

# Interrogantes y evidencia sobre los nuevos estándares terapéuticos del Linfoma difuso a grandes células B en estadio localizado

Open questions and evidence on new therapeutic standards for limited-stage diffuse large B-cell lymphomas

**Carolina Mahuad**

Hospital Alemán, Buenos Aires.

**Autor por correspondencia:** Carolina Mahuad — [cmahuad@hospitalaleman.com](mailto:cmahuad@hospitalaleman.com)

**Conflicto de intereses:** honorarios por conferencias y actividades científicas por parte de los laboratorios Takeda, AZ, Raffo, Roche, Sandoz, Janssen. Tareas de asesoría para los laboratorios Takeda, Roche, Sandoz, AZ

---

## Resumen

El linfoma difuso a grandes células B (LDCGB) es el linfoma no Hodgkin más frecuente, siendo el estadio localizado definido como la enfermedad en estadio I o II. Alrededor del 25-30% de los casos con reciente diagnóstico se presentan en este estadio. La estratificación de riesgo, las opciones de tratamiento inicial y los patrones de recaída son distintos a las enfermedades diagnosticadas en estadios avanzados, sin embargo, no hay datos sobre el impacto de las características biológicas en el desenlace de la enfermedad localizada. Los pacientes con enfermedad localizada, tienen un excelente pronóstico con una supervivencia estimada a dos años que supera el 90%. En los últimos años, varios estudios han intentado evaluar el número óptimo de ciclos de quimioterapia requeridos para el control de la enfermedad, el rol de la radioterapia y las estrategias terapéuticas adaptadas a PET-TC a fin de maximizar el éxito terapéutico y minimizar la toxicidad. Sin embargo, debe prestarse especial atención a los casos de enfermedad voluminosa, enfermedad extra ganglionar, pacientes con enfermedad reseca en forma completa y con características biológicas adversas, tales como los linfomas de alto grado con rearrreglos doble o triple hit. En esta revisión se discutirán las nuevas opciones terapéuticas basadas en la mejor evidencia médica disponible, así como los interrogantes que aún permanecen abiertos.

**Palabras clave:** linfoma difuso a grandes células B, linfomas B estadio localizado, tratamiento, tratamiento adaptado a PET-TC, radioterapia

## Summary

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common non-Hodgkin lymphoma, with limited-stage defined as stage I or II disease, having around 25-30% of newly diagnosed DLBCL this presentation. Risk stratification, initial treatment options, and relapse patterns are distinct from advanced-stage disease, but there is limited data on the impact of biologic features on outcome.

**Cita sugerida:** Mahuad, C. (2023). Interrogantes y evidencia sobre los nuevos estándares terapéuticos del Linfoma difuso a grandes células B en estadio localizado. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 3, 8-20.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. [creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

**DOI:** [doi.org/10.35305/fcm.v3i.102](https://doi.org/10.35305/fcm.v3i.102)

Patients presenting with localized disease have excellent outcomes with an estimated survival at two years around 90%. Over the past years several studies have attempted to evaluate the optimal number of chemotherapy cycles, the role of radiotherapy and PET- adapted approaches in order to maximize success of therapy and minimize toxicity. Special consideration must still be given to cases of bulky disease, extranodal disease, fully resected scenarios and adverse biologic features such as high-grade B-cell lymphoma with double/triple hit rearrangements. In this review the new therapeutic options based on the best available medical evidence, as well as the remaining open questions will be discussed.

**Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, limited stage B-cell lymphoma, treatment, PET-TC-adapted treatment, radiotherapy**

## Introducción

El linfoma difuso a grandes células B (LDCGB) es el linfoma no Hodgkin más frecuente. Su biología es heterogénea y ha demostrado impactar en su evolución clínica en algunos casos en el escenario de la enfermedad avanzada. Históricamente se definió al estadio localizado como estadios de Ann Arbor I y II, con compromiso de sitios contiguos que puedan incluirse en un único cambio de radiación. Actualmente, el estadio localizado se define como estadio I o II y enfermedad avanzada como estadio III y IV según la clasificación de Lugano (1). Sólo entre el 25-30% de los pacientes con diagnóstico de LDCGB se presentará clínicamente con enfermedad localizada.

La definición de enfermedad voluminosa es variable en los diferentes estudios referidos a enfermedad localizada, lo cual es un aspecto a tener en cuenta. Diferentes estudios descriptivos sobre las características del LDCGB en estadio localizado, reportan una edad promedio de presentación de alrededor de 60 años, con una leve prevalencia en el género masculino. Los sitios anatómicos predominantes son la localización cervical o región de cabeza y cuello, incluyendo el anillo de Waldeyer (2-5).

El punto histórico de debate, que aún permanece abierto, es si la enfermedad localizada simplemente se trata de un estadio precoz de la enfermedad avanzada, o es una entidad diferente, con diferentes factores de riesgo y desenlaces característicos.

Los lineamientos terapéuticos actuales se apoyan en los resultados del estudio fase 3 conducido en la era pre-rituximab (1988-1995) (SWOG 8736), en el cual la estrategia combinada de quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) + RT (radioterapia) se conformó como estándar de cuidado. Este estudio mostró que CHOP x 3 + RT eran no inferiores a CHOP x 8 (6). Asimismo, se estableció en el mismo ensayo un score de estratificación para la enfermedad localizada que demostró ser superior al IPI para la enfermedad localizada. En el mismo se eliminaron los sitios extra nodales y se separaron los estadios I y II. El IPI modificado por estadio (smIPI) incluyó 1 punto para la edad mayor a 60 años, estadio II, LDH elevada y estatus performance (PS) mayor o igual a 2 (6). En la era pre-rituximab, los pacientes sin factores de riesgo (estadio I), presentaban una SG a 5 años de 95%, cayendo a 77% y 50% para aquéllos con 1 o 2 factores de riesgo, respectivamente. En la era rituximab, los desenlaces mejoraron en todos los grupos y el smIPI sostuvo su valor (7,8).

En la evolución del tratamiento de la enfermedad localizada se consideraron el rol de la radioterapia, la longitud óptima del tratamiento de inmunquimioterapia (ICT), el rol de las estrategias adaptadas a los resultados de estudios de PET-TC interino (iPET-TC). Sin embargo, existen numerosos aspectos que aún representan preguntas abiertas, tales como el manejo de la enfermedad en adultos mayores y otras poblaciones especiales, la enfermedad localizada voluminosa PET-negativa, algunas localizaciones extranodales, el rol de la biología diversa en linfomas de alto grado, el manejo de la enfermedad reseca completamente, entre otros.

A lo largo de los próximos párrafos recorreremos la mejor evidencia que establece los lineamientos terapéuticos actuales y las preguntas que aún permanecen abiertas.

## Características del LDCGB localizado: ¿Su biología es diferente respecto de la enfermedad avanzada?

En los últimos años se ha demostrado que los DCGB son linfomas heterogéneos con grandes variaciones morfológicas, de expresión génica y regulación biológica. Respecto de los estadios localizados versus los avanzados, la pregunta de si representan simplemente un estadio precoz de la misma enfermedad o entidades distintas, se encuentra aún sin responder.

En la enfermedad avanzada, dentro de los factores pronóstico se encuentran la célula de origen y las desregulaciones de los genes MYC y BCL2, ya sea a través de rearrreglos o sobreexpresión proteica. Para el caso de la célula de origen, la tendencia es cada vez más a intentar adaptar el tratamiento, con lo cual a futuro ello puede determinar cambios en la estrategia terapéutica (9-12).

Asimismo, en la enfermedad avanzada, los pacientes con fenotipo centro-germinal (CG), presentan mejor pronóstico que los casos con fenotipo no-CG (13,14). La presencia de desregulación del MYC y BCL2 y/o BCL6 a través de mecanismos de traslocación, resulta en los llamados linfomas de alto grado con doble o triple hit, cuya presencia se asocia a peores supervivencias (15,16). Por otro lado, la sobreexpresión de las proteínas asociadas, también resulta en un pronóstico peor en pacientes con enfermedad avanzada (pacientes con linfomas doble expresores, DE) (17,18).

Si bien la información respecto de la célula de origen en los DCGB en estadio localizado es escasa, se estima que entre el 60-75% de los casos están conformados por linfomas de origen CG (19,20). En estos estudios mencionados, la célula de origen o la presencia de fenotipos de alto grado, no impactó en el desenlace de estos pacientes. Sin embargo, es probable que el significado pronóstico de la célula de origen se mantenga en la enfermedad localizada. Un ejemplo de ello fue publicado por Scott y colaboradores. En este estudio en el cual la proporción de pacientes con linfomas con fenotipo CG y no-CG fue similar, la SLP y SG fue peor en el segundo grupo: 48% y 56% vs 73 y 78%, respectivamente (21). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que fue realizado a lo largo de todos los estadios. Otro ejemplo de ello es el estudio S1001, en el que los casos con fenotipo CG, también presentaron mejor pronóstico respecto de los pacientes con linfoma no-CG (3).

Para el caso de los linfomas DE y DH, la prevalencia de estas condiciones en enfermedad localizada tampoco está del todo caracterizada a la fecha. En el estudio publicado por Landsburg y colaboradores (21) dirigido a esta población, el 24% de los pacientes incluidos tenían enfermedad localizada. Otro ejemplo similar fue publicado por Barraclough y colaboradores (19) en pacientes con enfermedad localizada, donde el 19% de los pacientes fueron DE y el 4% DH. Particularmente el impacto pronóstico de la presencia de DH y DE no fue analizada directamente en enfermedad localizada, pero los diferentes análisis de subgrupo realizados no muestran un impacto negativo en el pronóstico en esta población particular (3,19,23).

Otra situación no completamente caracterizada es la de LDCGB localizado producto de la transformación o concurrente con linfomas indolentes, mayormente linfoma folicular. Al respecto Wang y colaboradores (24) publicaron un estudio de cohorte prospectiva en DCGB, donde 1/3 de los pacientes con DCGB localizados, presentaba linfoma folicular concurrente (siendo mayormente de origen CG). En esta cohorte, el desenlace fue similar a los pacientes con diagnóstico de DCGB-CG de novo para los diferentes estadios.

Por lo expuesto, queda claro que la pregunta acerca de si los LDCGB localizados son una entidad biológicamente diferente, permanece abierta.

### **Recomendaciones actuales para el tratamiento del LDCGB localizado ¿Cuál es el nivel de evidencia que avala los tratamientos acotados? Características de la población incluida**

El estudio SWOG (Southwest Oncology Group) 0014 (25) fue un estudio fase 2 desarrollado en la era pre PET-TC en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de DCGB localizado. Los pacientes incluidos debían tener al menos un factor de riesgo adverso definido por el smIPI (estadio II no voluminoso, edad mayor a 60 años, PS 2, elevación de LDH). Se administraron 4 dosis de rituximab en día -7, 1, 22 y 43 + CHOP en los días 3, 24 y 45, seguido 3 semanas luego por RT de campo comprometido (IFRT) (40-46 Gy). Se enrolaron 60 pacientes con una mediana de seguimiento de 5.3 años. Presentaron una SLP de 93% a 2 años y 88% a 4 años. La SG fue 95% a 2 años y 92% a 4 años. **Estos resultados comparados con los del grupo histórico de pacientes tratados sin rituximab en el estudio S8736, mostraron una mejor SLP y SG a 4 años: 78 y 88% respectivamente en el grupo histórico. A partir del SWOG 0014, el tratamiento con R-CHOP x 3 + RT se transformó en el estándar para enfermedad localizada. Debe destacarse que se observó un patrón de recaídas continuas. Los autores hipotetizaron que podría ser el resultado de diferencias biológicas entre los DCGB en estadio localizado y avanzado.**

Otro estudio emblemático en el tratamiento acotado del LDCGB localizado es el estudio FLYER (26). En este estudio fase 3, Poeschel y colaboradores evaluaron si 4 cursos de R-CHOP + 2 aplicaciones adicionales de rituximab eran no inferiores respecto de R-CHOP

**x 6 en una población de pacientes con LDCGB con pronóstico favorable.** El estudio FLYER fue un estudio de dos ramas, abierto, internacional, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado fase 3 de no inferioridad en el cual participaron 138 centros de **Dinamarca, Israel, Italia, Noruega y Alemania. Se enrolaron pacientes entre 18-60 años de edad con enfermedad en estadio I-II**, LDH normal, ECOG PS 0-1, y sin enfermedad voluminosa (diámetro tumoral máximo <7.5 cm). La aleatorización se realizó con una relación 1:1. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea 6 cursos de R-CHOP-21 o 4 cursos de R-CHOP-21 más dos dosis adicionales de rituximab. No se planeó el tratamiento radiante salvo en el tratamiento de pacientes con localización testicular. Respecto de las histologías incluidas, el 85% fueron DCGB (57% NOS promedio entre ambas ramas adecuadamente balanceadas) y sólo el 2% promedio fueron histologías de linfomas de alto grado. Menos del 1% presentó enfermedad voluminosa y el 33% promedio tuvo compromiso extra nodal. 99% de los pacientes presentaron un aaIPI=0. El desenlace primario fue la SLP a 3 años. En el análisis primario realizado por intención de tratamiento, se evaluó la seguridad en todos los pacientes que hayan recibido al menos 1 ciclo del tratamiento asignado. El margen de no inferioridad establecido fue de -5.5%. Entre 2005-2016 se enrolaron 592 pacientes de los cuales 295 fueron asignados a recibir R-CHOP-21 x 6 y 297, R-CHOP x 4 + RR. Cuatro pacientes de este último grupo revocaron el consentimiento antes de iniciar el tratamiento, de modo que 588 pacientes fueron los que se incluyeron en el análisis por intención de tratar. Luego de una mediana de seguimiento de 66 meses (IQR 42-100), la SLP a 3 años de los pacientes tratados en forma acotada fue 96% (95% CI 94-99), la cual fue 3% mejor que 6 cursos de R-CHOP-21 en esta población (IC 95% para esta diferencia fue 0%), demostrando la no inferioridad de esta opción terapéutica. Respecto a los eventos adversos, se reportaron en la rama acotada 294 eventos adversos hematológicos y 1036 no hematológicos vs 426 y 1280 en el grupo que recibió R-CHOP-21 x 6. Dos pacientes, ambos en el grupo tratado con 6 cursos de tratamiento, fallecieron durante el estudio. De este modo, **en pacientes jóvenes con LDCGB y pronóstico favorable**, R-CHOP x 4 + RR demostró ser no inferior a R-CHOP x 6.

De este estudio se desprende que no está claro si el agregado de RR agrega algún beneficio al tratamiento acotado con R-CHOP x 4. Fue clara la menor frecuencia de eventos adversos en el grupo de tratamiento acotado: leucopenia G3-4, infección, náusea, vómitos y mucositis. Esta estrategia terapéutica se considera entonces segura en pacientes ≤60 años, sin factores de riesgo, que cumplen los criterios de inclusión de FLYER. No se excluye el beneficio de RT en casos puntuales como aquellos pacientes con masa voluminosa (>7.5 cm) y bajo riesgo de toxicidad por RT (cuello unilateral o enfermedad inguinal).

### **¿Cuál es el rol de PET-TC en este escenario? Evidencia sobre las estrategias guiadas por PET-TC**

Basados en el buen pronóstico que acompaña a la enfermedad localizada el objetivo principal perseguido en los últimos años fue optimizar la eficacia terapéutica minimizando la toxicidad. En línea con esta premisa, la pregunta que surge es: ¿es posible utilizando el PET TC minimizar toxicidad a largo plazo sin perder eficacia?

Al respecto, debe tenerse en cuenta que la evaluación del valor predictivo positivo (VPP) del PET-TC interino (iPET-TC) en estadios avanzados arrojó resultados controversiales: el VPP del iPET-TC varía entre 20% - 74%. Existe una alta tasa de resultados falsos positivos (~25%) debidos generalmente a inflamación, infección, necrosis tumoral o la determinación muy próxima a la ICT/RT. El VPP es mayor cuanto más tardíamente se aplica en el tratamiento. Estas estimaciones de valor predictivo negativo (VPN) y VPP pueden no necesariamente aplicar para enfermedad localizada ya que el PET TC se realiza típicamente al final del tratamiento de ICT.

A la fecha no hay ensayos aleatorizados, controlados, que demuestren una mejoría en el desenlace utilizando un PET-TC de fin de tratamiento (EOT-PET-TC) para definir la estrategia terapéutica en enfermedad localizada vs tratamiento estándar, fundamentalmente debido a la incorporación reciente del PET-TC en la evaluación de la enfermedad localizada y la escasez de información. En los párrafos siguientes recorreremos la evidencia que utiliza esta herramienta.

En el estudio SWOG NCTN S1001 (27), Persky y colaboradores estudiaron en el marco del NCTN (National Clinical Trials Network) el rol del iPET-TC con el objetivo de mejorar los desenlaces y disminuir la toxicidad terapéutica. Para ello, pacientes con diagnóstico de LDCGB con enfermedad no voluminosa (< 10 cm para este estudio), en estadio I/II, recibieron R-CHOP-21 x 3, luego de lo cual realizaron un iPET-TC que fue revisado en forma central. Aquellos pacientes que presentaron un iPET-TC negativo, recibieron un ciclo adicional de R-CHOP-21, mientras que

aquellos que presentaron un iPET-TC positivo, recibieron IFTR seguido de radio inmunoterapia con ibritumomab tiuxetan. En este estudio se incluyeron 158 pacientes. 132 fueron elegibles y 128 pudieron realizar iPET-TC. Dentro de los pacientes evaluados, 14 presentaron positividad (11%). Dentro de las histologías incluidas, el 72% de los pacientes presentaron diagnóstico de DCGB-NOS. El 3% presentaron histologías de alto grado con rearrreglo de MYC y/o BCL2/BCL6, 17% fueron clasificados como alto grado-NOS y 17% fueron DE. Este aspecto es relevante, ya que la evidencia presentada previamente o bien no incluía o subrepresentaba a esta población de linfomas agresivos. Con un seguimiento medio de 4.92 años (rango, 1.1-7.7 años), solo 6 pacientes progresaron y 3 murieron como resultado de enfermedad progresiva. Once pacientes fallecieron por causas ajenas al linfoma con una edad media de 80 años. La SLP a 5 años estimada fue 87% (95% CI, 79% a 92%) y la SG de 89% (95% CI, 82% a 94%), siendo el desenlace para los pacientes con iPET-TC positivo y negativo, similar. Este estudio publicado en 2020 es el estudio prospectivo de mayor envergadura **realizado en Estados Unidos en la era rituxmab para enfermedad localizada**. Basados en los resultados del iPET-TC el 89% de los pacientes pudieron finalizar su tratamiento luego de R-CHOP-21 x 4 y solo el 11% presentaron un estudio de iPET-TC positivo, requiriendo radiación. Ambos grupos presentaron un excelente desenlace. Este estudio establece como nuevo estándar terapéutico al R-CHOP x 4 sin otro tratamiento ulterior para los pacientes con enfermedad localizada, que cumplan los criterios de inclusión en este estudio.

En 2019 Laury Sehn y colaboradores (28) presentaron los datos retrospectivos de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados en la British Columbia (BC) con diagnóstico de LDCGB en estadio localizado utilizando PET-TC. Desde 2005, los pacientes con LDCGB en estadio localizado (estadio I/II, sin síntomas B y masas < 10cm) fueron tratados en la BC con un algoritmo guiado por PET-TC. Luego de R-CHOP-21 x 3, los pacientes realizaron PET-TC. Aquéllos con PET-TC negativo, recibieron un curso adicional de R-CHOP y finalizaron su tratamiento, mientras que los pacientes con PET-TC positivo recibieron IFTR. Este estudio retrospectivo poblacional, incluyó los pacientes tratados desde 2005 a 2019 basados en el algoritmo guiado por PET-TC. Los pacientes con compromiso primario de SNC, testicular, primario mediastinal, linfomas post trasplante y linfomas transformados/discordantes o compuestos fueron excluidos. Aquellos pacientes con evidencia de enfermedad progresiva previo o en el momento a la evaluación con PET-TC también fueron excluidos del análisis. Todos los resultados de PET-TC tuvieron revisión central. Previo a 2014 la interpretación del PET se basó en los criterios del International Harmonization Project (IHP) y posteriormente de acuerdo a los criterios de Deauville. Es así que la captación mayor al pool mediastinal fue considerada positiva (PET-positivo por IHP, o D3-5 basados en los criterios de Deauville). En este estudio se presentan los resultados de 319 pacientes con edad media de 68 años (rango 19-92), 48% varones, 59%, estadio I, 41% en estadio II, 8% con ECOG PS>1, 13% con LDH elevada, 52% con al menos 1 sitio extra nodal, 37% con una masa  $\geq$  5cm. Respecto del sm-IPI: 19% presentaban estadio 0, 45% estadio 1, 27% estadio 2 y 9%, 3-4. El tiempo medio de seguimiento fue de 6.25 años (rango 0.42-14.25). Luego de 3 cursos de R-CHOP-21, 254 pacientes (80%) tuvieron un resultado de PET-TC negativo; siendo 59 pacientes (18%) PET-positivos. Seis pacientes (2%) fueron considerados indeterminados (por IHP). Dentro de las variables con relevancia clínica predictoras de positividad del PET-TC luego de R-CHOP x 3, se hallaron la presencia de LDH elevada ( $p < 0.001$ ), la presencia de masas  $\geq$  5cm ( $p = 0.008$ ) y el sm-IPI ( $p = 0.025$ ). Dentro de los 254 pacientes PET-negativos, 234 (92%) completaron el tratamiento con un ciclo adicional de ICT. Siete pacientes (3%) finalizaron tratamiento luego de 3 ciclos de R-CHOP y 13 (5%) recibieron IFTR, debido a mala tolerancia al tratamiento o por decisión del médico tratante. Dentro de los pacientes con PET-TC negativo 21/254 recayeron y 2/254 murieron por toxicidad inducida por el tratamiento. 8/21 (38%) de los pacientes con PET-negativo presentaron recaídas tardías, que ocurrieron a más de 4 años de finalizada la primera línea. El 93% de los pacientes PET-positivos (55/59) recibieron IFTR, 2 pacientes la rechazaron y fueron tratados solo con R-CHOP-21 x 3 y 2 pacientes recibieron 1 ciclo adicional de R-CHOP debido a preferencia del médico tratante. 13/59 pacientes con PET-positivo recayeron, sólo 2/13 (15%) fueron recaídas tardías (>4 años del diagnóstico). De los 6 pacientes con PET-TC indeterminado, 2 recibieron IFTR y 3/6 recayeron. El tiempo a la progresión a 5 años, habiendo censurado a los fallecidos fue de 89% (92% para PET-negativos y 80% para pacientes PET-positivos). La SLP a 5 años fue 84% (88% para PET-negativos y 74% para pacientes PET-positivos). A SG a 5 años fue 87% (90% para PET-negativos y 77% para pacientes PET-positivos). En el análisis univariado, la edad >60, el PS>1, y el sm-IPI, así como el estatus del PET-TC fueron predictores significativos para el tiempo a la progresión. En el estudio multivariado controlando por edad >60, estadio, PS, LDH, presencia de compromiso extra nodal, masas  $\geq$  5cm y estatus del PET,

sólo la edad ( $p=0.002$ ) y el estatus del PET ( $p=0.004$ ) permanecieron como variables significativas predictoras del tiempo a la progresión. En base a estos resultados, la mayoría de los pacientes con enfermedad localizada alcanzan un PET-TC negativo luego de 3 cursos de R-CHOP. Aquéllos con PET-TC negativo tienen un excelente desenlace a largo plazo cuando se tratan con 4 cursos totales de ICT, sin necesidad de ser expuestos a la RT. Los pacientes que presentaron PET-TC positivo y completan su tratamiento con IFRT tienen un desenlace ligeramente menos favorable y podrían ser pasibles de un abordaje terapéutico diferente.

Por su parte, Lamy y colaboradores (29) publicaron en 2018 la experiencia del grupo francés (LYSA/GOELAMS) en un estudio aleatorizado, controlado que incluyó 334 pacientes (18-75 años) con diagnóstico de LDCGB localizado, no voluminoso ( $<7$  cm), de bajo riesgo (LDH normal, E I, PS = 0,  $<60$  años, mIPI = 0, 94%, mIPI 0 o 1, 64%  $\leq 60$  años). Estos pacientes fueron tratados R-CHOP-14 vs R-CHOP-14 + IFRT (40 Gy). Los pacientes que tuvieran  $\geq 1$  factor de mal pronóstico (LDH, E II, PS  $> 0$ ,  $>60$ , mIPI  $\geq 1$ ), recibieron R-CHOP-14 x 6. Si luego de 4 cursos de R-CHOP-14 x 4, la respuesta metabólica por PET-TC arrojaba una respuesta parcial, recibieron R-CHOP-14 x 2 + IFRT (40 Gy) (independientemente del grupo de asignación inicial). Si, por el contrario, la respuesta metabólica era completa, los pacientes seguían el plan de aleatorización inicial. Respecto de la histología, el 60% aproximadamente presentaban fenotipo CG. No se incluyeron histologías de alto grado y sólo el 35% de los pacientes eran mayores de 60 años. La supervivencia libre de eventos (SLE) y SG no arrojó diferencias significativas entre las distintas ramas (89% vs 92% y 92% vs 96). En este estudio se demostró que la IFRT puede omitirse en DCGB localizado, no voluminoso y bajo riesgo, aunque no se descarta el beneficio de la RT en masas  $>7$  cm. Dentro del 44% de los pacientes que tuvieron RC metabólica y por tener mIPI  $\geq 1$  recibieron 6 ciclos de tratamiento, se observó un incremento de riesgo de toxicidad asociado a las antraciclinas (mayor al riesgo de la RT).

Respecto de la población mayor a 60 años, debe destacarse que se encuentra subrepresentada en la mayoría de los estudios previamente descriptos. En este grupo particular, el grupo alemán reportó los datos del estudio Optimal  $>60$  (ensayo aleatorizado controlado en curso) y del estudio Ricover-60 (30,31). En el primer estudio en curso, se evalúa la seguridad del tratamiento abreviado con R-CHOP en pacientes  $>60$  aptos para dosis terapéuticas plenas. La población de estudio son pacientes con diagnóstico de novo de LDCGB entre 61-80 años, IPI 1, y enfermedad no voluminosa (corte establecido en lesiones  $<7,5$  cm). En este estudio se comparan R-CHOP-14 x 4 vs R-CHLIP-14 (vincristina liposomal) + R x 4. Los pacientes son evaluados luego de 4 cursos de tratamiento con PET-TC. En caso de PET-positivo, los pacientes continúan tratamiento con R-CHOP/R-CHLIP-14 x 2 + ISRT (36 Gy). En el análisis interino planeado comparando desenlaces con 74 pacientes apareados, estadio localizado del estudio RICOVER-60 (R-CHOP-14 x 6 + RR), a pesar de incluir pacientes mayores, el desenlace de OPTIMAL  $>60$  fue no inferior con una SLP a 2 años 94% vs 90%. El 82% de los pacientes alcanzó una RC metabólica luego de 4 ciclos y no recibieron tratamiento posterior. El 18% de los pacientes que presentaron PET-positivo, presentaron un desenlace similar a los PET negativos con R-CHOP/CHLIP-14 x 2 + ISRT.

En base a esto, nuevamente se puede concluir que la mayoría de los pacientes con DCGB y estadio localizado que son PET-negativo luego de 3-4 cursos de R-CHOP tienen un desenlace excelente con 4 ciclos de ICT sin RT adicional.

Se encuentra en marcha un estudio aleatorizado de la Lymphoma Academic Research Organisation (NCT01285765) en el cual se realiza la comparación de un algoritmo adaptado a PET-TC vs tratamiento estándar del DCGB en estadio localizado y bajo riesgo (aaIPI = 0, 18-80 años). El fin del reclutamiento fue en 5/2020. El desenlace primario es la SLP a 3 años, es un estudio de no inferioridad que busca definir el rol de la estrategia terapéutica adaptada a PET-TC.

En la figura 1 se resume en forma esquemática el estudio NCT01285765.

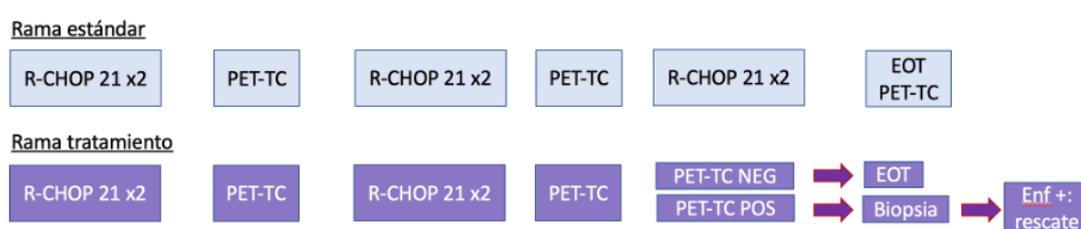


Figura 1. Diseño del estudio NCT01285765

La principal dificultad que presenta el estudio es el bajo VPP del PET-TC con lo cual es imposible identificar una minoría de pacientes con enfermedad localizada que serán refractarios. No se ha podido demostrar que la intensificación en estos pacientes basados en un resultado de PET-positivo mejore el desenlace, comparado con la estrategia terapéutica convencional.

En la tabla 1 se resumen los principales estudios realizados en LDCGB localizado, donde se describen sus principales características, población incluida, similitudes y diferencias.

### **¿Cómo debe tratarse la enfermedad localizada completamente reseca?**

Otro punto controversial lo representa la enfermedad localizada completamente reseca, por ejemplo, una masa única intestinal que fue reseca completamente luego de un episodio de obstrucción intestinal. Existen diferentes estudios (32-35) que se ocupan de este grupo de pacientes.

Tradicionalmente los lineamientos terapéuticos proponen el mismo tratamiento que enfermedad localizada no reseca. Sin embargo, los análisis de subgrupo muestran variaciones según sitio inicial. En el estudio fase 2 CISL (Consortium for Improving Survival of Lymphoma) 12-09, Yoon y colaboradores (33) reportan la seguridad y eficacia de R-CHOP x 3 luego de resección completa. El tiempo de seguimiento medio fue de 39.5 meses (IC 95% 29.9-47.1 meses). En este tiempo se observaron 22 pacientes, 54% menores de 60 años, 81% varones, 10/22 pacientes presentaron histología de LDCGB con fenotipo CG, no se incluyeron pacientes con histología de alto grado. El tiempo medio desde la resección completa y la ICT fue de 24 días (rango entre 9-49 días), todos los pacientes eran PET-TC negativos previo al inicio de ICT y presentaban biopsia de médula ósea sin compromiso. Todos los pacientes fueron PET-TC negativos al finalizar los 3 cursos de R-CHOP, salvo 1 paciente que se negó a realizar el estudio. Durante el período de seguimiento sólo 1 paciente progresó. La SG a 2 años en este estudio fue del 95%, por lo cual los autores proponen el tratamiento acotado para pacientes con DCGB localizado, reseca.

Diferentes publicaciones recientes consideran un probable impacto favorable de la resección + ICT en la SLP y SG en enfermedad localizada, no así en la enfermedad avanzada (36).

### **¿Tiene un rol el tratamiento radiante en LDCGB nodales localizados?**

En la decisión sobre el rol de la RT moderna comparado con ciclos adicionales de ICT, debe balancearse el riesgo-beneficio de estos tratamientos. Tanto el riesgo de cardiotoxicidad inducido por antraciclinas como el riesgo individual de la RT sobre cada paciente y región a irradiar.

A la fecha no hay evidencia sólida en DCGB sobre el incremento en segundas neoplasias debido a la RT, mucho menos en la era de las nuevas terapias radiantes. En los últimos 20 años se ha observado una reducción de este riesgo debido a la reducción de las dosis utilizadas a 30 Gy, reducción de los volúmenes irradiados con los principios de ISRT y mejores técnicas radioterapéuticas.

Existen publicaciones recientes que muestran un beneficio potencial de tratamientos combinados (CMT) sobre ICT sola. Vargo y colaboradores (37) reportan en un estudio de cohorte poblacional, que incluyó 60.000 pacientes con diagnóstico de LDCGB localizado tratados entre 1998-2012 que la tasa de CMT disminuyó de 47% en 2000 a 32% en 2012 ( $P < 0001$ ). En esta cohorte, la SG a 5 y 10 años fue de 75% y 55% para para ICT sola vs 82% y 64% para CMT ( $p < 0001$ ). Asimismo, este efecto persistió en el período 2008 – 2012, momento con mayor uso de PET-TC para la toma de decisiones terapéuticas.

El uso de RT como parte de CMT se podría considerar como estándar terapéutico para pacientes con DCGB localizado y voluminoso al diagnóstico. La principal dificultad para sacar conclusiones al respecto es la heterogeneidad en la definición de enfermedad voluminosa en DCGB a lo largo de los diferentes ensayos, ya que la misma varía entre  $>7.5$  cm o hasta  $>10$  cm. El significado pronóstico de la enfermedad voluminosa fue considerado en el estudio MInT (38), donde se observó una relación lineal entre el diámetro mayor tumoral y el riesgo de eventos entre 5 y 10 cm, aunque sin evidencia para un valor de corte para SLE o SG.

Por su parte, el estudio FLYER (26) excluyó a pacientes con enfermedad voluminosa, definida como la presencia de lesiones  $> 7.5$  cm.

Varios de estos estudios no incluyen RT o no tienen el poder adecuado para excluir la posibilidad de un efecto modesto, pero potencialmente clínicamente relevante. Así como se describe en el estudio poblacional de Vargo y colaboradores (37), parecería existir un beneficio en la SLP y SG

en los pacientes que recibieron terapia combinada; lo cual obliga a individualizar las decisiones terapéuticas. La ICT sola en DCGB localizado es un acercamiento razonable en pacientes <60 años sin FR (PS/ IPI = 0 y diámetro tumoral mayor < 5 cm), en enfermedad reseca completamente o en casos donde haya particular preocupación por la toxicidad de la RT.

En función a la evidencia con la que se cuenta a la fecha y luego de considerar la heterogeneidad de los estudios en enfermedad localizada, pareciera razonable ofrecer RT a pacientes con enfermedad voluminosa localizada, no observándose beneficio en el agregado de terapia radiante en pacientes con enfermedad localizada no voluminosa, sin factores de riesgo, con PET-TC negativo (39).

### **¿Cómo tratamos el LDCGB nodal localizado en el anciano?**

Lo primero a destacar al respecto es que no hay estudios prospectivos enfocados en el manejo de la enfermedad localizada en ancianos. El estudio SWOG NCT S1001 (27) incluyó a una población más añosa, sin embargo, la edad media fue de 62 años. Otros ensayos que fueron presentados más arriba, excluyeron a pacientes que no fueran aptos para recibir R-CHOP en dosis plenas.

En la actualidad se acepta como estándar terapéutico de los linfomas agresivos en la población añosa al esquema R-mini-CHOP (39,40). En el estudio prospectivo fase II (LYSA), Peyrade et al (40) comunica los resultados de este estudio en el cual se enrolaron dentro de los 150 pacientes incluidos con LDCGB en pacientes mayores de 80 años tratados con R-mini-CHOP, 25% de pacientes añosos con enfermedad localizada (enfermedad voluminosa E I era elegible). Los pacientes con DCGB E I-II DLBCL en el estudio inicial de LYSA R-mini-CHOP tuvieron mejoría en la SG comparado con los pacientes con enfermedad avanzada, numérica pero no estadísticamente significativa (55.9% vs 68.5%,  $p=0.17$ ). En este trabajo, el aaIPI no determinó en forma significativa la SG, aunque este aspecto no fue analizado específicamente.

El mismo autor publicó otro estudio fase II (41) en el cual el anticuerpo anti CD20 utilizado fue Ofatumumab-mini-CHOP en pacientes con aaIPI bajo. Aquéllos con aaIPI 0-1 vs 2-3 presentaron un impacto significativo en la SG a 2 años (82% vs 56%,  $P < 00001$ ), sin embargo, el aaIPI tampoco fue analizado específicamente por sus elementos componentes. Cabe destacar que ninguno de estos estudios, utilizaron PET-TC basal.

Los ancianos tuvieron en estudios retrospectivos una SLP inferior en estadios avanzados (III-IV) respecto de estadios localizados, aunque no se realizaron análisis enfocando particularmente el manejo de los pacientes en estadio temprano hasta la fecha (39). A pesar de la menor toxicidad que implica la reducción del número de ciclos de tratamiento en la enfermedad localizada, ninguno de los estudios recientes responde las preguntas realizadas en pacientes jóvenes:

Rol de las estrategias adaptadas a PET-TC

Número óptimo de ciclos cuando se utilizan estrategias atenuadas

Rol de la RT en este escenario

No hay evidencia fuerte que permita reducir el número de ciclos de 6 a 3-4 en pacientes tratados con R-mini-CHOP y estadios localizados. Por otro lado, la RT en este escenario particularmente valiosa como estrategia combinada con R-mini-CHOP sobre todo frente a pacientes con enfermedad voluminosa o cuando se considere acotar el tratamiento debido a toxicidad o preferencia del paciente/médico.

### **¿Pueden tratarse los linfomas de alto grado, alto riesgo de recaída en sistema nervioso central (SNC) en forma acotada?**

La mayoría de pacientes con LDCGB localizado tienen SNC-IPI bajo o intermedio. Existen localizaciones particulares asociadas con mayor riesgo de recaída en SNC, dentro de las que se encuentran la localización epidural, órbita, craneofacial o hueso. En los últimos años éste ha sido un tema de debate permanente y asimismo controversiales, las recomendaciones sobre las mejores estrategias para prevenir las recaídas en SNC.

No hay evidencia sólida sobre el incremento en el riesgo de recaída en SNC en la era de rituximab para pacientes con presentación como enfermedad localizada. En el caso del LDCGB localizado en testículo (E I testicular), se trata de una presentación infrecuente, pero frecuente en varones añosos

Tabla 1. Resumen de las principales publicaciones en LDCGB en estadio localizado

Estudio	Tratamiento	Criterios inclusión	Histología/estadio	Edad media (años)	ECOG PS	LDH	Bulky	Extranodal	IPI	Seguimiento medio	ORR	SLP	SG
<b>Poeschel et al (2019) ERC FL-YER</b>	RCHOP x 4 + RR (n=293) vs RCHOP x 6 (n=295). No inferioridad 5.5	18-60, E I/II, PS 0-1, LDH normal, no bulky (<7.5), LNH agresivo	85% DCGB, E I/II (99%)	48 (18-60)	0-1 (100%)	0%	<1%	32%	aaIPI=0 (99%)	66 meses	91% vs 92% CR/CRU; 3% vs 4% RP; 0% vs <1% EE	96% vs 94% a 3 a; 94% vs 94% a 5 a	99% vs 98% a 3 años; 97 vs 98% a 5 años
<b>Pfrench et al (2017) ERC Optimal &gt;60</b>	4 x CHOP-14 vs CHL10-14 + 8R PET +>CHOP x2/ CHL1P + ISRT (39.6 Gy)	61-81, IPI=1, no voluminoso (<7.5)	-	71	-	-	-	-	-	-	-	94% vs 90% a 2 a (HR 0.5 (IC95% 0.2-1.5); p=0.2	98% a 2 a vs 91% a (HR 0.2 (IC95% 0.1-1.1); p=0.036
<b>Persky et al (2020) Coorte prospectiva, Fase 2 (NCTN S1001)</b>	RCHOP x3 PET-neg (89%) + RCHOP x1 PET-pos (11%) + IFRT (36 Gy) + ibrutinomab tiuxetan (n=132 elegibles, n=128 iPET)	≥18, E I/II, PS 0-2, no voluminoso (<10 cm)	72% DCGB NOS, 17% Alto grado NOS, E I (62%)	62 (18-86) (54% >60)	0-1 (97%)	14%	-	43%	smIPI=0 (27%), 1 (42%), 2 (28%), 3 (4%)	4.9 años (1.1-7.7)	RC 92%, RP 4%, EE 1%	87% a 5 años (89% PET-neg, 86% PET-pos)	89% a 5 años (91% PET-neg, 85% PET-pos)
<b>Lamy et al (2018) ERC, LYSA/GOELAMS</b>	RCHOP-14 +/- IFRT (40 Gy) • RCHOP x 4 (sin factores de riesgo) • RCHOP x 6 (con FR) o RP luego de C4 (n=334)	18-75, E I/II, no voluminoso (<7), DCGB	-	36% >60	0-1 (97%)	18%	-	39%	smIPI 0-1 (94%)	64 meses (24-132)	RC 94% (no RT) vs 98% (con RT)	SLE 89% vs 92% a 5 años (HR 0.61 (IC95% 0.3-1.2, p=0.18)	92% vs 96% a 5 años (HR 0.62 (IC95% 0.3-1.5, p=0.28)
<b>Sehn et al (2019) Cohorte retrospectiva, BCCC</b>	RCHOP x 3 PET-neg (80%) + RCHOP x 1 PET-pos (18%) + IFRT (n=319)	E I/II, no Bulky (<10 cm), DCGB	E I (59%) E II (41%)	68 (19-92)	0-1 (92%)	13%	≥5 (37%)	52%	smIPI=0 (19%), 1 (45%), 2 (27%), 3-4 (9%)	6-25 años (0.42-14.25)	-	84% a 5 años (88% PET-neg, 74% iPET-pos)	87% a 5 años (90% PET-neg, 77% iPET-pos)

y está demostrada su asociación con afectación testicular contralateral y alto riesgo de recaída en SNC, motivo por el cual en esta entidad particular se debe incluir profilaxis sobre SNC (39). Sin embargo, sigue siendo controversial la estrategia a utilizar (quimioprofilaxis intratecal vs HDMTX, o ambas). Por lo antedicho, ante este tipo de entidades se debe individualizar el tratamiento. Del mismo modo, otros linfomas de localización infrecuente, pero con alto riesgo de recaída en SNC, lo conforman la localización en mama, renal, adrenal, útero; muy inusuales como presentación como enfermedad localizada inicial. Las localizaciones de este tipo extra nodales y múltiples son más frecuentes en enfermedad agresiva avanzada y en recaídas. Respecto del compromiso ovárico único, en series retrospectivas no fue asociado con mayor riesgo de recaída en SNC.

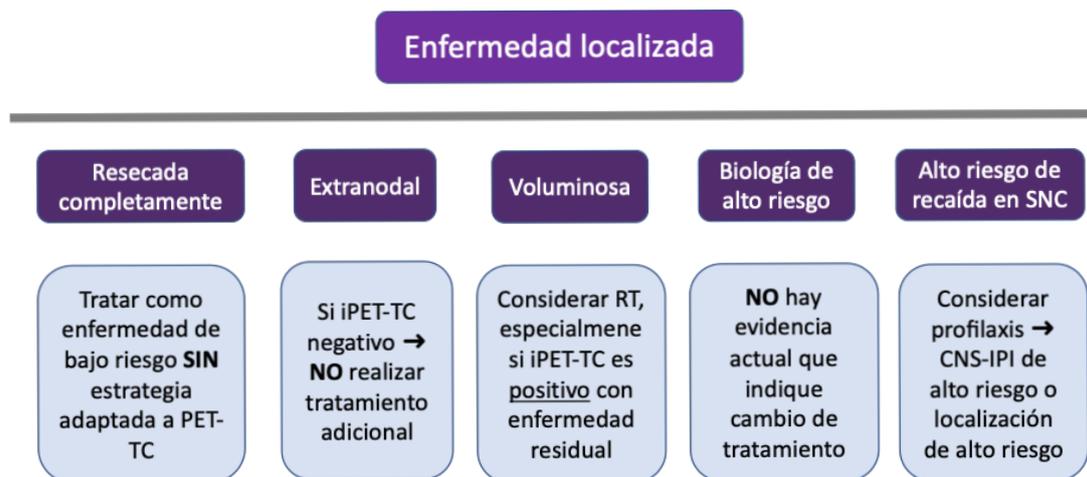
Respecto de los linfomas de alto grado, debe tenerse en cuenta que están subrepresentados en los estudios que evaluaron LDCGB en estadio localizado, sin embargo, no mostraron un comportamiento diferente a las restantes variantes histológicas en el mismo estadio.

Las recomendaciones sobre la incorporación de quimioprofilaxis sobre SNC en pacientes con LDCGB en estadio localizado, debe de este modo, individualizarse.

Ver Tabla 1

### Recomendaciones finales en 2022

En las figuras 2 y 3 se resumen las recomendaciones terapéuticas en función de los diferentes escenarios clínicos y la mejor evidencia disponible (39).



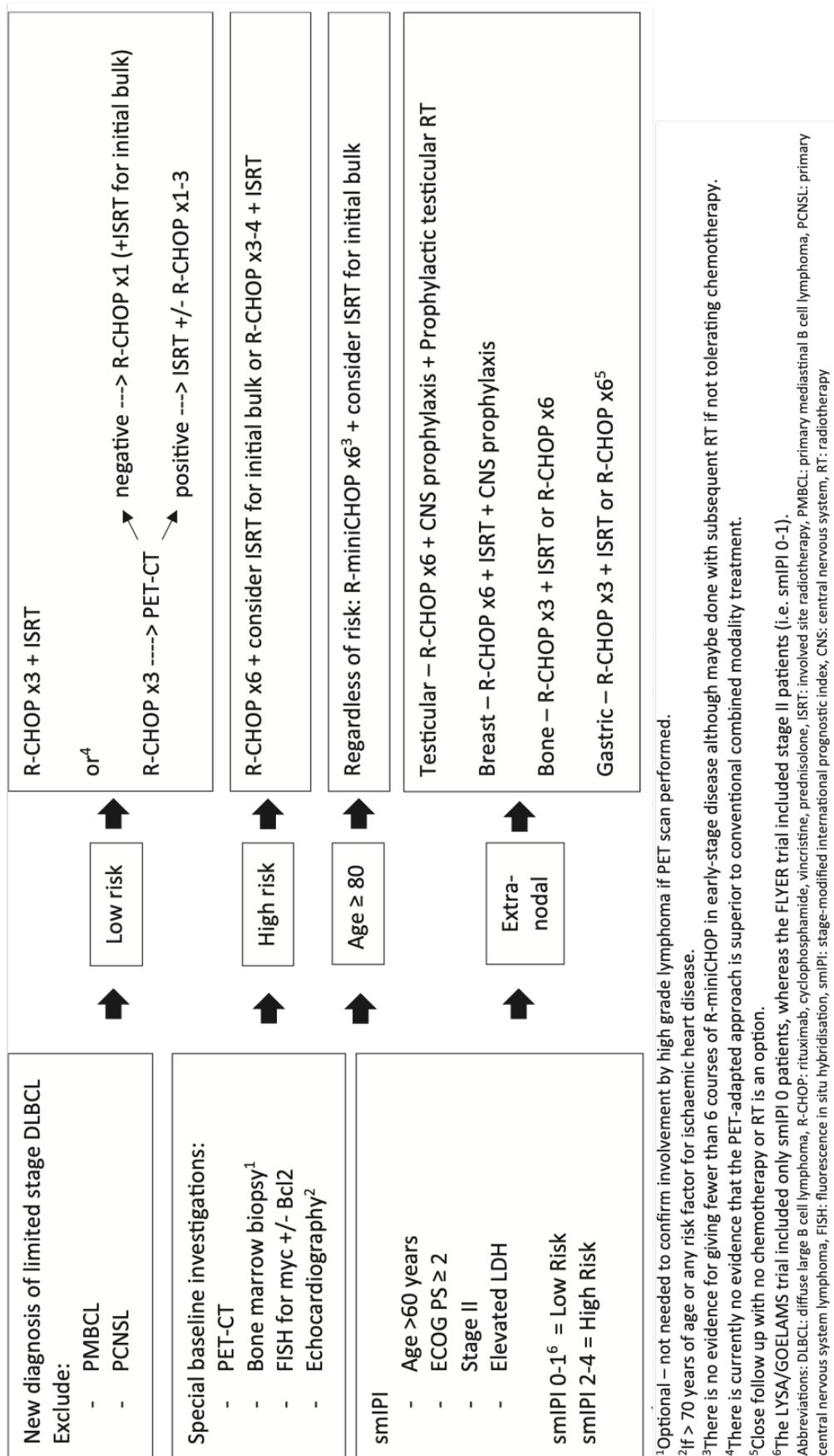


Figura 3. Recomendaciones terapéuticas en 2022 para LDCGB en estadio localizado (39)

**Figura 2. Recomendaciones terapéuticas en 2022 para LDCGB en diferentes escenarios clínicos**

## Conclusiones

Los pacientes que se presentan con LDCGB en estadio localizado tienen un excelente pronóstico, por lo cual el principal objetivo será limitar toxicidad manteniendo éxito terapéutico. De este modo, las estrategias de ICT acotadas para DCGB localizado pueden contemplarse frente a pacientes con bajo smIPI o iPET-negativo, incluyendo enfermedad reseca, en quienes a la fecha la recomendación terapéutica es de ICT con R-CHOP x 4 sin RT consolidativa. En caso de pacientes que presenten iPET-positivo luego de 3 cursos de R-CHOP, la recomendación es realizar 1 x R-CHOP / RT.

En el caso de pacientes con masa inicial >7.5cm, debe considerarse la realización de IFRT al finalizar el tratamiento de ICT, aunque podría omitirse en pacientes con estudios de EOT-PET-TC negativos. Se recomienda en estos casos individualizar la decisión terapéutica. Del mismo modo, debe destacarse que la IFRT puede omitirse en enfermedad no voluminosa, PET-TC negativa.

Deben tenerse en consideración aquellas poblaciones especiales, que pueden requerir acercamientos diferentes, tales como los pacientes ancianos con enfermedad localizada que no son aptos para tratamiento con R-CHOP en dosis plenas, pacientes con enfermedad voluminosa localizada, donde deben tenerse en claro las limitaciones de la evidencia actual. La mayoría de los estudios desarrollados en población con enfermedad localizada no incluyeron enfermedad voluminosa o bien, la definieron en forma diferente. En función de los datos actuales, la estrategia terapéutica adaptada a PET-TC permitiría omitir la radioterapia incluso en pacientes con enfermedad voluminosa al diagnóstico, en caso que el estudio de iPET-TC fuera negativo.

Por otro lado, el significado pronóstico de los pacientes con histologías DH y DE en enfermedad localizada no está aún bien caracterizado. La evidencia actual no es suficiente para modificar estrategia terapéutica por la biología de la enfermedad.

Respecto de la evidencia para guiar la profilaxis sobre SNC, la misma es insuficiente.

**Fuente de financiamiento:** no presenta

---

## Referencias Bibliográficas

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059–68.
2. Torke P, Kothari SK, Sundaram S, Li S, Medeiros LJ, Ayers EC, et al. Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics. *Blood Adv.* 2020;4:253–62.
3. Persky DO, Li H, Stephens DM, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of intergroup national clinical trials network study S1001. *J Clin Oncol.* 2020;38:3003–11.
4. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;131:174–81.
5. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol.* 2004;22:3032–8.
6. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl J Med.* 1998;339:21–26.
7. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28:2373–80.
8. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109:1857–61.
9. Miao Y, Medeiros LJ, Li Y, Li J, Young KH. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:634–52.
10. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:12–23.
11. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125:22–32.
12. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan DS, Dang NH, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising acti-

- vity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood*. 2019;134:1024–36.
13. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:9991–6.
  14. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N. Engl J Med*. 2008;359:2313–23.
  15. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124:2354–61.
  16. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/ BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013;121:4021–31. quiz 4250
  17. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TFE, Bernd H-W, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013;121:2253–63.
  18. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30:3460–7.
  19. Barraclough A, Alzahrani M, Ettrup MS, Bishton M, van Vliet C, Farinha P, et al. COO and MYC/BCL2 status do not predict outcome among patients with stage I/II DLBCL: a retrospective multicenter study. *Blood Adv*. 2019;3:2013–21
  20. Kumar A, Lunning MA, Zhang Z, Migliacci JC, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Excellent outcomes and lack of prognostic impact of cell of origin for localized diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2015;171:776–83.
  21. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic significance of diffuse large B-Cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33:2848–56.
  22. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. *J Clin Oncol*. 2017;35:2260–7.
  23. Stephens DM, Li H, Persky D, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Characteristics and outcomes of patients with double-protein expression in limited stage diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL): analysis of SWOG study S1001 (NCT01359592). *Blood*. 2017;130:4122–4122.
  24. Wang Y, Link BK, Witzig TE, Maurer MJ, Allmer C, King RL, et al. Impact of concurrent indolent lymphoma on the clinical outcome of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134:1289–97.
  25. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*. 2008;26:2258–63.
  26. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. 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. *Lancet*. 2019;394:2271–81.
  27. Persky DO, Li H, Stephens DM, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of intergroup national clinical trials network study S1001. *J Clin Oncol*. 2020;38:3003–11.
  28. Sehn L, Scott D, Villa D, et al. Long-Term Follow-up of a PET-Guided Approach to Treatment of Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):401
  29. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131:174–81.
  30. Pfreundschuh M, Murawski N, Christofyllakis K, et al. Excellent Outcome of Elderly Patients with Favourable- Prognosis DLBCL Treated with 4 Cycles CHOP/Chlip-14 Plus 8 Applications of Rituximab and a PET-Based Intensification Strategy That Includes Involved-Site Radiotherapy (IS-RT): Results of the First 120 Patients of the OPTIMAL>60 Trial of the Dshnhl . *Blood* (2017) 130 (Suppl\_1) : 1549.
  31. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008 Feb;9(2):105-16.
  32. Schmitz C, Rekowski J, Müller SP, Farsijani N, Hertenstein B, Franzius C, et al. Impact of complete surgical resection on outcome in aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2020;9:8386–96.
  33. Yoon DH, Sohn BS, Oh SY, Lee W-S, Lee SM, Yang D-H, et al. Feasibility of abbreviated cycles of immunochemotherapy for completely resected limited-stage CD20+ diffuse large B-cell lymphoma (CISL 12-09). *Oncotarget*. 2017;8:13367–74.
  34. Kang S, Cho H, Sohn BS, Oh SY, Lee W-S, Lee SM, et al. Long-term follow-up of abbreviated R-CHOP chemoimmunotherapy for completely resected limited-stage diffuse large B cell lymphoma (CISL 12-09). *Ann Hematol*. 2020;99:2831–6.
  35. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL): a multicenter, randomized phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:2024–34.
  36. Rojek AE, Smith SM. Evolution of therapy for limited stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2022 Feb 24;12(2):33.
  37. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy? *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3710-7.

38. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trnety M, Shepherd L, et al. 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 rando- mised study of the Mab- Thera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12:1013-22
39. Zhang XY, Collins GP, Cutter DJ, Eyre TA. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: current management and challenges. *Br J Hae- matol.* 2021 Aug;194(3):508-517.
40. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly pa- tients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):460- 8.
41. Peyrade F, Bologna S, Delwail V, Emile JF, Pascal L, et al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. *Lancet Hae- matol.* 2017 Jan;4(1):e46-e55.