

Linfomas no Hodgkin en adolescentes y adultos jóvenes de baja frecuencia

Low frequency non-Hodgkin lymphoma in Adolescent and Young adult.

Ferraro, Cristina

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Unidad de Hematología

crislucianaferraro@gmail.com



**LINFOMA NO
HODGKIN DE BAJA
FRECUENCIA EN
GRUPO AYA:
LINFOMA PRIMARIO
MEDIASTINAL
Y TUMORES DE LA
ZONA GRIS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 149-156
Noviembre 2022

Palabras claves: linfoma primario mediastinal de células B, linfoma de la zona gris, adolescentes y adultos jóvenes.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, gray zone lymphoma, adolescents and young adults.

Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) en niños, adolescentes y adultos jóvenes son un grupo heterogéneo de malignidades representando la cuarta patología maligna en pediatría. Los LNH son el 60% de los linfomas en pacientes pediátricos entre 0-16 años¹. En comparación con adultos, presentan diferencias significativas con respecto a subtipos histológicos y respuesta al tratamiento. En su mayoría son de comportamiento agresivo. La sobrevida global en este grupo es superior en comparación a los adultos, con tasas del 80-90%².

Los adolescentes y adultos jóvenes (AYA: adolescents and young adults) son un grupo de pacientes con linfoma que ameritan especial atención. Su

epidemiología, sobrevida y especiales circunstancias sociales los hacen más vulnerables y justifica una mayor caracterización de su enfermedad³.

Los Linfomas Primarios Mediastinales de células B (PMBL) y los Linfomas de la zona gris o zona marginal (MGZL), son de muy baja frecuencia en pediatría y representan un subtipo de LNH que predomina en el grupo AYA. Desde el 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce a los PMBL y a los MGZL, como entidades separadas⁴.

Esta revisión resume las características clínicas, histopatológicas y las recomendaciones de tratamiento para estos dos subtipos de LNH poco comunes en AYA.

Epidemiología

El 90 % de los LNH pediátricos, corresponde a linfomas Burkitt (LB), LDCGB, PMBL, Linfomas Linfoblásticos T o B (LLT/LLB) y Linfomas Anaplásicos de Grandes Células (LACG)²⁻⁵. El 10% restante comprende a los Linfomas foliculares de tipo pediátrico, los MGZL, el linfoma primario de sistema nervioso central, los linfomas periféricos de células T maduro, los linfomas de células T hepatoesplénicos, el linfoma angioinmunoblástico, el linfoma extraganglionar de células T/NK (NK), los linfomas de células T $\gamma\delta$ cutáneas primarias y los linfomas de células T subcutáneo tipo paniculitis⁶.

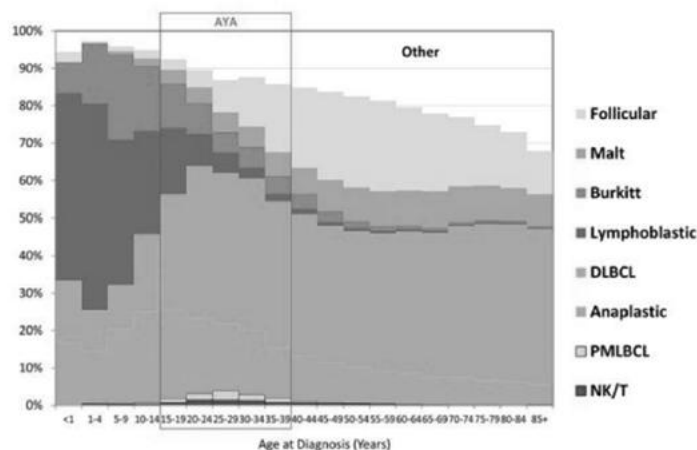
Los AYA comprenden el grupo de pacientes de entre 15-39 años de edad, definida por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de EEUU. En este grupo los LNH representan el 8% de las neoplasias, siendo el LDCGB más frecuente, seguidas por el LACG

⁷⁻⁸. Algunas entidades raras en otros grupos etarios, como los PMBL y los MGZL tienen su mayor incidencia en AYA (Figura 1). Los PMBL representan el 2-3% de los LNH en los AYA al igual que los MGZL⁹.

El subtipo histológico de LNH en AYA varía su distribución según raza y etnia, mientras que las tasas de supervivencia varían según el tipo histológico y la edad¹⁰ (Figura 2). Los MGZL están asociados con un pronóstico inferior en pacientes adultos¹⁵. Los PMBL tienen menor supervivencia que otros LNH B Maduros E III¹¹⁻¹²⁻¹³.

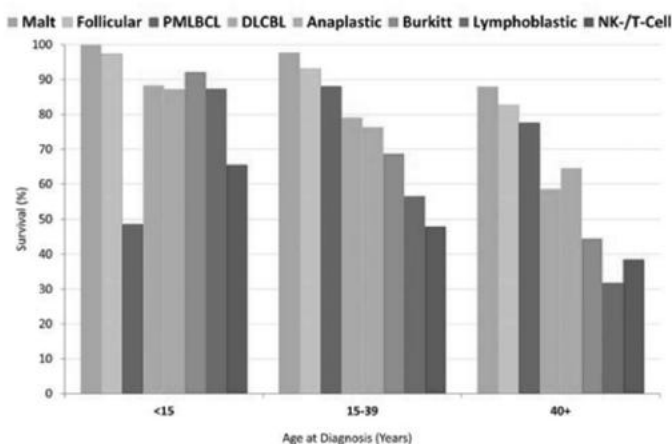
Ambos eran considerados un subtipo de Linfoma Difuso a Grandes Células B (LDCGB). Desde el 2016 la OMS, incluye a los PMBL y a los MGZL como entidades separadas⁴. Ambas se originan de células B-tímicas¹⁵ (Figura 3), presentando similitudes con los Linfomas de Hodgkin en cuanto a inmunofenotipo y alteraciones moleculares (Figura 4).

Figura 1. Distribución de tipos histológicos de LNH según edad, EEUU SER 2000-2011



Fuente: SEER 18 Areas, NCI.

Figura 2. LNH. Supervivencia a 5 años según tipo histológico y edad 2000-2011; EEUU



Fuente: National Cancer Institute: SEER18 Areas.

Figura 3. “Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal grey zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? Blood. 2015 Jan 1; 125(1): 33–39.”

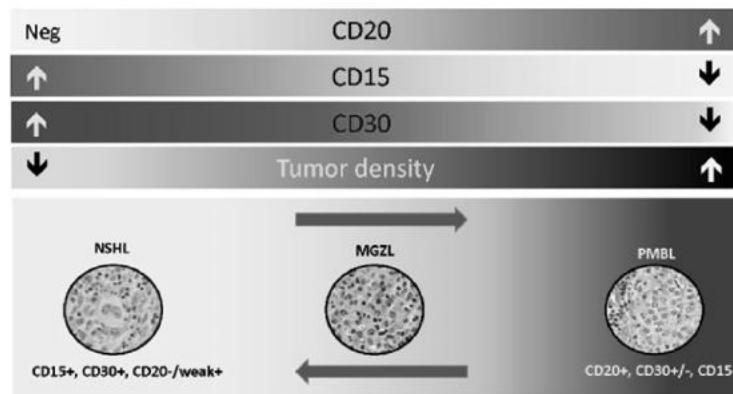
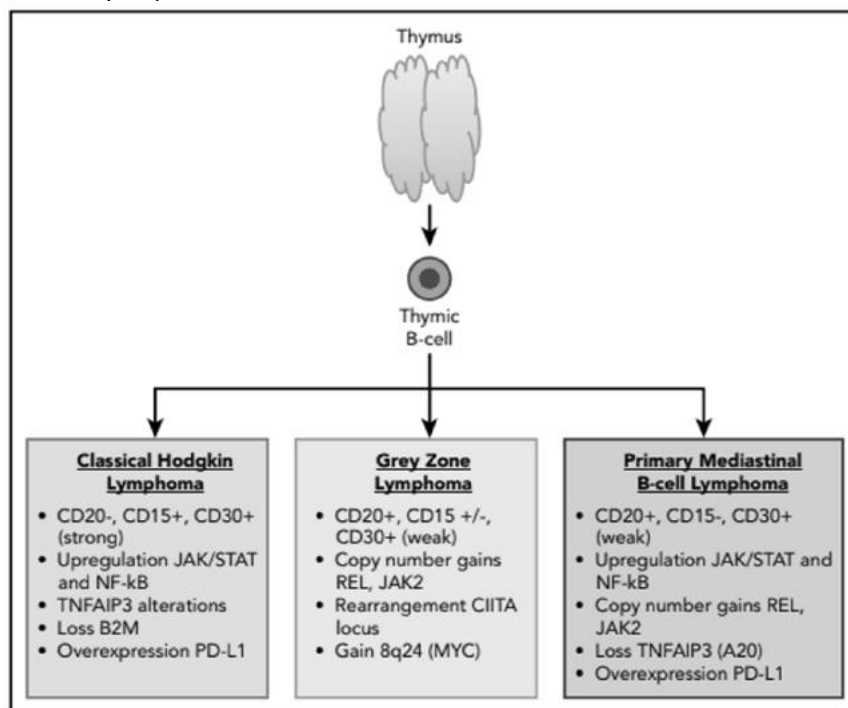


Figura 4. Inmunofenotipos y alteraciones moleculares comunes a los linfomas derivados de las células B.



1. Linfomas Primarios Mediastinales de células B (PMBL)

Los PMBL que derivan de células B Tímicas maduras con características morfológicas, fenotípicas y moleculares definidas.

Características histológicas y genéticas: se superponen con las del linfoma de Hodgkin esclerosante nodular (eHL). Las células malignas expresan marcadores de células B, CD20, CD22, CD19, CD79a pero no expresan inmunoglobulinas de superficie. La expresión de CD30 es débil y CD15 es negativo a diferencia de los eHL nodulares. Los factores de transcripción de las células B, frecuentemente son

positivos, incluyendo PAX5, OCT2, BCL6 BCL2 y BOB1¹⁶⁻¹⁷.

También guarda similitudes con los linfomas de Hodgkin clásico (cHL), que suelen tener anomalías genéticas como ser ganancias en el cromosoma 9 (9p24) JACK2,PDL1 Y PDL2 (en un 75%) y 2 (2p16) REL (en un 50%). Así como también tienen mutaciones que afectan la vía del STAT (con activación del STAT6) y NF-kB, aumentando la resistencia celular a la apoptosis¹³⁻¹⁸⁻¹⁹.

Las células tumorales de los PMBL logran la evasión inmunitaria probablemente como resultado de la pérdida o disminución de la expresión del

Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase II y al aumento de la muerte programada por ligandos²⁰⁻²¹. Todo esto les confiere peor sobrevida.

Características clínicas: predominio en el sexo femenino, se presenta con grandes masas mediastinales, tipo Bulky. Suelen acompañarse de infiltración pulmonar y de la pared torácica con derrame pleural o pericárdico.²² Los síntomas B y la LDH aumentada están frecuentemente asociados. En contraste con el LDCGB y el LB, la afectación abdominal al diagnóstico es rara en la PMBL al igual que el compromiso del SNC y la Médula ósea.

2. Linfomas de la zona gris o zona marginal (MGZL)

Según la clasificación de la OMS 2016 los MGZL pueden ser: MGZL nodales (nMGZL), MGZL extranodales (eMGZL) y MGZL esplénico.⁴ Representa menos de 1% entre los 15-19 años, llegando a 3% entre los 25-29 años²⁶.

Características histopatológicas y genéticas: se originan en células típicas B, expresan CD20, CD15 débil al igual que el CD30, con pérdida de marcadores como el BCL6, CD10 y CD23. Las translocaciones frecuentes en adultos raras veces se observan en los AYA²³.

También tienen anomalías genéticas como ser ganancias en el cromosoma 9 (9p24) JACK2, 2 (2p16) REL y del 8 (8q24) MYC²⁴.

Características clínicas: Con un leve predominio en el sexo masculino, los nMGZL suelen tener presentación localizada, siendo estadios I/II, localizando con mayor frecuencia a nivel de cabeza y cuello. Los eMGZL se presentan en zonas de mucosa asociado a glándulas salivales, nariz, oídos, garganta pulmones, tracto digestivo y conjuntiva o anexos oculares²⁵. Los síntomas B no suelen estar presentes y la LDH es frecuentemente normal.

Tratamiento

1. Linfomas Primarios Mediastinales de células B (PMBL)

En los protocolos pediátricos los pacientes con LB, LDCGB, PMBL y MGZL son tratados todos con el mismo protocolo. Los diferentes cambios que se han ido incorporando a lo largo de los años han aumentado la sobrevida de estos pacientes. Actualmente los regímenes alternan ciclos de altas dosis de poliquimioterapia asociada a Rituximab. Los

mismos incluyen Doxorubicina, altas dosis de Metotrexato (estadios avanzados: E III-IV 5gr/m² en 24 hs), Ciclofosfamida o Ifosfamida, Citarabina a altas dosis y Etopósido, con quimioterapia intratecal como profilaxis en SNC. No reciben Radioterapia como consolidación.

El grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) en el protocolo BFM 90 incorpora MTX a altas dosis en estadios avanzados en infusión de 24hs con quimioterapia intratecal, sin radioterapia en SNC, con estos cambios se logra mejor sobrevida libre de evento (SLE) a 5 años con respecto al BFM 86: 81%+/-4 vs 43% +/-10. En el subgrupo de adolescentes se logró SLE del 79%+/-2 con buena tolerancia al mismo²⁷⁻²⁸.

En el protocolo BFM 96 se incorporó Citarabina a altas dosis y Etopósido para los estadios avanzados un ciclo (o dos en E IV) logrando SLE a 3 años de 91%²⁹. Finalmente en el protocolo BFM 04 incorporan a la poliquimioterapia Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20) esperando alcanzar SLE de 95-98% como lo hizo el Children's Cancer Group (COG)³⁰⁻³¹⁻³².

Las SLE para los PMBL ha sido inferior comparada con la sobrevida de los LB y de los DCGB. El grupo BFM y COG reportan menor SLE en PMBL en AYA 75% (BFM +/-10; COG +/-8) vs 85% +/-2 a 5 años habiendo recibido los mismos esquemas terapéuticos¹¹⁻¹². Recientemente el grupo BFM publica tasas de recaída para PMBL de 34% en pacientes tratados con 4 protocolos diferentes (NHL-BFM 86, NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 y B-NHL BFM 04)¹³. El protocolo FAB/LMB 96, enroló 42 pacientes con PMBL reportando SLE a 5 años de 66% en menores de 21 años, y SLE de 85% en pacientes con DCGB (p .0001)³.

Los pacientes adultos realizan R-DA-EPOCH que comparados con los tratamientos pediátricos reciben Etopósido, Alquilantes, Bleomicina, Rituximab mayores dosis de Antraciclínicos, logrando SLE a 5 años de 93%³³ y 100%³⁴. A diferencia de los protocolos pediátricos no incluyen Metotrexato a altas dosis. Estos resultados se logran sin radioterapia.

La experiencia pediátrica con el uso de R-DA-EPOCH es escasa. El Grupo BFM reportó 15 pacientes pediátricos con PMBL tratados con este régimen con SLE a 2 años del 93%³⁵.

En 2017 se publica el primer reporte con R-DA-EPOCH en pacientes pediátricos y AYA, siendo SLE a 3 años de 86% y SG del 95% en el grupo AYA

similar a resultados en adultos³⁶. En un estudio fase II con R-DA- EPOCH, pacientes > de 18 años con PMBL publican sobrevidas menores (SLE 70% y SG 85%)³⁷.

2. Linfomas de la zona gris o zona marginal (MGZL)

En cuanto al tratamiento de los MZL, ha sido poco estudiado debido a su reciente identificación y muy baja frecuencia. En el pasado eran llamados Linfomas No Hodgkin Anaplásico a células grandes like, con menores SLE a 5 años³⁸. Estudios recientes con protocolo R-DA-EPOCH reportaron inferiores sobrevidas en comparación a las logradas para los PMBL, SLE 62% y SG 74%³⁹⁻⁴⁰.

Recaída/Refractario

La recaída en los PMBL ocurre en el 7-13% en niños y adolescentes, con una media de 8 meses desde el diagnóstico, la mayoría intratratamiento o dentro de los primeros 12 meses de finalizado⁴¹⁻⁴². La misma puede comprometer mediastino o en sitios extra-nodales como hígado, SNC, páncreas y riñones.

Si bien no hay protocolos estandarizados de tratamiento en recaída la terapéutica utilizada debe tener en cuenta el tratamiento previo. Aquellos que no realizaron radioterapia (RDT) y recaen localmente en mediastino podrían beneficiarse con RDT con o sin trasplante autólogo¹⁵⁻³⁶⁻⁴³.

Los pacientes con recaídas no localizadas requieren altas dosis de poliquimioterapia con o sin RDT, seguida de trasplante autólogo.⁴⁴

Los esquemas de segunda línea son: R- ICE (Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) o R- DHAP (Rituximab, Dexametasona, altas dosis de Citarabina y Cisplatino), similares a los utilizados en otros con LNH B maduros⁴⁵⁻⁴⁶. Los pacientes que logran la remisión con poliquimioterapia reciben trasplante autólogo logrando SLE a 4 años del 61%⁴⁶⁻⁴⁷.

La identificación de marcadores biológicos y la aplicación de inmunoterapia mejorarían la sobrevida a largo plazo en el grupo AYA. Los nuevos agentes moleculares actualmente bajo investigación incluyen brentuximab (anti CD30) pero que ha reportado muy baja tasa de respuesta del 13%⁴⁸.

El obinutuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) ha demostrado una eficacia superior en comparación con el rituximab en tumores malignos de células B⁴⁹⁻⁵⁰.

El Ibrutinib (inhibidor irreversible de la enzima BKT) en combinación con R-ICE o R-VICI con SG del 57 % en 21 pacientes pediátricos⁵¹.

Pembrolizumab se une a PD-1 y bloquea la interacción con sus ligandos PD-L1/2. Los PMBL expresan PD-L1/2 en las células. Dos multicéntricos fase I (Keynote 013) y estudios en curso de fase II (Keynote 170) han mostrado tasas de ORR alentadoras de 48 % y 45 % respectivamente⁵². La FDA aprobó recientemente pembrolizumab también para PMB-CL pediátrico recaídos/refractarios.

Conclusión

Las características biológicas y clínicas de los PMBL y de los MZL son únicas, por lo que el enfoque terapéutico tanto al diagnóstico como ante la refractariedad o recaída debe ser distinto al del resto de los LNH.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los ensayos tienen pocos pacientes y no han demostrado efectos significativos en las SLE y SG de los pacientes AYA, aún es difícil determinar si el mejor esquema sería la estrategia BFM o el esquema con R-DA-EPOCH. Si es seguro que el uso de dosis intensificadas de quimioterapia en ambos esquemas así como la incorporación de Rituximab, han mejorado las sobrevidas.

Para los pacientes recaídos o refractarios, la sobrevida es muy baja. Las altas dosis de quimioterapia, seguidas de trasplante autólogo sería el esquema de elección de tratamiento.

Los nuevos agentes moleculares podrían ser de utilidad tanto para mejorar la respuesta inicial, como en la recaída pero se necesitan más estudios para arribar a una conclusión. Debido a que tanto los PMBL como los MZL son más frecuentes en el grupo AYA, la colaboración entre los grupos pediátricos y de adultos es fundamental para optimizar los protocolos y mejorar la sobrevida de dichos pacientes.

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:83-103.
2. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo M.S., Gross T.G., Woessmann W, Burkhardt B, Sandlund J.T., Williams D, Piloni M., et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:2963–2974.
3. Metzger ML, Mauz-Korholz C. Epidemiology, outcome, targeted agents and immunotherapy in adolescent and young adult non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2019. June;185(6):1142–1157.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al.. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-2390.
5. Hochberg J, El-Mallawany NK, Abla O. Adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;173:637-650.
6. Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "Watch and wait" strategy after complete resection. *Ann Hematol.* 2013;92:1537-1541.
7. Hochberg J, El-Mallawany NK, Brugières L, et al. Non-Hodgkin lymphoma. In: Bleyer A, Barr R, Ries L, Whelan J, Ferrari A, eds. *Cancer in Adolescents and Young Adults.* Switzerland: Springer International Publishing; 2017:69–117.
8. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG, eds. *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival, 1975–2000.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006.
9. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *Br J Haematol.* 2019 Jun;185(6):1021-1042. doi: 10.1111/bjh.15764. Epub 2019 Feb 6.
10. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol.* 2005;131(1):39-49.
11. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1782-1789.
12. Lones MA, Perkins SL, Sposto R, et al. Large-cell lymphoma arising in the mediastinum in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol.* 2000;18(22):3845-3853.
13. Oschlies I, Burkhardt B, Salaverria I, et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica.* 2011;96(2):262-268.
14. El-Mallawany NK & Cairo MS. Advances in the diagnosis and treatment of childhood and adolescent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13, 113-123. 42.
15. Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood.* 2015 Jan 1;125(1):33-9. doi: 10.1182/blood-2014-05-575092. Epub 2014 Dec 11.
16. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood.* 2018 Aug 23;132(8):782-790. doi: 10.1182/blood-2018-04-791566. Epub 2018 Jul 5.
17. Savage KJ. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;102, 3871-3879.
18. Copie-Bergman C, et al. Constitutive STAT6 activation in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2004;104(2):543-549.
19. Feuerhake F, Kutok JL, Monti S, et al. NFkappaB activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Blood.* 2005;106(4):1392-1399. 4.
20. Moller P, Lamm M, Herrmann B, Otto HF, Moldenhauer G, Momburg F. The primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type has variable defects in MHC antigen expression. *Immunology.* 1986;59(3):411-417.
21. Roberts RA, Wright G, Rosenwald AR, et al. Loss of major histocompatibility class II gene and protein expression in primary mediastinal large B-cell lymphoma is highly coordinated and related to poor patient survival. *Blood.* 2006;108(1):311-318.
22. Liu PP, Wang KF, Xia Y, et al. Racial patterns of

- patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4054. 3.
23. Rizzo KA, Streubel B, Pittaluga S, et al. Marginal zone lymphomas in children and the young adult population; characterization of genetic aberrations by FISH and RT-PCR. *Mod Pathol*. 2010;23:866- 873.
 24. Attarbaschi A. (2018) Diagnosis and treatment of rare B-NHL variants in children and adolescents. *British Journal of Haematology*, 182, 10. Abstract 19.
 25. Ronceray L, Ablu O, Barzilai-Birenboim S, et al. Children and adolescents with marginal zone lymphoma have an excellent prognosis with limited chemotherapy or a watch-and-wait strategy after complete resection. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65.
 26. Jaglowski SM, Linden E, Termuhlen AM, Flynn JM. Lymphoma in adolescents and young adults. *Semin Oncol*. 2009 Oct;36(5):381-418.
 27. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, Mann G, Chott A, Ebell W, Klingebiel T, Graf N, Kremens B, Müller-Weihrich S, Plüss HJ, Zintl F, Henze G, Riehm H. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999 Nov 15;94(10):3294-306.
 28. Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, Landmann E, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M, Reiter A. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):153-60.
 29. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, Ludwig WD, Klingebiel T, Graf N, Gruhn B, Juergens H, Niggli F, Parwaresch R, Gardner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A; BFM Group. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):948-58. doi: 10.1182/blood-2004-03-0973. Epub 2004 Oct 14.
 30. Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, Borkhardt A, Kontny U, Klingebiel T, Berthold F, Janka-Schaub G, Klein C, Kabickova E, Klapper W, Attarbaschi A, Schrappe M, Reiter A; Berlin-Frankfurt-Münster group. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3115-21. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6791. Epub 2010 Jun 1.
 31. Cairo M, Lynch J, Harrison L, et al: Safety, efficacy and rituximab levels following chemoimmunotherapy (rituximab FAB chemotherapy) in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphomas (B-NHL): A Children's Oncology Group Report. *Blood* 112:310, 2008 (abstr 838).
 32. Gerrard M, Waxman IM, Sposto R, et al; French-American-British/Lymphome Malins de Burkitt 96 (FAB/LMB 96) International Study Committee. Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHL therapy. *Blood*. 2013;121(2): 278-285.
 33. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg SM, Grant C, Wright G, Varma G, Staudt LM, Jaffe ES, Wilson WH. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1408-16.
 34. Binkley MS, Hiniker SM, Wu S, Natkunam Y, Mittra ES, Advani RH, Hoppe RT. A single-institution retrospective analysis of outcomes for stage I-II primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(3):604-8.
 35. Woessmann W, Lisfeld J, Burkhardt B; NHL-BFM Study Group. Therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):282.
 36. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, Barth MJ, Davies K, Blum KA, Christian B, Casulo C, Smith SM, Godfrey J, Termuhlen A, Oberley MJ, Alexander S, Weitzman S, Appel B, Mizukawa B, Svoboda J, Afify Z, Pauly M, Dave H, Gardner R, Stephens DM, Zeitler WA, Forlenza C, Levine J, Williams ME, Sima JL, Bollard CM, Leonard JP. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017 Dec;179(5):739-747.
 37. Burke GAA, Gross TG, Pillon M, et al. Results of Inter-B-NHL Ritux 2010 - phase II study of DA-EPOCH-R for children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBL) on behalf of European Intergroup for Childhood Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL) and Children's Oncology Group (COG) [abstract]. *Blood*. 2017; 130(suppl 1). Abstract 4124.
 38. Cazals-Hatem D, André M, Mounier N, et al. Pathologic

- and clinical features of 77 Hodgkin's lymphoma patients treated in a lymphoma protocol (LNH87): a GELA study. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(3):297-306.
39. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Untreated primary mediastinal B-cell (PMBL) and mediastinal grey zone (MGZL) lymphomas: comparison of biological features and clinical outcome following DA-EPOCH-R without radiation. *Ann Oncol*. 2011;22(4):Abstract 149.
 40. Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A, et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood*. 2014;124(10):1563-1569.
 41. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, et al. Highdose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/ refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015;5(12): e372.
 42. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(7): 1329-1336.
 43. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1408-1416.
 44. Popat U, Przepiork D, Champlin R, et al. High-dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: mediastinal localization predicts for a favorable outcome. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):63-69.
 45. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol*. 2005;130(5):691-699.
 46. Sehn LH, Antin JH, Shulman LN, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 1998;91(2): 717-723.
 47. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, et al. Highdose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/ refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015;5(12): e372.
 48. Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. *Blood*. 2017; 129(16):2328-2330
 49. Awasthi A et al. Obinutuzumab (GA101) compared to rituximab significantly enhances cell death and antibody-dependent cytotoxicity and improves overall survival against CD20 rituximab-sensitive/-resistant Burkitt lymphoma (BL) and precursor B-acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2015;171, 763-775.
 50. Morschhauser FA et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol*. 2013;31, 2912-2919.
 51. Burke GAA, Beishuizen A, Bhojwani D, Burkhardt B, Minard-Colin V, Norris RE, Kabickova E, Pinarli FG, Tacyildiz N, Howes A, Jong J, Liu G, Nottage K, Salman M, Trixhe XW, Cairo M. Ibrutinib plus CIT for R/R mature B-NHL in children (SPARKLE trial): initial safety, pharmacokinetics, and efficacy. *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2271-2275.
 52. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, Özcan M, Portino S, Fogliatto L, Caballero MD, Walewski J, Gulbas Z, Ribrag V, Christian B, Perini GF, Salles G, Svoboda J, Zain J, Patel S, Chen PH, Ligon AH, Ouyang J, Neuberg D, Redd R, Chatterjee A, Balakumaran A, Orłowski R, Shipp M, Zinzani PL. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.