis in non-Hodgkin lymphoma: current practice in the UK. Br J Haematol 2005; 131(2):193-200.

110. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. Blood Rev 2006; 20(6):319-332.

111. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. Clin Pharmacokinet 2005; 44(1):1-31.

112. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, Watkins D, Agarwal R, Sirohi B *et al.* The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol 2007; 18(3):541-545.

113. 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):971-977.

114. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A *et al.* Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 2003; 102(13):4284-4289.

115. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, 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 2011; 29(20):2766-2772.

116. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR *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):3110-3116.

117. Kim S, Chatelut E, Kim JC, Howell SB, Cates C, Kormanik PA *et al.* Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101. J Clin Oncol 1993; 11(11):2186-2193.

118. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, Frairia C, Arcamone M, Esposito G *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):234-244.

119. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. N Engl J Med 1975; 293(4):161-166.

120. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of 111indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. Neurology 1996; 46(6):1674-1677.

121. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, Johanson C, Siegal T, Smith QR *et al.* Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. J Clin Oncol 2007; 25(16):2295-2305.

122. Ostermann K, Pels H, Kowoll A, Kuhnhenn J, Schlegel U. Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma. J Neurooncol 2011; 103(3):635-640.

123. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F *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):3214-3218.

124. 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):143-148.

125. Garcia-Marco JA, Panizo C, Garcia ES, Deben G, Alvarez-Larran A, Barca EG *et al.* Efficacy and safety of liposomal cytarabine in lymphoma patients with central nervous system involvement from lymphoma. Cancer 2009; 115(9):1892-1898.

126. Gokbuget N, Hartog CM, Bassan R, Derigs HG, Dombret H, Greil 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):238-244.

127. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ *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):3394-3402.

128. Spina M, Chimienti E, Martellotta F, Vaccher E, Berretta M, Zanet E *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):1495-1501.

129. Gallego Perez-Larraya J, Palma JA, Carmona-Iragui M, Fernandez-Torron R, Irimia P, Rodriguez-Otero P *et al.* Neurologic complications of intrathecal liposomal cytarabine administered prophylactically to patients with non-Hodgkin lymphoma. J Neurooncol 2011; 103(3):603-609.

130. McClune B, Buadi FK, Aslam N, Przepiorka D. Intrathecal liposomal cytarabine for prevention of meningeal disease in patients with acute lymphocytic leukemia and high-grade lymphoma. Leuk Lymphoma 2007; 48(9):1849-1851.

131. 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.

132. 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):753-754.

133. Rubenstein JL, Li J, Chen L, Advani R, Drappatz J, Gerstner E *et al.* Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma. Blood 2013; 121(5):745-751.

134. Bassan R, Masciulli A, Intermesoli T, Audisio E, Rossi G, Pogliani EM *et al.* Randomized trial of radiation-free central nervous system prophylaxis comparing intrathecal triple therapy with liposomal cytarabine in acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2015;100(6):786-93.

135. Waber DP, Turek J, Catania L, Stevenson K, Robaey P, Romero I *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):4914-4921.

136. 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):71-77.

137. 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):115-124.

138. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Ferme C, Casasnovas O *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):1858-1867.

139. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T *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):4283-4290.

140. Holte H, Leppa S, Bjorkholm M, Fluge O, Jyrkkio S, Delabie J *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):1385-1392.

141. Adde M, Enblad G, Hagberg H, Sundstrom C, Laurell A. Outcome for young high-risk aggressive B-cell lymphoma patients treated with CHOEP-14 and rituximab (R-CHOEP-14). Med Oncol 2006; 23(2):283-293.

142. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL *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):1072-1079.

143. Aviles A, Jesus NM, 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.

144. Bromberg JE, Doorduijn JK, Illerhaus G, Jahnke K, Korfel A, Fischer L *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):808-813.

145. Korfel A, Elter T, Thiel E, Hanel M, Mohle R, Schroers R *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):364-370.

146. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 1998; 16(3):859-863.

147. DeAngelis LM. Whither whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma? Neuro Oncol 2014; 16(8):1032-1034.

148. Graber JJ, Omuro A. Primary central nervous system lymphoma: is there still a role for radiotherapy? Curr Opin Neurol 2011; 24(6):633-640.

149. 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):133-139.

150. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato 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):1512-1520.

151. 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):587-593.

152. Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. Cancer 2004; 101(1):139-145.

153. 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, v.

154. Alvarnas JC, Negrin RS, Horning SJ, Hu WW, Long GD, Schriber JR *et al.* High-dose therapy with hematopoietic cell transplantation for patients with central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6(3A):352-358.

155. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, Schafer AO, Ostertag C, Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. Haematologica 2008; 93(1):147-148.

156. Wieduwilt MJ, Valles F, Issa S, Behler CM, Hwang J, McDermott M *et al.* Immunochemotherapy with intensive consolidation for primary CNS lymphoma: a pilot study and prognostic assessment by diffusion-weighted MRI. Clin Cancer Res 2012; 18(4):1146-1155.

157. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B *et al.* Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J Clin Oncol 2013; 31(25):3061-3068.

158. Tarella C, Zanni M, Magni M, Benedetti F, Patti C, Barbui T *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 Innnovative nei linfomi survey. J Clin Oncol 2008; 26(19):3166-3175.

159. 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):1596-1598.

160. Ferreri AJ, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R *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; doi: 10.1200/JCO.2015.61.1236.

161. Chamberlain MC, Kormanik P, Howell SB, Kim S. Pharmacokinetics of intralumbar DTC-101 for the treatment of leptomeningeal metastases. Arch Neurol 1995; 52(9):912-917.

162. 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):3053-3060.

163. Howell SB. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. Biol Ther Lymphoma. 2003; 6: 10-14.

164. Rossi D, Annino L, Borgarzoni V, *et al.* Efficacy and tolerability of liposomal arabinoside (DepoCyte) for the treatment of lymphomatous and leukemic meningitis. Blood 2006; 108(11):4674.

165 Shapiro WR, Schmid R, Glantz M, Miller J.J. A randomized phase III/IV study to determine benefit and safety of cytarabine liposome injection for treatment of neoplastic meningitis. Journal of Clinical Oncology 24[18S]. 20-6-2006.

166. Sancho JM, Ribera JM, Romero MJ, Martin-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.

167. Holowiecka-Goral A, Holowiecki J, Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, Kos K *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):478-480.

168. Cesana C, Klersy C, Scarpati B, Brando B, Volpato E, Bertani G et al. Flow cytometry vs. cytomorphology for the detection of hematologic malignancy in body cavity fluids. Leuk Res. 2010;34(8):1027-34.

169. Schroers R, Baraniskin A, Heute C, Vorgerd M, Brunn A, Kuhnhenn J 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.

170. 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.

171. Craig FE, Ohori NP, Gorrill TS, Swerdlow SH. Flow cytometric immunophenotyping of cerebrospinal fluid specimens. Am J Clin Pathol. 2011;135(1):22-34.

NOTAS

NOTAS

NOTAS

Con la colaboración de:

mundipharma