

1. Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG): epidemiología, clasificación, pronóstico y tratamiento

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (LDCBG): EPIDEMIOLOGY, CLASSIFICATION, PROGNOSIS AND TREATMENT

Jonathan Stevonn Vivas Arteaga

Facultativo especialista de Hematología para el Sistema Nacional de Salud.

RESUMEN

Introducción: El Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG) es el subtipo más frecuente de los linfomas no Hodgkin en adultos. **Objetivo:** Sintetizar, organizar y desarrollar el marco teórico existente sobre epidemiología, clasificación, factores pronósticos, diagnóstico y tratamiento de primera línea del LDCBG, con énfasis en la actualización OMS 2022. **Metodología:** Trabajo de desarrollo que integra y estructura el contenido del documento base, complementándolo con una redacción académica coherente y conclusiones aplicadas. **Resultados:** La epidemiología muestra una incidencia relevante con predominio en edades avanzadas; la clasificación OMS 2017/2022 incorpora criterios morfológicos, inmunofenotípicos y genómicos; el pronóstico se relaciona con índices clínicos (IPI, R-IPI, NCCN-IPI, GELTAMO-IPI) y biomarcadores (COO, doble expresión MYC/BCL2, reordenamientos MYC/BCL2/BCL6, TP53); el diagnóstico exige biopsia excisional y estadificación con PET-TC; R-CHOP continúa siendo el estándar en la mayoría de escenarios, con particularidades en enfermedad localizada y sitios extraganglionares. **Conclusiones:** La integración clínica, patológica y molecular es clave para la estratificación y la toma de decisiones terapéuticas; la clasificación OMS 2022 y la valoración pronóstica refinada orientan la selección de estrategias y la priorización de ensayos clínicos en grupos de alto riesgo.

Palabras clave: Linfoma Difuso de Células B Grandes, Clasificación, Pronóstico, Biomarcadores, Diagnóstico, PET-TC, R-CHOP, Estratificación, Epidemiología.

ABSTRACT

Background: Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) is the most common non-Hodgkin lymphoma in adults. **Objective:** To synthesize, organize, and develop the theoretical framework regarding epidemiology, classification, prognostic factors, diagnosis, and first-line treatment of DLBCL, with emphasis on the 2022 WHO update. **Methods:** Development-type paper that structures the base document, enhances academic narrative, and adds applied conclusions. **Results:** Epidemiology shows relevant incidence with predominance in older ages; the 2017/2022 WHO classification integrates morphologic, immunophenotypic, and genomic criteria; prognosis relates to clinical indices (IPI, R-IPI, NCCN-IPI, GELTAMO-IPI) and biomarkers (COO, double MYC/BCL2 expression, MYC/BCL2/BCL6 rearrangements, TP53); diagnosis requires excisional biopsy and PET-CT staging; R-CHOP remains standard across most scenarios, with specific considerations in localized disease and extranodal sites. **Conclusions:** Integrated clinical, pathologic, and molecular assessment is crucial for risk stratification and therapeutic decision-making; the 2022 WHO classification and refined prognostication guide strategy selection and prioritization of clinical trials in high-risk groups.

Keywords: Large B-cell diffuse lymphoma, Classification, Prognosis, Biomarkers, Diagnosis, PET-CT, R-CHOP, Stratification, Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

El LDCBG constituye entre un 30–40 % de los linfomas no Hodgkin en países desarrollados y puede presentarse a cualquier edad, con predominio en adultos mayores. Su heterogeneidad biológica motiva un abordaje integral que abarque la célula de origen, las alteraciones genéticas y el microambiente tumoral, así como la correlación clínica y terapéutica. Esta tesina organiza el conocimiento clave del marco teórico de referencia y lo presenta con una estructura académica alineada a las pautas de tesinas publicables.

OBJETIVOS

Objetivo general

Desarrollar una síntesis estructurada y actualizada sobre el LDCBG que facilite la comprensión de su epidemiología, clasificación, pronóstico, diagnóstico y tratamiento de primera línea.

Objetivos específicos

- Integrar los principales conceptos de la clasificación OMS 2017/2022 y sus implicaciones diagnósticas.
- Describir los factores pronósticos clínicos y biológicos de mayor impacto.

- Detallar el diagnóstico y estadificación recomendado, incluyendo PET-TC.
- Establecer las estrategias terapéuticas estándar y consideraciones para enfermedad localizada y extraganglionar.

JUSTIFICACIÓN Y ALCANCE

El contenido se fundamenta en el documento de marco teórico proporcionado por el usuario y se adecua al formato y estilo exigidos por las pautas de tesinas publicables. El trabajo es de desarrollo y no constituye una revisión sistemática ni un metaanálisis.

DESARROLLO

1. Epidemiología e incidencia

El Linfoma difuso de células B grandes not otherwise specified (*LDCBG-NOS*) es el subtipo de linfoma no Hodgkin (*LNH*) más frecuente y representa cerca del 30 al 40% de todos los *LNH* en los países desarrollados (Swerdlow, Campo, & Pileri, 2016).

En los Estados Unidos e Inglaterra, tiene una incidencia de alrededor de 7 casos por 100.000 personas por año. En Europa, presenta una incidencia aproximada de 4,92 casos por 100.000 personas al año. Su incidencia cambia en función de la etnia, así los estadounidenses blancos tienen índices mayores que los habitantes negros, asiáticos e indios americanos u originarios de Alaska, en orden descendiente respectivamente. EL *LDCBG* parece constituir el subtipo más habitual de *LNH* en Centroamérica y América del Sur, correspondiéndose con el 40% aproximadamente de los *LNH* (van Leeuwen, y otros, 2014).

Predomina en edades avanzadas, con una mediana entorno a los 70 años, sin embargo, puede presentarse además en niños y jóvenes, como es el caso de los estadounidenses de raza negra con edades de presentación más joven en comparación con las personas de raza blanca. Como la mayor parte de los *LNH*, es sutilmente más asiduo en el sexo masculino con alrededor del 50% de los casos (Morton, y otros, 2016).

Así mismo se ha constatado agregación familiar en pacientes con *LDCBG* y otros subtipos de *LNH*, es la ocurrencia de un gran estudio observacional realizado en Suecia y Dinamarca que notificó un riesgo aumento de 3,5 veces para presentar algún tipo de *LNH* (Goldin, Björkholm, Kristinsson, Turesson, & Landgren, 2009).

2. Clasificación

La Organización Mundial de la Salud (*OMS* según sus siglas en español, *WHO* por sus siglas en inglés) realizó una clasificación en el año 2017 basada en los estudios morfológicos, biológicos y clínicos con lo que se han subdividido los *LDCBG* según las variantes morfológicas, subtipos moleculares, así como diversas entidades específicas. Sin embargo, la mayoría de los casos no cumplen los criterios necesarios para la inclusión en ninguna categoría en particular y, por lo tanto, se clasifican como *LDCBG-NOS*. Se describe a continuación, esta clasificación (LeBoit, y otros, 2017) (Tabla 1).

La nueva clasificación de la *OMS* del año 2022 se basa en un sistema jerárquico, mediante el cual se organizan las enfermedades en orden ascendente por nivel de especificación: Categorías (por ejemplo: Células B maduras), familia/clase (por ejemplo: Linfoma de células B grandes), enti-

Tabla 1. Clasificación según la OMS del 2017 basada en los estudios morfológicos, biológicos y clínicos (LeBoit, y otros, 2017).

Linfoma difuso de células B grandes sin especificar (NOS)	Variantes morfológicas	I. Centroblástico II. Inmunoblástico III. Anaplásico IV. Otras variantes raras.
	Subtipos moleculares	I. Subtipo de células B del centro germinal. II. Subtipo de células activadas.
Otros Linfomas de células B grandes	• Linfoma de células B grandes rico en células T e histiocitos. • Linfoma difuso de células B grandes primario del SNC. • Linfoma difuso de células B grandes VEB-positivo sin especificar (NOS). • Linfoma difuso de células B grandes asociado con inflamación crónica. • Granulomatosis linfomatoide. • Linfoma de células B grandes con reordenamiento de <i>IRF4</i>. • Linfoma de células B grandes primario mediasmático (tímico). • Linfoma de células B grandes intravascular. • Linfoma de células B grandes <i>ALK</i> positivo. • Linfoma plasmablástico. • Linfoma difuso de células B grandes <i>HHV-8</i> positivo. • Linfoma primario de cavidades.	
Linfoma de células B de alto grado	• Linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de <i>MYC</i> y <i>BCL2</i> y/o <i>BCL6</i>. • Linfoma de células B de alto grado, sin especificar (NOS).	
Linfoma de células B inclasificable, con rasgos intermedios entre el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma de Hodgkin clásico.		

dad/tipo (por ejemplo: Linfoma difuso de células B grandes, no especificado) y subtipo (por ejemplo: Linfoma difuso de células B grandes, no especificado, similar a las células B del centro germinal). En esta clasificación se incluye la creciente importancia de los datos genéticos y moleculares en la evaluación del linfoma; pero también la realidad que los recursos diagnósticos necesarios no están universalmente disponibles. Se definieron de manera jerárquica, los criterios de diagnóstico "esenciales" y "deseables" para cada entidad. Los "criterios esenciales" son aquellos criterios mínimos que permiten el diagnóstico de la enfermedad. Los "criterios deseables" son los que ayudan a confirmar y refinar el diagnóstico y, a menudo, requieren el uso de técnicas avanzadas (Alaggio, y otros, 2022).

A continuación, se detalla la nueva clasificación de la OMS, correspondiente al año 2022 (Alaggio, y otros, 2022) (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación según la OMS del 2022
(Alaggio, y otros, 2022).

WHO Classification, 5th edition	WHO Classification, revised 4th edition
Mature B-cell neoplasms	
Reactive B-cell-rich lymphoid proliferations that can mimic lymphoma	Not previously included
IgG4-related disease	Not previously included
Unicentric Castleman disease	Not previously included
Idiopathic multicentric Castleman disease	Not previously included
<i>KSHV/HHV8</i> -associated multicentric Castleman disease	Multicentric Castleman disease
Precursor B-cell neoplasms	
B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas	
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>high</i> hyperdiploidy	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>iAMP21</i>	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22) (q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21) (p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features	Not previously included

WHO Classification, 5th edition	WHO Classification, revised 4th edition
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19) (q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14) (q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion	Not previously included
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities	(Same)
Mature B-cell neoplasms	
Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations	
Monoclonal B-cell lymphocytosis	(Same)
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma	(Same)
(Entity deleted)	B-cell prolymphocytic leukaemia
Splenic B-cell lymphomas and leukaemias	
Hairy cell leukaemia	(Same)
Splenic marginal zone lymphoma	(Same)
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	(Same)
Splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli	Not previously included (encompassing hairy cell leukaemia variant and some cases of B-cell prolymphocytic leukaemia)
Lymphoplasmacytic lymphoma	
Lymphoplasmacytic lymphoma	(Same)
Marginal zone lymphoma	
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	(Same)
Primary cutaneous marginal zone lymphoma	Not previously included (originally included under "extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue")
Nodal marginal zone lymphoma	(Same)
Paediatric marginal zone lymphoma	(Same)
Follicular lymphoma	
In situ follicular B-cell neoplasm	In situ follicular neoplasia
Follicular lymphoma	(Same)

WHO Classification, 5th edition	WHO Classification, revised 4th edition
Paediatric-type follicular lymphoma	(Same)
Duodenal-type follicular lymphoma	(Same)
Cutaneous follicle centre lymphoma	
Primary cutaneous follicle centre lymphoma	(Same)
Mantle cell lymphoma	
In situ mantle cell neoplasm	In situ mantle cell neoplasia
Mantle cell lymphoma	(Same)
Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma	(Same)
Transformations of indolent B-cell lymphomas	
Transformations of indolent B-cell lymphomas	Not previously included
Large B-cell lymphomas	
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	(Same)
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	(Same)
Diffuse large B-cell lymphoma/ High grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements	High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements
ALK-positive large B-cell lymphoma	(Same)
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement	(Same)
High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations	Burkitt-like lymphoma with 11q aberration
Lymphomatoid granulomatosis	(Same)
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	(Same)
Fibrin-associated large B-cell lymphoma	Not previously included (Previously considered a subtype of diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation)
Fluid overload-associated large B-cell lymphoma	Not previously included
Plasmablastic lymphoma	(Same)
Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites	Not previously included, encompassing primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS in revised 4th edition (plus primary large B-cell lymphoma of the vitreoretina and primary large B-cell lymphoma of the testis)
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	(Same)

WHO Classification, 5th edition	WHO Classification, revised 4th edition
Intravascular large B-cell lymphoma	(Same)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	(Same)
Mediastinal grey zone lymphoma	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma
High-grade B-cell lymphoma, NOS	(Same)
Burkitt lymphoma	
Burkitt lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas	
Primary effusion lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma	HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder	HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation	
Hyperplasias arising in immune deficiency/ dysregulation	Not previously included, encompassing non-destructive post-transplant lymphoproliferative disorders, among others
Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/ dysregulation	Not previously included, encompassing polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, among others
EBV-positive mucocutaneous ulcer	(Same)
Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation	Not previously included, encompassing monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, classic Hodgkin lymphoma posttransplant lymphoproliferative disorders, lymphomas associated with HIV infection, among others
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas	Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders
Hodgkin lymphoma	
Classic Hodgkin lymphoma	(Same)
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	(Same)

WHO Classification, 5th edition	WHO Classification, revised 4th edition
Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins	
Monoclonal gammopathies	
Cold agglutinin disease	Not previously included
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Monoclonal gammopathy of renal significance	Not previously included
Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition	
Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis	Primary amyloidosis
Monoclonal immunoglobulin deposition disease	Light chain and heavy chain deposition disease
Heavy chain diseases	
Mu heavy chain disease	(Same)
Gamma heavy chain disease	(Same)
Alpha heavy chain disease	(Same)
Plasma cell neoplasms	
Plasmacytoma	(Same)
Plasma cell myeloma	Plasmacytoma
Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome	(Same) Except <i>AESOP</i> syndrome not previously included
• <i>POEMS</i> syndrome	
• <i>TEMPI</i> syndrome	
• <i>AESOP</i> syndrome	

3. Etiopatogenia

La etiología del *LDCBG* continúa siendo desconocida. Estos linfomas pueden ocurrir de novo o mediante transformación a partir de linfoma indolentes como el linfoma B folicular, el linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica, el linfoma marginal, el linfoma linfocítico o el linfoma de Hodgkin tipo predominio linfocítico nodular (Alizadeh, y otros, 2000).

Los factores de riesgo para desarrollar un *LDCBG* que se han descrito incluyen la historia de una inmunodeficiencia, antecedentes familiares de linfoma, enfermedad autoinmune o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (*VIH*) o la infección por el virus de la hepatitis C (*VHC*) (Tilly, y otros, 2015).

La patogénesis molecular del *LDCBG* es un proceso muy complejo de varios pasos que conducen a la transformación y expansión de clones malignos de células B derivadas del centro germinal o poscentro germinal. A pesar, que han sido aclarados algunos pasos de este proceso, muchos siguen sin conocerse. Los eventos oncogénicos más característicos son las lesiones genéticas adquiridas (p. ej., reor-

denamientos de *BCL6*, *BCL2* y *MYC*), muchas de las cuales también se encuentran en otros tipos de *LNH*.

3.1. Subtipos moleculares del *LDCBG* según la célula de origen o cell of origin (COO, según sus siglas en inglés)

Mediante el uso de técnicas de microarrays de ADN, el *LD-CBG* se puede clasificar en dos subtipos moleculares con distintos perfiles de expresión génica (*PEG*), llamados: Subtipo de células B del centro germinal o germinal center B-cell like (*GCB*) y subtipo de células B activadas o activated B cell-like (*ABC*), además un tercer grupo conocido como inclasificables por el perfil genético que corresponde entre un 10 a 15% de casos. Se cree que estos subtipos de *LDCBG* representan aquellos linfomas que se forman en diferentes etapas de diferenciación linfoide y que tienen diferentes mecanismos oncogénicos, que podrían servir como blancos terapéuticos (Sehn & Gascoyne, 2015):

- El subtipo *GCB*: Presenta cambios característicos en las vías de señalización *PI3K/AKT* y *JAK/STAT* y muestran entre un 30 a 40% la *t (1; 18)*, mutaciones de *EZH2* en un 20 % y delecciones de *PTEN* en el 10 % de casos, éstos son extremadamente raros en el subtipo *ABC* (Sehn & Gascoyne, 2015).
- El subtipo *ABC*: Está caracterizado por la activación de la vía de señalización *NFκB* y la activación crónica de la señalización *BCR* (B cell receptors), originadas por mutaciones en genes como *CD79A*, *CARD11*, *MYD88* y *PRDM1*, que promueven la supervivencia y proliferación celular, además de prevenir la apoptosis (Sehn & Gascoyne, 2015).

3.2. Determinación de la COO en la práctica clínica

La concreción de la *COO* del *LDCBG* tiene trascendencia pronóstica, dado que el subtipo *ABC*, que representa en torno al 40% de los casos de *LDCBG*, tiene menor supervivencia que el subtipo *GCB* con la terapia estándar *R-CHOP* (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). La determinación del *PEG* es complicada, requiere que la muestra esté fresca, es un procedimiento costoso y no se encuentran a la disposición de los laboratorios asistenciales, por lo cual se han elaborado algoritmos con inmunohistoquímica, sin embargo, solo posibilita una clasificación binaria (*GCB* y no-*GCB*) con una correspondencia voluble en torno al 70% para los *GCB* y 90% para los no-*GCB* respecto a las técnicas de *PEG*. De entre ellos, el más simple y utilizado es el algoritmo de Hans que clasifica al *LDCBG* en subtipo *GCB* y no-*GCB* en función de la presencia de 3 marcadores: *CD10*, *BCL6* e *IRF4/MUM1*, cada uno de los cuales debe encontrarse presentes en al menos el 30% de las células tumorales (Crombie & Armand, 2020). A continuación, se detalla el algoritmo de Hans (Figura 1) (Hans, y otros, 2004).

A pesar que estos algoritmos de inmunohistoquímica están a disposición de los laboratorios, padecen de privación de repetibilidad y precisión, sin embargo, dado que la concreción de la *COO* está empezando a percibir notabilidad clínica, en particular para los ensayos clínicos, estos algoritmos son considerados como una posibilidad aceptable en el suceso que las técnicas genéticas no se

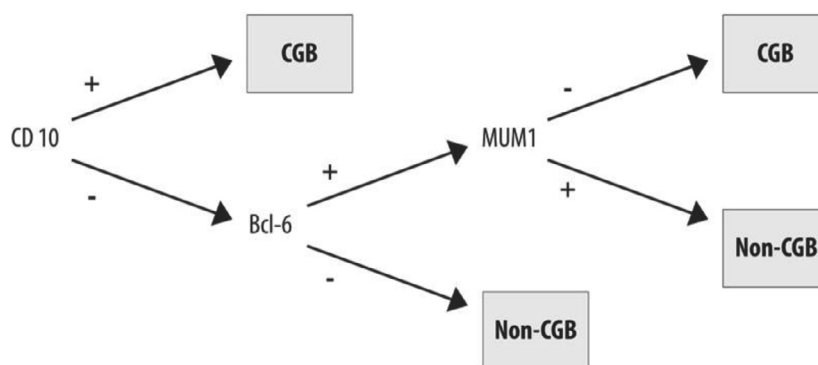


Figura 1. Algoritmo de Hans (Hans, y otros, 2004). GCB (germinal center B-cell like): células B del centro germinal.

encuentren disponibles, como ocurre en la mayoría de laboratorios asistenciales.

Desde hace algún tiempo, se han conformado técnicas que permiten hacer *PEG* de forma digital en modelos de parafina, como es el caso de la plataforma Lymph2CX Nanostring®, que posibilita la concreción de la *COO* mediante la distinción de expresión de 15 genes. La cual ha permitido una correspondencia mayor al 95% en relación con las técnicas de *PEG* clásicas y en la actualidad se está validando su rendimiento en ensayos prospectivos, sin embargo, ésta no se encuentra accesible así mismo para la práctica clínica habitual (Abramson, 2019).

3.3. Alteraciones genéticas

Actualmente los estudios genéticos por hibridación in situ (*FISH* según sus siglas en inglés, fluorescence in situ hybridi-

zation) son necesarios para detectar cambios en algunos genes con importantes factores pronósticos (Liu & Klaus Barta, 2019). Así tenemos que:

- En el *LDCBG* la translocación más común es la que involucra al gen *BCL6* (represor transcripcional), por medio del reordenamiento de la región 3q27, que es más habitual en el subtipo *ABC* (Liu & Klaus Barta, 2019).
- La translocación de *BCL2* (un oncogén con propiedades antiapoptóticas ubicado en el cromosoma 18q21) se observa en 20 a 30% de casos, se encuentra más a menudo en el subtipo *GCB* (en el 40%, mientras que en menor del 5% en el subtipo *ABC*), generalmente asociado a la presencia de las proteínas *BCL2* y *CD10* (Liu & Klaus Barta, 2019).
- El reordenamiento *MYC* (un protooncogén ubicado en el cromosoma 8q24 que opera mediante translocacio-

Tabla 3. Tipos genéticos basados en mutaciones recurrentes de alta frecuencia fuera de la célula origen (*GCB* o *ABC*), que tienen diferente pronóstico y podrían beneficiarse de fármacos dirigidos específicos (Rutherford & Leonard, 2018).

Genetic Subtype/Cluster	Genetic Abnormalities	Cell of Origin	5 years Overall Survival
MCD	<i>MYD88 L265P</i> mutations <i>CD79B</i> mutations	<i>ABC</i>	26%
BN2	<i>BCL6</i> fusions <i>NOTCH2</i> mutations	<i>ABC</i> , <i>GCB</i> , and unclassified	36%
N1	<i>NOTCH1</i> mutations	<i>ABC</i>	65%
EZB	<i>EZH2</i> mutations <i>BCL2</i> translocations	<i>GCB</i>	68%
Cluster 1	<i>BCL6</i> structural variants <i>NOTCH2</i> mutations	<i>ABC</i>	79%
Cluster 2	Biallelic inactivation of <i>TP53</i> , 17p loss	<i>ABC</i> and <i>GCB</i>	62%
Cluster 3	<i>BCL2</i> , <i>KMT2D</i> , <i>CREBBP</i> , <i>EZH2</i> mutations	<i>GCB</i>	57%
Cluster 4	<i>BCR/PI3K</i> signaling, NF-κB and <i>RAS/JAK/STAT</i> pathways	<i>GCB</i>	72%
Cluster 5	18q gain, <i>BCL2</i> and <i>MALT1</i> expression	<i>ABC</i>	54%
Cluster 0	No cohesive alterations	NA	100%

ABC: Activated B-cell-like; *BCR*: B-cell receptor; *GCB*: Germinal center B-cell-like; *NA*: Not available; *NF-κB*: Nuclear factor kappa B; *PI3K*: Phosphor-inositide 3-kinase.

nes que promueven la supervivencia y proliferación celular) se encuentra entre el 8 a 14% de casos, con similitud para los subtipos *ABC* y *GCB* y, a diferencia del linfoma de Burkitt, suele estar relacionado con un cariotipo complejo. Aproximadamente la mitad de los casos de *DLBCL* con translocaciones *MYC* también tienen translocaciones *BCL2* y/o *BCL6*. Estos casos deberían encajar en una nueva categoría llamada linfoma B de alto grado con reordenamiento de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* (linfomas dobles o triples expresores o hits) (Liu & Klaus Barta, 2019).

Por otra parte, existen varios estudios han examinado el espectro mutacional del *LDCBG* y han encontrado diferentes mutaciones que parecen estar relacionadas en la patogénesis del linfoma. Algunas mutaciones son más comunes en un subtipo, mientras que otras son más comunes en ambos. Es el ejemplo de las mutaciones *EZH2* y *GNA13* que son casi exclusivas de los subtipos *GCB*, mientras que las mutaciones *CARD11*, *MYD88* y *CD79B* son particulares del subtipo *ABC*. También se han publicado varios estudios en revistas de alto impacto que analizan series muy grandes de pacientes con *LDCBG* utilizando análisis de genomas grandes y secuenciación de última generación y encontrando diferentes tipos genéticos basados en mutaciones recurrentes de alta frecuencia fuera de la célula origen (*GCB* o *ABC*), que tienen diferente pronóstico y podrían beneficiarse de fármacos dirigidos específicos, aunque todavía no se han utilizado en la práctica clínica diaria (Rutherford & Leonard, 2018). Se describe a continuación, (Tabla 3).

4. Manifestaciones clínicas

El *LDCBG* suele presentarse como uno o más adenopatías o masas tumorales extraganglionares de rápido crecimiento. Alrededor de un tercio de los pacientes tienen un estadio

localizado (I-II) en el momento del diagnóstico. La mayoría son asintomáticos, sin embargo, también pueden manifestar síntomas B o síntomas locales en función de la ubicación del tumor. En alrededor de un 40% de los pacientes se limitan, al menos inicialmente, en lugares extraganglionares.

El sitio extraganglionar más común es el tracto gastrointestinal (estómago y región ileocecal), pero prácticamente cualquier órgano o tejido puede verse implicado. La afectación testicular, renal o suprarrenal por *LDCBG* se asocia con un mayor riesgo de propagación de éste al sistema nervioso central (*SNC*). La afectación de la médula ósea (*MO*) se detecta en aproximadamente un tercio de los casos y puede ser discordante (para *LNH-B* indolente) o concordante (para *LDCBG*), sin embargo, la presentación de leucemización por linfoma es poco común.

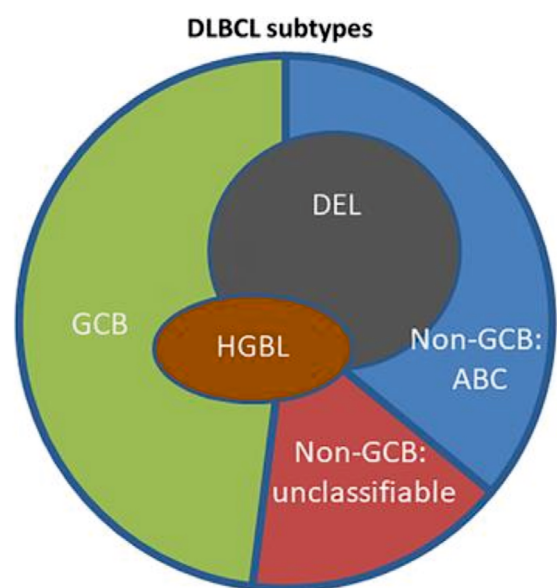
5. Diagnóstico

La técnica gold standard para el diagnóstico del *LDCBG* es la biopsia incisional o excisional de los ganglios linfáticos o tejidos afectados, ya que posibilita una cantidad suficiente de tejido para realizar los estudios morfológicos, fenotípicos y moleculares necesarios para llegar al diagnóstico (Cheson, y otros, 2014). La *COO* debe determinarse al menos mediante un algoritmo inmunohistoquímico, como se describió previamente. También, debido a su valor pronóstico y posible impacto en el tratamiento, se recomienda enfáticamente excluir lo siguiente (González-Barca, y otros, 2018):

- Coexpresión de *BCL2* y *MYC* mediante inmunohistoquímica (*LDCBG* doble hit), que aparece en alrededor de 1/3 de los *LDCBG* en el momento del diagnóstico. Esto equivale a la expresión tanto de *BCL2* como de *MYC* en más del 50 y 40% de las células tumorales respectivamente. Se observa más usualmente en el subtipo *ABD* (aproximadamente en 2/3 de los *LDCBG* doble hits) (Liu & Klaus Barta, 2019).
- Reordenamientos de los oncogenes *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6* por *FISH*. Esta clase de linfomas se incluyen en el grupo de la clasificación de la *OMS* del 2017, conocidos como linfomas de alto grado de doble o triple hit (correspondientes entre el 5 y 10% de los *LDCBG*, que son más comunes en el subtipo *GCB* en un 13% que en el subtipo *ABC* con menos del 2%) (Scott, y otros, 2018).
- Expresión de *CD30*, en aproximadamente el 14 a 25% de los *LDCBG*, especialmente en el *LDCBG* mediastínico primario.

6. Exploraciones complementarias

Con el diagnóstico del *LDCBG*, las exploraciones a llevar a cabo son similares a las que se realizan en los otros tipos de linfomas, dirigidas para valorar el estado general del paciente y la presencia de comorbilidades, así como la extensión de la enfermedad de acuerdo con la clasificación de Lugano 2014 y su pronóstico (Tabla 4) (González-Barca, y otros, 2018), para lo cual se requiere:



GCB = Germinal center B-cell-like

ABC = Activated B-cell-like

HGBL = with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6*, also known as double/triple HIT

DEL = Double expresser

Figura 2. Subtipos del *LDCBG*. (Liu & Klaus Barta, 2019).

- Anamnesis, examen físico (buscar la presencia de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, masas abdominales o a otros niveles, así como afectación cutánea y otros datos relevantes) y determinación del estado general mediante la escala *ECOG* (Eastern Cooperative Oncology Group, por sus siglas en inglés) (Tabla 5) (González-Barca, y otros, 2022).
- Analítica completa que comprenda hemograma completo que incluya recuento de hematíes, plaquetas y leucocitos con neutrófilos y linfocitos. Además, bioquímica sérica con niveles de lactato-deshidrogenasa (*LDH*), ácido úrico, calcio, albúmina, función hepática y renal, β 2-microglobulina, proteinograma sérico, cuantificación de inmunoglobulinas e inmunofijación y determinación de vitamina D (González-Barca, y otros, 2022).
- Screening para infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (*VIH*) y por los virus de la hepatitis B (*VHB*) y virus de la hepatitis C (*VHC*) (González-Barca, y otros, 2022).
- Estudio de extensión del linfoma, siendo la técnica gold standard el *PET-TC* (positron emission tomography o tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada), dado que tiene mayor sensibilidad y precisión en relación con el *TC* para encontrar enfermedades a nivel nodal y extranodal. Generalmente, no se requiere realizar *TC* con contraste intravenoso y dosis altas de radiación, excepto para casos muy particulares como por ejemplo para la determinación de compresión o trombosis de vasos centrales o mediastínicos, organización para radioterapia o si se necesita una medida exacta de los sitios nodales para ensayos clínicos. Para la valoración de la extensión de la enfermedad se emplea el sistema clásico de Ann Arbor (González-Barca, y otros, 2022).
- Biopsia de médula ósea para casos determinados. La *PET-TC* para el *LDCBG* tiene mayor sensibilidad que la biopsia ósea para detectar afectación de la médula ósea, sin embargo, ésta puede ser negativa cuando existe afectación discordante y es menor del 20% en afectación difusa. Por este motivo, si la *PET-TC* muestra compromiso de la médula ósea, no se justifica la realización de la biopsia ósea, sin embargo, cuando la *PET-TC* es negativa, se justifica la biopsia ósea para descartar compromiso de linfoma de bajo grado siempre y cuando, este resultado sea importante para determinar el tratamiento del paciente (González-Barca, y otros, 2022).
- Punción lumbar para pacientes con elevado riesgo de metástasis a nivel del sistema nervioso central (*SNC*) por el linfoma. El riesgo está determinado básicamente por el índice pronóstico internacional del *SNC*, *CNS-IPi* (Central Nervous System International Prognostic Index, que consta de los 5 factores de *IPi* y la afectación renal/suprarrenal, conceptuando al alto riesgo a la existencia de 4-6 factores de riesgo o el compromiso extraganglionar de testículo, riñón, glándula suprarrenal, espacio epidural o mama (Tabla 6). Algunos estudios reconocen también un mayor riesgo a la afectación concordante de la médula ósea (Alonso-Álvarez, y otros, 2020). En estos casos y cuando se sospecha afectación del *SNC*, están indicados efectuar la citometría de flujo de alta sensibilidad en

Stage	Involvement	Extranodal (E) status
Limited		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

Extent of disease is determined by positron emission tomograph/computed tomography (PET/CT) for avid lymphomas and CT for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.

* Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.

Tabla 4. Clasificación de Lugano 2014 (González-Barca, y otros, 2018), (Freedman & Friedberg, 2022).

Tabla 5. Escala ECOG para el estado general (Oken, y otros, 1982), (Freedman & Friedberg, 2022).

Performance status	Definition
0	Fully active; no performance restrictions.
1	Strenuous physical activity restricted; fully ambulatory and able to carry out light work.
2	Capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about >50% of waking hours.
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair >50% of waking hours.
4	Completely disabled; cannot carry out any self-care; totally confined to bed or chair.

Tabla 6. Factores de riesgo para afectación del SNC en el LNH (Freedman & Friedberg, 2022).

Stage III/IV disease*
Presence of B symptoms
Retroperitoneal lymph node involvement
Bone marrow involvement
Involvement of >1 extranodal site*
Elevated serum lactate dehydrogenase level*
Low serum albumin concentration
Age >60 years*
Aggressive or highly aggressive disease
High- or high-intermediate risk disease by the IPI#
Testicular involvement (see text for other primary sites)

IPI: International Prognostic Index.
 * Components of the IPI.

- las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que tiene alta sensibilidad en comparación con la citología. Cuando se sospecha que el linfoma afecta al SNC en base a los síntomas neurológicos, la imagen por resonancia magnética (RM) del cerebro es la prueba de elección (González-Barca, y otros, 2022).
- Evaluar la función cardíaca mediante la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) previo al inicio de la terapia, especialmente para pacientes mayores de 60 años (González-Barca, y otros, 2022).
 - Valoración del riesgo de infertilidad y posibles medidas para prevenir la infertilidad en función del tratamiento a realizar (González-Barca, y otros, 2022).

7. Factores pronósticos

7.1. Factores pronósticos clínicos

El LDCBG generalmente tiene un desarrollo clínico agresivo, sin embargo, tiene posibilidades de curación si se implementa una terapia óptima. Con la terapia R-CHOP, la supervivencia

libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG) a los cinco años es cercana al 60 % y el 65 % respectivamente.

Los principales indicadores de pronóstico para el LDCBG según la edad del paciente, el estado funcional y la extensión de la enfermedad son los siguientes:

- El índice *IPI* (International Prognostic Index) que ha mantenido su valor predictivo con el uso del Rituximab (Tabla 7) (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993).
- El índice *R-IPI* (Revised International Prognostic Index) que según algunos autores argumentan que los factores se redistribuyen y determinan tres grupos pronósticos conocidos como muy bueno, bueno y pobre. Aunque este índice no logra identificar grupos de pacientes sobrevivientes menor al 50% (Tabla 8) (Miller, y otros, 1998).
- Los índices *NCCN-IPI* (National Comprehensive Cancer Network-IPI) (Zhou, y otros, 2014) y *GELTAMO-IPI* (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea-IPI) (Montalbán, y otros, 2017) que permiten la determinación del grupo de pacientes con muy mal pronóstico, pero su uso no se ha extendido en relación con los índices *IPI* y *R-IPI*, que son los más prevalentes.

Existen otros factores clínicos no incorporados en estos modelos que afectan negativamente al pronóstico, como son el sexo masculino, existencia de masa voluminosa (diámetro >10 cm), infiltración concordante de la médula ósea, disminución de la relación linfocitos/monocitos, déficit de vitamina D, aumento de cadenas ligeras libres en suero o existencia de proteínas monoclonales del tipo *IgM* (inmunoglobulina M). Aunque los factores de pronóstico clínico no se utilizan actualmente como guía para la estratificación del tratamiento, se recomienda enfáticamente incluir a los pacientes con *IPI* de alto riesgo en los ensayos clínicos.

Tabla 7. Índice IPI, SG a los 5 años (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993).

Factores de riesgo	Grupos de riesgo	Pre-Rituximab, SG a los 5 años (%)	Era del Rituximab, SG a los 5 años (%)
Edad > 60 años LDH > normal Estadio III-IV ECOG 2-4 Extranodal > 1	Bajo (0-1)	73	—
	Intermedio-bajo (2)	51	
	Intermedio-alto (3)	43	
	Alto (4-5)	26	

Tabla 8. Índice R-IPI, SG a los 5 años (Miller, y otros, 1998).

Factores de riesgo	Grupos de riesgo	Pre-Rituximab, SG a los 5 años (%)	Era del Rituximab, SG a los 5 años (%)
Edad > 60 años LDH > normal Estadio III-IV ECOG 2-4 Extranodal > 1	Muy bueno (0)	—	94
	Bueno (1-2)		79
	Pobre (3-5)		55

Tabla 9. Índice NCCN-IPI, SG a los 5 años (Zhou, y otros, 2014).

Factores de riesgo	Grupos de riesgo	Pre-Rituximab, SG a los 5 años (%)	Era del Rituximab, SG a los 5 años (%)
Edad en años: > 40 - <60 (1)	Bajo (0-1)	—	96
> 60 - <75 (2)	Intermedio-bajo (2-3)		82
> 75 (3)	Intermedio-alto (4-5)		64
LDH normalizada: >1 - <3 (1)	Alto (6-8)		36
>3 (2)			
Ann Arbor III-IV (1)			
Extranodal > 1 (1)			
ECOG 2-4 (1)			

Tabla 10. Índice y GELTAMO-IPI, SG a los 5 años (Montalbán, y otros, 2017).

Factores de riesgo	Grupos de riesgo	Pre-Rituximab, SG a los 5 años (%)	Era del Rituximab, SG a los 5 años (%)
Edad en años: > 65 - <79 (1)	Bajo (0)	—	93
> 80 (2)	Intermedio-bajo (1-3)		79
ECOG 2 (1)	Intermedio-alto (4)		66
3 - 4 (2)	Alto (> 5)		39
Ann Arbor III-IV (1)			
LDH > normal (1)			
B2M > normal (1)			

7.2. Factores pronósticos biológicos

Los principales factores pronósticos biológicos del LDCBG que se pueden determinar en la práctica clínica habitual son:

- La determinación de la COO por medio de métodos de PEG, presentando mayor SG independientemente a la puntuación IPI en el subtipo GCB en comparación con el subtipo ABD (curación en torno al 70 a 80% respecto al 40% respectivamente) (Schmitz, y otros, 2016). La determinación de la COO en la actualidad es limitada para los laboratorios asistenciales. Por otro lado, la determinación de la COO mediante algoritmos inmunohistoquímicos ha mostrado una concordancia muy variable en comparación con los métodos de PEG, así como su importancia pronóstica es bastante cuestionable. Además, la determinación de la COO no afecta en el régimen terapéutico fuera de los ensayos clínicos ni tampoco en el uso de fármacos con indicaciones aprobadas (Gutiérrez-García, y otros, 2011).
- Presencia de coexpresión de MYC y BCL2 mediante inmunohistoquímica (conocido como LDCBG doble hit). Actualmente, su presencia no influye en las decisiones terapéuticas, sin embargo, tienen menor supervivencia y su pronóstico se encuentra intermedio a los linfomas doble o triple expresores y los linfomas sin reordenamiento ni doble expresión (Johnson, y otros, 2012).
- Existencia de translocaciones de los oncogenes MYC, BCL2 y/o BCL6 (linfoma de alto grado de doble o triple expresores o hits). Estos LDCBG presentan una presentación clínica agresivo con malos resultados a la terapia convencional R-CHOP, con lo que pueden beneficiarse de tratamientos más intensificados (González-Barca, y otros, 2022).

- Presencia de mutación o delección o del gen TP53 (González-Barca, y otros, 2022).

8. Tratamiento de primera línea

8.1. Tratamiento de los estadios avanzados

Alrededor del 70 a 75% de los casos de LDCBG son diagnosticados con un estadio avanzado, descrito como los estadios III y IV de Ann Arbor, o los estadios I y II que presentan masas voluminosas de más de 6-10 cm. En el año 2002 se presentó un último gran avance en la terapia de primera línea por medio del estudio aleatorizado del grupo GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte), en el que la adición de Rituximab a la terapia CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona) demostró una mejora significativa en la SG, conformándose el régimen R-CHOP como la quimioterapia estándar para pacientes de 60 años o más con LDCBG en estadio avanzado (Coiffier, y otros, 2002). Una actualización posterior de este estudio confirmó la solidez de los resultados por los 10 años de seguimiento del mismo (Coiffier, y otros, 2010).

Existen ensayos clínicos de fase 3 (RICOVER-60 y MInT) que confirmaron estos resultados y establecieron el esquema R-CHOP como la terapia estándar para pacientes menores de 60 años sin factores pronósticos adversos (Pfreundschuh, y otros, 2008) (Pfreundschuh, y otros, 2011). El ensayo clínico RICOVER-60 ha demostrado que 6 ciclos de R-CHOP (en paralelo con 8 ciclos) son suficientes. Los pacientes jóvenes con factores de mal pronóstico (IPI ajustado por edad de 2-3) fueron sistemáticamente excluidos de todos estos ensayos clínicos (Poeschel, y otros, 2019). Sin embargo, se asume que la terapia R-CHOP es el régimen estándar en este grupo, así mismo estos pacientes pueden beneficiarse de participar en ensayos clínicos.

8.2. Tratamiento de los estadios localizados

Alrededor del 25 al 30% de los pacientes con LDCBG presentan al momento del diagnóstico una enfermedad localizada no voluminosa, que puede ser tratada en un solo campo de radiación, por este motivo se puede plantear un esquema combinado con quimioterapia y radioterapia (RT).

8.2.1. Era pre-Rituximab

Previo a la era del Rituximab, un estudio fase 3 realizado por el grupo SWOG (Southwest Oncology Group) con 401 pacientes diagnosticados de linfoma de grado intermedio o alto de malignidad fueron randomizados para ser tratados con CHOP por 8 ciclos o CHOP por 3 ciclos seguido de RT en campo afecto. En la investigación inicial, la terapia combinada se relacionó con mejor SG, por lo que este régimen de tratamiento conformó la terapia estándar durante muchos años (Miller, y otros, 1998). Pero en análisis posteriores se objetivó que el aumento de la supervivencia se perdía durante el seguimiento a largo plazo, condicionado a un mayor número de recaídas para los pacientes que recibieron en la rama de tratamiento combinado, la mayoría fuera del campo de irradiación, por lo que el be-

neficio a largo plazo del tratamiento combinado es dudoso y en particular desde la adición del Rituximab al tratamiento (Stephens, y otros, 2016).

8.2.2. Era del Rituximab

En la era del Rituximab, un ensayo clínico aleatorizado realizado con 334 pacientes con LDCBG no voluminoso (determinado por un tamaño del tumor menor de 7 cm) en estadio localizado, recibieron 4 ciclos (IPI de Miller de 0) o 6 ciclos (IPI de Miller mayor de 1) de *R-CHOP-14*, sucesivo o no por RT en campo afecto (a dosis de 40 Gy). Todos estos pacientes fueron valorados mediante *FDG-PET* (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) al inicio del estudio, posterior a 4 ciclos y al final de la terapia. Los pacientes que tuvieron una respuesta parcial (RP) después de 4 ciclos (solo el 12 %), se recomendaron adicionalmente 2 ciclos seguidos de RT. La supervivencia libre de evento (SLE) y la SG determinadas a los 5 años fueron de aproximadamente el 90 %, sin diferencias significativas entre los brazos de *R-CHOP* solo y *R-CHOP* con RT (Lamy, y otros, 2018). Otro ensayo clínico reciente reprodujo estos mejores resultados usando una estrategia similar basada en evaluaciones precoces por medio de *PET* (Persky, y otros, 2020), lo que determina que para pacientes con LDCBG en estadio localizado y sin enfermedad voluminosa, la adición de RT no es significativamente mayor a la terapia sola de *R-CHOP*, misma que puede ser reservada a la minoría de pacientes que no logran la respuesta completa (RC) metabólica con el *R-CHOP*.

Los resultados del estudio clínico *FLYER* se publicaron recientemente e incluyeron a aproximadamente 600 pacientes con edades entre 18 a 60 años con LDCBG con estadio localizado, no bulky, con IPI de 0. Este estudio mostró que solo 4 ciclos de *R-CHOP* con 2 dosis de Rituximab obtuvo mayor eficacia y menor toxicidad en comparación con 6 ciclos habituales de terapia, además con una tasa de supervivencia a largo plazo de más del 90 %, por lo que este régimen de inmunoterapia sin radioterapia puede convertirse en la terapia estándar en este grupo de pacientes de bajo riesgo (Poeschel, y otros, 2019).

8.2.3. Recomendación de tratamiento para los estadios localizados

En conclusión, el tratamiento para los pacientes con LDCBG estadio localizado que no presenten factores de riesgo pueden tener dos opciones de tratamiento eficaces:

1. 3 ciclos de *R-CHOP* continuado por RT en campo afecto.
2. 4 ciclos de *R-CHOP* y posterior valoración mediante *PET-TC*, si se consigue una RC metabólica no se requiere radioterapia y se puede completar el tratamiento con 2 dosis de Rituximab.

Basado en estudios publicados recientemente, se opta por la segunda opción de tratamiento, dado que tiene una eficacia similar a la primera estrategia, pero así mismo presenta menos toxicidad al omitir la radioterapia.

8.3. Tratamiento del LDCBG extraganglionar primario

Algunas clases de LDCBG extraganglionar primario son entidades determinadas y como el primario del SNC, primario cutáneo tipo pierna, primario mediastínico (tímico), intravascular o primario de cavidades. reconocidas por la OMS y se describen en otras secciones de este módulo. Sin embargo, otros tipos no son reconocidos como específicos por la OMS y pueden presentar particularidades en su tratamiento.

8.3.1. LDCBG primario de testículo

La mayor parte de los linfomas primarios testiculares son LDCBG (en torno al 80 a 90%), especialmente de subtipo ABC (cercano al 60 a 96% de estos pacientes), con una frecuencia muy alta de mutaciones en *MYD88* (70% en relación con menos del 20% en LDCBG nodales). Suelen presentarse en estadios localizados como masas testiculares unilaterales, pero también es posible la afectación bilateral (aproximadamente el 10% de los pacientes).

Su curso clínico es agresivo y tiende a extenderse a áreas extranodales como pulmones, pleura, piel, tejidos blandos o SNC. Para su estudio de extensión, además de las pruebas de rutina, se debe incluir la realización de ultrasonido del testículo contralateral y también más una punción lumbar con análisis por citometría de flujo (CMF). Igualmente, se debe realizar una orquiectomía con fines diagnósticos y terapéuticos. La terapia estándar está basada en estudios retrospectivos y un ensayo clínico de fase 2 (*IELSG10*), mismo que consta de inmunoterapia con *R-CHOP* x 6 ciclos junto con profilaxis de afectación del SNC, continuado por profilaxis mediante RT en el testículo contralateral (25-30 Gy) (Vitolo, y otros, 2016). Con este tratamiento se obtiene una SLP de aproximadamente el 75% a los 5 años (Vitolo, y otros, 2011).

8.3.2. LDCBG primario de mama

El LDCBG primario de mama es infrecuente (menos del 1% de los LNH e inferior al 0.5% de los tumores de la mama), la forma histológica más común es el LDCBG. Predominantemente el subtipo ABC y las alteraciones genéticas más habituales son las trisomías 3 y 18 y las translocaciones del cromosoma 18 que afectan al gen *IGH/MALT*, como en los linfomas *MALT* (mucosa-associated lymphoid tissue) de bajo grado.

Es más frecuente en mujeres de edad avanzada (mediana de 70 años), por otro lado, en varones es excepcional. La forma de presentación clásica es una masa mamaria indolora, que puede diagnosticarse incidentalmente hasta en 20% de los pacientes. En torno al 70% son diagnosticados en estadio IE y los otros en estadio IIE dado por la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales. Aproximadamente el 4 al 3% tienen enfermedad bilateral al momento del diagnóstico. Para el estadio de la enfermedad, se debe realizar una punción lumbar y un examen del LCR, esto se debe a que, al igual que el linfoma testicular primario, tiene afinidad por las regiones extraganglionares en la recaída, incluido el SNC. Entre los principales factores de pronóstico más importantes se encuentran: El IPI mo-

dificado de Miller (estadio IIE), el tamaño del tumor mayor de 4-5 cm y la enfermedad bilateral. La terapia estándar está basada en estudios retrospectivos y está caracterizado por la inmunoterapia con *R-CHOP* x 6 ciclos seguidos de *RT* de consolidación en la mama ipsilateral (30-36 Gy). Los pacientes con alto riesgo también deben ser tratados con profilaxis de afectación del SNC. Este tratamiento logra una *SLP* de aproximadamente 50 a 75 % a los 5 años (Vitolo, y otros, 2016).

8.3.3. LDCBG primario óseo

El linfoma primario óseo es poco frecuente (menos del 1% de los *LNH*) y en su mayoría son *LDCBG*. Tiene mayor frecuencia el sexo masculino, habitualmente de edad media o avanzada (mediana de presentación entre los 45 y 60 años) y puede debutar como:

1. Una única lesión ósea asociada o no con una masa de partes blandas, dada la extensión local, con presencia o no de adenopatías regionales.
2. Afectación multifocal esquelética, siendo el fémur, la pelvis y la columna vertebral los huesos más frecuentemente afectados.

Su presentación clínica está condicionada por el dolor óseo (en torno al 80 a 95%), masa tumoral (entre el 30 a 40%) y fractura patológica (aproximadamente el 10 a 15%, principalmente a nivel del húmero).

Alrededor del 15% de los casos presenta compresión medular y cercano al 10% de los pacientes presentan hipercalemia particularmente en la enfermedad rápidamente progresivos. En su mayoría presentan estadios localizados en el momento del diagnóstico. La *PET-TC* tiene una elevada sensibilidad en el estadiaje ya que detecta lesiones óseas asintomáticas. Para valorar la extensión local del linfoma, así como las lesiones corticales, la *RM* ósea es mejor al *TC*. El pronóstico está determinado por la extensión de la enfermedad (SG mayor del 80% en los estadios *IE* y menor al 40% en los casos diseminados con afectación ósea). La terapia estándar en los casos de afectación ósea (independientemente del estadiaje) es *R-CHOP*. La posterior administración de *RT* a nivel de los lugares con afectación ósea se usa con mucha frecuencia, sin embargo, si eficacia está basada en estudios retrospectivos realizados previos a la incorporación del *PET*. Según la British Columbia, la *RT* de consolidación podría ser evitada con seguridad para pacientes en RC metabólica con *R-CHOP* (Johnson, y otros, 2012). La profilaxis de afectación a nivel del SNC no es recomendada de inicio, pero se puede plantear en los casos de afectación de lugares óseos anatómicamente muy próximas al SNC, como son los huesos del cráneo o de la columna vertebral (Vitolo, y otros, 2016).

8.3.4. Linfoma de células B grandes intravascular (LDCBG-IV)

Es un linfoma B extraganglionar poco frecuente que crece preferentemente en la luz de los vasos sanguíneos, especialmente capilares y vasos de mediano calibre, generalmente respetando las grandes arterias y venas (Shimada, Kinoshita, Naoe, & Nakamura, 2009).

Las células tumorales ubicadas en la luz de los vasos sanguíneos son generalmente grandes y de aspecto blastoide, aunque pueden presentar variaciones morfológicas. En algunos casos, puede ocurrir extravasación y formación de masas, especialmente en el cerebro (Brunet, y otros, 2017) (Ponzoni, Campo & Nakamura, 2018). La hemofagocitosis (la absorción de glóbulos rojos y otras células por histiocitos) puede presentarse en compañía de las células tumorales (Ferrerri, y otros, 2007).

Las células tumorales expresan antígenos B maduros, casi todas son *CD20+* y en su mayoría son *IRF4* (interferon regulatory factor 4)/*MUM1* (multiple myeloma oncogene 1) y *BCL2* positivas, así mismo generalmente son *CD10* y *BCL6* negativas. *EBER* es negativo (Schrader, y otros, 2018). Algunos son *CD5* positivos. El centro no germinal es el más frecuente, aunque no existe un patrón inmunofenotípico característico.

Cerca del 50% tienen mutaciones en *MYD88* (myeloid differentiation primary response 88), *CD79b* y *PIM1* (Schrader, y otros, 2018), que pueden ser detectadas en el plasma, lo que sugiere el potencial de la biopsia líquida para el diagnóstico y el seguimiento de la respuesta (Suehara, y otros, 2018). El cariotipo es complejo, con alteraciones que afectan principalmente a los cromosomas 1, 6q y 18 (Klaimont, Cheng, Martin & Gradowski, 2018).

El sistema nervioso central (SNC) es el órgano afectado con mayor frecuencia, sin embargo, el diagnóstico se puede realizar en órganos más asequibles como la piel, los huesos, la médula ósea o a través de *FDG-PET* (Geer, y otros, 2019) (Matsue, y otros, 2019). La biopsia al azar de la piel (en ausencia de aparente lesión cutánea), puede proporcionar el diagnóstico siempre que sea excisional o incisional, no por punch (Matsue, y otros, 2019) (Enzan, Kitadate, Tanaka, & Matsue, 2019). Debe evitarse el tratamiento con esteroides previo al diagnóstico, ya que puede dar lugar a resultados falsos negativos.

La incidencia en los Estados Unidos se estima en 0,095 por millón de habitantes, con una incidencia más alta en los asiáticos (Ponzoni, y otros, 2007). La mediana de edad es de 63 a 70 años y afecta por igual a hombres y mujeres. La mayoría no tiene antecedentes de inmunosupresión. Ha habido casos de linfoma B indolente o de *LDCBG* que precedieron a este tipo de linfoma, pero no está claro si estos eventos están relacionados (Geer, y otros, 2019).

Los síntomas B están presentes en más del 50% de los casos, sobretodo la fiebre. La mayoría también tiene síntomas focales, aunque la presentación como fiebre de origen desconocido no es infrecuente. Los síntomas varían según el órgano afectado, pero suelen ser neurológicos, pulmonares o cutáneos. Tiene una evolución agresiva deteriorando rápidamente a los pacientes por lo que en su mayoría tienen un grado 2 o superior en el ECOG en el momento del diagnóstico (Rajyaguru, Bhaskar, Borgert, Smith, & Parsons, 2017). Además de los síntomas neurológicos, los hallazgos más comunes son hepatomegalia, esplenomegalia y lesiones cutáneas.

Las analíticas sanguíneas muestran cambios notables: Casi el 100% presenta anemia y del 30 al 60% con leucopenia

o trombocitopenia debido a infiltración de la médula ósea o hemofagocitosis (Brunet, y otros, 2017) (Ferreri, y otros, 2007). La coagulopatía de consumo es infrecuente. Hay un aumento significativo de lactato-deshidrogenasa (*LDH*). La hipertransaminasemia, la hipoalbuminemia, la ferritina elevada, así como del receptor soluble de la intercerleucina 2 (sIL-2R) son comunes. En algunas ocasiones se detecta componente monoclonal (Geer, y otros, 2019).

En series de origen occidental, la afectación del sistema nervioso central ocurre en el 45% a 75%, con síntomas de confusión, debilidad, pérdida de memoria, dolor de cabeza y trastornos psicomotores. Los hallazgos por *RM* son inespecíficos, siendo la hipodensidad de la sustancia blanca debido a microinfartos, el patrón más común, pero las lesiones son numerosas y no están claramente asociadas con los síntomas (Geer, y otros, 2019) (Rajyaguru, Bhaskar, Borgert, Smith, & Parsons, 2017). El *LCR* generalmente muestra niveles elevados de proteína y glucosa, pero rara vez se observan células malignas hasta etapas avanzadas. También puede ocurrir invasión nerviosa (neurolinfomatosis). Las recaídas en el *SNC* son muy comunes incluso en pacientes que, sin ésta al diagnóstico, lo que sugiere que los estudios iniciales a menudo no detectan enfermedad a nivel neurológico (Matsue, y otros, 2011).

El segundo órgano afectado con más frecuencia, en torno al 20 a 40%, suele ser la piel, y con mayor frecuencia también afecta simultáneamente al *SNC*. No hay lesiones específicas, pueden ser placas, nódulos, eritema, púrpura, etc., y pueden estar en cualquier parte del cuerpo (Brunet, y otros, 2017) (Ferreri, y otros, 2007). La invasión intraluminal en piel aparentemente sana se describe en una serie asiática (Enzan, Kitadate, Tanaka, & Matsue, 2019).

Las manifestaciones pulmonares se presentan en el 20 a 30% y son inespecíficas. Los más comunes son la disnea y la tos. El patrón por imagen es muy variable, con afectación pulmonar y/o pleural. Los síntomas abdominales también son inespecíficos (p. ej., náuseas, vómitos o dolor). Los estudios de imagen pueden mostrar masas, particularmente en las glándulas suprarrenales, el hígado y el bazo (Brunet, y otros, 2017) (Ferreri, y otros, 2007).

La afectación en la médula ósea está presente en el 20 a 50% con o sin hemofagocitosis, especialmente en asiáticos (Matsue, y otros, 2019). Es muy raro ver células de linfoma en sangre periférica.

Hay tres formas de presentación: Clásica, cutánea y hemofagocítica o asiática.

- En su forma clásica, el sistema nervioso central se ve predominantemente afectado, y por lo general afecta la piel, los pulmones, el hígado, los riñones, la médula ósea y otros órganos. La hemofagocitosis es muy rara (Ferreri, y otros, 2007).
- La variante cutánea afecta sólo a la piel y se ha informado casi exclusivamente en mujeres jóvenes, con una edad promedio de 59 años en países occidentales (Yoon, Kim, & Kim, 2020).
- La forma hemofagocítica, con síntomas B, afectación hepatoesplénica y medular, citopenia, hemofagocitosis, fie-

bre y disnea, predominantemente en la población asiática. También suele verse invadido el *SNC* (Shimada, y otros, 2020).

Las recomendaciones para la estadificación incluyen exploración física (especialmente *SNC* y piel), pruebas de laboratorio de rutina, frotis de sangre periférica (*SP*), tomografía computarizada (*TC*) o *RM* cerebral, punción lumbar (*PL*), biopsia ósea (*BO*) y *FDG-PET* (Ponzoni, y otros, 2007). A menudo, el diagnóstico se retrasa por la ausencia de una masa en los estudios de imagen (resultados falsos negativos en la *TC* y la *RM*). Este es un tumor agudo en *FDG-PET* y su uso facilita los estudios de rango y la evaluación de la respuesta. La afectación de los pulmones, los riñones y la médula ósea es común en la *FDG-PET*, pero puede estar ausente en la *TC*. Por el contrario, se observan focos de baja captación en el cerebro debido a microinfartos (Geer, y otros, 2019).

Aproximadamente el 70 a 90% de los pacientes se encuentran en estadio IV, con *IPi* de alto riesgo (3-4 puntos). Prácticamente el estadio I sólo puede estar en la variante cutánea (Rajyaguru, Bhaskar, Borgert, Smith, & Parsons, 2017).

Su curso clínico es agresivo y la supervivencia habitualmente es corta, lo que puede deberse al deterioro clínico del paciente y a la demora en el diagnóstico. Por otro lado, el diagnóstico precoz, así como el tratamiento con inmunoterapia puede hacer que el pronóstico difiera del resto de linfomas agresivos. Las variantes cutáneas parecen tener un mejor pronóstico (Ponzoni, Campo, & Nakamura, Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks, 2018).

El registro del *SEER* (Surveillance, Epidemiology, and End Results) estableció a 344 casos entre el 2004 y el 2013, con tasas de supervivencia general (*SG*) de 66%, 52% y 46% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. El uso de quimioterapia y radioterapia tuvo datos favorables, pero la edad avanzada y el estadio de la enfermedad fueron los principales factores pronósticos adversos. Las tasas de supervivencia no difirieron del grupo general con *LDCBG-NOS* diagnosticado en los Estados Unidos durante el mismo período (Rajyaguru, Bhaskar, Borgert, Smith, & Parsons, 2017).

Las series occidentales más recientes (estudios retrospectivos en su totalidad) demuestran tasas de supervivencia entre el 60 y 80% a 3 años (Brunet, y otros, 2017). El régimen más común es *R-CHOP*, opcionalmente combinado con terapias dirigidas al *SNC*, como metotrexato intratecal (*MTX-IT*) y metotrexato intravenoso (*MTX-IV*) en dosis altas. La combinación de Rituximab parece tener efectos beneficiosos sobre la respuesta y la supervivencia. Debido a que se han informado reacciones pulmonares graves con la primera infusión de Rituximab, es recomendable posponer su administración hasta el tercer o cuarto día de quimioterapia en pacientes que tengan una carga tumoral alta o presenten síntomas respiratorios (Rajyaguru, Bhaskar, Borgert, Smith, & Parsons, 2017) (Ferreri A. J., y otros, 2008).

Las series asiáticas más recientes abordaron el manejo de la misma form. Un estudio con 46 pacientes tratados con

R-CHOP y terapia del SNC, mostró una mediana de supervivencia de 45 meses. Solo existe un estudio prospectivo en pacientes japoneses sin afectación del sistema nervioso central, se incluyeron 37 pacientes tratados con *R-CHOP* y metotrexato IT o metotrexato en dosis altas, lográndose RC en 31/37 (84%) y la SLP fue del 76% a 2 años. De las 10 recaídas, sólo una fue a nivel del SNC.

El pronóstico de los pacientes con recaídas es muy malo, lo que lleva a algunos centros a integrar *TASPE* como consolidación tras obtenerse una respuesta inicial. El registro japonés con 61 pacientes con *TASPE* como consolidación con primera RC (59 casos) o RP (2 pacientes), determinó una SG y SLP a 3 años del 89 % y 83%, correspondientemente (Kato, y otros, 2019). Se publicaron datos similares en una pequeña serie de 11 pacientes europeos del registro *EBMT* (European Society for Blood and Marrow Transplantation) (Meissner, y otros, 2017). Esta información recomienda que el *TASPE* precoz puede mejorar los resultados del tratamiento estándar, pero no existen estudios prospectivos que demuestren sus beneficios.

Solo se puede considerar la radioterapia en pacientes con formas cutáneas localizadas y en pacientes con fragilidad (Ponzoni, Campo, & Nakamura, Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks, 2018).

8.4. Linfoma de células B grandes rico en células T e histiocitos (LDCBG-RTH)

Esta patología se caracteriza por un escaso número de células tumorales (entre el 1-10%), dispersas, nunca están agregadas ni estratificadas, sobre un fondo reactivo de linfocitos T e histiocitos, tienen un patrón difuso o escasamente nodular (Swerdlow, Campo, & Pileri, 2016).

La morfología de las células tumorales es variable, habitualmente centroblásticas o se asemejan a las células de Reed-Sternberg o a las células de Hodgkin (Fraga, Sánchez-Verde, Forteza, García-Rivero, & Piris, 2002). Expresan marcadores B (CD) como *CD19*, *CD20* y *CD79a*. Comúnmente expresan *BCL6* (B-cell lymphoma 6 protein), pueden expresar *BCL2* (B-cell lymphoma 2) y *EMA* (epithelial membrane antigen), aunque no expresan *CD30*, *CD15* o *EBER* (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs) (Achten, Verhoef, Vanuytsel, & De Wolf-Peeters, 2002). La expresión de *PD-L1* (programmed death-ligand 1) es mayor en las células tumorales y el microambiente que en el *LDCBG-NOS* (Kiyasu, y otros, 2015). Se han informado mutaciones en *JUNB*, *DUSP2*, *SGK1* y *SOCS1* (Schuhmacher, y otros, 2019), pero el bajo número de células tumorales dificulta el análisis genético y se necesitan otros estudios para determinar si existen patrones genéticos específicos.

La característica más llamativa es el fondo de histiocitos no epidermoides y linfocitos T *CD8*. No suelen existir eosinófilos, células plasmáticas ni necrosis. Existe una variante con histiocitos en poca cantidad. También se caracteriza por la ausencia de una red de células dendríticas foliculares (Achten, Verhoef, Vanuytsel, & De Wolf-Peeters, 2002).

Se ha postulado un origen de células B del centro germinal (Hartmann & Eichenauer, 2020).

Se trata de una entidad rara, que representa menos del 5% de todos los *LDCBG* (Swerdlow, Campo, & Pileri, 2016). Es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres (proporción 3:1), con una mediana de edad de 50 a 60 años (Ollila, Reagan, & Olszewski, 2019), pero también ocurre en niños (Gheorghe, y otros, 2015).

La forma de presentación es nodal en el 95% de pacientes, pero los estudios de extensión a menudo detectan afectación del bazo, el hígado o la médula ósea (Ollila, Reagan, & Olszewski, 2019). La presentación extraganglionar única es muy rara. Suele presentarse con fiebre u otros síntomas B (44% de los casos). Más de la mitad se encuentran en estadios avanzados.

Ocurre a una edad un poco más temprana, afecta a más hombres, raza negra y se diagnostica en una etapa más avanzada en comparación con otros *LDCBG* (Kommalapati, Harsha Tella, Go, Nowakowski, & Goyal, 2019).

El estudio de extensión es similar al de otros linfomas agresivos. Tiene gran avidéz en *FDG-PET* y tiene una captación mucho más fuerte que el Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (*LH-PLN*), lo que ayuda en casos difíciles de diagnóstico. El pronóstico es peor según estudios iniciales, sin embargo, estudios recientes no lo han confirmado (Greer, y otros, 1995).

En una serie de 622 pacientes adultos del registro *NCCDB* (National Cancer Database) diagnosticados entre 2010 y 2015, la tasa de supervivencia a 5 años fue del 66% (60% a 71%) discretamente mejor que en una serie de 91.588 de los pacientes con *LDCBG-NOS* (54%). Los factores pronósticos que influyeron en la supervivencia en esta serie fueron la edad, el índice de comorbilidad y la enfermedad extraganglionar (Ollila, Reagan, & Olszewski, 2019). En otra serie de registros (270 pacientes), la tasa de supervivencia a los 3 años fue del 72%, similar a la observada en 540 casos de *LDCBG-NOS* pareados por edad y estadio (Kommalapati, Harsha Tella, Go, Nowakowski, & Goyal, 2019). Estos datos son claramente superiores a los informados en series previas y pueden reflejar un diagnóstico más temprano y preciso.

No hay estudios prospectivos para este grupo de linfomas, y las guías no identifican tratamientos específicos. Por lo tanto, se evalúan y tratan de manera convencional tanto en primera línea como en recaída, similar a *LDCBG-NOS*. Para los pacientes que se presentan como una recaída de un *LH-PLN*, la elección del tratamiento depende del tratamiento recibido previamente para el *LH-PLN*. Si no ha recibido quimioterapia previamente, las opciones son *R-CHOP* o similares, y si ya ha recibido previamente quimioterapia, se puede optar por dosis altas después de una terapia de rescate seguido de quimioterapia intensiva y *TASPE*. Los datos retrospectivos muestran una SLP del 60% a los 5 años (Eyre, y otros, 2015) (Kenderian, y otros, 2016).

La expresión de *PD-L1* indica que los anticuerpos contra los inhibidores de puntos de control pueden estar involucrados en la terapia, pero se carece de experiencia clínica. Se han informado varios fracasos en la terapia *T-CAR*, y se ha propuesto que este hecho se deba a la expresión

excesiva de *PD-L1* y la infiltración extensa de macrófagos (Trujillo, y otros, 2021). Sin embargo, no hay estudios prospectivos de terapia *T-CAR* para este tipo de linfoma.

8.5. Linfoma de células B grandes con reordenamiento *IRF4* (*LDCBG-IRF4*)

Este linfoma de células B grandes se caracteriza por una alta expresión de *IRF4/MUM1*, generalmente asociado con reordenamientos de *IRF4* (Salaverria, y otros, 2011). Las células tienen un tamaño mediano a grande, con aspecto centroblástico o, en ocasiones, blastoide. Las células presentan un fenotipo B (*CD20*, *CD79a*, *PAX-5*), alta expresión de *IRF4/MUM1* que es típica, en su mayoría expresan *BCL6*, más de la mitad de casos son positivas para *CD10* y *BCL2*, pueden expresar *CD5* y presentan negatividad para *VEB* (Ramis-Zaldivar, y otros, 2020).

El gen *IRF4* (interferon regulatory factor 4) o *MUM1* (multiple myeloma oncogene 1) se encuentra reordenado con el locus de las cadenas kappa o lambda. Éste es un reordenamiento críptico por citogenética convencional, motivo por el cual se determina por *FISH* en la práctica diaria, aunque puede fallar en la determinación hasta en un 10% de casos (Salaverria, y otros, 2011).

Los reordenamientos de *IRF4* son muy raros, aunque en la población pediátrica y en los linfomas en el anillo de Waldeyer son más frecuentes (Ma, y otros, 2020).

En cualquier caso, son los conjuntos de datos patológicos y clínicos los que definen esta entidad, más que la presencia de reordenamientos de *IRF4*. La coexpresión de *IRF4/MUM1*, *BCL6* y *CD10* puede ser la causa más probable de sospecha de este linfoma, sobre todo si la situación clínica es consistente (paciente menor de 18 años y afectación en el anillo de Waldeyer. Se recomienda evidenciar el reordenamiento de *IRF4*, sin embargo, no se requiere para el diagnóstico (Gerra Merino, 2017).

También son comunes las mutaciones en *IRF4* y en genes implicados con la vía de señalización de *NF-kB* (*CARD11*, *CD79B*, *MYD88*). Este hallazgo es inesperado porque estas mutaciones en los genes de la vía de señalización de *NF-kB* son más comunes en *LDCBG* de tipo *ABC*. Aunque estos linfomas suponen tener un origen en el centro germinal, algunos son no *GCB* por inmunohistoquímica (Ramis-Zaldivar, y otros, 2020).

Afecta principalmente a anillos de Waldeyer y nudos de cabeza y cuello. Alrededor del 20% se manifiesta como enfermedad extraganglionar, a predominio del tracto gastrointestinal. Generalmente su afectación es localizada, estadio I o II (Ramis-Zaldivar, y otros, 2020).

La experiencia en el manejo es limitada y suele provenir de análisis seriados retrospectivos en pediatría. Se trata con quimioterapia intensiva similar a los linfomas agresivos en pediatría. El pronóstico parece ser ligeramente mejor que el de otros *LDCBG*. Algunos casos de patrón folicular en el anillo de Waldeyer se han tratado con amigdalectomía solamente, con buenos resultados (Ramis-Zaldivar, y otros, 2020).

8.6. Linfoma de células B grandes primario cutáneo, tipo *pierna* (*LDCBG-PC TP*)

El *LDCBG-PC TP* constituye <5% de todos los linfomas cutáneos primarios y alrededor del 10 a 20% de los linfomas de células B primarios cutáneos (Willemze, y otros, 2019).

Este linfoma se compone exclusivamente de centroblastos e inmunoblastos y generalmente se manifiesta en una pierna. No es epidermotrópico y consiste en infiltrados monomórficos difusos de la dermis y/o tejido subcutáneo. Las células tumorales expresan marcadores B como *CD20* y *CD79a*. También se expresan fuertemente *BCL2* (>90 %), *IRF4/MUM1* (85%), *FOXP1*, *MYC* (80 %), *cIgM* y *BCL6* (60 %). Dos tercios de estos linfomas son doble hits para *MYC* y *BCL2*. Tienen una tasa de proliferación alta. Son negativos para *CD5*, *CD10* y *EBER1*. Algunos pueden representar *PD-L1* y *PD-L2* (Willemze, y otros, 2019).

Las translocaciones de *MYC*, *PD-L1* y *PD-L2*, la inactivación de *CDKN2A* y *CDKN2B* en 9p21.3 por delección o hipermetilación del promotor, las mutaciones a nivel de la vía del receptor B (*CD79A/B*, *CARD11*) y a nivel de la vía de *NF-kB* (*MYD88*, *PIM1*, *IRF4*) son frecuentes. Sin embargo, la mutación en *MYD88* (*L265P*) es la mutación más común (69%) (Ducharme, y otros, 2019).

Se cree que este tumor es de origen postcentro germinal. Se considera la contraparte cutánea de *LDCBG-NOS* (Pham-Ledard, y otros, 2017).

Se manifiesta casi exclusivamente en pacientes de edad avanzada, con una mediana de edad de 76 a 81 años, en su mayoría mujeres (1:2-4) (Felcht, y otros, 2019).

Inicialmente, los síntomas son exclusivamente locales. Se encuentra en una pierna, a veces en ambas piernas, pero solo entre el 15 y el 25 % de los casos comienza en cualquier lugar que no sean éstas, por otro lado, la afectación extracutánea en el momento del diagnóstico es muy rara (Felcht, y otros, 2019). Suele presentarse como múltiples nódulos de color rojizo o rojizo-azulado de tamaño variable, en ocasiones mayor de 5 cm y pueden ulcerarse. Es menos habitual la presencia de placas y es muy rara la forma de nódulos subcutáneos. Al inicio las lesiones suelen ser contiguas, pero hasta en el 20% de casos presenta lesiones cutáneas diseminadas en el momento del diagnóstico. Las recaídas se pueden dar a nivel nodal, a predominio visceral (25 a 50% de los casos) (Grange, y otros, 2014).

Para el diagnóstico y el estudio de extensión es necesario realizar las pruebas complementarias al igual que en otros linfomas avanzados, comenzando con una biopsia incisional preferentemente. Debido a que los tumores son metabólicamente activos, la prueba de imagen de elección es la *PET-TC* (Senff, y otros, 2008).

Utilizando la clasificación *TNM* (tumor-nodos-metastases) (Kim, y otros, 2007), aproximadamente el 20%-30% son *T1* (lesión única), el 50%-60% son *T2* (múltiples lesiones en una o dos regiones adyacentes) y el 10%-20% *T3* (lesiones cutáneas generalizadas). En el momento del diagnóstico no hay afectación nodular ni visceral, por lo que todos los *N0* son *M0*. Para la afectación extracutánea, el diagnóstico

diferencial debe ser con un linfoma sistémico con extensión cutánea (Felcht, y otros, 2019) (Grange, y otros, 2014).

Presenta un curso agresivo con rápido crecimiento, inicialmente contiguo y posteriormente se disemina. Los tratamientos más comunes son quimioterapia tipo *CHOP* o *R-CHOP*, la radioterapia en casos localizados, o se puede emplear terapias combinadas.

La experiencia de este linfoma se basa en datos retrospectivos (Felcht, y otros, 2019) (Grange, y otros, 2014). Los regímenes *CHOP* o *R-CHOP* tienen una tasa de respuesta del 80 a 90 %, pero hasta el 50 % recaen en los primeros 2 años. La tasa de supervivencia es del 50% al 55% a 5 años (Kodama, y otros, 2005). Comparaciones previas sugieren que el uso de Rituximab mejora la supervivencia de estos pacientes. La radioterapia a una dosis de 4000 cGy es eficaz para lograr la remisión, pero casi todos los casos recaen antes de los 6 meses a menos que se combinen con quimioterapia (Smith, y otros, 2004).

Por este motivo, en ausencia de estudios clínicos, parece comprensible tratar a estos pacientes con *R-CHOP* o una terapia similar, considerando la radioterapia en los estadios *T1-T2* y la profilaxis del *SNC* para el estadio *T3*. La evaluación de la respuesta y el seguimiento son similares a otros *LD-CBG*.

Las mutaciones en *CD79A/B* o *CARD11* están asociadas con tasas más bajas de *RC* y *SLP* (Willemze, y otros, 2019). El tratamiento sin Rituximab también se asocia con un mal pronóstico (Grange, y otros, 2014). Dada que se manifiesta en edades avanzadas, no es poco frecuente que alrededor de la mitad de las causas de fallecimiento de los pacientes no estén asociadas con el linfoma (Ducharme, y otros, 2019).

Las recaídas empeoran el pronóstico, en particular si es precoz o su localización es extracutánea. La radioterapia local paliativa se puede ofertar en algunos casos. Se han informado respuesta con el tratamiento con Lenalidomida e Ibrutinib (Fox, y otros, 2018) (Grupta, Accurso, Sluzevich, Menke, & Tun, 2015). No se sabe si la quimioterapia a altas dosis puede rescatar a estos pacientes, pero es una opción razonable si son muy jóvenes y no tienen comorbilidades.

8.7. LDCBG asociado con inflamación crónica (LDCBG-IC)

Este tipo de *LDCBG* está relacionado a la inflamación crónica y al virus de Epstein-Barr (VEB). Su origen se encuentra en la célula postgerminal transformada por el *VEB*. Se cree que la inflamación crónica junto con la producción de citocinas como IL-6 e IL-10, se relacionan con la proliferación de las células B transformadas.

Se presenta a nivel de cavidades o espacios confinados, siendo la masa pleural la forma más típica en pacientes con antecedentes de empiema crónico y neumotórax artificial, conocido como "*linfoma asociado a empiema*" (Aozasa, y otros, 1993). Se han observado series más numerosas en pacientes japoneses (Boyer, y otros, 2017), pero también se han informado en países occidentales (Petitjean, y otros, 2002).

La morfología demuestra células grandes con un patrón difuso sobre un fondo fibroso, con diversos grados de ne-

crosis y proliferación angiocéntrica. El inmunofenotipo es de células B maduras, *CD20*, *PAX-5* y *CD79a*, pero puede existir diferenciación plasmacítica con pérdida de *CD20* y/o *CD79a* y expresión de *CD138*. La gran parte expresa *IRF/MUM1* y *BCL2*. Suelen ser negativos para *BCL6* y *CD10*, y una pequeña proporción son *CD30+*. Puede tener algún marcador T, lo cual puede ser confuso. El patrón de latencia es principalmente tipo III en el 80%-90% y son *EBER+* y *EBNA2+* y el 65% *LMP1+* (Narimatsu, y otros, 2007).

Genéticamente demuestra con frecuente mutaciones de *TP53*, amplificación de *MYC* y cariotipo complejo (Narimatsu, y otros, 2007). La expresión génica difiere del *LDCBG* debido a la activación de *VEB*. La expresión de *IFI27* (interferon alfa inducible protein 27) es típica (Nishiu, y otros, 2004).

La manifestación clínica asociada a pletorax se han informado principalmente en Japón. Tiene predominio en el sexo masculino con una relación hombre-mujer de 8-12:1 y en torno a los 60-80 años (Nakatsuka, y otros, 2002). Ocurre en promedio de 40 años (rango 20-50 años) después del neumotórax (Aozasa, y otros, 1993) y se usa como tratamiento para la tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis* y otras bacterias generalmente no están presentes en el momento del diagnóstico. No suele haber antecedentes de inmunodeficiencia.

Clínicamente se presenta con síntomas locales como dolor, tos, disnea y hemoptisis, en ocasiones con fiebre y otros síntomas B (Nakatsuka, y otros, 2002). El *TAC* demuestra una gran masa pleural que rodea al pulmón, pero también puede invadir los pulmones. En algunos casos, puede invadir el pericardio y la médula espinal (Nakatsuka, y otros, 2002). La sospecha clínica suele ser de mesotelioma, sarcoma de partes blandas o reactivación de la tuberculosis. Una biopsia percutánea guiada por *TC* aporta para el diagnóstico. La forma de presentación es distinta del linfoma primario de cavidades, que se presenta con un derrame pleural sin masa y es *HHV8* (human herpes virus-8) positivo.

Alrededor del 70% de los pacientes se encuentran en estadios I-II y el resto en estadios avanzados. Suele haber leucocitosis leve, aumento de *LDH* y *PCR* (proteína C reactiva o polymerase chain reaction) (Aozasa, Takakuwa, & Nakatsuka, 2005). Al igual que otros linfomas relacionados con el *VEB*, el *VEB* se puede detectar en la sangre mediante PCR (Aozasa, Takakuwa, & Nakatsuka, 2005). El IPI es moderado o alto el 70% de los pacientes (Narimatsu, y otros, 2007).

Las formas clínicas no relacionadas con pletorax ocurren en una variedad de situaciones de inflamación crónica como implantes metálicos en huesos y articulaciones, implantes de mallas quirúrgicas, osteomielitis, úlceras venosas crónicas (Fujimoto, y otros, 2008). Algunas también se localizan en la pleura, pero no se asocian a pletorax, como la cirugía torácica con reconstrucción con malla (Fujimoto, y otros, 2008). Al igual que el linfoma asociado con pletorax, tiene un período de latencia de décadas, el tumor generalmente está localizado y los síntomas son locales.

Este linfoma es agresivo. El tratamiento habitual en Japón es la quimioterapia y/o radioterapia y, si está localizada, la

escisión quirúrgica. En una serie con 98 pacientes, el tratamiento principal estuvo basado en medidas de apoyo (17 pacientes), quimioterapia tipo *CHOP* o *ProMACE-CytaBOM* (Ciclofosfamida, Adriamicina, Etopósido, Prednisona, Citarabina, Bleomicina, Vincristina y Metotrexato), sin utilizarse Rituximab (52 casos), Radioterapia (7 pacientes) y quimiorradioterapia (12 casos). Las tasas de respuesta en los tres últimos grupos fueron del 56 %, 71 % y 83 %, respectivamente, con estadios I-II (76% de los pacientes) significativamente superiores a los estadios III-IV (32% de los pacientes). Independientemente del tratamiento, la mediana de supervivencia dependió en gran medida del estadio y fue de 52, 12 y 7 meses para los estadios I, II y III-IV, respectivamente. Además del estadio avanzado, el aumento de *LDH* tuvo un impacto negativo en la supervivencia, mientras que la respuesta al tratamiento, el sexo femenino y el uso de quimioterapia fueron factores favorables (Narimatsu, y otros, 2007). A medida que progresaba, el linfoma diseminó los ganglios linfáticos o con enfermedad extraganglionar. Varios estudios de series de diferentes regímenes de quimioterapia han mostrado tasas de supervivencia a 5 años de 20% a 35% (Nakatsuka, y otros, 2002).

Algunos casos en estadio I se trataron solo con cirugía. De una serie de 4 pacientes, 2 recayeron y 2 fueron sobrevivientes a largo plazo (Narimatsu, y otros, 2007). Hay casos en los que 5 de 7 casos no recurren con radioterapia sola. Además de las recaídas, se han informado frecuentes complicaciones infecciosas y tumores secundarios (Aozasa, Takakuwa, & Nakatsuka, 2005).

8.7.1. Variante LDCBG asociado a fibrina

Son tumores asintomáticos, sin grandes masas, que se encuentran incidentalmente durante estudios de imagen o cirugía. Están descritos casos asociados a mixoma auricular, prótesis cardíaca e injertos endovasculares, hematoma crónico, pseudoquistes hepáticos, renales, adrenales, ováricos o testiculares (Loong, y otros, 2010), implantes mamarios (Mescam, y otros, 2020).

La histología demuestra células tumorales en focos solitarios o pequeños dentro de un material amorfo fibroso sin un componente celular inflamatorio distintivo. Las características inmunofenotípicas se asemejan a las del linfoma asociado con pitorax. También se asocia con *VEB* y generalmente exhibe un patrón de latencia III. La OMS de 2016 considera que se trata de una variante de *LDCBG-IC*, aunque algunos autores atribuyen que por la genética (no suele amplificar *MYC*), a los síntomas (sin masas), al más corto tiempo de latencia y a la presentación no agresiva, se puede tratar de una enfermedad diferente (Boyer, y otros, 2017).

Gran parte tiene comportamientos indolentes con buena evolución con la extirpación quirúrgica solamente. Pero las formas asociadas al corazón o a los vasos pueden recaer a distancia (Boyer, y otros, 2017).

8.8. Granulomatosis linfomatoide (GL)

Es una enfermedad linfoproliferativa rara relacionada con el *VEB*, se deriva de células B maduras transformadas con *VEB* y se caracteriza por lesiones nodulares en lugares extrano-

dales, particularmente en el pulmón, con un número relativamente pequeño de células B grandes, con invasión angiocéntrica y angiodestructiva, además de un rico fondo inflamatorio (Song, y otros, 2015). Este fondo inflamatorio es una mezcla de linfocitos T *CD4+* pequeños, células plasmáticas e histiocitos. A pesar de su nombre, no suele acompañarse de granulomas. La invasión vascular se debe principalmente a los linfocitos T *CD4+* impulsados por quimiocinas como *CXCL9* y *CXCL10* (Teruya-Feldstein, y otros, 1997).

Las células tumorales se parecen a inmunoblastos o células de Hodgkin y pueden expresar marcadores B como *CD20+*, *PAX-5* y *CD79a*. Aproximadamente la mitad son *CD30+* y una minoría son *CD15+*. La mayor parte son positivos para *LMP1* y *EBNA2* (latencia tipo III), pero pueden ser negativos con baja carga tumoral (grado 1). Suele haber inmunosupresión subyacente (Song, y otros, 2015).

Las lesiones se clasifican de 1 a 3 según la relación entre el grado de invasión tumoral y el fondo inflamatorio. En el grado 1, los componentes tumorales son mínimos, mientras que en el grado 3, las células tumorales forman extensos agregados. El grado 3 indica un reordenamiento clonal de *IGH* y está asociado con una presentación clínica agresiva. En lugar de una biopsia con aguja gruesa (*BAG*), se debe intentar realizar una biopsia por incisión o por escisión, cuando es posible, dado que permite una clasificación confiable que es muy importante para el tratamiento del paciente (Dunleavy, Roschewski, & Wilson, 2012) (Wilson, Kingma, Raffeld, Wittes, & Jaffe, 1996).

Suele afectar a personas con algún tipo de alteración inmunitaria, como artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Sjögren o colitis ulcerosa que se encuentran en tratamiento con metotrexato u otros inmunosupresores (Aiko, y otros, 2018). Además, se ha relacionado con varias inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich) e inmunodeficiencias secundarias como el virus de la inmunodeficiencia humana (*VIH*), trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (*alo-TPH*), linfoma, leucemia (Katzenstein, Carrington, & Liebow, 1979) (Roschewski & Wilson, 2012). La mediana de edad es de unos 50 años (rango de 40 a 60 años) y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres, aunque también se han notificado casos en niños (Song, y otros, 2015).

Los síntomas varían según el órgano afectado, pero suelen ser respiratorios (tos, disnea, dolor torácico, etc.) y en raras ocasiones provocan hemoptisis. Los síntomas sistémicos como fiebre y pérdida de peso ocurren en la mitad de los casos (Roschewski & Wilson, 2012). Sin embargo, hasta un tercio de los casos de lesión pulmonar son asintomáticos y se diagnostican mediante pruebas de imagen realizados por otra causa (Fauci, Haynes, Costa, Katz, & Wolff, 1982).

El órgano más afectado es el pulmón (90 a 100%). La radiografía simple o *TC* de tórax muestra múltiples nódulos cavitados de contornos difusos ubicados en la base y campo medio de los pulmones, sin compromiso de los nódulos hiliares. La sospecha clínica suele ser que se trate de un absceso, un cáncer o una lesión tipo vasculitis. En el 40 a 50% de los pacientes, además de los pulmones, se ven

afectados otros órganos como el hígado, los riñones, la piel, el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. Hasta el 10% de los casos se presentan sin afectación pulmonar, incluso como nódulos cavitados. La presentación nodular y la afectación medular son inicialmente muy raros y deben hacer sospechar un diagnóstico alternativo (Dunleavy, Roschewski, & Wilson, 2012).

El SNC se ve afectado en un tercio de los pacientes, generalmente manifestado por alteración del estado mental, ataxia, parálisis craneal, hemiplejía e incluso epilepsia. La RM puede encontrar lesiones focales incluso en pacientes sin síntomas cerebrales. Ocasionalmente hay lesiones punteadas lineales compatibles con lesiones perivasculares. La sensibilidad de las pruebas de LCR es baja (Patsalides, y otros, 2005).

El estudio de extensión se ha ejecutado convencionalmente por TC, pero los resultados de FDG-PET son positivos. Todos los casos se encuentran prácticamente en estadio IV debido a la presencia de múltiples nódulos pulmonares. Dada la alta frecuencia de afectación cerebral, se debe realizar una RM cerebral incluso en ausencia de síntomas. Las pruebas de laboratorio como el hemograma y la LDH sérica suelen ser normales. Sin embargo, la linfopenia CD3 es común y afecta más a las células CD8+ que a las CD4 (Sordillo, Epremian, Koziner, Lacher, & Lieberman, 1982) (Melani, y otros, 2018). La serología es positiva para VEB de tipo IgG y negativa para IgM, lo que indica una infección previa. La determinación de VEB por PCR suele ser positivo en sangre, pero a niveles bajos (aproximadamente 100 copias/ml) y ocasionalmente en LCR (Song, y otros, 2015) (Melani, y otros, 2018).

Tiene un curso agresivo. En una serie histórica de 152 pacientes que fueron tratados con diversos esquemas, la mediana de supervivencia fue de solo 14 meses. Pero existen marcadas diferencias en el pronóstico y parece posible utilizar un abordaje individualizado según el grado histológico y la presencia o ausencia de inmunosupresión iatrogénica (Katzenstein, Carrington, & Liebow, 1979).

Las formas clínicas relacionadas con metotrexato u otros inmunosupresores se pueden resolver tras suspender el fármaco, por lo que esta medida es la primera en realizar. La resolución puede tardar hasta un mes. Las remisiones espontáneas, si son de grado 1 o 2, también pueden producirse en casos no relacionados con el uso de inmunosupresores, por lo que en estos casos también se puede seleccionar un periodo de seguimiento antes de iniciar el tratamiento (Melani, Jaffe, & Wilson, 2020).

Basado en la hipótesis de inmunodependencia grado 1-2, el National Cancer Institute (NCI) ejecutó un ensayo clínico prospectivo con tratamiento diferente para los grados 1 y 2 (interferón escalado) y grado 3 (quimioterapia DA-EPOCH-R con dosis ajustadas de Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Adriamicina, Rituximab). Fueron incluidos 70 pacientes, de los cuales 19 casos eran de grado 1 (27%), 24 pacientes con grado 2 (34%) y 27 tenían grado 3 (39%). De los 47 pacientes que recibieron tratamiento con interferón, se obtuvo una tasa de respuesta global del 60% (RC de 55%), independientemente de la afectación del SNC. La mayor parte de los pacientes con respuesta, la mantuvieron a los 5 años, determinándose una SLP y una SG en torno al

46.2% y 72.5% correspondientemente. Los 18 casos con DA-EPOCH-R se logró una respuesta global del 77%, una RC del 41%, una SLP y una SLG del 28% y 66% a los 5 años, respectivamente. Cabe destacar que las recaídas de un tipo de tratamiento a menudo respondían al otro esquema (Melani, y otros, 2018) (Melani, Jaffe, & Wilson, 2020).

Los grados 1 y 2, han sido estudiados con interferón, así como otras terapias como corticoides y Rituximab, con respuesta corta y alta tasa de progresión a formas agresivas (Melani, Jaffe, & Wilson, 2020). En cuanto a formas agresivas, se tiene poca experiencia con esquemas distintos a DA-EPOCH-R, alguno con buenos resultados (Chavez, y otros, 2016).

Existen casos en los que se ha realizado TASPE como consolidación en primera línea (Kappen, van Zaanen, Snelder, van Tilburg, & Rudolphus, 2017), así como TASPE o alo-TPH como rescate (Siegloch, y otros, 2013). La incorporación del nivolumab y otros inhibidores de PD-1 así como tratamientos con linfocitos T citotóxicos (CTL, cytotoxic T lymphocytes) encaminados al VEB prometen buenas perspectivas.

8.9. Úlcera mucocutánea VEB positiva (UMC-VEB)

Es una patología que se manifiesta como úlceras cutáneas o a nivel de mucosas relacionadas con el VEB y condiciones inmunosupresoras. Las úlceras se constituyen de infiltrados pleomórficos densos de células plasmáticas, linfocitos T, histiocitos, eosinófilos y células tumorales que se parecen a los inmunoblastos transformados.

Las células suelen ser positivas para CD20, CD79a, PAX-5 y OCT2, negativas para CD10 y BCL6 y positivas para IRF4/MUM1. Prácticamente todas son CD30+, algunas son CD15+. Existe una densa capa de linfocitos CD3+ entre la lesión y el tejido sano adyacente (Daroontum, y otros, 2018).

Es una enfermedad muy rara con alrededor de 100 casos publicados. De una serie de 26 pacientes, 9 casos estaban asociados con inmunosupresión iatrogénica y el resto no tenía inmunosupresión manifiesta aparte de la edad (Dojcinov, Venkataraman, Raffeld, Pittaluga, & Jaffe, 2010). De otra serie de 21 pacientes con enfermedad linfoproliferativa relacionada con metotrexato, 6 de ellos úlcera mucocutánea relacionada con VEB (Yamakawa, y otros, 2014). En otra serie con 34 casos, solo 3 no tenían inmunosupresión conocida (Ikeda, y otros, 2020).

Para los casos de los iatrogénicos, se relaciona más frecuentemente con el metotrexato en uso crónico para el tratamiento de la artritis reumatoide (Dojcinov, Venkataraman, Raffeld, Pittaluga, & Jaffe, 2010) (Ikeda, y otros, 2020). También se relaciona con diversas enfermedades inmunológicas que han sido tratadas con azatioprina, ciclosporina o inhibidores del TNF (tumor necrosis factor), hubo un caso relacionado con la hidroxycarbamida como tratamiento de la policitemia vera con. Existen casos de infección por VIH, alo-TPH y receptores de trasplantes de órganos sólidos (Hart, y otros, 2014) (Prieto-Torres, y otros, 2019) (Nelson, y otros, 2016). Incluso hay casos de pacientes con antecedentes de linfoma tratados con quimioterapia

pia, con o sin trasplantes como consolidación (Daroontum, y otros, 2018).

Cerca del 30 a 40% de los pacientes no presentan iatrogenia ni otra inmunodeficiencia conocida. Habitualmente se manifiesta en pacientes con edad avanzada con una mediana de 80 años de edad (Daroontum, y otros, 2018).

Se presenta como úlceras de piel o de las mucosas, especialmente las úlceras bucales, sin masas asociadas. En algunas series, las úlceras fueron orales (incluyendo mucosa gingival, mucosa oral, lengua, amígdalas y orofaringe). La sintomatología es local, acompañados de dolor e inflamación, y cuando las úlceras afectan el tracto gastrointestinal, pueden provocar disfagia o abdomen agudo (Daroontum, y otros, 2018) (Dojcinov, Venkataraman, Raffeld, Pittaluga, & Jaffe, 2010) (Ikeda, y otros, 2020).

Las úlceras solitarias son aisladas y bien definidas, induradas, de crecimiento lento, puede tardar meses hasta llegar al diagnóstico. Por lo general se sospecha carcinoma de células escamosas. En algunas ocasiones, hay antecedentes de úlceras previas que han cicatrizado espontáneamente. En el intestino, puede presentarse desde el esófago hasta el recto y suele asociarse a enfermedad inflamatoria intestinal. Pueden localizarse en cualquier parte de la piel (Daroontum, y otros, 2018).

La enfermedad siempre está localizada, pero puede estar asociada con múltiples lesiones cutáneas o múltiples úlceras del tracto gastrointestinal. Algunos pacientes pueden tener adenopatías locales, reactivas o neoplásicas, sin embargo, no se diseminan a los ganglios linfáticos distantes.

El diagnóstico a menudo se retrasa porque no se sospecha un linfoma. El estudio de extensión es similar al de los linfomas, sin embargo, los resultados no siempre detectan la enfermedad fuera del órgano afectado. La LDH suele encontrarse normal, al igual que la albúmina, *sIL-2R* y otras pruebas de laboratorio a menudo anormales en los otros tipos de LDCBG. La viremia por VEB suele estar ausente.

La histología es característica de linfoma agresivo, sin embargo, tiene un curso indolente y generalmente se resuelve espontáneamente o con la reducción o interrupción de la inmunosupresión por fármacos (Satou, y otros, 2019). La respuesta es lenta, alrededor de 2 a 12 meses. También puede responder a ciertas terapias que incluyen radioterapia, escisión local, Rituximab o *R-CHOP* o *ABVD* (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina). El pronóstico es igualmente favorable en casos relacionados con la edad que no tengan inmunosupresión iatrogénica.

La recaída está presente en la minoría de casos, la diseminación es extremadamente rara y solo se ha observado en pacientes que estaban severamente inmunocomprometidos al inicio del tratamiento (Daroontum, y otros, 2019).

Puede recomendarse un tratamiento conservador. Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora primero deben reducir o, si es posible, detener la inmunosupresión y considerar cambiar a otro medicamento inmunosupresor como Rituximab. Además, debe evitarse la reintroducción de los mismos fármacos inmunosupresores asociados con UMC-VEB, ya que las úlceras pueden reaparecer. En otros

casos, si no hay una mejoría espontánea a los pocos meses, la radioterapia o el Rituximab pueden ser las opciones más efectivas con menor agresividad.

8.10. Linfoma difuso de células B grandes VEB positivo, NOS (LDCBG VEB+, NOS)

Esta patología es una proliferación linfoide asociada al VEB que se incluyó en la clasificación de la OMS de 2008 como una enfermedad provisional con la adición "*del anciano*" a la clasificación provisional. La actualización de la OMS de 2016 ya lo incluyó como una entidad separada, eliminando el complemento "*del anciano*". Además, se incluye el término "*NOS*" para detallar la exclusión de ciertos subtipos de linfoma B que también están asociados con VEB. También se excluyen los pacientes con antecedentes de procesos linfoproliferativos.

La histología característica es un patrón difuso de inmunoblastos, centroblastos y/o células de Reed-Sternberg o de Hodgkin, con un componente de aspecto reactivo en número variable y constituido por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y epitelioides. Generalmente se acompaña de necrosis e invasión vascular (Ok, y otros, 2014) (Witte, y otros, 2020). Las células tumorales marcan antígenos B (*CD19*, *CD20*, etc.) e *IRF4/MUM1* y habitualmente son negativas para *CD10* y *BCL6*. Usualmente son *CD30+* (alrededor del 40 a 70%) y *CD15-*. El Ki-67 suele ser alto, y una minoría de los casos muestra reordenamientos de *BCL6*, *BCL2* o *MYC* (Witte, y otros, 2020) (Lu, y otros, 2015). En la inmunohistoquímica, el patrón más común el no centro germinal (Montes-Moreno, y otros, 2012). Existe sobreexpresión de *PD-L1* y *PD-L2* (Keane, y otros, 2019) (Jiang, y otros, 2019).

La detección del *EBER* en los núcleos de células tumorales es obligatoria, generalmente es >80%, pero no hay un umbral definido. *EBNA2* se expresa solo entre el 7% al 36% y *LMP1* se expresa en más del 76% de los casos, lo que indica una latencia de tipo II común, aunque la latencia III predomina en algunos estudios (Oyama, y otros, 2007).

La genética que demuestra restricción de genes de las inmunoglobulinas (*Igs*) y del VEB. Las translocaciones de *IGH* poco habituales. Entre el 20 a 30% tienen mutaciones en *CD79B*, *CARD11*, *MYD88* o *MYC* (Zhou, y otros, 2019). Existe una ganancia cromosómica en *9p24.1* lo que puede contribuir a la expresión de *PD-L1* y *PD-L2*. Los patrones de expresión génica indican la activación de las vías de señalización *JAK/STAT* y *NFkappaB* (Kato, y otros, 2014).

La edad de presentación tiene una mediana en torno a 65 a 70 años (Hong, y otros, 2015), pero no se excluye ningún grupo de edad y puede también presentarse en niños. Tiene una predominancia en varones con una proporción de 2-3:1 (hombre-mujer) (Nicolae, y otros, 2015).

La presentación es nodal (cervical, supraclavicular y axilar) entre el 60 a 65% de los pacientes y extranodulares en el resto, particularmente a nivel cutáneo (alrededor del 13-18%), pulmonar (entre el 9-12%) y aparato digestivo (cerca al 9-15%), puede encontrarse afectación de la médula ósea, los huesos, el bazo, el hígado y el SNC (Witte, y otros, Impact of treatment variability and clinicopatholo-

gical characteristics on survival in patients with Epstein-Barr-Virus positive diffuse large B cell lymphoma, 2020). También pueden verse afectados varios órganos extranodales (Qin, y otros, 2018). Aproximadamente el 50-60% tienen síntomas B y LDH elevada. También son comunes los niveles elevados de ferritina, proteína C reactiva y β 2microglobulina (Lu, y otros, 2015).

El estudio de extensión es igual al estudio *LDCGB VEB-, NOS*: Historia clínica completa, exploración física, pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica LDH, serología VHB, VHC, VIH), pruebas de imagen y biopsia de médula ósea. La mayoría de casos se puede detectar el VEB por sangre mediante PCR, pero esto es independiente para el diagnóstico, que depende de la detección de EBER en los tumores (Okamoto, y otros, 2015). La carga viral generalmente disminuye con el tratamiento, pero esa disminución no siempre se correlaciona con la respuesta (Liang, y otros, 2015). El estadio es III a IV entre el 60% a 65% y el IPI es intermedio-alto o alto en el 40% a 65% (Qin, y otros, 2018).

Tiene un curso agresivo y su tratamiento es similar al *LD-CBG VEB-, NOS*. Esta información se origina de estudios retrospectivos con un pequeño número de pacientes. Varias series que incluyen la radioterapia o la poliquimioterapia sin Rituximab informaron de medianas de supervivencia alrededor de 26 a 36 meses (Zhou, y otros, 2019). En series recientes, la mayoría recibió terapia tipo *R-CHOP* con resultados mixtos. Determinados estudios sugieren un mal pronóstico con bajas tasas de RC (30%-70%) y bajas tasas de supervivencia (18-25 meses) (Hong, y otros, 2015) (Liang, y otros, 2015).

Un estudio propuso una puntuación pronóstica basada en la presencia de síntomas B y edad ≥ 70 años, con supervivencias de 49.1, 25.6 y 10.7 meses en las puntuaciones 0, 1 y 2 correspondientemente (Asano, y otros, 2009). Otros estudios han confirmado la importancia de la edad como factor pronóstico, sugiriendo que los pacientes menores de 50 años tienen el mismo pronóstico que la población *LD-CBG VEB-NOS*. Además de la edad y los síntomas B, se han asociado con el pronóstico diversas variantes morfológicas, expresión de CD30, mutaciones, expresión de PD-L1, etc., pero estos estudios se han realizado en grupos heterogéneos y series pequeñas de casos, por lo que no se pueden generar conclusiones (Hong, y otros, 2015).

Algunos pacientes jóvenes han sido sometidos a *TASPE* como consolidación en primera línea o como quimioterapia intensiva de rescate más *TASPE*, sin embargo, la cantidad de casos no son los suficientes para extraer conclusiones (Witte, y otros, Impact of treatment variability and clinicopathological characteristics on survival in patients with Epstein-Barr-Virus positive diffuse large B cell lymphoma, 2020).

Para estos pacientes es necesario requerir de nuevos abordajes terapéuticos (Matsue, y otros, 2019). Se están realizando estudios en linfomas asociados con VEB, algunos de los cuales incluyen pacientes con *LDCBG VEB, NOS*. Algunos tratamientos incluyen medicamentos antivirales, medicamentos que pueden ser activos para el *LDCBG ABC* (como el bortezumib, lenalidomida, ibrutinib), medicamentos que inhiben la vía de la cinasa PI3K o inmunoterapia con células

T citotóxicas específicas contra antígenos asociados con VEB. Un estudio con linfocitos T citotóxicos que anti-LMP en 28 casos con linfoma refractario de los cuales se incluyó 6 con *LDCBG VEB, NOS*, de los que 4 lograron RC y 1 tuvo RC durante al menos 3 años (Enzan, Kitadate, Tanaka, & Matsue, 2019). Todos los linfomas asociados con VEB son PD-L1+ a nivel de las células tumorales y/o en el microambiente, lo que allana el camino para evaluar posibles inhibidores de checkpoint (Ponzoni, y otros, 2007). El LMP1 es un objetivo potencial para la terapia T-CAR. Parece razonable estudiar brentuximab vedotin en casos de CD30+ (Schrader, y otros, 2018).

8.11. Profilaxis y tratamiento de la afectación del SNC

8.11.1. Profilaxis

La infiltración secundaria del SNC (parénquima cerebral, leptomeninges o ambas zonas) son complicaciones raras en pacientes con *LDCBG*, tienen un mal pronóstico con una mediana de supervivencia de menos de 1 año. Por lo tanto, aunque los pacientes con alto riesgo de recaída a nivel del SNC pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico, no hay ensayos aleatorizados diseñados específicamente para determinar si estas estrategias preventivas disminuyen la afectación del SNC. Según datos retrospectivos, la terapia de elección para prevenir las recaídas en el SNC está basada en una dosis alta de Metotrexato (≥ 3 g/m²) entre 2 a 4 ciclos, incorporadas entre los ciclos de administración inmunoquimioterapia sistémica, con la condición que no suponga retrasos de ésta. En el caso que no sea factible, se podría administrar terapia intratecal al comienzo de la inmunoquimioterapia, seguida de profilaxis sistémica al final de ésta (González-Barca, y otros, 2022).

8.11.2. Tratamiento

Cuando existe afectación del SNC por el *LDCBG* al diagnóstico, la terapia a seguir tiene que incluir la inmunoquimioterapia estándar para el *LDCBG*, así como el tratamiento de la enfermedad del SNC. Una opción posible es una combinación de dosis altas de Metotrexato y *R-CHOP* y, si se logra la RC, se debe consolidar con quimioterapia de dosis altas que contenga Carmustina (BCNU, bischloroethyl nitrosourea) y Tiotepa, con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH o *TASPE*). Los casos que no pueden ser tratados con dosis altas de Metotrexato (por la edad o comorbilidades), deben recibir terapia intratecal con cada ciclo de inmunoquimioterapia (González-Barca, y otros, 2022).

8.12. Tratamiento de soporte

Debe evitarse la disminución de la dosis debido a la hematotoxicidad. La administración profiláctica de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) está indicada en pacientes con neutropenia febril, mayores de 60 años o con comorbilidades importantes. Los pacientes previamente expuestos al VHB (HBsAg-, HBcAb+) tienen que recibir profilaxis para reactivación con agentes antivirales o monitoreo del ADN del VHB, así como iniciar terapia antiviral en caso de reactivación (Tilly, y otros, 2015).

8.13. Consideraciones para pacientes frágiles o muy ancianos

Debe administrarse la inmunoterapia *R-CHOP* a dosis plenas siempre que es posible, ya que la disminución de la dosis reduce la eficacia (Vitolo, y otros, 2016). Generalmente *R-CHOP* puede ser administrado con seguridad relativa para usar en pacientes fit hasta los 80 años de edad e inclusivamente para los mayores a esta edad; sin embargo, para pacientes mayores de 60 años de edad es recomendable efectuar una valoración geriátrica integral para dirigir la elección del tratamiento o el ajuste del mismo (Pardal, y otros, 2018).

Para pacientes frágiles o muy ancianos (mayores de 80 años), el Rituximab combinado con dosis disminuidas de *CHOP* (*R-miniCHOP*) puede promover una *RC* y supervivencia a largo plazo. Reemplazar la Adriamicina con Etopósido o Gemcitabina, u omitirla como en el régimen *R-CVP* (Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona) es recomendada para pacientes cardíacos con disminución de la *FEVI* (González-Barca, y otros, 2018). Es especialmente importante que los pacientes mayores reciban un tratamiento previo con corticoides (prefase) y tratamiento de soporte adecuado (incluido el *G-CSF* profiláctico, entre otras intervenciones).

8.14. Evaluación de la respuesta y seguimiento

Los pacientes con *LDCBG* tienen que ser evaluados mediante *PET-TC* al final del tratamiento, según los criterios de Lugano (Cheson, y otros, 2014). Para los pacientes en remisión metabólica completa deben tener seguimiento cada 3 meses durante los primeros 2 años (el riesgo de recaída es más alto) mediante anamnesis, examen físico y analítica; luego se debe realizar seguimiento cada 6 meses hasta los 5 años a partir de entonces. Las pruebas complementarias de imagen durante el seguimiento detectan la recurrencia temprana en una minoría de casos (menos del 10% de casos) e incrementan el riesgo de tumores secundarios, por lo que es poco probable que brinden un beneficio clínico significativo y, por lo tanto, no es recomendable usarlos de forma rutinaria (González-Barca, y otros, 2018).

9. Tratamiento para pacientes refractarios o en recaída

9.1. Incidencia

En general, aproximadamente 10 a 20% de pacientes con *LDCBG* se manifiestan con enfermedad refractaria primaria o únicamente *RP* a la terapia de primera línea, cerca del 20 a 30% recaen y en su mayoría (próximo al 80 a 90% de estos pacientes) recaen en los primeros 2 a 3 años después de que se termina el tratamiento (Gisselbrecht & Van Den Neste, 2018). Con lo cual se determina una incidencia de pacientes con *LDCBG* refractarios o en recaída a nivel de la Unión Europea de 1 de cada 100.000/año.

9.2. Diagnóstico y estudio de extensión

Aquellos pacientes en los que se sospeche de enfermedad refractaria o en recaída basada en las manifestaciones clínicas o resultados de imágenes, se recomienda realizar nuevamente una biopsia del tumor previo al inicio de la terapia

de segunda línea, porque puede existir la posibilidad de resultados falsos positivos por *PET*, para los pacientes que no logran una *RC* metabólica después de la terapia de primera línea, o para descartar otras enfermedades (tales como sarcoidosis, tuberculosis, infecciones micóticas, carcinoma, etc.), así como para descartar cambios histológicos en pacientes con recaída. Los exámenes de extensión deben ser similares a los realizados en el momento del diagnóstico (Cheson, y otros, 2014).

9.3. Tratamiento de segunda línea en pacientes candidatos a trasplante

En el estudio randomizado *PARMA* realizado en los años 90 se estableció la superioridad del *TASPE* sobre la quimioterapia de consolidación para los pacientes con linfoma agresivo (Philip, y otros, 1995). Aunque en la era del Rituximab no existen ensayos aleatorizados, el *TASPE* todavía se considera la terapia estándar para estos pacientes, dado que menores del 10% de los pacientes que reciben tratamiento de rescate sin trasplante logran una remisión prolongada (Duarte, y otros, 2019). El tratamiento habitual es de 2 a 3 ciclos de terapia de rescate, y si se logra al menos una *RP*, se puede realizar *TASPE*. Con lo cual, el principal factor pronóstico es el estado del linfoma al momento del trasplante, ya que los pacientes con *RC* metabólica obtienen resultados significativamente mejores que aquellos con *RP* (*SLP* en torno al 72 al 87% para los pacientes con *RC* en relación 18 al 49% para los casos de *RP*) (Redondo, y otros, 2019), por otro lado el *TASPE* no está indicado para pacientes con enfermedad resistente a la quimioterapia o quimiorrefractaria (criterios de enfermedad estable o progresión después de la terapia de rescate) (Duarte, y otros, 2019).

9.3.1. Elección del régimen de rescate

Se han efectuado 3 estudios comparativos en fase 3 en la era del Rituximab:

- El estudio *CORAL* con 396 pacientes con diagnóstico de *LDCBG* refractarios o en recaída que fueron randomizados para recibir *R-DHAP* (Rituximab, Dexametasona, Citarabina y Cisplatino) o *R-ICE* (Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido), posteriormente con *TASPE* para los pacientes quimiosensibles. La eficacia de los dos esquemas de tratamiento fue similar, sin embargo, la incidencia de trombocitopenia y nefrotoxicidad de grado 3-4 fue mayor con *R-DHAP* (Gisselbrecht, y otros, 2010).
- En el ensayo *LY.12* con 619 pacientes con diagnóstico de linfoma agresivo refractario o en recaída (71% fueron *LDCBG*) fueron randomizados para recibir (*R*)-*GDP* (Rituximab, Gemcitabina, Dexametasona y Cisplatino) o (*R*)-*DHAP* y posteriormente *TASPE*. Nuevamente se obtuvo similar eficacia, por otro lado, el *R-DHAP* se relacionó con tasas más altas de hospitalización (99% frente al 47%), toxicidades de grado 3-4 (61% frente a 47%), neutropenia febril (23% frente al 9%), transfusión de plaquetas (47 % frente al 31%) y muerte asociados con el tratamiento (6 frente a 2 pacientes) (Crump, y otros, 2014).

- El estudio *ORCHARD* en el que se sustituyó Rituximab por Ofatumumab no encontró ningún beneficio significativo (van Imhoff, y otros, 2017).

En resumen, ninguna terapia de rescate es superior en comparación con las otras, todos han obtenido malos resultados en los pacientes tratados previamente con Rituximab, tasas de respuesta que oscilan entre el 40 y el 50%, tasas de pacientes trasplantados inferior al 50% y una *SLP* a largo plazo de alrededor de 20%, por lo que incluirlos en ensayos clínicos con regímenes que contengan nuevos agentes es una buena opción para estos pacientes. La elección del régimen de rescate depende de la experiencia clínica del centro y del perfil de toxicidad de cada esquema, siendo el régimen *R-GDP* el que mostró el mejor perfil de eficacia/toxicidad en los ensayos clínicos de fase 3 descritos anteriormente. El beneficio de agregar Rituximab a los regímenes de rescate para los pacientes que no han estado expuestos previamente al mismo, se ha demostrado en ensayos aleatorizados (Vellenga, y otros, 2008), aunque no existen estudios para demostrar su beneficio en pacientes previamente tratados con Rituximab. Su eficacia puede ser muy limitada en pacientes que progresan antes de los 6 meses después de la última dosis de Rituximab.

9.3.2. Factores predictores de respuesta a los regímenes de rescate

Actualmente, con el uso de los esquemas de terapia de primera línea altamente efectiva con combinaciones de Ritu-

ximab y quimioterapia, es más difícil salvar a aquellos pacientes refractarios o que recaen con las terapias usadas. Este acontecimiento se ha documentado en un estudio retrospectivo multicéntrico del grupo *GELTAMO* en el que se analizaron a 163 pacientes que recibieron *R-ESHAP* (Rituximab, Etopósido, Citarabina, Cisplatino, Metilprednisolona) y se encontró una *SLP* significativamente peor (17% frente a un 57% a 3 años) así mismo con una menor *SG* (38% frente a 67% a 3 años) en aquellos pacientes que habían sido tratados previamente con Rituximab (Martín, y otros, 2008).

En relación con otros factores pronósticos, el estado del linfoma en el momento del tratamiento de rescate es un factor pronóstico importante. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad refractaria primaria (enfermedad progresiva o estable en la terapia de primera línea) rara vez respondieron al esquema de segunda línea (17% de *RP*, 3% de *RC* según el metaanálisis *SCHOLAR-1*) (Crump, y otros, 2017), mientras que los pacientes con progresión precoz (antes del año después del diagnóstico) mantienen peor pronóstico que aquellos con recaída tardía (Gisselbrecht & Van Den Neste, How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma, 2018). Así mismo, el *IPI* tiene valor pronóstico en este marco. El estudio *CORAL* demostró que la supervivencia libre de enfermedad (*SLE*) a los 3 años es del 18 % frente al 40% para los pacientes con *IPI* ajustada por edad de 0-1 en relación con 2-3 (Gisselbrecht, y otros, 2010).

Con respecto a los factores biológicos, un subanálisis del estudio *CORAL* observó que los pacientes con reor-

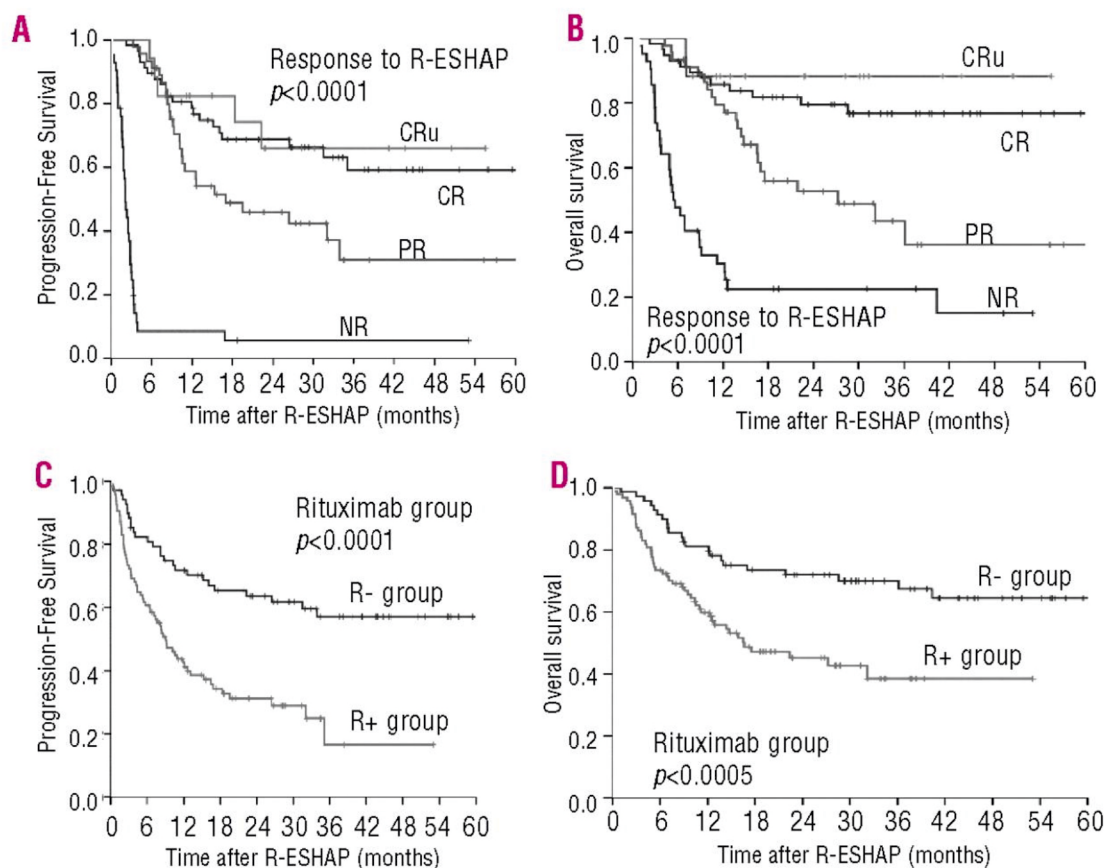


Figura 3. Kaplan-Meier estimation of survival according to response to R-ESHAP: (A) progression-free survival, (B) overall survival, and according to rituximab group: (C) progression-free survival, (D) overall survival. CRu, complete remission unconfirmed; CR, complete remission; PR, partial remission; NR, no response; R+, exposure to Rituximab prior to R-ESHAP; R-, Rituximab-naïve (Martín, y otros, 2008).

denamientos de *C-MYC* tuvieron deficientes resultados con todos los tratamientos de rescate (*SG* a los 4 años del 29% frente a 62%), sin embargo, aquellos pacientes con el subtipo *GCB* lograron superiores respuestas con *R-DHAP* en comparación con *R-ICE* (100% frente a 27% de *SLP*), aunque este procedimiento de perfil de expresión genética se efectuó en 39 pacientes (Thieblemont, y otros, 2011), debe ser confirmado en series de mayor amplitud.

9.3.3. Tratamiento de segunda línea en pacientes no candidatos a trasplante

Los pacientes que no son elegibles para trasplante debido a comorbilidades o cambios en la función de órganos que contraindican el trasplante, la edad (pacientes mayores de 70 años en la mayoría de los centros) o estado general, la finalidad del régimen de segunda línea no es la curación del linfoma, sino más bien es lograr controlar la enfermedad temporalmente para mejorar el control de síntomas y la calidad de vida del paciente, dado que las remisiones prolongadas son poco frecuentes (Morrison, y otros, 2015).

Actualmente no existen opciones de tratamiento de segunda línea para estos pacientes, sin embargo, la participación en ensayos clínicos que involucren nuevos medicamentos es generalmente la mejor opción (Morrison, y otros, 2015). Dejando de lado a los ensayos clínicos, usualmente se opta por un tratamiento de rescate de administración intravenosa y ambulatoria que no conlleven toxicidad elevada, en relación con diversos factores como la terapia previa recibida, la duración de la respuesta, la toxicidad esperada de cada esquema y el estado general del paciente, reservas funcionales y comorbilidades del paciente.

9.3.3.1. Esquema *R-GEMOX*

Uno de los esquemas más empleados para el compasivo en pacientes no candidatos a *TASPE* en España es el *R-GEMOX* (Rituximab, Gemcitabina y Oxaliplatino). Un ensayo de fase 2 que incluyó a 49 pacientes con *LDCBG* refractarios (6 pacientes) o en recaída (43 pacientes), que no eran candidatos para *TASPE* (35% con recaída tras *TASPE*). Después de 4 ciclos con *R-GEMOX*, la tasa de *RC* fue del 44% y la tasa de respuesta global fue del 61%. Pero, aquellos pacientes que habían sido tratados con Rituximab previamente consiguieron una tasa de respuesta significativamente menor (23% frente al 65%; $p = 0,04$) así como una deficiente *SLP* (mediana de 4 frente a 11 meses; $p = 0,02$) en comparación con pacientes no expuestos previamente al Rituximab antes de *R-GEMOX*. Sin embargo, este régimen tuvo una buena tolerancia, cuya principal toxicidad (grados 3-4) fue la infección (el 22% de los ciclos) (Mounier, y otros, 2013). Por ende, en algunos pacientes con un adecuado perfil de toxicidad, este esquema puede brindar un control temporal de la enfermedad en determinados pacientes.

9.3.3.2. Esquema *R-benda-polatuzumab*

El esquema *R-bendamustina* (uso compasivo por fuera de ensayos clínicos) también se ha investigado en estudios prospectivos y aunque su eficacia es significativamente menor en pacientes con *LDCBG* que para pacientes con lin-

foma indolente, constituye un atractivo régimen de tratamiento en pacientes no candidatos a trasplante debido a su perfil de seguridad aceptable y a su eficacia relativa. Por este motivo, un pequeño estudio aleatorizado de fase 2 (total de 80 pacientes) demostró que la adición del inmunoconjugado polatuzumab vedotina (combinación de anti-*CD79b* y auristatina E) a un régimen de *R-bendamustina* mejoró la *RC* metabólica (40% frente al 17,5%; $p = 0,026$), la *SLP* (mediana de 9,5 frente a 3,7 meses; $p < 0,001$) y la *SG* (mediana de 12,4 frente a 3,7 meses; $p = 0,002$) (Sehn, y otros, 2020). Basándose en este estudio, el esquema *R-benda-polatuzumab* fue aprobado por la Food and Drug Administration (*FDA*) y la European Medicines Agency (*EMA*), en ésta última de forma condicional hasta demostrar los resultados en una mayor población de pacientes, lo que puede constituir un esquema muy atractivo en pacientes con *LDCBG* que no son candidatos para *TASPE*.

Determinadas guías no aconsejan el uso de bendamustina en pacientes que son candidatos a corto plazo para la terapia con *T-CAR* (chimeric antigenic receptor T cell), debido a efectos persistentes de linfodeplector, como es el caso de los pacientes con enfermedad refractaria primaria. Está en curso un ensayo clínico multicéntrico (*PO-LARGO*, *NCT04182204*) que evalúa la combinación de polatuzumab vedotina y *R-GEMOX* (Matasar, y otros, 2021).

10. Tratamientos más allá de la segunda línea

Como se mencionó anteriormente, en pacientes que no son candidatos a trasplante, la segunda línea no se considera curativa y solo puede curar a una minoría de los candidatos a trasplante (aproximadamente entre un 20% y 30%), debido a que más de la mitad de los pacientes con terapia de rescate no logran una respuesta adecuada para continuar con el *TASPE* (Martín, y otros, 2008). Los pacientes con enfermedad quimiorrefractaria y aquellos que precozmente recaen tras el *TASPE* (dentro de 1 año) tienen un pronóstico particularmente malo y es muy poco probable que respondan a los esquemas de tratamiento posteriores (la tasa de respuesta global de 26% y la tasa de *RC* del 7%), además según el metaanálisis *SCHOLAR-1* (total de 636 pacientes correspondientes a dos cohortes observacionales) y los estudios clínicos *CORAL* y *LY.12*, la mediana de *SG* es de solo 6,3 meses. La inmunoterapia con células *T-CAR* es el nuevo estándar de atención para estos pacientes (Dreger, y otros, 2020).

10.1. Inmunoterapia con células *T-CAR* anti-*CD19*

Las células *T-CAR* son los linfocitos T del paciente obtenidos mediante el proceso de aféresis y son modificados genéticamente para expresar a nivel de su membrana celular, un receptor quimérico anti-*CD19* con la finalidad de que, posterior a la reinfusión, se dirijan específicamente a las células tumorales del paciente y ejerzan un efecto antitumoral al expandirse tras el contacto con el antígeno (Schuster, y otros, 2017).

Con este tipo de inmunoterapia se han desarrollado ensayos clínicos en fase 2 (Neelapu, y otros, 2017) (Abramson, y otros, 2020) obteniéndose tasas de respuesta muy

elevadas (52 al 83%, RC de 40 a 58%) para pacientes con LDCBG tratados previamente con al menos 2 líneas de terapia, así mismo se han descrito una meseta en las curvas de supervivencia que da lugar a que esta terapia puede ser curativa (Locke, y otros, 2019). Estos resultados han permitido la aprobación por la FDA y la EMA de 2 de estos productos de terapia celular para tratar a los pacientes con LDCBG que recibieron al menos 2 líneas de tratamiento: Axicabtagén ciloleucel o Axi-cel (Yescarta®) y Tisagenlecleucel (Kymriah®).

Cabe destacar que la toxicidad de las células T-CAR es muy elevada, sobre todo en la fase precoz posterior a su administración, bajo la forma de síndrome de liberación de citocinas y toxicidad neurológica que, en la mayoría de los casos reversibles, sin embargo, precisan de centros acreditados con equipos multidisciplinares entrenados adecuadamente para el manejo de estas complicaciones y sólo pueden ser administradas a pacientes con buen estado general y adecuada función de los órganos. Además, actualmente otra limitación es el tiempo que se necesita para la aprobación por parte de las autoridades sanitarias y la fabricación del producto celular posterior que se encuentra entre 1-2 meses, lo cual limita su empleo en los pacientes con enfermedad progresiva rápidamente.

10.2. Papel del trasplante alogénico

Se debe considerar el trasplante alogénico en pacientes con quimiosensibilidad en recaída después de un trasplante autólogo o de células T-CAR (Dreger, y otros, 2020). Los estudios retrospectivos han descrito que con esta estrategia se han logrado SLP prolongadas en torno al 30 al 40% de pacientes en recaída o en progresión a múltiples esquemas

de tratamiento, incluido el TASPE, por otro lado, la tasa de mortalidad no relacionada con la progresión del linfoma es alta inclusive con el uso de esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida (hasta un 20 a 30%), por este motivo debe realizarse en centros de referencia con mucha experiencia. De forma similar al TASPE, el estadio del linfoma en el momento del trasplante es el factor pronóstico más importante, con resultados muy desfavorables en pacientes con enfermedad con quimiorrefractoriedad (Bacher, y otros, 2012) (van Kampen, y otros, 2011). Sin embargo, el efecto de la falta de RC metabólica no parece ser tan importante como el de TASPE (Ulaner, y otros, 2015).

10.3. Pacientes no candidatos a células T-CAR ni trasplante alogénico

Debido a que estos pacientes tienen posibilidades de tratamiento muy limitadas, se recomienda la participación en ensayos clínicos. La Pixantrona es un fármaco aprobado en España para el tratamiento de pacientes con LDCBG que han recibido al menos dos líneas de terapia, basado en un ensayo de fase 3 en un número limitado de pacientes (total de 140 pacientes), ha mostrado superioridad en la tasa de respuesta (37% frente a 14%) y además en la SLP (mediana de 5,5 frente a 2,6 meses), pero no ha demostrado cambios en SG en comparación con la monoterapia seleccionada (Pettengell, y otros, 2012). Por tanto, es una opción de tratamiento a considerar en tercera o cuarta línea, especialmente en pacientes en recaída que hayan demostrado previamente sensibilidad a los antracíclicos (con una duración de respuesta a primera línea de al me-

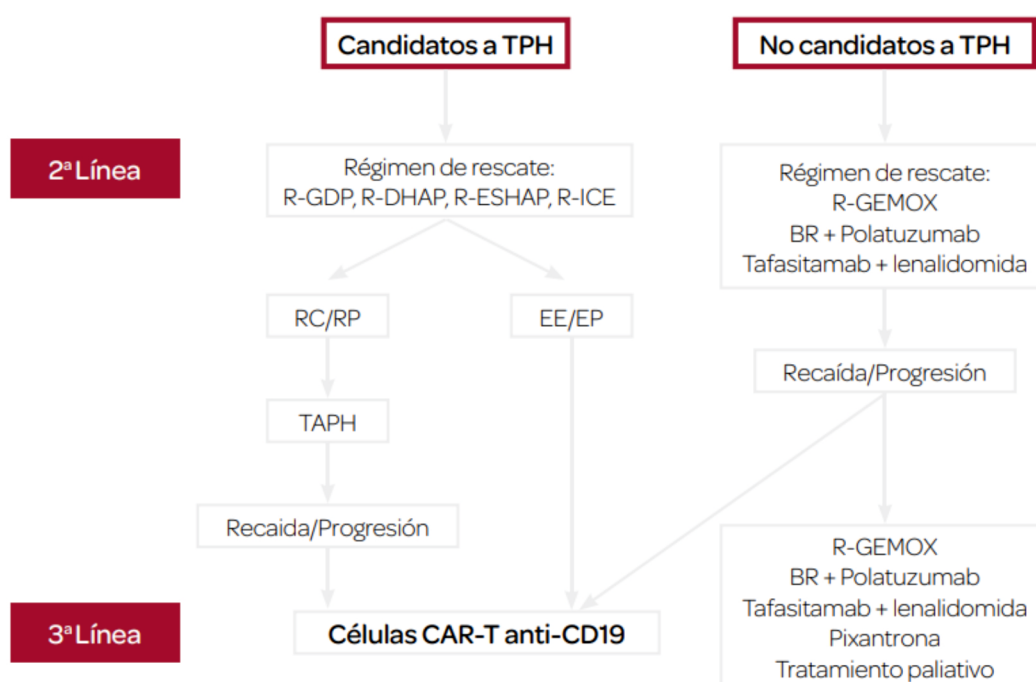


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de rescate del LDCBG NOS. (González-Barca, y otros, 2022). TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos; R-GDP: Rituximab - Gemcitabina - Dexametasona - Cisplatino; R-DHAP: Rituximab - Dexametasona - Citarabina - Cisplatino; R-ESHAP: Rituximab - Etoposido - Citarabina - Cisplatino - Metilprednisolona; R-ICE: Rituximab - Ifosfamida - Carboplatino - Etoposido; R-GEMOX: Rituximab - Gemcitabina - Oxaliplatino; BR: Bendamustina - Rituximab; RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; EE: Enfermedad estable; EP: Enfermedad progresiva; TAPH: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; CAR-T: Chimeric antigen receptor T-cell.

nos 6 meses) (Eyre, y otros, 2016). Otros fármacos considerados de uso compasivo en algunos pacientes en monoterapia son la Lenalidomida o el Ibrutinib, que han mostrado mayor actividad antitumoral en subtipos ABC frente a GCB en ensayos clínicos de fase 2 (Czuczman, y otros, 2017).

10.4. Algoritmo de tratamiento de rescate del LDCBG

Las sugerencias de tratamiento para los pacientes con LDCBG en recaída o refractario (fuera de los ensayos clínicos) se muestran en la Figura 4. Para seleccionar una segunda línea, se debe evaluar en primer lugar si un paciente puede ser candidato para TASPE según la edad del paciente (generalmente hasta 70 años), las comorbilidades, el estado funcional y la función de los órganos. Actualmente, la alta eficacia y el potencial curativo de la terapia T-CAR está cambiando el paradigma para el tratamiento del LDCBG, incluso en pacientes con enfermedad con quimiorresistencia, y en todos los pacientes con enfermedad refractaria a 2 líneas de tratamiento (con o sin TASPE) o en recaída, tomando en consideración que tenga buen estado funcional (ECOG 0-1), sin comorbilidades importantes, función orgánica adecuada y recuento absoluto de linfocitos en sangre periférica (SP) > 100/mm³.

11. Nuevos fármacos. Perspectivas futuras

Se han realizado varios ensayos clínicos de fase 3 para tratar de mejorar los resultados de la inmunquimioterapia R-CHOP como terapia de primera línea, pero la mayoría demostraron resultados negativos:

- Esquemas más intensivos como R-ACVBP (Rituximab, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vindesina, Bleomicina, Prednisona), R-DAEPOCH (Rituximab dosis ajustada, Etopósido, Prednisona, Vincristina, Ciclofosfamida, Adriamicina,) o R-CHOP administrado cada 14 días. Sólo el régimen R-ACVBP pudo mejorar la supervivencia en comparación con R-CHOP21, pero fue significativamente más tóxico. Por otro lado, el uso de este régimen no se extendió más allá del grupo francés porque el estudio se realizó solo en pacientes con IPI ajustado a la edad de 1 año de edad y los resultados no se replicaron más tarde (Récher, y otros, 2011).
- TASPE de consolidación posterior a la primera línea o intensificación del tratamiento en relación con la respuesta precoz valorada por PET.
- Tratamiento de mantenimiento después de R-CHOP con varios agentes como Enzastaurina, Rituximab y Lenalidomida. Sólo la terapia de mantenimiento con Lenalidomida pudo prolongar la SLP, pero no se obtuvo cambios en la SG (Thieblemont, y otros, 2017).
- Introducción de nuevos agentes al esquema R-CHOP. Recientemente, las terapias basadas en células de origen (GCB o ABC) del LDCBG han demostrado, por medio a estudios de fase 2 en pacientes con LDCBG refractario o en recaída, que agentes como Bortezomib, Ibrutinib o Lenalidomida pueden tener una mayor actividad antitumoral en el subtipo ABC en comparación con el subtipo GCB. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos de fase 3 que incluyeron estos agentes en la terapia de prime-

ra línea, fueron desalentadores (Davies, y otros, 2019) (Nowakowski, y otros, 2021) (Younes, y otros, 2019).

En resumen, las nuevas terapias evaluadas hasta ahora, en ensayos de fase 3 mostraron una eficacia similar a la terapia estándar (administrada cada 21 días) con R-CHOP21, pero fueron significativamente más tóxicas lo que hace dificultoso su uso fuera de los ensayos clínicos.

Actualmente, las mayores esperanzas de mejorar los resultados del tratamiento de primera línea o de la terapia de rescate del LDCBG se centran en las siguientes áreas:

- Avances en el conocimiento de la patogenia y biología del LDCBG. Como ya se mencionó anteriormente, han sido publicados recientemente diversos estudios que analizan mediante secuenciación en series amplias de pacientes con LDCBG, encontrándose diferentes genotipos que diferían más allá de las células de origen (GCB o ABC), con distinta supervivencia y que pueden beneficiarse de terapias diana específicas. En este contexto, la combinación del inhibidor de BCL2 (Venetoclax) con R-CHOP en pacientes con LDCBG con reordenamiento o sobreexpresión de BCL2 ha logrado resultados positivos en ensayos de Fase 1-2 (Morschhauser, y otros, 2021), por lo que actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico de Fase 3 (NCT03984448) que compara la combinación de Venetoclax con R-CHOP o R-DAEPOCH en pacientes con linfomas doble hit o doble expresor.
- Los avances en la inmunoterapia con células T-CAR están cambiando el estándar de terapia para pacientes en recaída o refractarios debido a la alta eficacia demostrada por las células T-CAR anti-CD19, aprobadas a partir de la tercera línea de tratamiento. Actualmente están puestos en marcha ensayos clínicos fase 3 en segunda línea, en los que comparan la terapia estándar (inmunquimioterapia de rescate y TASPE) con el uso de las células T-CAR anti-CD19 como único tratamiento, como el ensayo ZUMA-7 (NCT03391466), BELINDA (NCT03570892) y TRANSFORM (NCT03575351).
- Los resultados favorables con otros agentes inmunoterapéuticos o inmunconjugados como parte de la terapia de rescate. Se ha mencionado anteriormente el uso aprobado de Polatuzumab Vedotin a partir de la segunda línea de terapia y se encuentra en estudio su uso en primera línea de tratamiento en el ensayo clínico de fase 3 POLARIX (NCT03274492). Otros agentes en estudio con buenos resultados preliminares incluyen a los anticuerpos biespecíficos anti-CD19/CD3 o anti-CD20/CD3 o los nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD19 o anti-CD47. La terapia combinada del Tafasitamab (anticuerpo monoclonal anti-CD19) y Lenalidomida fue aprobada por la FDA para pacientes con LDCBG refractario o en recaída que no son candidatos para TASPE, después de resultados favorables en un ensayo clínico de fase 2 (total de 80 pacientes, obteniéndose un 60% de respuesta global y un 43% de RC) (Salles, y otros, 2020).

CONCLUSIONES

- La clasificación OMS 2022 manifiesta la importancia de los criterios moleculares y genómicos para el diagnóstico del LDCBG.

- La determinación de la célula de origen (COO) y la identificación de doble expresión *MYC/BCL2* y reordenamientos *MYC/BCL2/BCL6* aportan valor pronóstico y potenciales dianas, aunque su impacto terapéutico fuera de ensayos continúa limitado.
 - La estadificación con *PET-TC* y la biopsia excisional son pilares fundamentales para el diagnóstico del *LDCBG*, así mismo la valoración de riesgo *CNS-IPI* y otros factores permiten guiar la profilaxis del *SNC* en subgrupos seleccionados.
 - El tratamiento de primera línea según esquema *R-CHOP* continúa siendo el estándar en la mayoría de escenarios, con estrategias adaptadas para enfermedad localizada y avanzada.
 - Aproximadamente el 50% de los pacientes con *LDCBG* precisan tratamientos adicionales a la primera línea de terapia.
 - La edad y la puntuación *R-IPI* son los principales factores determinantes de la supervivencia global y libre de enfermedad.
 - Las nuevas terapias utilizadas para pacientes con *LDCBG* en recaída/refractoriedad a primera línea, permiten obtener respuestas en grupos de pacientes.
 - Probablemente la incorporación de nuevos fármacos a la primera línea de tratamiento en pacientes con alto riesgo pueda ser una de las estrategias para mejorar los resultados a la terapia estándar.
 - La inclusión en ensayos clínicos debe priorizarse en pacientes con *IPI* alto, doble/triple hit o alteraciones biológicas adversas debido a que tienen un peor pronóstico.
5. Achten, R., Verhoef, G., Vanuytsel, L., & De Wolf-Peeters, C. (2002). T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity. *Journal of Clinical Oncology*, 20(5): 1269-1277.
 6. Aiko, N., Sekine, A., Umeda, S., Katano, T., Matama, G., Isomoto, K., . . . Ogura, T. (2018). The Spontaneous Regression of Grade 3 Methotrexate-related Lymphomatoid Granulomatosis: A Case Report and Literature Review. *Internal Medicine Journal*, 57(21): 3163-3167.
 7. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Barreto de Oliveira Araujo, I., Berti, E., . . . Xiao, W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification. *Leukemia*, 36:1720–1748.
 8. Alizadeh, A. A., Eisen, M. B., Davis, R. E., Ma, C., Lossos, I. S., Rosenwald, A., . . . Staudt, L. M. (2000). Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403(6769): 503-511.
 9. Alonso-Álvarez, S., Alcoceba, M., García-Álvarez, M., Blanco, O., Rodríguez, M., Baile, M., . . . Martín, A. (2020). Biological Features and Prognostic Impact of Bone Marrow Infiltration in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Cancers (Basel)*, 12(2): 474.
 10. Aozasa, K., Ohsawa, M., Iuchi, K., Tajima, K., Komatsu, H., & Shimoyama, M. (1993). Artificial pneumothorax as a risk factor for development of pleural lymphoma. *Japanese Journal of Cancer Research*, 84(1): 55-57.
 11. Aozasa, K., Takakuwa, T., & Nakatsuka, S.-i. (2005). Pyothorax-associated lymphoma: a lymphoma developing in chronic inflammation. *Advances in Anatomic Pathology*, 12(6):324-331.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-García, G., Cardesa-Salzmänn, T., Climent, F., González-Barca, E., Mercadal, S., Mate, J. L., . . . López-Guillermo, A. (2011). Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood*, 117(18): 4836-4843.
2. Hans, C. P., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Gascoyne, R. D., Delabie, J., Ott, G., . . . Chan, W. C. (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103(1):275-82.
3. Abramson, J. S., Palomba, M. L., Gordon, L. I., Lunning, M. A., Wang, M., Arnason, J., . . . Siddiqi, T. (2020). Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*, 396(10254): 839-852.
4. Abramson, J. S. (2019). Hitting back at lymphoma: How do modern diagnostics identify high-risk diffuse large B-cell lymphoma subsets and alter treatment? *American Cancer Society*, 125(18): 3111-3120.
5. Asano, N., Yamamoto, K., Tamaru, J.-I., Oyama, T., Ishida, F., Ohshima, K., . . . Nakamura, S. (2009). Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood*, 113(12):2629-2636.
6. Bacher, U., Klyuchnikov, E., Le-Rademacher, J., Carreiras, J., Armand, P., Bishop, M. R., . . . Lymphoma Working Committee of the CIBMTR. (2012). Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood*, 120(20): 4256-4262.
7. Boyer, D. F., McKelvie, P. A., de Leval, L., Edlefsen, K. L., Ko, Y.-H., Aberman, Z. A., . . . Sohani, A. R. (2017). Fibrin-associated EBV-positive Large B-Cell Lymphoma: An Indolent Neoplasm With Features Distinct From Diffuse Large B-Cell Lymphoma Associated With Chronic Inflammation. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41(3): 299-312.
8. Brunet, V., Marouan, S., Routy, J.-P., Amin Hashem, M., Bernier, V., Simard, R., . . . Pavic, M. (2017). Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec. *Medicine*, 96(5): e5985.

16. Chavez, J. C., Sandoval-Sus, J., Horna, P., Dalia, S., Bello, C., Chevernich, P., . . . Shah, B. (2016). Lymphomatoid Granulomatosis: A Single Institution Experience and Review of the Literature. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 16 Suppl: S170-S174.
17. Cheson, B. D., FISHer, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., . . . United Kingdom National Cancer Research Institute. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*, 32(27):3059-3068.
18. Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., . . . Gisselbrecht, C. (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 346(4): 235-242.
19. Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S., . . . Tilly, H. (2010). Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, 116(12):2040-2045.
20. Crombie, J. L., & Armand, P. (2020). Diffuse Large B-Cell Lymphoma's New Genomics: The Bridge and the Chasm. *Journal of Clinical Oncology*, 38(30): 3565-3574.
21. Crump, M., Kuruvilla, J., Couban, S., MacDonald, D. A., Kukreti, V., Kouroukis, C. T., . . . Shepherd, L. E. (2014). Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *Journal of Clinical Oncology*, 32(31): 3490-3496.
22. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., . . . Gisselbrecht, C. (2017). Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130(16): 1800-1808.
23. Czuczman, M. S., Trněný, M., Davies, A., Rule, S., Linton, K. M., Wagner-Johnston, N., . . . Lewis, I. D. (2017). A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Cancer Research*, 23(15): 4127-4137.
24. Daroontum, T., Kohno, K., Eladl, A. E., Satou, A., Sakakibara, A., Matsukage, S., . . . Kato, S. (2018). Comparison of Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer associated with treated lymphoma or methotrexate in Japan. *Histopathology*, 72(7):1115-1127.
25. Daroontum, T., Kohno, K., Inaguma, Y., Okamoto, A., Okamoto, M., Kimura, Y., . . . Nakamura, S. (2019). Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma arising in patient with a history of EBV-positive mucocutaneous ulcer and EBV-positive nodal polymorphous B-lymphoproliferative disorder. *Pathology International*, 69(1):37-34.
26. Davies, A., Cummin, T. E., Barrans, S., Maishman, T., Mamot, C., Novak, U., . . . Johnson, P. W. (2019). Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(5): 649-662.
27. Dojcinov, S. D., Venkataraman, G., Raffeld, M., Pittaluga, S., & Jaffe, E. S. (2010). EBV positive mucocutaneous ulcer--a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *The American Journal of Surgical Pathology*, 34(3):405-417.
28. Dreger, P., Fenske, T. S., Montoto, S., Pasquini, M. C., Sureda, A., & Hamadani, M. (2020). Cellular Immunotherapy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Era: Still a Role for Allogeneic Transplantation? *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, Volumen 26, Número 4, Páginas e77-e85.
29. Duarte, R. F., Labopin, M., Bader, P., Basak, G. W., Bonini, C., Chabannon, C., . . . European Society for Blood and Marrow Transplantation, (. (2019). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*, 54(10): 1525-1552.
30. Ducharme, O., Beylot-Barry, M., Pham-Ledard, A., Bohers, E., Vially, P.-J., Bandres, T., . . . Gros, A. (2019). Mutations of the B-Cell Receptor Pathway Confer Chemoresistance in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma Leg Type. *Journal of Investigative Dermatology*, 139(11):2334-2342.e8.
31. Dunleavy, K., Roschewski, M., & Wilson, W. H. (2012). Lymphomatoid granulomatosis and other Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative processes. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 7(3): 208-215.
32. Enzan, N., Kitadate, A., Tanaka, A., & Matsue, K. (2019). Incisional random skin biopsy, not punch biopsy, is an appropriate method for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma: a clinicopathological study of 25 patients. *British Journal of Dermatology*, 181(1): 200-201.
33. Eyre, T. A., Gatter, K., Collins, G. P., Hall, G. W., Watson, C., & Hatton, C. S. (2015). Eyre TA, Gatter K, Collins GP, Hall GW, Watson C, Hatton CSR. Incidence, management, and outcome of high-grade transformation of nodular lymphocyte. *American Journal of Hematology*, 90(6): E103-10.
34. Eyre, T. A., Linton, K. M., Rohman, P., Kothari, J., Cwynarski, K., Ardeshna, K., . . . Hatton, C. S. (2016). Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 173(6): 896-904.

35. Fauci, A. S., Haynes, B. F., Costa, J., Katz, P., & Wolff, S. M. (1982). Lymphomatoid Granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience over 10 years. *The New England Journal of Medicine*, 306(2): 68-74.
36. Felcht, M., Klemke, C.-D., Nicolay, J. P., Weiss, C., Assaf, C., Wobser, M., . . . Kempf, W. (2019). Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, NOS and leg type: Clinical, morphologic and prognostic differences. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 17(3): 275-285.
37. Ferreri, A. J., Dognini, G. P., Bairey, O., Szomor, A., Montalbán, C., Horvath, B., . . . International Extranodal Lymphoma Study Group. (2008). The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 143(2):253-257.
38. Ferreri, A. J., Dognini, G. P., Campo, E., Willemze, R., Seymour, J. F., Bairey, O., . . . I. (. (2007). Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica*, 92(4): 486-492.
39. Fox, L. C., Yannakou, C. K., Ryland, G., Lade, S., Dickinson, M., Campbell, B. A., & Prince, H. M. (2018). Molecular Mechanisms of Disease Progression in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type during Ibrutinib Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6):1758.
40. Fraga, M., Sánchez-Verde, L., Forteza, J., García-Rivero, A., & Piris, M. A. (2002). T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathology*, 41(3): 216-229.
41. Freedman, A. S., & Friedberg, J. W. (28 de Noviembre de 2022). UpToDate. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/pretreatment-evaluation-and-staging-of-non-hodgkin-lymphomas?search=clasificacion%20de%20ann%20arbor%20linfoma%20no%20hodgkin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
42. Fujimoto, M., Haga, H., Okamoto, M., Obara, E., Ishihara, M., Mizuta, N., . . . Manabe, T. (2008). EBV-associated diffuse large B-cell lymphoma arising in the chest wall with surgical mesh implant. *Pathology International*, 58(10):668-671.
43. Geer, M., Roberts, E., Shango, M., Till, B. G., Smith, S. D., Abbas, H., . . . Philips, T. J. (2019). Multicentre retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma treated at academic institutions within the United States. *British Journal of Haematology*, 186(2): 255-262.
44. Gerra Merino, I. (2017). Libro Blanco de la Anatomía patológica en España, 2017: recomendaciones de los clubes para el diagnóstico anatomopatológico. Sociedad Española de Anatomía Patológica, International Academy of Pathology.
45. Gheorghe, G., Rangarajan, H. G., Camitta, B., Segura, A., Kroft, S., & Southern, J. F. (2015). T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma in pediatric patients: an under-recognized entity? *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 45(1):73-78.
46. Gisselbrecht, C., & Van Den Neste, E. (2018). How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 182(5): 633-643.
47. Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C., Trneny, M., . . . Schmitz, N. (2010). Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*, 28(27):4184-4190.
48. Goldin, L. R., Björkholm, M., Kristinsson, S. Y., Tureson, I., & Landgren, O. (2009). Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *British Journal of Haematology*, 146(1): 91.
49. González-Barca, E., López-Hernández, A., Coronado, M., Martín, A., Montalbán, C., Montes-Moreno, S., . . . Ósea, G. E. (8 de Marzo de 2022). Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Obtenido de Guía de GELTAMO para Tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD) 2022: <https://www.GELTAMO.com/actividades-cientificas/guias-terapeuticas/153-nueva-guia-lcgbd-2022>
50. González-Barca, E., Coronado, M., Martín, A., Montalbán, C., Montes-Moreno, S., Panizo, C., . . . Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). (2018). Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*, 9(64): 32383-32399. .
51. Grange, F., Joly, P., Barbe, C., Bagot, M., Dale, S., Ingen-Housz-Oro, S., . . . Beylot-Barry, M. (2014). Improvement of Survival in Patients With Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, in France. *JAMA Dermatology*, 150(5): 535-541.
52. Greer, J. P., Macon, W. R., Lamar, R. E., Wolff, S. N., Stein, R. S., Flexner, J. M., . . . Cousar, J. B. (1995). T-cell-rich B-cell lymphomas: diagnosis and response to therapy of 44 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 13(7): 1742-1750.
53. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea. (8 de Marzo de 2022). Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Obtenido de <https://www.GELTAMO.com/actividades-cientificas/guias-terapeuticas/153-nueva-guia-lcgbd-2022>
54. Gupta, E., Accurso, J., Sluzevich, J., Menke, D. M., & Tun, H. W. (2015). Excellent Outcome of Immunomodulation or Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Highly Refractory Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Rare Tumors*, 7(4):6067.
55. Hart, M., Thakral, B., Yohe, S., Balfour, H. H., Singh, C., Spears, M., & McKenna, R. W. (2014). EBV-positive

- mucocutaneous ulcer in organ transplant recipients: a localized indolent posttransplant lymphoproliferative disorder. *The American Journal of Surgical Pathology*, 38(11):1522-1529.
56. Hartmann, S., & Eichenauer, D. A. (2020). Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: pathology, clinical course and relation to T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma. *Pathology*, 52(1): 142-153.
 57. Hong, J. Y., Yoon, D. H., Suh, C., Huh, J., Do, I. G., Sohn, I., . . . Kim, W. S. (2015). EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma in young adults: is this a distinct disease entity? *Annals of Oncology*, 26(3): 548-555.
 58. Ikeda, T., Gion, Y., Sakamoto, M., Tachibana, T., Nishikori, A., Nishimura, M. F., . . . Sato, Y. (2020). Clinicopathological analysis of 34 Japanese patients with EBV-positive mucocutaneous ulcer. *Modern Pathology*, 33(12):2437-2448.
 59. Jiang, X.-N., Yu, B.-H., Yan, W.-H., Lee, J., Zhou, X.-Y., & Li, X.-Q. (2019). Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma features disrupted antigen capture/presentation and hijacked T-cell suppression. *Oncoimmunology*, 9(1): 1683346.
 60. Johnson, N. A., Slack, G. W., Savage, K. J., Connors, J. M., Ben-Neriah, S., Rogic, S., . . . Gascoyne, R. D. (2012). Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Journal of Clinical Oncology*, 30(28):3452-3459.
 61. Kappen, J. H., van Zaanen, H. C., Snelder, S. M., van Tilburg, A. J., & Rudolphus, A. (2017). Lymphomatoid granulomatosis with pulmonary and gastrointestinal involvement. *BMJ Case Reports*, 2017:BCR2016218369.
 62. Kato, K., Mori, T., Kim, S.-W., Sawa, M., Sakai, T., Hashimoto, H., . . . Suzumiya, J. (2019). Outcome of patients receiving consolidative autologous peripheral blood stem cell transplantation in the frontline treatment of intravascular large B-cell lymphoma: Adult Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 54(9): 1515-1517.
 63. Kato, H., Karube, K., Yamamoto, K., Takizawa, J., Tsuzuki, S., Yatabe, Y., . . . Seto, M. (2014). Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly reveals alterations of characteristic oncogenetic pathways. *Cancer Science*, 105(5): 537-544.
 64. Katzenstein, A. L., Carrington, C. B., & Liebow, A. A. (1979). Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer*, 43(1): 360-373.
 65. Keane, C., Tobin, J., Gunawardana, J., Francis, S., Gifford, G., Gabrielli, S., . . . Gandhi, M. K. (2019). The tumour microenvironment is immuno-tolerogenic and a principal determinant of patient outcome in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. *European Journal of Haematology*, 103(3): 200-207.
 66. Kenderian, S. S., Habermann, T. M., Macon, W. R., Ristow, K. M., Ansell, S. M., Colgan, J. P., . . . Nowakowski, G. S. (2016). Large B-cell transformation in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: 40-year experience from a Single institution. *Blood*, 127(16):1960-1966.
 67. Kim, Y. H., Willemze, R., Pimpinelli, N., Whittaker, S., Olsen, E. A., Ranki, A., . . . ISCL and the EORTC. (2007). TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Resear. *Blood*, 110(2):479-484.
 68. Kiyasu, J., Miyoshi, H., Hirata, A., Arakawa, F., Ichikawa, A., Niino, D., . . . Ohshima, K. (2015). Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 126(19): 2193-2201.
 69. Klairmont, M. M., Cheng, J., Martin, M. G., & Gradowski, J. F. (2018). Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *American Journal of Clinical Pathology*, 150(1): 18-26.
 70. Kodama, K., Massone, C., Chott, A., Metze, D., Kerl, H., & Cerroni, L. (2005). Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*, 106(7):2491-2497.
 71. Kommalapati, A., Harsha Tella, S., Go, R. S., Nowakowski, G. S., & Goyal, G. (2019). T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma: incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. *British Journal of Haematology*, 185(1): 140-142.
 72. Lamy, T., Damaj, G., Soubeyran, P., Gyan, E., Cartron, G., Bouabdallah, K., . . . LYSA Group. (2018). R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 131(2): 174-181.
 73. LeBoit, P. E., Burg, G., Weedon, D., Bosman, F. T., Carneiro, F., Lakhani, S. R., . . . Harris, N. L. (2017). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: World Health Organization.
 74. Liang, J. H., Lu, T. X., Tian, T., Wang, L., Fan, L., Xu, J., . . . Xu, W. (2015). Epstein-Barr virus (EBV) DNA in WHO blood as a superior prognostic and monitoring factor than EBV-encoded small RNA in situ hybridization in diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(6):596-602.
 75. Liu, Y., & Klaus Barta, S. (2019). Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology*, 94(5): 604-616.
 76. Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., . . . Neelapu, S. S. (2019). Long-term safety and activity of axicabtagene cilo-

- leucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a Single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology*, 20(1): 31-42.
77. Loong, F., Chan, A. C., Ho, B. C., Chau, Y.-P., Lee, H.-Y., Cheuk, W., . . . Chan, J. K. (2010). Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation as an incidental finding and new clinical scenarios. *Modern Pathology*, 23(4): 493-501.
 78. Lu, T.-X., Liang, J.-H., Miao, Y., Fan, L., Wang, L., Qu, X.-Y., . . . Li, J.-Y. (2015). Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma predict poor outcome, regardless of the age. *Scientific Reports*, 5: 12168.
 79. Ma, Z., Shi, Y., Pang, X., Li, X., Cui, W., & Zhang, W. (2020). Clinicopathologic features and prognostic analysis of Waldeyer ring B-cell lymphoma. *Medicine*, 99(2): e18670.
 80. Martín, A., Conde, E., Arnan, M., Canales, M. A., Deben, G., Sancho, J. M., . . . Caballero, M.-D. (2008). R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GELTAMO study. *Haematologica*, 93(12):1829-1836.
 81. Matasar, M. J., Haioun, C., Sancho, J.-M., Viardot, A., Hirata, J., Perretti, T., . . . McMillan, A. K. (2021). POLARGO: Randomized Phase III Study of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*, 138 (Supplement 1): 3568.
 82. Matsue, K., Abe, Y., Kitadate, A., Miura, D., Narita, K., Kobayashi, H., . . . Takeuchi, K. (2019). Sensitivity and specificity of incisional random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*, 133(11): 1257-1259.
 83. Matsue, K., Abe, Y., Narita, K., Kobayashi, H., Kitadate, A., Takeuchi, M., . . . Takeuchi, K. (2019). Diagnosis of intravascular large B cell lymphoma: novel insights into clinicopathological features from 42 patients at a Single institution over 20 years. *British Journal of Haematology*, 187(3): 328-336.
 84. Matsue, K., Hayama, B. Y., Iwama, K.-I., Koyama, T., Fujiwara, H., Yamakura, M., . . . O'uchi, T. (2011). High frequency of neurolymphomatosis as a relapse disease of intravascular large B-cell lymphoma. *Cancer*, 117(19): 4512-4521.
 85. Meissner, J., Finel, H., Dietrich, S., Boumendil, A., Kanfer, E., Laboure, G., . . . Dreger, P. (2017). Autologous hematopoietic stem cell transplantation for intravascular large B-cell lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience. *Bone Marrow Transplant*, 52(4):650-652.
 86. Melani, C., Jaffe, E. S., & Wilson, W. H. (2020). Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis, a rare EBV-driven disorder. *Blood*, 135(16): 1344-1352.
 87. Melani, C., Roschewski, M., Pittaluga, S., Cohen, J., Lucas, A., Steinberg, S., . . . Wilson, W. (2018). Phase II Study of Interferon-Alpha and DA-EPOCH+/-R in Lymphomatoid Granulomatosis. *Blood*, 132 (Supplement 1): 785.
 88. Mescam, L., Camus, V., Schiano, J.-M., Adélaïde, J., Picquenot, J.-M., Guille, A., . . . Xerri, L. (2020). EBV+ diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation expands the spectrum of breast implant-related lymphomas. *Blood*, 135(22): 2004-2009.
 89. Miller, T. P., Dahlberg, S., Cassady, J. R., Adelstein, D. J., Spier, C. M., Grogan, T. M., . . . Fisher, R. I. (1998). Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 339(1): 21-26.
 90. Montalbán, C., Díaz-López, A., Dlouhy, I., Rovira, J., Lopez-Guillermo, A., Alonso, S., . . . GELTAMO-IPI Project Investigators . (2017). Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of $\beta 2$ -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *British Journal of Haematology*, 176(6):918-928.
 91. Montes-Moreno, S., Odqvist, L., Diaz-Perez, J. A., Batlle Lopez, A., Gonzalez de Villambrosia, S., Mazorra, F., . . . Young, K. H. (2012). EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly is an aggressive post-germinal center B-cell neoplasm characterized by prominent nuclear factor-kB activation. *Modern Pathology*, 25(7):968-982.
 92. Morrison, V. A., Hamlin, P., Soubeyran, P., Stauder, R., Wadhwa, P., Aapro, M., & Lichtman, S. M. (2015). Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. *Annals of Oncology*, 26(6): 1058-1068.
 93. Morschhauser, F., Feugier, P., Flinn, I. W., Gasiorowski, R., Greil, R., Illés, Á., . . . Zelenetz, A. D. (2021). A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 137(5): 600-609.
 94. Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, p., Weisenburger, D. D., & Linet, M. S. (2016). Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 107(1): 265.
 95. Mounier, N., El Gnaoui, T., Tilly, H., Canioni, D., Sebban, C., Casasnovas, R.-O., . . . Haioun, C. (2013). Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma WHO are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*, 98(11): 1726-1731.
 96. Nakatsuka, S.-I., Yao, M., Hoshida, Y., Yamamoto, S., Iuchi, K., & Aozasa, K. (2002). Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. *Journal of Clinical Oncology*, 20(20):4255-4260.
 97. Narimatsu, H., Ota, Y., Kami, M., Takeuchi, K., Suzuki, R., Matsuo, K., . . . Nakamura, S. (2007). Clinicopatho-

- logical features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. *Annals of Oncology*, 18(1): 122-128.
98. Neelapu, S. S., Locke, F. L., Barlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., . . . Go, W. Y. (2017). Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 377(26): 2531-2544.
 99. Nelson, A. A., Harrington, A. M., Kroft, S., Dahar, M. A., Hamadani, M., & Dhakal, B. (2016). Presentation and management of post-allogeneic transplantation EBV-positive mucocutaneous ulcer. *Bone Marrow Transplantation*, 51(2):300-302.
 100. Nicolae, A., Pittaluga, S., Abdullah, S., Steinberg, S. M., Pham, T. A., Davies-Hill, T., . . . Jaffe, E. S. (2015). EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood*, 126(7): 863-872.
 101. Nishiu, M., Tomita, Y., Nakatsuka, S.-i., Takakuwa, T., Iizuka, N., Hoshida, Y., . . . Aozasa, K. (2004). Distinct pattern of gene expression in pyothorax-associated lymphoma (PAL), a lymphoma developing in long-standing inflammation. *Cancer Science*, 95(10): 828-834.
 102. Nowakowski, G. S., Chiappella, A., Gascoyne, R. D., Scott, D. W., Zhang, Q., Jurczak, W., . . . Vitolo, U. (2021). ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 39(12): 1317-1328.
 103. Ok, C. Y., Li, L., Xu-Monette, Z. Y., Visco, C., Tzankov, A., Manyam, G. C., . . . Young, K. H. (2014). Prevalence and clinical implications of Epstein-Barr virus infection in de novo diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. *Clinical Cancer Research*, 20(9):2338-2349.
 104. Okamoto, A., Yanada, M., Miura, H., Inaguma, Y., Tokuda, M., Morishima, S., . . . Emi, N. (2015). Prognostic significance of Epstein-Barr virus DNA detection in pretreatment serum in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Science*, 106(11): 1576-1581.
 105. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6): 649-655.
 106. Ollila, T. A., Reagan, J. L., & Olszewski, A. J. (Diciembre de 2019). National Library of Medicine. Obtenido de Clinical features and survival of patients with T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: analysis of the National Cancer Data Base: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928430/>
 107. Oyama, T., Yamamoto, K., Asano, N., Oshiro, A., Suzuki, R., Kagami, Y., . . . Nakamura, S. (2007). Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clinical Cancer Research*, 13(17): 5124-5132.
 108. Pardal, E., Díez Baeza, E., Salas, Q., García, T., Sancho, J. M., Monzón, E., . . . GELTAMO Spanish Collaborative Group. (2018). A new prognostic model identifies patients aged 80 years and older with diffuse large B-cell lymphoma WHO may benefit from curative treatment: A multicenter, retrospective analysis by the Spanish GELTAMO group. *American Journal of Hematology*, 93(7): 867-873.
 109. Patsalides, A. D., Atac, G., Hedge, U., Janik, J., Grant, N., Jaffe, E. S., . . . Wilson, W. H. (2005). Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology*, 237(1):265-273.
 110. Persky, D. O., Li, H., Stephens, D. M., Park, S. I., Bartlett, N. L., Swinnen, L. J., . . . Friedberg, J. W. (2020). Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of InterGroup National Clinical Trials Network Study S1001. *Journal of Clinical Oncology*, 38(26): 3003-3011.
 111. Petitjean, B., Jardin, F., Joly, B., Martin-Garcia, N., Tilly, H., Picquenot, J.-M., . . . Gaulard, P. (2002). Pyothorax-associated lymphoma: a peculiar clinicopathologic entity derived from B cells at late stage of differentiation and with occasional aberrant dual B- and T-cell phenotype. *The American Journal of Surgical Pathology*, 26(6): 724-32.
 112. Pettengell, R., Coiffier, B., Narayanan, G., Hurtado de Mendoza, F., Digumarti, R., Gomez, H., . . . Singer, J. W. (2012). Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology*, 13(7): 696-706.
 113. Pfreundschuh, M., Kuhnt, E., Trümper, L., Osterborg, A., Trnieny, M., Shepherd, L., . . . MabThera International Trial (MInT) Group. (2011). CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncology*, 12(11): 1013-1022.
 114. Pfreundschuh, M., Schubert, J., Ziepert, M., Schmits, R., Mohren, M., Lengfelder, E., . . . G.-G.-H. (2008). 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). *The Lancet Oncology*, 9(2): 105-116.
 115. Pham-Ledard, A., Prochazkova-Carlotti, M., Deveza, M., Laforet, M.-P., Beylot-Barry, M., Vergier, B., . . . Gachard, N. (2017). Molecular analysis of immunoglobulin variable genes supports a germinal center experienced normal counterpart in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *Journal of Dermatological Science*, 88(2): 238-246.
 116. Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van Der Lelie, H., Bron, D., . . . Chauvin, F. (1995). Au-

- tologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 333(23): 1540-1945.
117. Poeschel, V., Held, G., Ziepert, M., Witzens-Harig, M., Holte, H., Thurner, L., . . . German Lymphoma Alliance. (2019). Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, 394(10216):2271-2281.
 118. Ponzoni, M., Campo, E., & Nakamura, S. (2018). Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*, 132(15):1561-1567.
 119. Ponzoni, M., Ferreri, A. J., Campo, E., Facchetti, F., Mazzucchelli, L., Yoshino, T., . . . Nakamura, S. (2007). Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *Journal of Clinical Oncology*, 25(21): 3168-3173.
 120. Prieto-Torres, L., Eraña, I., Gil-Redondo, R., Gómez de la Riva, I., Manso, R., Pajares, R., . . . Rodríguez-Pinilla, S. M. (2019). The Spectrum of EBV-Positive Mucocutaneous Ulcer: A Study of 9 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 43(2): 201-210.
 121. Qin, C., Huang, Y., Feng, Y., Li, M., Guo, N., & Rao, H. (2018). Clinicopathological features and EBV infection status of lymphoma in children and adolescents in South China: a retrospective study of 662 cases. *Diagnostic Pathology*, 13(1): 17.
 122. Rajyaguru, D. J., Bhaskar, C., Borgert, A. J., Smith, A., & Parsons, B. (2017). Intravascular large B-cell lymphoma in the United States (US): a population-based study using Surveillance, Epidemiology, and End Results program and National Cancer Database. *Leukemia & Lymphoma*, 58(9): 1-9.
 123. Ramis-Zaldivar, J. E., Gonzalez-Farré, B., Balagué, O., Celis, V., Nadeu, F., Salmerón-Villalobos, J., . . . Salaverria, I. (2020). Distinct molecular profile of IRF4-rearranged large B-cell lymphoma. *Blood*, 135(4): 274-286.
 124. Récher, C., Coiffier, B., Haioun, C., Molina, T. J., Fermé, C., Casasnovas, O., . . . Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. (2011). Intensified chemotherapy with AC-VBP 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*, 378(9806): 1858-1867.
 125. Redondo, A. M., Valcárcel, D., González-Rodríguez, A. P., Suárez-Lledó, M., Bello, J. L., Canales, M., . . . Caballero, D. (2019). Bendamustine as part of conditioning of autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma: a phase 2 study from the GEL-TAMO group. *British Journal of Haematology*, 184(5): 797-807.
 126. Roschewski, M., & Wilson, W. H. (2012). Lymphomatoid granulomatosis. *The Cancer Journal*, 18(5): 469-474.
 127. Rutherford, S. C., & Leonard, J. P. (2018). DLBCL Cell of Origin: What Role Should It Play in Care Today? *Oncology (Williston Park)*, 32(9): 445-449.
 128. Salaverria, I., Philipp, C., Oschlies, I., Kohler, C. W., Kreuz, M., Szczepanowski, M., . . . Berlin-Frankfurt-Münster-NHL trial group. (2011). Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood*, 118(1):139-147.
 129. Salles, G., Duell, J., González Barca, E., Tournilhac, O., Jurczak, W., Liberati, A. M., . . . Maddocks, K. (2020). Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, Single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 21(7): 978-988.
 130. Satou, A., Banno, S., Hanamura, I., Takahashi, E., Takahara, T., Nobata, H., . . . Tsuzuki, T. (2019). EBV-positive mucocutaneous ulcer arising in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: Single center series of nine cases. *Pathology International*, 69(1): 21-28.
 131. Schmitz, N., Zeinalova, S., Nickelsen, M., Kansara, R., Villa, D., Sehn, L. H., . . . Savage, K. J. (2016). CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *Journal of Clinical Oncology*, 34(26): 3150-3156.
 132. Schrader, A. M., Jansen, P. M., Willemze, R., Vermeer, M. H., Cleton-Jansen, A.-M., Somers, S. F., . . . Vermaat, J. S. (2018). High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*, 131(18): 2086-2089.
 133. Schuhmacher, B., Bein, J., Rausch, T., Benes, V., Tousseyn, T., Vornanen, M., . . . Hartmann, S. (2019). JUNB, DUSP2, SGK1, SOCS1 and CREBBP are frequently mutated in T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma. *Haematologica*, 104(2): 330-337.
 134. Schuster, S. J., Svoboda, J., Chong, E. A., Nasta, S. D., Mato, A. R., Anak, Ö., . . . June, C. H. (2017). Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *The New England Journal of Medicine*, 377(26): 2545-2554.
 135. Scott, D. W., King, R. L., Staiger, A. M., Ben-Neriah, S., Jiang, A., Horn, H., . . . Rosenwald, A. (2018). High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*, 131(18):2060-2064.
 136. Sehn, L. H., & Gascoyne, R. D. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*, 125(1):22-32.
 137. Sehn, L. H., Herrera, A. F., Flowers, C. R., Kamdar, M. K., McMillan, A., Hertzberg, M., . . . Matasar, M. J. (2020). Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(2): 155-165.

138. Senff, N. J., Noordijk, E. M., Kim, Y. H., Bagot, M., Berti, E., Cerroni, L., . . . International Society for Cutaneous Lymphoma. (2008). European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 112(5):1600-1609.
139. Shimada, K., Kinoshita, T., Naoe, T., & Nakamura, S. (2009). Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *The Lancet Oncology*, 10(9): 895-902.
140. Shimada, K., Yamaguchi, M., Atsuta, Y., Matsue, K., Sato, K., Kusumoto, S., . . . Kinoshita, T. (2020). Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, Single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 21(4):593-602.
141. Siegloch, K., Schmitz, N., Wu, H.-S., Friedrichs, B., van Imhoff, G. W., Montoto, S., . . . W. B. (2013). Hematopoietic stem cell transplantation in patients with lymphomatoid granulomatosis: a European group for blood and marrow transplantation report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation Journal*, 19(10):1522-1525.
142. Smith, B. D., Glusac, E. J., McNiff, J. M., Smith, G. L., Heald, P. W., COOper, D. L., & Wilson, L. D. (2004). Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *Journal of Clinical Oncology*, 22(4): 634-639.
143. Song, J. Y., Pittaluga, S., Dunleavy, K., Grant, N., White, T., Jiang, L., . . . Jaffe, E. S. (2015). Lymphomatoid granulomatosis--a Single institute experience: pathologic findings and clinical correlations. *The American Journal of Surgical Pathology*, 39(2): 141-156.
144. Sordillo, P. P., Epremian, B., Koziner, B., Lacher, M., & Lieberman, P. (1982). Lymphomatoid granulomatosis: an analysis of clinical and immunologic characteristics. *Cancer*, 49(10):2070-2076.
145. Stephens, D. M., Li, H., LeBlanc, M. L., Puvvada, S. D., Persky, D., Friedberg, J. W., & Smith, S. M. (2016). Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *Journal of Clinical Oncology*, 34(25): 2997-3004.
146. Suehara, Y., Sakata-Yanagimoto, M., Hattori, K., Nanmoku, T., Itoh, T., Kaji, D., . . . Chiba, S. (2018). Liquid biopsy for the identification of intravascular large B-cell lymphoma. *Haematologica*, 103(6): e241-e244.
147. Swerdlow, S., Campo, E., & Pileri, S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20): 2375-2390.
148. Teruya-Feldstein, J., Jaffe, E. S., Burd, P. R., Kanegane, H., Kingma, D. W., Wilson, W. H., . . . Tosato, G. (1997). The role of Mig, the monokine induced by interferon-gamma, and IP-10, the interferon-gamma-inducible protein-10, in tissue necrosis and vascular damage associated with Epstein-Barr virus-positive lymphoproliferative disease. *Blood*, 90(10):4099-4105.
149. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 329(14): 987-994.
150. Thieblemont, C., Briere, J., Mounier, N., Voelker, H.-U., Cuccuini, W., Hirschaud, E., . . . Gisselbrecht, C. (2011). The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(31): 4079-4087.
151. Thieblemont, C., Tilly, H., Gomes da Silva, M., Casasnovas, R.-O., Fruchart, C., Morschhauser, F., . . . Coiffier, B. (2017). Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *Journal of Clinical Oncology*, 35(22): 2473-2481.
152. Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., . . . Ladetto, M. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 26, Supplement 5, V116-V125.
153. Trujillo, J. A., Godfrey, J., Hu, Y., Huang, J., Smith, S. M., Frigault, M. J., . . . Kline, J. (2021). Primary resistance to CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma. *Blood*, 137(24): 3454-3459.
154. Ulaner, G. A., Goldman, D. A., Sauter, C. S., Migliacci, J., Lilienstein, J., Gönen, M., . . . Zelenetz, A. D. (2015). Prognostic Value of FDG PET/CT before Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Aggressive Lymphoma. *Radiology*, 277(2):518-526.
155. van Imhoff, G. W., McMillan, A., Matasar, M. J., Radford, J., Ardeschna, K. M., Kuliczowski, K., . . . Hagenbeek, A. (2017). Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(5): 544-551.
156. van Kampen, R. J., Canals, C., Schouten, H. C., Nagler, A., Thomsson, K. J., Vernant, J.-P., . . . Sureda, A. (2011). Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *Journal of Clinical Oncology*, 29(10): 1342-1348.
157. van Leeuwen, M. T., Turner, J. J., Joske, D. J., Falster, M. O., Srasuebku, P., Meagher, N. S., . . . Vajdic, C. M.

- (2014). Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982–2006. *International Journal of Cancer*, 135, 2146–2156.
158. Vellenga, E., van Putten, W. L., van 't Veer, M. B., Zijlstra, J. M., Fibbe, W. E., van Oers, M. H., . . . Huijgens, P. C. (2008). Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HO-VON trial. *Blood*, 111(2):537-543.
 159. Vitolo, U., Chiappella, A., Ferreri, A. J., Martelli, M., Baldi, I., Balzarotti, M., . . . Zucca, E. (2011). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 29(20): 2766-2772.
 160. Vitolo, U., Seymour, J. F., Martelli, M., Illerhaus, G., Illidge, T., Zucca, E., . . . ESMO Guidelines Committee. (2016). Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(suppl 5): v91-v102.
 161. Willemze, R., Cerroni, L., Kempf, W., Berti, E., Facchetti, F., Swerdlow, S. H., & Jaffe, E. S. (2019). The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 133(16): 1703-1714.
 162. Wilson, W. H., Kingma, D. W., Raffeld, M., Wittes, R. E., & Jaffe, E. S. (1996). Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood*, 87(11): 4531-4537.
 163. Witte, H. M., Merz, H., Biersack, H., Bernard, V., Riecke, A., Gebauer, J., . . . Gebauer, N. (2020). Impact of treatment variability and clinicopathological characteristics on survival in patients with Epstein-Barr-Virus positive diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 189(2): 257-268.
 164. Witte, H. M., Merz, H., Biersack, H., Bernard, V., Riecke, A., Gebauer, J., . . . Gebauer, N. (2020). Impact of treatment variability and clinicopathological characteristics on survival in patients with Epstein-Barr-Virus positive diffuse large B cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 189(2): 257-268.
 165. Yamakawa, N., Fujimoto, M., Kawabata, D., Terao, C., Nishikori, M., Nakashima, R., . . . Mimori, T. (2014). A clinical, pathological, and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *The Journal of Rheumatology*, 41(2):293-299.
 166. Yoon, S. E., Kim, W. S., & Kim, S. J. (2020). Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: a comparison of clinical features based on involvement of the central nervous system. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 35(4): 946-956.
 167. Younes, A., Sehn, L. H., Johnson, P., Zinzani, P. L., Hong, X., Zhu, J., . . . PHOENIX investigators. (2019). Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15): 1285-1295.
 168. Zhou, Y., Xu, Z., Lin, W., Duan, Y., Lu, C., Liu, W., . . . Zhu, H. (2019). Comprehensive Genomic Profiling of EBV-Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma and the Expression and Clinicopathological Correlations of Some Related Genes. *Frontiers in Oncology*, 9: 683.
 169. Zhou, Z., Sehn, L. H., Rademaker, A. W., Gordon, L. I., LaCasce, A. S., Crosby-Thompson, A., . . . Winter, J. N. (2014). An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, 123 (6): 837–842.