

# LINFOMAS

Santiago Cuéllar Rodríguez

## RESUMEN

Los linfomas son neoplasias del sistema linfoide que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, que tienen su origen en los sistemas mononuclear fagocítico y linfático. Los linfomas de Hodgkin consisten en una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que se originan en el sistema linforreticular y que afecta principalmente los ganglios linfáticos y la médula ósea. Los linfomas no-Hodgkin (LNH) incluyen a todos los linfomas que no encajan dentro de la definición de linfoma de Hodgkin; por tanto, son neoplasias linfoides que pueden presentar fenotipo de linfocitos B ó T/NK. En España se registran en torno a 7.500 nuevos casos de linfoma cada año, lo que supone la 6ª (mujeres) o 7ª (varones) causa más común de cáncer; según datos del Instituto Nacional de Estadística, murieron en 2016 un total de 4.910 personas, un 10,3% más que en 2008 (4.451) por tumores malignos del tejido linfático (excepto leucemias), de las que un 54% eran varones y un 46% mujeres. El linfoma de Hodgkin representa aproximadamente el 20-25% de todos los linfomas y afecta tanto a niños como a adultos. El tratamiento del linfoma de Hodgkin está basado en la utilización de poliquimioterapia en ocasiones asociada a radioterapia, en algunos casos con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) y, en la actualidad, nuevos fármacos biotecnológicos inmunoquimioterápicos. Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que se originan en los linfocitos B (80-85%), T (15-20%) y Natural Killer o NK, estos últimos de carácter muy infrecuente. Desde un punto de vista práctico, los LNH dividen en linfomas agresivos, de crecimiento rápido o de alto grado, y linfomas indolentes, de crecimiento lento o de bajo grado. El tratamiento de los LNH es variable en función del tipo de linfoma, la edad y el estado general del paciente, la extensión de la enfermedad y la progresión de la misma. Los linfomas indolentes pueden no requerir tratamiento inmediato y, en general, la respuesta al tratamiento suele ser buena pero casi nunca curativa del todo por lo que, con el tiempo, el linfoma volverá a aparecer. Contrariamente, los linfomas suelen responder muy bien al tratamiento, siendo frecuente alcanzar la remisión completa de la enfermedad, con ausencia de síntomas y de enfermedad y en muchos casos la curación de la misma. Además, hay un grupo de linfomas, tanto de tipo Hodgkin como no-Hodgkin, que están relacionados con el VIH.

- Cuéllar Rodríguez S. Linfomas. *Panorama Actual Med* 2018; 42(414): XXX-XXX

## INTRODUCCIÓN

Los linfocitos B y T circulantes derivan, al igual que todas las células sanguíneas, de las células madre hematopoyéticas situadas en la médula ósea (figura 1). Las neoplasias hematológicas incluyen a aquellos procesos de origen tumoral que afectan al tejido hematopoyético y al sistema linfoide. En general, se considera tejido hematopoyético a la médula ósea y todo su complejo sistema celular. Respecto al sistema linfoide, integra a los ganglios, tejido linfoide de diferentes órganos y bazo fundamentalmente, incluyendo sobre todo a los procesos que afectan a elementos celulares, como son los linfocitos B y T, y a las células plasmáticas.

La clasificación general de las neoplasias hematológicas las divide en dos grandes grupos: mieloides y linfoides, junto con otro grupo heterogéneo (histiocitosis, mastocitosis, etc.)

- **Neoplasias mieloides:**
  - o **Leucemias mieloides agudas**
    - Leucemia promielocítica aguda
    - Leucemias agudas no promielocíticas
  - o **Síndromes mieloproliferativos crónicos:**
    - Leucemia mieloide crónica

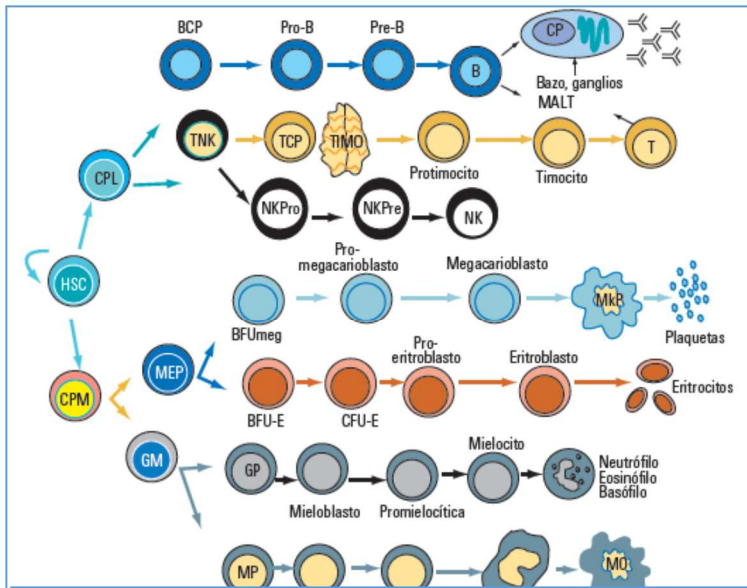
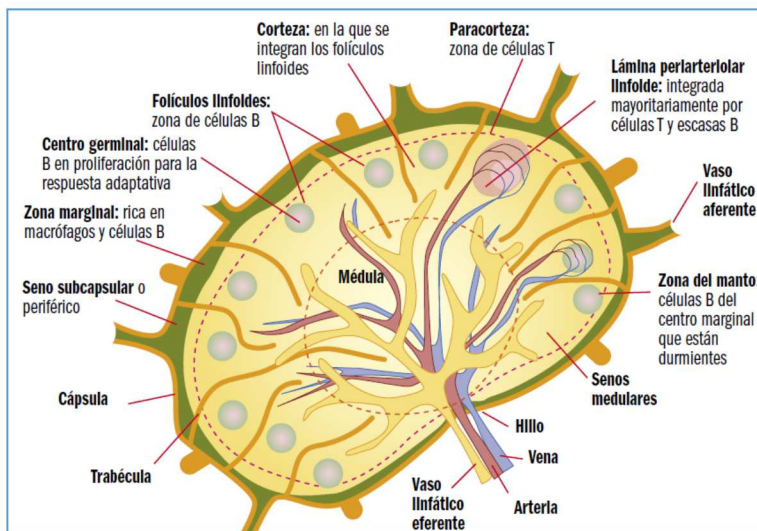


Figura 1. Modelo general de hematopoyesis. BCP: células progenitoras de linfocitos B; BFU: unidad formadora de brotes; CFU: unidad formadora de colonias; CPL: células progenitoras linfoides; CPM: células progenitoras mieloides; GM: células precursoras de granulocitos y macrófagos; GP: células precursoras de granulocitos; HSC: células madre pluripotenciales; MEP: células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos; MkP: megacariocito; MO: macrófago; MP: células precursoras de monocitos; NKPre: células precursoras de células NK; NKPro: células precursoras de células NK; TCP: células progenitoras de linfocitos T; TNK: células progenitoras de linfocitos T y NK (Alegre, 2017)

- Policitemia vera
- Trombocitemia esencial
- Mielofibrosis
- **Síndromes mielodisplásicos (SMD)**
- SMD de bajo riesgo-Anemia refractaria
- SMD de riesgo intermedio
- SMD de alto riesgo
- **Neoplasias linfoides:**
- **Leucemias linfoblásticas T y B agudas**
- **Síndromes linfoproliferativos crónicos**
- Leucemia linfática crónica
- Tricoleucemia
- Otros procesos
- **Linfomas**
- Linfoma de Hodgkin
- Linfomas no Hodgkin
- **Gammopatías monoclonales**
- Mieloma múltiple
- Amiloidosis primaria
- Macroglobulinemia de Waldenström

Las neoplasias hematológicas suponen algo más del 10% de los tumores en humanos. Son más frecuentes en general en la edad avanzada, con la excepción de las leucemias linfoides agudas, que son la principal causa de cáncer infantil, y el linfoma de Hodgkin (LH), que ocurre en edades medias de la vida. En general, la causa de los procesos hematológicos es multifactorial y no se conocen con exactitud causas directas. En general, predominan eventos oncogénicos primarios o secundarios que originan una proliferación descontrolada de una clona celular neoplásica. Como en todas las neoplasias, se han implicado algunos factores ambientales, como las radiaciones ionizantes, sustancias químicas, como benceno o pesticidas. Lo que sí está claro es que el tratamiento previo con quimio/radioterapia por otra neoplasia o las situaciones de inmunodeficiencia, conllevan un mayor riesgo de padecerlas.



No existe un mecanismo genético molecular común para estas enfermedades. Sólo en algunos procesos hematológicos se conoce con exactitud el evento genético mutacional que da lugar a la enfermedad, lo cual es relevante para el abordaje terapéutico. Así, por ejemplo, en el linfoma de Burkitt se puede apreciar una translocación entre alguno de los cromosomas de los pares 8 y 14 –  $t(8;14)$  – que se traduce en la activación de un protooncogén (*c-MYC*); en el linfoma folicular puede detectarse una

*t(14;18)* que sobreexpresa *Bcl2*, responsable del bloqueo de apoptosis de las células tumorales; finalmente, en el linfoma de células del manto, puede aparecer una *t(11;14)*, con sobreexpresión de *Bcl-1 (ciclina D1)*.

## LINFOMAS

Los linfomas son neoplasias del sistema linfoide que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, que tienen su origen en los sistemas mononuclear fagocítico y linfático.

Los **linfomas de Hodgkin** consisten en una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que se originan en el sistema linforreticular y que afecta principalmente los ganglios linfáticos y la médula ósea. Los **linfomas no-Hodgkin (LNH)** incluyen a todos los linfomas que no encajan dentro de la definición de linfoma de Hodgkin; por tanto, son neoplasias linfoides que pueden presentar fenotipo de linfocitos B ó T/NK. Los LNH representan el 4-5% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año, ocupando el quinto lugar en frecuencia; los de linfocitos B representan el 80-90% de los LNH y los T el 10-20%, mientras que los de células NK (*Natural Killer*; citotóxicas) tienen una frecuencia marginal.

En España se registran en torno a 7.500 nuevos casos de linfoma cada año, lo que supone la 6ª (mujeres) o 7ª (varones) causa más común de cáncer; según datos del *Instituto Nacional de Estadística*, murieron en 2016 un total de 4.910 personas, un 10,3% más que en 2008 (4.451) por tumores malignos del tejido linfático (excepto leucemias), de las que un 54% eran varones y un 46% mujeres. Según el *Instituto Nacional del Cáncer (INH)*, en 2018 los linfomas de Hodgkin constituyen el 0,5% de todos los nuevos casos y un 0,2% de los fallecimientos por cáncer en Estados Unidos; en el caso de los linfomas no-Hodgkin, supusieron el 4,3% de los nuevos casos de cáncer y el 3,3% de los fallecimientos por esta causa. Las tasas de supervivencia a cinco años entre 2008 y 2014 son 86,6% para el linfoma de Hodgkin y del 71,4% para los no-Hodgkin.

Entre los **linfomas de células B**, los más comunes son el *linfoma difuso de células B grandes* (30-35%) y el *linfoma folicular* (20-25%); menos prevalentes son el *linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas* (TLAM) (7-10%), el *linfoma linfocítico pequeño* o *leucemia linfocítica crónica* (6-8%), el *linfoma de células del manto* (5-7%), el *linfoma de Burkitt* (2-3%) y el *linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes* (2-3%). Menos del 2% de los linfomas de células B corresponden al *linfoma linfoplasmácito* (macroglobulinemia de Waldenström), el nodal de células B de la zona marginal, el esplénico de zona marginal, el extranodal de células B de zona marginal, el intravascular de células grandes B, el de efusión primaria y la granulomatosis linfomatoide. Por su parte, los **linfomas de células T** se clasifican en: linfoma extranodal T, linfoma cutáneo de las células T (Síndrome de Sézary y micosis fungoide), linfoma anaplásico de células grandes y linfoma angioinmunoblástico de las células T.

En las últimas décadas se ha registrado un aumento en las tasas de incidencia y de mortalidad de los linfomas no Hodgkin, principalmente en países industrializados. Específicamente, se ha observado un aumento especialmente acusado de las tasas de incidencia de los linfomas no-Hodgkin en España e Italia. El aumento afecta a todos los grupos de edad adulta, aunque el mayor aumento se registra en los sectores de edad más avanzada de la población. Los linfomas no hodgkinianos pueden aparecer en cualquier edad de la vida, pero la mediana de presentación se sitúa en torno a los 50 años, siendo más frecuentes en los varones. Tanto en las neoplasias linfoides B como en las T se distinguen dos tipos de transformación neoplásica, uno que se origina a partir de las células precursoras y el otro a partir de las células periféricas.

La etiopatogenia de los LNH varía en los distintos tipos, pero presentan factores de riesgo comunes, tales como la existencia de un sistema inmune debilitado (ya sea por una enfermedad hereditaria o tras un trasplante de órganos), edad elevada, antecedentes familiares, exposición a agentes tóxicos (herbicidas) e infecciones por algunos virus (virus linfotrópico de células T del ser humano tipo 1 –HTLV-1–, virus de la inmunodeficiencia humana – VIH –, virus de Epstein-Barr – EBV –) y bacterias (*Helicobacter pylori*).

Los linfomas se pueden clasificar por la célula maligna de origen: centro germinal o no centro germinal; también tenemos la zona del manto y la zona marginal. También es muy importante la manera en que se infiltra el ganglio, por ejemplo: el linfoma difuso de célula grande (LDCG) es un linfoma de linfocitos B de tamaño grande (por su estado de maduración) que infiltra el ganglio de forma difusa y puede infiltrarlo tanto en el centro germinal como fuera del mismo (no centro germinal).

## LINFOMA DE HODGKIN (LH)

El linfoma de Hodgkin representa aproximadamente el 20-25% de todos los linfomas. En los países occidentales sólo el 10% de los casos tiene lugar en personas menores de 15 años o en mayores de 70 años. Tiene dos picos de incidencia; el primero de ellos en pacientes entre 15 y 35 años de edad y el segundo en pacientes a partir de los 55 años de edad. El primer pico es más frecuente en mujeres y el segundo, en varones. Es una enfermedad poco frecuente en niños, representa aproximadamente el 5% de los cánceres infantiles. (*Sureda, 2018*).

Globalmente, la enfermedad es algo más frecuente en hombres que en mujeres y no parece existir una clara asociación de factores familiares y socioeconómicos con la aparición de la enfermedad, aunque en el caso de los adolescentes en países occidentales, la enfermedad afecta más frecuentemente a individuos que pertenecen a familias de mayor nivel socioeconómico.

El linfoma de Hodgkin es, en realidad, un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides malignas de origen mayoritario en **linfocitos B**, que se caracteriza histológicamente por la presencia de *células de Hodgkin* y de *Reed-Sternberg (HRS)*. No obstante, en el ganglio linfático de estos pacientes las células HRS representan sólo una pequeña proporción (5%) de las células que ocupan el ganglio; el resto del ganglio está ocupado por un *infiltrado inflamatorio* formado básicamente por linfocitos T y otras células como eosinófilos, macrófagos, etc. Teóricamente, todas aquellas zonas del organismo que contienen tejido linfoide pueden verse afectadas (hígado, bazo, médula ósea, amígdalas, etc.), aunque esta afectación extraganglionar es poco común, al menos en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

El linfoma se forma a partir de un linfocito que se encuentra en proceso de maduración/activación en el ganglio linfático; dicho linfocito sufre una mutación en los genes que regulan su capacidad para producir anticuerpos, transformándose en una célula incapaz de llevar a cabo su función fisiológica por lo que habitualmente experimenta un proceso de apoptosis (muerte celular programada). Sin embargo, algunas mutaciones determinan la aparición de resistencia frente a los mecanismos apoptóticos naturales que eliminan las células que acumulan múltiples deficiencias, mientras otras mutaciones permiten escapar al control de las células encargadas de la vigilancia inmunológica y proliferar de forma incontrolada. Por lo general, el linfoma de Hodgkin comienza a afectar a los ganglios linfáticos del cuello o del mediastino (entre los pulmones y la zona posterior del esternón). También pueden aparecer en los grupos de ganglios linfáticos que están en las axilas, en las ingles, en el abdomen o en la pelvis. En el caso de que se produzca la diseminación de los linfocitos mutados, lo más frecuente es que lo hagan al bazo o al hígado, aunque también pueden diseminarse al pulmón, hueso y médula ósea, pero esto es poco frecuente.

El linfoma de Hodgkin se presenta bajo dos formas principales: el **linfoma de Hodgkin clásico (LHc)**, que representa el 95% de todos los casos, y el **linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN)**.

El LHc agrupa al 95% de todos los linfomas de Hodgkin, y se caracteriza por la presencia de *células de Reed Sternberg (CRS)*, de mayor tamaño que los linfocitos normales y con dos o más núcleos, cada uno con un nucléolo prominente; de manera característica expresan dos antígenos de membrana, CD30 y CD15. La expresión de CD30 tiene importancia a la hora de considerar el tratamiento de la enfermedad con anticuerpos monoclonales específicos. El 20-40% de los pacientes con LHc también expresan CD20, que parece jugar un papel relevante en la fisiopatología de la enfermedad de Hodgkin y puede afectar el pronóstico, así como la recaída y la respuesta refractaria (*Santos, 2017*).

El LHC se divide en 4 subtipos: de tipo *esclerosis nodular*, la variedad más frecuente (40-70% de los casos) que incide especialmente en adolescentes y adultos jóvenes; de *celularidad mixta* (30-50%), posiblemente la forma con peor pronóstico); el *rico en linfocitos* (rara, asociada habitualmente al SIDA) y el *deplecionado de linfocitos*, infrecuente pero algo más común en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Por su parte, el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPNL) es muy infrecuente, ya que representa sólo el 5% de los casos de LH; tiene un curso clínico y evolución muy diferente de este último y sus células características son las llamadas células en *palomitas de maíz* (*pop corn cells*), debido a su núcleo polilobulado, y no expresan CD30 (CD30-negativo) pero sí CD20 y CD45, mientras que las células de la forma clásica (LHC) son negativas para estas últimas en el 60-80% de los casos.

Se desconoce la causa exacta del linfoma de Hodgkin, pero parece que están implicados factores tanto inmunológicos como genéticos y ambientales. No obstante, ciertas peculiaridades epidemiológicas sugieren la posibilidad de que exista algún microorganismo implicado en la etiopatogenia de la enfermedad. Uno de los más frecuentemente asociados es el *virus de Epstein-Barr* (VEB)\*, dado que presenta una tendencia natural a infectar a los linfocitos B. De hecho, cerca del 90% de la población general adquiere una infección por VEB durante su infancia o los primeros años de su vida adulta. Es más, haber padecido una *mononucleosis infecciosa* triplica la probabilidad de padecer un linfoma de Hodgkin. Incluso, se ha detectado material genético del VEB en el interior de los linfocitos B malignos del linfoma de Hodgkin; no obstante, esta observación es más común en los países en vías de desarrollo (más del 90% de los casos) que en los países desarrollados (40%). Según los datos actualmente disponibles, el material genético aportado por el VEB podría colaborar en los mecanismos por los que la célula maligna elude los mecanismos fisiológicos apoptóticos antes de desarrollar el linfoma.

Asimismo, hay datos epidemiológicos que sugieren la posibilidad de una cierta predisposición genética para desarrollar un linfoma de Hodgkin. De hecho, los familiares en primer grado de los pacientes presentan un riesgo hasta cinco veces mayor de sufrir el linfoma y los gemelos monocigóticos de pacientes con linfoma de Hodgkin tienen una probabilidad casi 100 veces mayor de padecer la enfermedad en relación a los gemelos dicigóticos. En cualquier caso, la probabilidad de una agregación familiar hereditaria (linfoma de Hodgkin familiar) es inferior al 5% de todos los casos.

Sintomáticamente, lo más frecuente es el crecimiento de los ganglios linfáticos, con tumoraciones o inflamaciones no dolorosas a nivel del cuello, axilas o, menos frecuentemente, ingles. Cuando el crecimiento ganglionar se produce en el tórax o en el abdomen los síntomas dependen de la compresión que los ganglios provocan sobre otras estructuras anatómicas. Así, puede aparecer tos y dificultad respiratoria (en caso de compresión de la tráquea o los bronquios), o dolor abdominal o de espalda (en caso de afectación de los ganglios del abdomen). Un síntoma clásico, pero poco común, es la aparición de dolor en los ganglios linfáticos después de tomar alcohol (signo de Oster). Alrededor del 25% de los pacientes manifiesta sintomatología general consistente en pérdida de peso importante (mayor del 10% respecto al peso inicial), intensa sudoración nocturna o fiebre persistente. El prurito generalizado es un síntoma infrecuente pero característico del linfoma de Hodgkin y, algunas veces, puede anteceder meses o años al diagnóstico del linfoma. El diagnóstico debe realizarse mediante la biopsia de un ganglio linfático sospechoso.

En la mayor parte de los casos (60-70%), **los pacientes no presentan ningún síntoma clínico al momento del diagnóstico**. La causa más frecuente de consulta al médico es la aparición de un ganglio linfático aumentado de tamaño. Estos ganglios se encuentran localizados preferentemente en la región cervical (en muchas ocasiones se confunden con ganglios inflamados secundarios a infecciones bucales, dentarias o de oídos). En ocasiones, estos ganglios aumentados de tamaño se localizan en región axilar o inguinal. Muchas veces, los pacientes acuden al médico por tos seca persistente y en la radiografía de tórax se observa una masa a nivel de mediastino; más infrecuentemente, el paciente tiene dolor abdominal debido a crecimiento del bazo. Sólo en un 25-30% de los

---

\* Pertenece a la familia de los *herpesvirus*, que también incluye a otros virus patógenos humanos, como el *virus del herpes simple* (VHS) o el *citomegalovirus* (CMV). El virus de Epstein-Barr se considera el agente causal de la mononucleosis infecciosa

casos el paciente presenta los llamados **síntomas B** (pérdida de peso superior al 10% en los últimos seis meses sin causa determinada, fiebre vespertina y sudación nocturna). En algunas ocasiones, los pacientes pueden presentar picores cutáneos generalizados y lesiones de rascado de varios meses de evolución antes del diagnóstico de la enfermedad (10-15% de los pacientes) y el dolor de los ganglios linfáticos que aparece pocos minutos después de la ingesta de alcohol (sobre todo en pacientes jóvenes).

El sistema de clasificación del linfoma de Hodgkin de *Ann Arbor* establece diferentes estadios dependiendo del grado de afectación.

- **I:** afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE).
- **II:** afectación de 2 o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE).
- **III:** afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), de la complicación del bazo (IIIS), o de ambos, (IIIS+E).
- **IV:** afectación diseminada de uno o más sitios extralinfáticos con asociación de ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).

Si no existen factores adversos, y han sido correctamente tratados, la probabilidad de curación de estos pacientes es superior al 80%. A pesar del buen pronóstico generalizado de los pacientes con LH, los enfermos que no consiguen una remisión completa tras el tratamiento inicial o los pacientes con recidivas tardías tienen un pronóstico mucho más desfavorable. El **índice pronóstico internacional** (IPI; *international prognostic score, IPS*) utiliza un conjunto de 7 factores de riesgo en el momento del diagnóstico (sexo varón, >45 años de edad, enfermedad en estadio IV, albúmina sérica <4 g/dl, hemoglobina <10,5 g/l, recuento de leucocitos >15.000/mm<sup>3</sup> y recuento de linfocitos <600/mm<sup>3</sup> o menos del 8% del recuento total de leucocitos). Cada factor puntúa 1 y se considera que un IPS>4 es desfavorable. Las tasas actuales de curación son del 90% para los primeros estadios (I/II) y del 70% para los estadios avanzados (III/IV).

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es conseguir la mayor curación de pacientes con la menor toxicidad aguda y a largo plazo. Para ello, es fundamental adecuar el tratamiento al paciente y a las características del LH, especialmente al estadio, a los factores pronósticos y a la respuesta al tratamiento.

El tratamiento del linfoma de Hodgkin está basado en la utilización de **poliquimioterapia** en ocasiones asociada a **radioterapia** sobre campo afecto, quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) y, más recientemente, se han ido incorporando nuevos fármacos biotecnológicos que se agrupan dentro de la **inmunoquimioterapia**. A pesar de que los resultados del tratamiento de primera línea son muy buenos, hay un 5-15% de los pacientes que son primariamente refractarios – que no responden al tratamiento de primera línea – y un 30% de pacientes que después de conseguir una remisión completa, recaen de su enfermedad posteriormente. Ambos tipos de pacientes son tratados con esquemas de quimioterapia de segunda línea, que son de carácter más intensivo que los de primera y, sobre todo, utilizan algunos fármacos diferentes a los empleados en primera línea. Si el paciente consigue una respuesta inicial, está indicado consolidarla con quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE). Los pacientes que recaen después del trasplante autólogo tienen peor pronóstico.

El tratamiento con **radioterapia** fue el primero que consiguió curar a algunos pacientes con estadios iniciales, pero su uso ha ido decayendo a favor de la quimioterapia. De hecho, actualmente la radioterapia se utiliza casi siempre combinada con quimioterapia, empleando la **radioterapia de campo afectado**, mediante la que se irradian exclusivamente las áreas ganglionares afectadas por la enfermedad. La modalidad de tratamiento combinado es



el tratamiento estándar para los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio inicial. En definitiva, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia sistémica es eficaz y conlleva un pronóstico muy bueno, aunque es necesario un seguimiento prolongado con exámenes físicos, test sanguíneos y pruebas de imagen para detectar posibles recaídas y los efectos secundarios a largo plazo de los tratamientos tóxicos utilizados. Los posibles efectos secundarios a largo plazo incluyen cánceres secundarios, infertilidad, inmunidad reducida, problemas de tiroides, enfermedad cardíaca y accidentes cerebrales vasculares.

Debido a los efectos adversos a largo plazo como las neoplasias malignas secundarias, se ha cuestionado la función de la radioterapia, y algunos grupos de estudio apoyan la quimioterapia sola para esta indicación. No obstante, los resultados de un metanálisis reciente (*Blank, 2017*), que ha comparado la combinación de quimioterapia sola y quimioterapia más radioterapia, con el mismo número de ciclos de quimioterapia en ambos brazos, no parece apoyar la preferencia de la quimioterapia sola sobre la combinación con radioterapia. De hecho, la adición de radioterapia a la quimioterapia mejoró la supervivencia global en comparación con la quimioterapia sola (cocientes de riesgos instantáneos,  $CR=0,31$ ;  $IC_{95\%}$  0,19 a 0,52;  $p < 0,00001$ ); asimismo, la administración de quimioterapia y radioterapia mejoró la supervivencia libre de progresión ( $CR=0,42$ ;  $IC_{95\%}$  0,25 a 0,72;  $p=0,001$ ). Con respecto a la mortalidad relacionada con infecciones sobrevenidas ( $CR=0,33$ ;  $IC_{95\%}$  0,01 a 8,06;  $p=0,5$ ), con un segundo cáncer ( $CR=0,53$ ;  $IC_{95\%}$  0,07 a 4,29;  $p=0,55$ ) y con enfermedades cardíacas ( $CR=2,94$ ;  $IC_{95\%}$  0,31 a 27,55;  $p=0,35$ ), no hay evidencia de una diferencia estadísticamente significativa entre la administración de quimioterapia sola y quimioterapia más radioterapia. Para la tasa de respuesta completa, tampoco se encontró diferencia significativa entre los grupos de tratamiento (cociente de riesgos,  $CR=1,08$ ;  $IC_{95\%}$  0,93 a 1,25;  $p=0,33$ ).

En cuanto a la forma de predominio linfocítico nodular (LHPLN), hay datos contrastados que indican que algunos pacientes mejoran con tan sólo escisión de la masa tumoral, cuando ello es posible. Además, cuando recaen, las recaídas no suelen ser tan agresivas y las tasas de supervivencia son un poco mayores que las de la forma clásica (LHc). El uso inicial de anticuerpos anti-CD20, como **rituximab** o **ofatumumab**, en linfoma de Hodgkin todavía es controvertido, ya que algunos informes indican que podría desencadenar una enfermedad más agresiva; sin embargo, los pacientes en recaída tras la quimioterapia **ABVD** alcanzan remisiones hasta del 80% al ser tratados con regímenes combinados con anti-CD20.

Los regímenes de **quimioterapia**, asociados o no a **radioterapia**, implican la administración de diferentes fármacos antineoplásicos cada 2 a 3 semanas, generalmente de forma escalonada. En caso de alcanzar una respuesta completa o parcial, el paciente podrá ser sometido a quimioterapia a altas dosis, seguida de un TASPE. De lo contrario, deberá recibir algún otro esquema. Si tras el TASPE recae, se deberá considerar la opción de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH):

En **primera línea**, las combinaciones más ampliamente utilizadas son **ABVD** y **BEACOPP** (Ver tabla 1). Según un reciente metanálisis (*Skoetz, 2017*), el régimen de BEACOPP escalonado aumenta la supervivencia global (Coeficiente de riesgos,  $CR=0,74$ ;  $IC_{95\%}$  0,57 a 0,97) en relación al de ABVD; en concreto, supone una reducción del 25% en el número de pacientes morirán después de cinco años en el brazo de BEACOPP escalonado en comparación con el de ABVD. Esta ventaja de supervivencia también se refleja en una mayor supervivencia libre de progresión con BEACOPP escalonado (Coeficiente de riesgos instantáneos,  $CR=0,54$ ;  $IC_{95\%}$  0,45 a 0,64), lo cual significa que después de cinco años el número de pacientes experimentarán un progreso, la recidiva o la muerte en el brazo de BEACOPP escalonado será un 42% inferior en comparación en el de ABVD.

Otros regímenes quimioterápicos empleados en primera línea son **CHOP**, **CVP** y **EPOCH**. En **segunda línea**, los esquemas quimioterápicos de rescate más utilizados en caso de recaída son **ICE**, **C-MOPP**, **DHAP**, **ESHAP**, **MINE**, **ESHAP**, **GVD**, **Gem-Ox** o **GDP**.

REGIMEN	FÁRMACOS								
ABVD	Doxorubicina	Vinblastina	Dacarbazina						Bleomicina
BEACOPP	Doxorubicina	Vincristina	Procarabazina	Etopósido	Ciclofosfamida				Bleomicina
CHOP	Doxorubicina	Vincristina			Ciclofosfamida		Prednisona		

CHOP+R	Doxorubicina	Vincristina			Ciclofosfamida		Prednisona	Rituximab
CVP		Vincristina			Ciclofosfamida		Prednisona	
CVP+R		Vincristina			Ciclofosfamida		Prednisona	Rituximab
EPOCH	Doxorubicina			Etopósido	Ciclofosfamida		Prednisona	
ICE				Etopósido	Ifosfamida	Carboplatino		
C-MOPP		Vincristina	Procarbazina		Ciclofosfamida		Prednisona	
DHAP						Cisplatino	Dexametasona	Citarabina
DRC					Ciclofosfamida		Dexametasona	Rituximab
ESHAP				Etopósido		Cisplatino	Metilprednisolona	Citarabina
MINE	Mitoxantrona			Etopósido	Ifosfamida			MESNA
GemOX						Oxaliplatino		Gemcitabina
GVD	Doxorubicina	Vinorelbina						Gemcitabina
GDP						Cisplatino	Dexametasona	Gemcitabina
FCM+R	Mitoxantrona				Ciclofosfamida			Fludarabina + Rituximab
FND+R	Mitoxantrona						Dexametasona	Fludarabina + Rituximab
Hiper-CVAD (A+B) †	Doxorubicina	Vincristina			Ciclofosfamida		Dexametasona	Metotrexato + Citarabina

TABLA 2. MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS UTILIZADOS EN LINFOMAS		
FÁRMACO	MEDICAMENTO*	TIPO FARMACOLÓGICO
Bendamustina	Levact; EFG	Activo sobre ADN: agente alquilante
Bexaroteno	Targretin	Activo sobre receptores retinoides RXR
Bleomicina	EFG	Activo sobre ADN: Antibiótico citotóxico
Bortezomib	Velcade	Activo sobre proteasoma 26S
Carboplatino	Paraplatin; EFG	Activo sobre ADN: Derivado de platino
Brentuximab vedotina	Adcetris	Anticuerpo monoclonal anti-CD30
Ciclofosfamida	Genoxal	Activo sobre ADN: Agente alquilante
Cisplatino	EFG	Activo sobre ADN: Derivado de platino
Citarabina	Depocyte; EFG	Activo sobre ADN: Antimetabolito
Cladribina	Leustatin; Litak	Activo sobre ADN: Antimetabolito
Clorambucilo	Leukeran	Activo sobre ADN: Agente alquilante
Dacarbazina	EFG	Activo sobre ADN: Agente alquilante
Dexametasona	Fortecortin; EFG	Corticosteroide: Glucocorticoide
Doxorubicina	Farmiblastina; EFG	Activo sobre ADN: Antraciclina
Etopósido	Vepesid; EFG	Activo sobre ADN: Derivado de la podofilotoxina
Fludarabina	Beneflur; EFG	Activo sobre ADN: Antimetabolito
Gemcitabina	EFG	Activo sobre ADN: Antimetabolito
Ibritumomab tiuxetano itrio-90 (90Y)	Zevalin	Anticuerpo monoclonal anti-CD20
Ibrutinib	Imbruvica	Inhibidor de proteína cinasas
Idelalisib	Zydelig	Inhibidor de la PI3Kδ
Ifosfamida	Tronoxal	Activo sobre ADN: Agente alquilante
Metilprednisolona	Solu-Moderin; Urbason; EFG	Corticosteroide: glucocorticoide
Metotrexato	Bertanel; Glofen; Imeth; Metoject; Nordimet; Quinux; EFG	Activo sobre ADN: Antimetabolito
Mitoxantrona	Novantrone; EFG	Activo sobre ADN: Antraciclina
Nivolumab	Opdivo	Anticuerpo monoclonal anti-PD1
Obinutuzumab	Gazyvaro	Anticuerpo monoclonal anti-Cd20
Ofatumumab	Arzerra	Anticuerpo monoclonal anti-CD20
Oxaliplatino	Eloxatin; EFG	Activo sobre ADN: Derivado de platino
Pembrolizumab	Keytruda	Anticuerpo monoclonal anti-PD1
Pixantrona	Pixuvri	Activo sobre ADN: Antraciclina
Prednisona	Dacortin; EFG	Corticosteroide: Glucocorticoide
Procarbazina	Natulan	Activo sobre ADN: Agente alquilante
Rituximab	Mabthera; Truxima	Anticuerpo monoclonal anti-CD20
Tazaroteno	Zorac	Activo sobre receptores retinoides RXR
Temserolimús	Torisel	Inhibidor de proteína cinasas
Venetoclax	Venclxyto	Inhibidor de la proteína antiapoptótica Bcl-2
Vinblastina	Vinblastina Stada	Inhibidor de la mitosis: alcaloide de vinca
Vincristina	EFG	Inhibidor de la mitosis: alcaloide de vinca

† La quimioterapia con hiper-CVAD consiste en dos combinaciones de medicamentos (ciclos A y B) administrados de forma alternada. El término "hiper" se refiere a la naturaleza hiperfraccionada de la quimioterapia, que se administra en dosis más pequeñas pero con mayor frecuencia de lo habitual, para minimizar los efectos secundarios.



Vinorelbina	Navelbine; EFG	Inhibidor de la mitosis: alcaloide de vinca
-------------	----------------	---

Los efectos secundarios de la quimioterapia convencional dependen del paciente y de la dosis utilizada, pero pueden incluir riesgo de infección, náuseas y vómitos, neuropatía periférica, caída del cabello, pérdida del apetito y estreñimiento. Se observa, además, un aumento en el riesgo de leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico secundarios a cambio de una mayor eficacia en los pacientes tratados con **protocolos de quimioterapia intensificados**. Esto supone que las decisiones de tratamiento deben adaptarse a los pacientes individuales (*Franklin, 2017*).

El **brentuximab vedotina** es un anticuerpo monoclonal conjugado con un agente citotóxico (vedotina) que es capaz de provocar la apoptosis específicamente de células que presenten la proteína CD30 en su superficie. Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ en recaída o refractario después de trasplante autólogo de células madre (TASPE) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica; también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico en recaída o refractario. El brentuximab vedotina se administra cada 3 semanas durante un máximo de 16 ciclos, aunque a veces se administra cada 4 semanas.

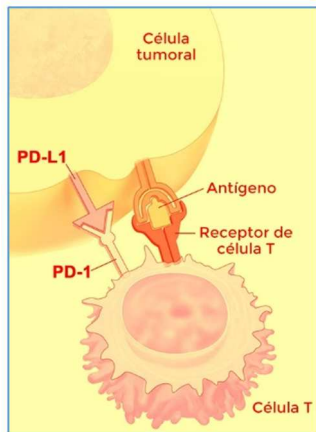
La proteína CD30 es expresada por los linfocitos B de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y en algunas formas de linfoma no Hodgkin, como el linfoma anaplásico de células grandes (LACG); también expresada en algunas células de tumores sólidos, como el cáncer de testículo de tipo germinal. La CD30 forma parte de la superfamilia de receptores de Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y se expresa en linfocitos normales (no malignos) de tipo B, T y NK, pero solo en aquellos que hayan sido previamente activados, no en fase de reposo; también se expresa, aunque débilmente, en monocitos (*Wang, 2018*).

El anticuerpo se une selectivamente a la parte extracelular del CD30 presente en la superficie de la membrana, formando un complejo que es internalizado mediante endocitosis. Una vez en el interior celular, el fármaco accede al interior de los lisosomas donde sufre un proceso de escisión proteolítica liberando la vedotina (monometilauristatina E). La vedotina es un potente agente citotóxico que actúan interfiriendo con la polimerización de la tubulina; por ello, impide la formación del huso mitótico durante la división celular bloqueando el ciclo celular en fase G<sub>2</sub>/M, lo que provoca la activación de los mecanismos de apoptosis (muerte celular programada) y, en definitiva, la muerte celular.

En **inmunoquimioterapia** se utilizan **nivolumab** y **pembrolizumab**. Ambos son anticuerpos monoclonales enteramente humanos de la clase IgG<sub>4</sub> que se unen selectivamente y con gran afinidad a la **proteína de muerte programada PD-1** (*programmed death 1; CD279*). Es un receptor de superficie celular que desempeña un papel importante en la regulación negativa del sistema inmunológico y la promoción de la auto-tolerancia mediante la supresión de la actividad inflamatoria de las células T. PD-1 constituye un punto de control del sistema inmunitario (*immune checkpoint*) que protege contra la autoinmunidad, a través de un mecanismo dual de promoción de la apoptosis en linfocitos T específicos de antígeno en los ganglios linfáticos y, simultáneamente, de la reducción de la apoptosis en linfocitos T reguladores (T<sub>reg</sub>, de carácter inmunosupresor, por reducir la inducción y proliferación de los linfocito T efectores). Sobre la PD-1 actúan sus ligandos naturales (PD-L1 y PD-L2), que son expresados en diversos tipos de células tumorales, así como en las *células presentadoras de antígenos* (APC), linfocitos B y linfocitos T activados; su unión al receptor provoca la inhibición de la proliferación y secreción de citocinas de los linfocitos T efectores (*Shindiapina, 2018*).

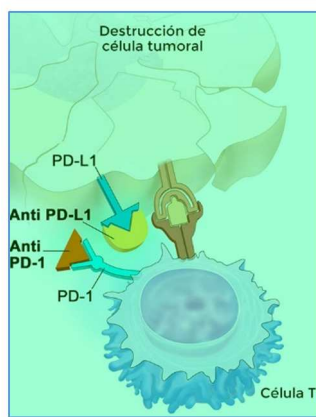
No obstante, es preciso tener en cuenta que el balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control de enfermedades infecciosas y del cáncer, así como en el desarrollo de tolerancia inmunológica a los antígenos propios (a través de las APC). La inducción y el mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1 limita la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar que se produzca un daño tisular como resultado de una excesiva actividad inmune. En definitiva, la función fisiológica de la vía PD-1

consiste en modular la actividad de las células T para asegurar que el sistema inmune no permanezca siempre "encendido" (en estado de hiperactivación) después de cualquier infección viral o bacteriana.



Es importante tener en cuenta que las alteraciones en la interacción de PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son utilizadas como un **mecanismo de escape inmunológico por parte de las células tumorales**, facilitando la proliferación y la distribución distal de éstas. De una manera similar, ciertos microorganismos pueden alterar esta vía dando como resultado la persistencia de las infecciones crónicas.

De acuerdo con lo indicado anteriormente, la inhibición del receptor PD-1 potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. En definitiva, **nivolumab** y **pembrolizumab** encabezan una serie de agentes biológicos que incorporan un nuevo mecanismo farmacológico al actuar sobre los receptores PD-1, que se traduce en la **potenciación de la inmunidad antitumoral natural**, a través del desbloqueo de linfocitos T y de la producción de citocinas por parte de estos. Se trata de un mecanismo antitumoral que puede afectar de forma relevante a numerosos tipos de cáncer.



Las redes inmunosupresoras en los linfomas van desde cambios en la composición del microambiente celular hasta distintas vías de señalización como PD-1/PD-L1. El ejemplo prototípico de un linfoma que manipula y, por lo tanto, silencia el sistema inmune es el linfoma de Hodgkin. También otros linfomas, como el de células B mediastínico primario y algunas neoplasias malignas del virus de Epstein-Barr (VEB), utilizan estrategias de supervivencia análogas, mientras que el linfoma difuso de células B grandes del linfocito B activado, linfoma folicular y T angioinmunoblástico, ejercen estrategias de escape inmunológico adicionales (*Menter, 2018*).

El linfoma de Hodgkin clásico se caracteriza por alteraciones genéticas casi universales en 9p24.1, que da como resultado la expresión constitutiva de los ligandos de PD-1. Esto justifica la gran sensibilidad de los linfomas de Hodgkin al bloqueo PD-1, con tasas de respuesta del 70% en la enfermedad recurrente/refractaria. En la actualidad hay numerosos ensayos clínicos en curso que están probando el uso inhibidores de la PD-1 en etapas más tempranas del tratamiento y en combinación con otras diversas terapias. En general, los linfomas no-Hodgkin (NHL) no muestran frecuentemente alteraciones de *9p24.1* y, por tanto, no comparten la vulnerabilidad de los linfomas de Hodgkin al bloqueo de PD-1; no obstante, algunas entidades tienen características genéticas o inmunológicas que pueden predecir la sensibilidad al bloqueo del punto de control inmune, tal como el linfoma primario de células B mediastínicas, el linfoma primario del sistema nervioso central y el linfoma testicular primario, que albergan alteraciones frecuentes en 9p24.1, así como los linfomas infectados por el virus Epstein Barr (EBV), donde la infección por EBV aumenta el PD-L1 expresión (*Merryman, 2017*).

Es importante indicar que, como se ha observado con otros agentes inmunoterapéuticos, los efectos antitumorales del nivolumab y del pembrolizumab podrían manifestarse de forma retardada (en torno a 2-3 meses) en relación a la quimioterapia estándar, cuyo efecto citotóxico es prácticamente inmediato. Este retardo en la respuesta debe ser considerado antes de iniciar el tratamiento con este tipo de agentes inmunológicos en pacientes cuya enfermedad neoplásica progresa rápidamente o en los que la expectativa de vida sin tratamiento no sea superior a tres meses.

Siempre que sea posible, la **radioterapia** se dirige actualmente sólo a las áreas del ganglio linfático afectadas. Los efectos secundarios inmediatos producidos por la radioterapia dependen del área del cuerpo que se está tratando. Éstos pueden incluir astenia, reacciones leves en la piel, malestar estomacal y deposiciones líquidas. Los pacientes

que recibieron radioterapia en el cuello quizá tengan dolor en la boca y/o la garganta. Si bien el riesgo de efectos secundarios a largo plazo ha disminuido con las mejoras en el tratamiento, la radioterapia aún puede causar efectos secundarios, que incluyen daño en la tiroides, tipos de cáncer secundarios y daño vascular.

Por otro lado, la **radioterapia** se asocia con una mayor tasa de neoplasias malignas secundarias y, consecuentemente, es importante definir qué pacientes pueden ser tratados de forma segura sin radioterapia después de la quimioterapia, tanto para los estadios iniciales como avanzados. Para los estadios iniciales, los métodos de optimización del tratamiento como la administración de menos ciclos de quimioterapia y la radioterapia de campo reducido o de dosis reducida no parecen afectar de forma notable la eficacia ni el riesgo de neoplasias malignas secundarias.

El **trasplante de células progenitoras hematopoyéticas** (TPH) no se utiliza como el primer tratamiento para el LH; sin embargo, es posible que se recomiende para pacientes con linfoma refractario al tratamiento o recurrente. Existen 2 tipos de trasplante, según el origen de las células hematopoyéticas de reemplazo. En el trasplante **autólogo** (TASPE), se utilizan las propias células del paciente, que se extraen cuando éste está en remisión de la enfermedad después del tratamiento previo. En un trasplante **allogénico** (alo-TPH), las células se obtienen de un donante – generalmente, un familiar próximo – cuyo tejido es compatible con el del paciente a nivel genético, con el objetivo de que el sistema inmunitario desarrollado a partir de las células del donante destruya las células cancerosas del paciente.

## LINFOMAS ASOCIADOS AL VIH

Los linfomas relacionados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se pueden dividir en las diversas categorías, entre las que las más relevantes son las que se describe a continuación (*NIH, 2018*), junto con la *enfermedad de Castleman multicéntrica plasmoblástica*.

El **Linfoma de Hodgkin relacionado con el VIH** se presenta en una forma muy maligna, a menudo con afección extraganglionar o de médula ósea. No obstante, la generalización de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) ha mejorado notablemente la supervivencia de estos pacientes y en aquellos tratados con quimioterapia ABVD o regímenes semejantes se han alcanzado tasas de supervivencia a dos años del 90%.

El **linfoma de efusión primaria** es un linfoma no-Hodgkin de crecimiento rápido que se ha vinculado con el *sarcoma de Kaposi*, relacionado con el *virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8)*. Se presenta en una fase líquida que se esparce sobre las membranas serosas en ausencia de nódulos o adenopatías. El pronóstico se vincula con la extensión de la enfermedad, el compromiso extraganglionar, la concentración de LDH, el compromiso de la médula ósea, la edad, el número de linfocitos CD4 en sangre periférica, el estado funcional y el diagnóstico previo de sida.

Los pacientes con **linfoma primario del sistema nervioso central relacionado con el sida** parecen tener una enfermedad subyacente relacionada con el VIH más grave que los pacientes con linfoma sistémico. Los factores relacionados con la disminución de la supervivencia son edad mayor de 35 años, antecedente de uso de drogas intravenosas, enfermedad en estadio avanzado y valores de CD4 menores de 100 células/mm<sup>3</sup>.

## LINFOMAS NO-HODGKIN (LNH)

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que se originan en los linfocitos B, T y *natural killer* (NK). En los LNH, una célula linfoide inmadura, detenida en un determinado estadio madurativo, se reproduce de forma incontrolada, causando con el tiempo el aumento de tamaño del órgano en el que se producen. Dado que el tejido linfático se encuentra en todo el cuerpo, los linfomas pueden aparecer en cualquier parte del organismo y, a partir de allí, diseminarse a otros órganos y tejidos. En la mayoría de los casos empiezan con una infiltración en un ganglio linfático (formas ganglionares), pero otras veces pueden aparecer en

otros órganos como el aparato digestivo, la piel, el cerebro, el bazo, el riñón u otros órganos (formas extraganglionares).

Los linfomas no Hodgkin de células B representan el 80-85% y los T el 15-20%, mientras que los NK son muy infrecuentes. Son algo más comunes entre los hombres y entre pacientes con enfermedades del sistema inmune (SIDA, inmunodeficiencias, receptores de trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunes), infecciones (gastritis por *Helicobacter*, virus de Epstein Barr), y pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia. Aunque de forma mucho menos frecuente, es un tipo de cáncer que también puede afectar a los niños.

La etiopatogenia de los LNH varía en los distintos tipos, aunque tienen en común ciertos factores de riesgo, como tener un sistema inmune debilitado (ya sea por una enfermedad hereditaria o tras un trasplante de órganos), edad elevada, antecedentes familiares, exposición a agentes tóxicos (herbicidas) e infecciones por algunos virus (virus linfotrópico de células T del ser humano tipo 1 –HTLV-1–, virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–, virus de Epstein-Barr –EBV–) y bacterias (*Helicobacter pylori*).

La clasificación de los linfomas no Hodgkin de la *Organización Mundial de la Salud* establece dos grandes grupos, según el origen: linfomas de células B (linfoma y leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfocítica de células B, leucemia de células pilosas, plasmocitoma, linfoma de Burkitt, etc.) y linfomas de células T de y células NK (linfoma y leucemia linfoblástica aguda precursora de células T, micosis fungoide, linfoma extranodal de células T, leucemia agresiva de células NK, linfoma anaplásico de células grandes, etc.). Desde un punto de vista clínico, los LNH se pueden dividir en dos grandes grupos en función de su velocidad de crecimiento (*Navarro, 2018*).

- **Linfomas agresivos, de crecimiento rápido** o de **alto grado**, que tienden a crecer y extenderse rápidamente y suelen provocar síntomas graves.
- **Linfomas indolentes, de crecimiento lento** o de **bajo grado**, que tienen un comportamiento menos agresivo, con adenopatías de años de evolución y con estado general conservado, incluso aunque puedan hallarse muy extendidos (estadios III y IV).

Los **síntomas** de los LNH son muy variables y dependen de cada tipo específico de linfoma y de los órganos que estén afectados. Un gran porcentaje de pacientes son diagnosticados al detectarse una adenopatía. De forma característica los pacientes sintomáticos pueden presentar fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga e infecciones de repetición. También pueden producirse manifestaciones como consecuencia del crecimiento del tamaño del bazo (molestias abdominales), de la compresión de un órgano por un tumor de gran tamaño (tos, dolor lumbar o abdominal) o del mal funcionamiento de un órgano por su infiltración por las células cancerosas. Cuando se presentan al mismo tiempo fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso, este grupo de síntomas se denomina **síntomas B**.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los LNH es variable en función del tipo de linfoma, la edad y el estado general del paciente, la extensión de la enfermedad y la progresión de la misma. Como norma general, los linfomas indolentes (de bajo grado), a pesar de que a veces pueden hallarse muy extendidos por el organismo, tienen una muy lenta evolución, por lo que pueden no requerir tratamiento inmediato tras el diagnóstico de la enfermedad; en ellos, la respuesta al tratamiento suele ser buena pero casi nunca curativa del todo, por lo que, con el tiempo, el linfoma volverá a aparecer. Contrariamente, los linfomas agresivos (de alto grado) tienen una evolución más rápida, hecho que obliga a tratarlos rápidamente, pero suelen responder muy bien al tratamiento, siendo frecuente alcanzar la remisión completa de la enfermedad, con ausencia de síntomas y de enfermedad y en muchos casos la curación de la misma.

El tratamiento de los **linfomas indolentes** (de bajo grado) puede variar entre los distintos subtipos. Así, en el linfoma folicular (el más frecuente) y en pacientes asintomáticos, la **abstención terapéutica** se considera la actitud más adecuada. En pacientes con enfermedad localizada, la **radioterapia** puede ser el mejor tratamiento. Para el resto

de pacientes, no existe un tratamiento que pueda considerarse estándar, pero los actuales se basan en el empleo de **rituximab**, un anticuerpo monoclonal contra el receptor CD20, asociado a uno o varios agentes **quimioterápicos** clásicos. Si no hay respuesta al tratamiento o la enfermedad vuelve a aparecer, puede plantearse un esquema quimioterápico distinto que podrá incluir también otros anticuerpos monoclonales o fármacos contra nuevas dianas terapéuticas. En algunos casos, en función de la respuesta, la edad y estado general del paciente, se podrá considerar realizar un trasplante autólogo (TASPE) o alogénico de donante compatible (alo-TPH) de médula ósea.

En ciertos tipos de linfomas, como los MALT, el tratamiento se basa en combatir el estímulo antigénico que ha originado la transformación neoplásica (infecciones, procesos inflamatorios locales, enfermedades autoinmunes, etc.) por lo que el tratamiento puede consistir únicamente el tratamiento de la infección o la patología causal, si bien en estadios avanzados o si el linfoma no responde a estos tratamientos suele ser necesario añadir al mismo quimioterapia convencional asociada o no a rituximab.

El tratamiento de los **linfomas agresivos** (de alto grado) también es variable en función del tipo de linfoma, su extensión, la edad y estado general del paciente. Así, en el más frecuente, el linfoma difuso de células grandes B, el esquema quimioterápico más empleado es el denominado **CHOP+R**, con una frecuencia de administración y número de ciclos variable según cada caso. La **radioterapia** puede ser efectiva para tratar áreas afectas localizadas o masas muy grandes. El **trasplante de progenitores hematopoyéticos** (normalmente autólogo y más excepcionalmente alogénico) queda limitado en esta enfermedad a los pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída, siempre que la enfermedad permanezca quimiosensible.

El tratamiento de los linfomas no-Hodgkin de grado bajo o indolentes no está estandarizado, aunque la terapia inicial suele consistir en el empleo de antineoplásicos de tipo de los agentes alquilantes (**ciclofosfamida**, **bendamustina**) o antimetabolitos (**fludarabina**) en monoterapia o en combinaciones de 2, 3 o 4 agentes: **CHOP+R**, **CVP+R**, **FCM+R** y **FND+R**. Este tipo de tratamientos permite alcanzar tasas de respuesta global de hasta un 90%, que son completas hasta en el 60% de los casos primarios. La duración media de la respuesta oscila entre uno y cuatro años. En caso de recaída, la opción más básica consiste en repetir el tratamiento, generalmente añadiendo un escalón más en combinación.

La **bendamustina** ha demostrado una clara superioridad sobre el clorambucilo en pacientes con leucemia linfocítica crónica intolerantes a la fludarabina, consideraba como tratamiento de referencia (en combinación con rituximab y ciclofosfamida), si bien la toxicidad de bendamustina también es algo mayor que la del clorambucilo; con todo, el balance beneficio/riesgo parece claramente favorable a la bendamustina. Los análogos de purinas, **fludarabina** y **cladribina**, son algo más eficaces y menos tóxicas que los agentes alquilantes, produciendo remisiones más prolongadas, si bien tampoco se han demostrado ventajas sustanciales con respecto a la supervivencia global, al menos en monoterapia. En pacientes previamente no tratados, con la fludarabina se obtiene un 30-40 % de respuestas completas y un 8-20 % de respuestas parciales, con una mediana de duración de la respuesta de más de 2 años y una supervivencia proyectada a los 6 años del 80 %. La respuesta máxima se obtiene en 2-3 meses y, en caso de no conseguirse respuesta, se debe detener el tratamiento. En pacientes con enfermedad refractaria o en recaída tras diversos tratamiento previos, han demostrado respuestas importantes en el 30-60 % de los casos (15-40 % respuestas completas y, adicionalmente, un 15-50 % respuestas parciales). La cladribina actúa tanto sobre linfocitos (proliferantes o en reposo) como monocitos. En pacientes no tratados previamente se ha obtenido un 25 % de respuestas completas y un 60 % de respuestas parciales, con una mediana de duración de la respuesta superior a 8 meses. En pacientes previamente tratados, se ha obtenido un 5 % de respuestas completas y un 40 % de respuestas parciales, con una mediana de duración de la respuesta de 4 meses.

La **pixantrona** es un antineoplásico del grupo de los agentes intercalantes de ADN, que ha sido autorizado para la monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento. Con el término intercalante se designa a un grupo de sustancias con propiedades antitumorales que actúan intercalándose o “metiéndose en medio” de las parejas de bases de la doble hebra de ADN, provocando la consiguiente deformación de la cadena, amén de otros importante cambios

químicos. La principal consecuencia de esto es el bloqueo de la enzima topoisomerasa II, también conocida como ADN girasa, de importancia capital en los procesos de reproducción celular y, particularmente, para provocar un giro reversible alrededor de la horquilla de replicación, evitando que la cadena de ADN en formación (ADN "hijo") se enrede durante la separación mitótica, lo que supondría la rotura del nuevo ADN. El efecto de los intercalantes del ADN es una estabilización del complejo ADN-topoisomerasa II, bloqueando de esta manera la síntesis de nuevo ADN. No obstante, la pixantrona tiene un débil efecto inhibitorio sobre la topoisomerasa II y parece actuar estabilizando los aductos de ADN mediante la formación de enlaces covalentes, a través de un proceso de alquilación (Cuéllar, 2015).

Los receptores *CD20* están presentes en la superficie celular de los linfocitos B, tanto normales como malignos (incluyendo las formas maduras, proliferantes y diferenciadas). Actúan como receptores moleculares del antígeno *Bp35*, una proteína fosforilada responsable de la restricción de la diferenciación de los linfocitos B que es expresada durante las fases más precoces. Esta circunstancia ha conducido al desarrollo de anticuerpos específicos, como el **rituximab**, capaces de provocar la destrucción selectiva de linfocitos B (aunque sin distinción entre fisiológicos y malignos) como consecuencia de una combinación, en diferentes grados, de efectos celulares de citotoxicidad y fagocitosis mediados por anticuerpos, así como apoptosis independiente de la cascada de caspasas (inducción directa de la muerte celular) y citotoxicidad dependiente del complemento; no obstante, se considera que la citotoxicidad y la fagocitosis celulares mediadas por anticuerpos son los mecanismos antineoplásicos principales de este tipo de anticuerpos anti-CD20.

El **rituximab** ha demostrado eficacia en pacientes con leucemia linfocítica crónica intensamente pretratados (50% de respuesta global), con posibilidad de retratamiento (44% de respuesta global) y disminución del tamaño del tumor (87% de los pacientes). En combinación con quimioterapia CHOP (95% de respuesta). La combinación de rituximab con fludarabina y ciclofosfamida requiere una función renal normal y un estado general adecuado, además de que la presencia de determinadas anomalías citogenéticas (como la *del17p*) son predictores de mala respuesta al tratamiento, lo que limita su utilidad. Cuando la fludarabina no sea apropiada, se considera al clorambucilo, o mejor aún a la bendamustina, como una alternativa para la primera línea de tratamiento, especialmente en pacientes de edad avanzada y comorbilidad importante.

El **ofatumumab** es otro un anticuerpo monoclonal humano (IgG<sub>1</sub>) que se une específicamente a la proteína CD20 presente en la membrana de los linfocitos B. Fue autorizado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica en pacientes que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab. Ofatumumab produce una respuesta objetiva clínicamente relevante, en la que un 49% de los pacientes doblemente refractarios a fludarabina y alemtuzumab tuvieron una respuesta parcial al tratamiento con ofatumumab, con una supervivencia media libre de enfermedad de 6,4 meses y una supervivencia global de 13,9, sin que haya diferencias sustanciales entre los pacientes tratados previamente o no con rituximab (Cuéllar, 2014).

El **obinutuzumab** también es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG<sub>1</sub> (κ) que se une específicamente a la cadena extracelular de la proteína CD20, en este caso autorizado para el tratamiento, en combinación con clorambucilo, de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para el tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina. El obinutuzumab forma parte del tipo II de anticuerpos anti-CD20 utilizados en terapéutica. Los de tipo I (rituximab, ofatumumab) actúan fundamentalmente mediante un potente efecto citotóxico dependiente del complemento, en tanto que los de tipo II tienen un efecto citotóxico directo mucho más marcado que su efecto dependiente del complemento. Los anticuerpos de tipo I inducen la translocación del CD20 en grandes microdominios lipídicos, fenómeno al que se atribuye su mayor actividad citotóxica dependiente del complemento. Por el contrario, los de tipo II, como el obinutuzumab, son significativamente más potentes que los de tipo I en inducir la apoptosis de células CD20+, tanto normales como malignas. El obinutuzumab parece producir una mayor depleción que el rituximab de linfocitos B, tanto normales como malignos.



El **ibritumomab** es otro anticuerpo monoclonal que une de forma específica al receptor CD20; está ligado a un agente quelante, el **tiuxetano**, que actúa como anclaje de un radioisótopo del **itrio (<sup>90</sup>Y)**, un radionúclido emisor de radiación beta (electrones), de baja penetración (5-10 mm) y con una vida media de 64 h. El medicamento está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab. Normalmente, el tratamiento con ibritumomab-tiuxetano-itrio(90) va precedido por un tratamiento con bajas dosis de rituxumab, con el fin de eliminar los linfocitos B circulantes, facilitando con ello la acción más selectiva del ibritumomab-tiuxetano-itrio(90). Se trata, por consiguiente, de un agente **quimioinmunoradioterapéutico**, en el que la fracción inmunológica (ibritumomab) es un anticuerpo específico para los receptores CD20, presentes en la gran mayoría de los linfocitos B humanos, tanto fisiológicos como malignos. Esta fracción tiene como misión localizar los linfocitos B, que es la población celular cuya malignificación conduce al desarrollo del linfoma folicular no-Hodgkin. Esta forma de inmunoradioterapia con ibritumomab-tiuxetano-<sup>90</sup>Y para las fases avanzadas de linfoma folicular no Hodgkin da lugar a tasas relativamente altas de respuesta, superiores al rituxumab, incluso en pacientes refractarios a otros tratamientos antineoplásicos (incluyendo al propio rituxumab), con respuestas que llegan a alcanzar en una minoría de pacientes hasta más de tres años, aunque dada la fase avanzada de desarrollo del linfoma y la refractoriedad a otras terapias, previsiblemente no puede considerarse éste como un parámetro especialmente relevante.

El **idelalisib** es un agente antineoplásico incorporado recientemente, que inhibe selectivamente la fosfatidilinositol 3-cinasa p110δ (PI3Kδ), cuya actividad enzimática está potenciada en las neoplasias de linfocitos B, al estar implicada en numerosas vías bioquímicas de señalización que impulsan la proliferación, supervivencia, migración y retención de las células tumorales en los tejidos linfoides y en la médula ósea. El efecto final de todo el proceso es la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación de las células tumorales primarias y de las líneas celulares derivadas de los linfocitos B tumorales.

La **radioterapia** clásica se utiliza sólo para reducir adenopatías que causan síntomas compresivos en pacientes refractarios a otros tratamientos. Aunque la irradiación corporal total en pequeñas dosis ha tenido resultados satisfactorios en algunas ocasiones, el uso más habitual es en administración local en zonas de adenopatías, hígado o bazo para obtener una paliación sintomática transitoria.

El **pronóstico** es muy variable para cada subtipo de linfoma. Así, en los linfomas foliculares, a pesar de la escasa probabilidad de curación completa con el tratamiento, la probabilidad de supervivencia es muy prolongada y la mayoría de pacientes viven más de 10 años después del diagnóstico. Los linfomas agresivos, como ya se ha indicado, suelen responder muy bien al tratamiento y la probabilidad de curación de un paciente con un linfoma difuso de células grandes, que pueda recibir el tratamiento de forma correcta, se sitúa en el 60-80%.

## LINFOMAS NO-HODGKIN DE CRECIMIENTO LENTO

### LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular es un tipo de LNH indolente de células B. Se trata de un tipo de linfoma con gran prevalencia en el mundo occidental (alrededor de un 30% de todos los LNH). Aunque puede aparecer en cualquier edad, es propio de personas adultas, siendo la media de edad en el diagnóstico de 60 años. Es muy poco frecuente en jóvenes y niños. La clasificación distingue tres subgrupos de linfomas foliculares: con predominio de células pequeñas, mixto y con predominio de células grandes.

Afecta los ganglios linfáticos y, en ocasiones, se disemina a la médula ósea o el bazo. A veces, el linfoma folicular desaparece sin tratamiento, aunque es preciso realizar controles periódicos en el paciente en busca de signos o síntomas de que la enfermedad ha recidivado. Sin embargo, es posible que el linfoma folicular se convierta en un tipo de linfoma más maligno, como el linfoma de células B grandes difuso.

Los pacientes se encuentran habitualmente asintomáticos y acostumbran a acudir a su médico tras percibir un aumento indoloro de volumen de algún ganglio (adenopatía). El 60% de los pacientes presenta infiltración de la médula ósea al diagnóstico; alrededor del 25% de los pacientes también presenta esplenomegalia y puede haber en algunos casos infiltración del tubo digestivo o del hígado. Los síntomas generales de los linfomas (sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso) suelen ser poco frecuentes.

La evolución de este tipo de linfoma es indolente y lenta, con una supervivencia que supera los 12 años de promedio desde el diagnóstico. En los pacientes asintomáticos al diagnóstico, la **abstención terapéutica** se considera la opción más adecuada. En los pacientes con linfoma folicular en estadio localizado (I y II) se debe considerar la radioterapia combinada con quimioterapia. En el resto de los pacientes el tratamiento se basa en rituximab asociado a uno o varios agentes quimioterápicos clásicos (clorambucilo, bendamustina, doxorubicina, ciclofosfamida, fludarabina, mitoxantrona, entre otros). Si no hay respuesta al tratamiento o la enfermedad recidiva, puede plantearse un nuevo esquema quimioterápico que podrá seguirse, en función de la respuesta, la edad y estado general del paciente, de un trasplante autólogo o alogénico. La curación completa de estos pacientes es difícil y para los enfermos en un estadio avanzado (que suponen el 80% de los casos) es imposible alcanzarla con los tratamientos convencionales. Aunque una parte de los pacientes puede alcanzar la remisión completa, a medida que avanza el curso la enfermedad, las recaídas son más frecuentes y los periodos en remisión más cortos. En algunos los pacientes con linfoma folicular (2-3% al año), la enfermedad se transforma en un linfoma agresivo.

El **idelalisib** ha sido recientemente incorporado y está oficialmente indicado en monoterapia de los pacientes adultos con linfoma folicular refractario a dos líneas de tratamiento anteriores, aunque los datos clínicos de eficacia no son muy robustos (Cuéllar, 2016). Como ya se ha mencionado anteriormente, el idelalisib inhibe selectivamente la fosfatidilinositol 3-cinasa p110δ (PI3Kδ), cuya actividad enzimática está potenciada en las neoplasias de linfocitos B y está implicada en numerosas vías bioquímicas de señalización que impulsan la proliferación, supervivencia, migración y retención de las células tumorales en los tejidos linfoides y en la médula ósea. El efecto final de todo el proceso es la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación de las células tumorales primarias y de las líneas celulares derivadas de los linfocitos B tumorales.

---

#### LINFOMA LINFOPLASMÁTICO (MACROGLOBULINEMIA DE WALDSTRÖM)

La macroglobulinemia de Waldenström es un trastorno linfoproliferativo de células B caracterizado por la acumulación de células monoclonales en la médula ósea y los tejidos linfoides periféricos, que está asociado con la sobreproducción de proteínas séricas (inmunoglobulinas M monoclonales, IgM). Esta enfermedad tiene una incidencia global de 4:1.000.000 personas/año y supone menos del 2% de todos los linfomas no-Hodgkin. La edad media al diagnóstico es de 65 años y la enfermedad afecta en doble proporción a hombres que a mujeres. Son características la hepatoesplenomegalia, la linfadenopatía, la hemorragia oronasal, el síndrome de hiperviscosidad y la citopenia. La fatiga relacionada con una anemia normocítica normocrómica es el síntoma que se presenta con más frecuencia. La infiltración visceral es poco frecuente pero puede dirigirse al estómago, intestino delgado, pulmones, glándulas exocrinas o piel, con síntomas como diarrea, esteatorrea y coloración púrpura de la piel. Se dan neuropatías periféricas en hasta el 38% de los pacientes.

Tiene claramente un componente hereditario, aunque todavía no se han identificado los genes de susceptibilidad para esta enfermedad; no obstante, se ha localizado un *loci* de susceptibilidad en el cromosoma 6p21.3 y en 4q, y la mitad de los pacientes tienen deleciones *del6q* en las células tumorales. Más del 90% de los pacientes presentan una mutación somática *MYD88* (L265P), la cual favorece el crecimiento neoplásico a través de la vía de la *tirosina cinasa de Bruton* (BTK). En este sentido, es interesante el **ibrutinib** que actúa inhibiendo de forma irreversible y selectiva la BTK, lo que impide la adhesión y migración dependientes de integrinas de los linfocitos B. Sin embargo, no tiene autorizada oficialmente la indicación en la macroglobulinemia de Waldenström.

De hecho, por el momento no hay tratamiento curativo para la macroglobulinemia de Waldenström, por lo que la recomendación es controlar a los pacientes en etapa asintomática. Por su parte, los tratamientos que se dan a pacientes sintomáticos dependen de muchos factores y pueden incluir agentes alquilantes, cladribina, fludarabina, rituximab y bortezomib, un inhibidor de la actividad quimotripsina del *proteosoma 26S*, aunque este último no está oficialmente autorizado para esta indicación. Cuando se necesita un control rápido de la enfermedad o para aquellos candidatos a un trasplante de células madre autólogo, se usa el régimen **CHOP+R** o el **DRC**, o terapias basadas en **bortezomib**. El tiempo de supervivencia media es de 5-6 años después de iniciar el tratamiento, pero la MW puede ser estable o progresar lentamente durante muchos años antes de necesitar de un tratamiento.

Las formas localizadas de la enfermedad pueden beneficiarse de la **radioterapia**. Algunos pacientes (30%) presentan una respuesta completa a los tratamientos actuales. Las medias de supervivencia globales son de 3-5 años.

---

## LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL

Empiezan en los linfocitos B de la zona marginal del tejido linfoide. Hay varios tipos, que se agrupan según el tejido en donde se forma el linfoma.

El **linfoma de células B extraganglionar tipo MALT** (*mucosa-associated lymphoid tissue*) o **TLAM** (*tejido linfoide asociado a mucosa*) es un tipo de linfoma indolente de células B conocido por su afectación más frecuente gastrointestinal. El MALT es un tejido linfático que se encuentra en las mucosas, como es el caso del tubo digestivo, los pulmones, las glándulas salivares o la conjuntiva de los ojos. En el caso concreto del epitelio gástrico, la infección por una bacteria, habitualmente (90%) *Helicobacter pylori*, puede hacer aparecer el tejido MALT en forma de gastritis folicular y, a partir de ella, se pueden dar cambios moleculares que podrían conducir al linfoma MALT. A veces, estos pacientes también tienen enfermedades de origen autoinmune, como la tiroiditis de Hashimoto o el síndrome de Sjögren.

Los pacientes suelen presentar síntomas gástricos: ardor de estómago, hemorragia, dolor epigástrico o abdominal. Este tipo de linfoma acostumbra a permanecer localizado, pero eventualmente puede extenderse a otras zonas como los pulmones, los intestinos o la médula ósea. En el 10% de los pacientes con linfoma MALT, la enfermedad se transforma en un linfoma agresivo de mal pronóstico.

En los casos de linfomas MALT gástricos localizados, la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori* mediante antibióticos consigue la desaparición del linfoma a nivel microscópico en la mayoría de los casos. Si la enfermedad no se resuelve o no está limitada al estómago, será preciso asociar quimioterapia, normalmente basada en agentes como clorambucilo, fludarabina, bendamustina o combinaciones de tipo CHOP, asociadas o no a rituximab.

Las formas extragástricas del linfoma MALT comienzan fuera del estómago en casi cualquier otra parte del cuerpo; entre estas, otras partes del tubo gastrointestinal, las glándulas salivales, la glándula tiroides, los pulmones, la piel y alrededor de los ojos. Este tipo de linfoma de la zona marginal se forma en las células de la mucosa que ayudan a producir anticuerpos. Es posible que el linfoma TLAM extragástrico vuelva muchos años después del tratamiento.

El **linfoma abdominal mediterráneo** o **enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado** es un tipo de linfoma MALT que se presenta en adultos jóvenes de los países del este del Mediterráneo. Es frecuente que se forme en el abdomen y que los pacientes presenten una infección por *Campylobacter jejuni*, una bacteria Gram-negativa habitualmente relacionada con cuadros de gastroenteritis bacteriana. Este tipo de linfoma también se llama.

El **linfoma esplénico de la zona marginal** empieza en el bazo y, a veces, se disemina a la sangre periférica y la médula ósea. El signo más común de este tipo de linfoma esplénico de la zona marginal es un bazo agrandado. Por su parte, el **linfoma ganglionar de la zona marginal** o **linfoma de células B monocitoides** se forma en los ganglios linfáticos, pero es poco frecuente.

---

## LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

La **leucemia linfática crónica** o **leucemia linfocítica crónica (LLC)** se considera un linfoma de bajo grado, caracterizado por la acumulación de linfocitos B maduros en la sangre, médula ósea y órganos linfáticos. En función de la citogenética, tiene mal pronóstico si presenta la traslocación *t(11q;v)* o las deleciones *del(11q)* o *del(17p)*; esta última confiere resistencia a la fludarabina. Por el contrario, el pronóstico es favorable si presenta la deleción *del(13q)* como única anomalía. Los linfocitos circulantes son morfológicamente similares a los normales pero funcionalmente anormales; expresan marcadores de superficie CD5, CD20 y CD23. La acumulación se inicia frecuentemente en la médula ósea, diseminándose posteriormente hacia los ganglios linfáticos y bazo, pudiendo haber esplenomegalia.

Es la leucemia más frecuente en los países occidentales, constituyendo el 30 % de todas las formas de leucemia y 75 % de las leucemias crónicas. Su incidencia en la Unión Europea es de 4,2 casos/100.000 habitantes/año, aunque aumenta con la edad, siendo rara antes de los 40 años. A la edad de 50 años alcanza los 5 casos y a los 80 años llega a los 30 casos; de hecho, la mediana de la edad en el momento del diagnóstico es 72 años. Existe un predominio en el sexo masculino (2:1). Afecta a más de 300.000 personas en el mundo y a más de 15.000 en España; concretamente, se diagnostican alrededor de 1.800 nuevos casos cada año en nuestro país.

Los pacientes con LLC activa se caracterizan por una acumulación progresiva de linfocitos B (el diagnóstico requiere la presencia de al menos 5.000 linfocitos B en sangre periférica durante al menos tres meses), a veces con linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia. Asimismo, produce un estado de inmunosupresión que incrementa el riesgo de infecciones, que en última instancia es la principal causa de muerte en estos pacientes. El subtipo más frecuente de la LLC es la que afecta a células (linfocitos) B, que representa más del 97% de los casos. En restante el 2-3%, la proliferación clonal anormal se produce a partir de células T. También se han incluido otros patrones leucémicos crónicos dentro de la leucemia linfocítica crónica, tales como la leucemia *prolinfocítica*, la fase leucémica del *linfoma cutáneo de células T (síndrome de Sézary)*, la *leucemia de células peludas (tricoleucemia)* y el *linfoma leucemizado*.

El origen de la LLC sigue siendo desconocido, aunque se apuntan varios hipotéticos, como las radiaciones ionizantes, los agentes alquilantes o ciertos productos leucemógenos, que parecen aumentar el riesgo de desarrollar LLC. La acumulación de linfocitos parece deberse a un funcionamiento erróneo en la apoptosis (muerte celular programada); no obstante, se han descrito otros mecanismos que posiblemente colaboren de alguna manera en la acción proliferativa, como ciertas interleucinas o sus receptores, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o las interleucinas IL-4 e IL-6. Aproximadamente la mitad de los pacientes, y aún más en estadios avanzados, presentan algún tipo de alteración citogenética. La más frecuente (25-30%) es la *trisomía del par cromosómico 12*; otras alteraciones menos frecuentes afectan a los cromosomas 11, 12, 13, 14 y 17 (Cuéllar, 2015).

Globalmente, la mediana de supervivencia desde el diagnóstico varía entre los 18 meses y más de 20 años, dependiendo de la presencia de factores de riesgo. En pacientes asintomáticos en estadios iniciales, la mediana de supervivencia es de más de 10 años, mientras que en pacientes con enfermedad avanzada, sintomática o progresiva, la mediana de supervivencia oscila entre 18 meses y 3 años. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con LLC también son más propensos a desarrollar una segunda neoplasia. Se han descrito tres grupos pronósticos en función de la citogenética, siendo peor para los casos relacionados con una mutación TP 53, una translocación *t(11q;v)* o una deleción *del(11q)* o *del(17p)*; particularmente, esta última confiere resistencia a la fludarabina y se considera como de muy alto riesgo, junto con la mutación TP 53. En ambos casos la mediana de supervivencia es de 2-3 años y aunque son relativamente infrecuentes (7% para *del(11q)* y 8-12% para TP 53) en el diagnóstico inicial, suponen prácticamente el 50% de los casos recidivantes de leucemia linfocítica crónica. La trisomía del par 12 (+12) se asocia con un pronóstico de gravedad intermedia, mientras que los casos con mejor pronóstico son aquellos cuya anomalía citogenética implica una deleción *del(13q)*.

En ninguno de los casos la terapia es curativa y no está indicada en los pacientes con LLC hasta que aparezcan síntomas o progrese la enfermedad. De hecho, hay especialistas que consideran que el sobretratamiento puede ser más peligroso que el infratratamiento. El tratamiento específico incluye quimioterapia citotóxica (fludarabina, ciclofosfamida) y e inmunoterapia (rituximab y ofatumumab), corticoides, cirugía (trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, TAPH) y radioterapia, aunque la cirugía o la radioterapia sólo son útiles en situaciones especiales. Los tres últimos fármacos específicamente autorizados para esta indicación son el ibrutinib, el idelalisib y el venetoclax.

El **ibrutinib** actúa inhibiendo de forma irreversible y selectiva a la *tirosina cinasa de Bruton* (BTK), un miembro de las familia de las tirosina cinasas *Tec* que participa en la señalización bioquímica del receptor de antígenos (BCR) y del receptor de citocinas de los linfocitos B, implicados en la patogenia de diversas neoplasias de linfocitos B; dicha inhibición impide la adhesión y migración dependientes de integrinas de los linfocitos B. Ha sido autorizado, como medicamento huérfano, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica que han recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea en presencia de delección del 17p o mutación de TP 53 en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada. El tratamiento se asocia con altas tasas de respuesta en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante/refractaria y linfoma de células del manto, incluidos pacientes con lesiones genéticas de alto riesgo (*Pal Singh, 2018*).

Por su parte, el **idelalisib**, inhibidor selectivos de la fosfatidilinositol 3-cinasa p110δ (PI3Kδ), ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con rituximab, de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que han recibido al menos un tratamiento anterior o como tratamiento de primera línea en presencia de la delección 17p o de la mutación TP53 en pacientes no adecuados para quimioinmunoterapia. Los datos clínicos disponibles indican, en relación con un placebo y siempre en asociación a rituximab, una notable superioridad, tanto en términos de supervivencia sin progresión tumoral como de supervivencia global y tasa de respuesta objetiva (75 vs 15%); una superioridad manifiesta incluso en los pacientes con mutaciones *del17p* y/o *TP53*, como con *IGHV* no mutado y en personas con ≥65 años.

El último fármaco incorporado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica es el **venetoclax**, un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica *Bcl-2*, que es sobreexpresada por las células de la LLC y en otros tipos celulares tumorales. Venetoclax se une directamente al sitio de unión del dominio BH3 de *Bcl-2* y, de este modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como *Bim*, para iniciar la permeabilización de la membrana mitocondrial externa (*mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP*), la activación de las caspasas y la muerte celular programada (apoptosis).

El medicamento está indicado oficialmente para el tratamiento en monoterapia de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en presencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B; también está indicado en monoterapia para el tratamiento de la LLC en ausencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B. En pacientes con LLC y delección 17p tratados previamente, se han alcanzado tasas de respuesta del 75% y en pacientes con o sin delección 17p o mutación del gen TP53, las tasas de respuesta llegan al 67%, incluyendo a pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores de la vía del receptor de antígenos del linfocito B (rituximab, etc.).

El **trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos** (TAPH) es la única opción de tratamiento con potencial para curar la LLC; sin embargo, la mayoría de los pacientes no son aptos para el trasplante. Históricamente, el pronóstico para los pacientes con delección 17p ha sido desfavorable debido a la eficacia limitada de la inmunoterapia y los regímenes basados en la quimioinmunoterapia, habiéndose descrito una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 14 meses en pacientes con delección 17p tras una primera línea de tratamiento y de 6 a 7 meses en pacientes con recaídas o refractarios (R/R), con una mediana de supervivencia global de unos dos años.

### LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

Se trata de un LNH agresivo, con una gran prevalencia, alrededor del 30% de todos los LNH. Su incidencia es de 50-60 nuevos casos por millón de habitantes y año y aumenta con la edad. Aunque se observa en cualquier edad, la edad mediana de los pacientes con linfomas de células grandes es de 55 años. La evolución de este tipo de linfoma es agresiva y su pronóstico depende mucho de la edad del paciente, su estado general, la extensión del tumor y la respuesta al tratamiento. Se han descrito dos subtipos: el linfoma difuso de tipo **centro germinal** y el de **célula B activada**; este último tiene peor pronóstico.

El tratamiento de estos linfomas se basa en la asociación de **quimioterapia** y **radioterapia** sobre áreas afectas localizadas o de gran tamaño (masa mediastínica). El esquema quimioterápico más empleado en la actualidad es el **CHOP+R**, con una frecuencia de administración y un número de ciclos variable según cada caso. La radioterapia puede ser efectiva para tratar áreas afectas localizadas. El **trasplante de precursores hematopoyéticos** (TPH) solo es utilizado en pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída, siempre que la enfermedad permanezca quimiosensible.

La evolución de este tipo de linfoma es agresiva y su pronóstico depende fundamentalmente de la edad del paciente, su estado general, la extensión del tumor y la respuesta al tratamiento. Hasta el 80% de los pacientes jóvenes se pueden curar, disminuyendo esta probabilidad con el aumento de edad.

### LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

El linfoma de células del manto es un tipo poco frecuente de LNH de células B que representa alrededor del 10% de todos los LNH. Aparece en personas de edad avanzada y es más frecuente en varones. El 60% de los pacientes tiene más de 60 años al diagnóstico. La mayoría de estos pacientes son diagnosticados estando ya la enfermedad en una etapa avanzada. Pueden presentar los síntomas generales de los linfomas (sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso) y habitualmente esplenomegalia (agrandamiento del bazo) y adenopatías (aumento indoloro y significativo de un ganglio). La afección extraganglionar es frecuente, especialmente la invasión de la médula ósea y el tubo digestivo (*Parrot, 2018*).

Aunque una parte de los pacientes puede alcanzar una respuesta completa con tratamiento de quimioterapia basado en esquemas de tipo **CHOP+R** o más intensivos como el **Hyper-CVAD**, a medida que avanza el curso clínico del linfoma, las recaídas son más frecuentes y los periodos en remisión más cortos, por lo que la evolución de este tipo de linfoma es de mal pronóstico (*Steiner, 2018*). No obstante, el tratamiento con **ibrutinib**, un inhibidor irreversible y selectivo de la *tirosina cinasa de Bruton* (BTK), se asocia con altas tasas de respuesta en pacientes con linfoma de células del manto, incluidos pacientes con lesiones genéticas de alto riesgo (*Pal Singh, 2018*).

**Bortezomib** está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos. El bortezomib es un inhibidor de la actividad quimotripsina del *proteosoma 26S* de las células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica.

También el **temserolimús** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída y/o resistente al tratamiento. El temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina



en las células de mamífero). Actúa uniéndose a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo proteína/temsirolimus se une e inhibe la actividad de mTOR, que controla la división celular. A concentraciones nanomolares, la inhibición de la actividad de mTOR da lugar al retraso del crecimiento en G1, y a concentraciones micromolares, a la detención del crecimiento de las células tumorales tratadas, como consecuencia de la interrupción selectiva de la traducción de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa. Cuando se inhibe la actividad de mTOR, se bloquea su capacidad de fosforilar y, en consecuencia, de controlar la actividad de los factores implicados en la traducción proteica (4E-BP1 y S6K, ambos en situación posterior a mTOR en la vía de la quinasa P13/AKT) que controlan la división celular.

El **TPH** autólogo no parece mejorar la supervivencia de los pacientes. Aunque la experiencia es aún limitada, en los pacientes jóvenes con datos de mal pronóstico que dispongan de un donante compatible, debe valorarse la posibilidad de realizar un trasplante alogénico.

---

## LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt, también conocido como **linfoma de células pequeñas no hendidas**, es un LNH agresivo de células B. Este tipo de neoplasia es poco frecuente y afecta sobre todo a pacientes jóvenes. El linfoma de Burkitt se distingue en 3 subtipos con características y manifestaciones clínicas distintas:

- *Endémico*: en África ecuatorial es la neoplasia más frecuente entre niños; se asocia a la presencia del virus Epstein-Barr en el 95% de los casos
- *Esporádico*: afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes; constituye una tercera parte de los linfomas en niños
- *Asociado a inmunodeficiencia*: en especial a la infección por VIH o en pacientes trasplantados que estén recibiendo medicamentos inmunosupresores.

La forma más habitual en España es la esporádica del adulto y representa tan sólo el 2% de todos los linfomas. Se caracteriza por un inicio muy agresivo con grandes masas ganglionares y afectación extramedular. Cuando la afectación medular es importante se le denomina **Leucemia linfoblástica B madura** o leucemia de Burkitt.

El tratamiento de primera línea debe iniciarse de inmediato y se basa en la quimioterapia intensiva con dosis elevadas como por su contenido. El tratamiento más habitual asocia ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, rituximab y la profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central. El TASPE no está indicado como tratamiento de primera línea y se reserva para pacientes con mal pronóstico.

---

## LINFOMAS PERIFÉRICOS DE CÉLULAS T

Los **linfomas cutáneos de células T** representan aproximadamente el 4% de todos los casos de LNH y, como lo indica el término, afectan principalmente la piel. La incidencia general anual del linfoma cutáneo de células T, ajustada por edad, es de aproximadamente seis casos por millón, siendo dos veces más común en hombres que en mujeres. La incidencia aumenta con la edad, con un inicio promedio entre los 50 y 60 años de edad (*Hermine, 2018*).

Los dos subtipos más comunes de linfoma cutáneo de células T son *micosis fungoide*, que a menudo es de bajo grado (de progresión lenta) en las primeras etapas, y una forma más agresiva llamada *síndrome de Sézary*. También el **linfoma cutáneo anaplásico de células grandes** con expresión de CD30+ es una forma cutánea de linfoma de células T.

Suelen presentarse en pacientes adultos en un estadio avanzado y que se diagnostican tras la aparición de síntomas como sudoración nocturna, fiebre o pérdida de peso. La afección extraganglionar es muy frecuente. La combinación de quimioterapia de tipo **CHOP** constituye la base de su tratamiento.

---

## MICOSIS FUNGOIDE/SÍNDROME DE SÈZARY

La mayoría de los casos de micosis fungoide comienza con piel seca y un sarpullido rojo, con o sin picor asociado. Puede haber manchas rojas o áreas de piel levantada (placas), que a menudo tienen descamación en la superficie. Pueden aparecer bultos grandes o nódulos tumorales con mucho espesor, ya sea inicialmente o más tarde con la progresión de la enfermedad. Podría haber grietas en la piel que no se curan debidamente y se infectan. En las etapas posteriores, los tumores de la piel pueden ulcerarse e infectarse. En algunos casos, los linfocitos tumorales pueden causar el agrandamiento de un ganglio linfático y trasladarse a otros ganglios linfáticos. En la enfermedad avanzada, también se pueden diseminar a otras partes del cuerpo, que incluyen el hígado, el bazo y los pulmones.

La micosis fungoide es el tipo más común del linfoma cutáneo de células T. Es una neoplasia de células T maduras de tipo colaborador (Linfocitos T<sub>H</sub>, *helper*), cuyas manifestaciones son preferente o exclusivamente cutáneas. Su incidencia es de 0,3 casos/100.000 habitantes/año y su etiopatogenia se desconoce. El nombre de *micosis fungoide* proviene de los tumores de piel similares a infecciones provocadas por hongos (micosis) que pueden aparecer en las etapas avanzadas de la enfermedad, aunque no hay ninguna relación real con ninguna infección provocada por hongos. La micosis fungoide a menudo permanece limitada a la piel; de hecho, el 70-80% de los pacientes son diagnosticados en las primeras etapas, cuando solo la piel se ve afectada, y la enfermedad no se disemina a los ganglios linfáticos ni a los órganos internos. Además, en casi todos los pacientes diagnosticados con la enfermedad en las primeras etapas (manchas/placas), la afección de la piel no progresa para mostrar lesiones tumorales. En una pequeña cantidad de pacientes, la micosis fungoide progresa lentamente.

El inicio de la enfermedad tiene lugar, casi siempre, durante la vida adulta, pero pueden presentarse casos durante la adolescencia e, incluso, en la infancia. Es una forma de linfoma cuya evolución clínica sigue habitualmente el desarrollo progresivo de tres fases: parche, placa y tumoral, que refleja el inicio de la enfermedad en la epidermis y la dermis superficial (fases iniciales) para progresar con afectación en profundidad de la dermis reticular y, eventualmente, del tejido celular subcutáneo (fase tumoral).

Las lesiones iniciales se describen como máculas rojizas ligeramente descamativas que se localizan en la mitad inferior del tronco, los glúteos, la parte proximal de los muslos, la cara interna de los brazos, la región periaxilar y el área submamaria. Al menos alguna de las lesiones alcanza un tamaño notable y no es raro que sobrepasen los 10 cm; a veces muestra un curso intermitente, con lesiones que aparecen y desaparecen, lo que dificulta su diagnóstico. Algunos pacientes evolucionan hacia fases más avanzadas, caracterizadas por placas induradas de coloración variable y bien delimitadas, así como por el desarrollo de lesiones tumorales indiferenciables de otros linfomas cutáneos; en raras ocasiones, la enfermedad comienza con el desarrollo de este último tipo de lesiones sin pasar por las etapas previas.

En cualquier fase se puede presentar un cuadro de eritrodermia, casi siempre asociado a la presencia de adenopatías y un gran número de células neoplásicas circulantes ( $> 1000/\text{mm}^3$ ), conocido como **síndrome de Sèzary**, que complica alrededor del 3% de los casos de micosis fungoide y se caracteriza, además del extendido sarpullido rojo, por picor y, en ocasiones, descamación cutánea que facilitan la aparición de infecciones cutáneas.

El **pronóstico** individual de un paciente depende de la etapa y si la enfermedad afecta los ganglios linfáticos, la sangre u otros órganos en el cuerpo, el tipo y la extensión de las lesiones cutáneas presentes (manchas, placas o tumores), la cantidad de células de Sèzary en la sangre, y la transformación a micosis fungoide de células grandes o foliculotrópica (con afectación de los folículos pilosos). El 90% de los pacientes que muestran afectación exclusivamente cutánea del tipo parche en menos del 10% de la superficie corporal en el momento del diagnóstico sobreviven más de 15 años.

Las opciones de **tratamiento** incluyen fototerapia, radioterapia (local y superficie cutánea total), terapia tópica, terapia sistémica, terapias biológicas o inmunitarias y quimioterapias sistémicas. Si bien los pacientes con micosis fungoide o síndrome de Sèzary en las primeras etapas pueden responder bien a terapias dirigidas a la piel solamente, los pacientes con una enfermedad más avanzada pueden requerir una combinación de terapias tóxicas

y sistémicas. Cuando corresponda, se debería considerar el trasplante de precursores hematopoyéticos (TASPE) para pacientes con una enfermedad avanzada, resistente al tratamiento y/o agresiva.

Las **terapias tópicas cutáneas** incluyen a los corticosteroides y algunas formas de aplicación local de antineoplásicos, como la mecloretamina o la carmustina, aunque ninguna de ellas está autorizada – en aplicación tópica cutánea – en la Unión Europea para esta indicación. El **tazaroteno** es un retinoide tópico, pero no está oficialmente autorizado para esta indicación. La **fototerapia** puede ser empleada de diferentes formas: tratamientos UVB de banda estrecha (lesiones delgadas: manchas y/o placas delgadas) y PUVA (psoraleno más ultravioleta A), a veces en combinación con otros tratamientos. Otras terapias cutáneas incluyen el imiquimod en crema, la terapia fotodinámica y el **láser de excímeros**<sup>‡</sup>.

La **radioterapia** localizada ha resultado útil para los pacientes que tienen tumores cutáneos o aquellos que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento. La radioterapia cutánea total con haz de electrones administrada en toda la piel es adecuada para pacientes con placas gruesas generalizadas con o sin tumores cutáneos. Las formas de la radioterapia cutánea, local y total, son eficaces en dosis bajas en el tratamiento de la micosis fungoide o el síndrome de Sézary. La radioterapia se puede usar sola, en combinación simultánea con otros tratamientos o, además, se puede usar en forma secuencial con otros tipos de terapias dirigidas a la piel o sistémicas. Pero, como ocurre con la fototerapia, la radioterapia aumenta el riesgo de daño cutáneo.

Entre las **terapias sistémicas** se incluyen el **bexaroteno**, un retinoide de administración oral que está aprobado por la EMA para el en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T cuando no ha dado resultado al menos una terapia sistémica anterior.

La **fotoféresis extracorpórea** está disponible únicamente en centros seleccionados que ofrecen este tratamiento. En este procedimiento, se extrae sangre procediéndose a aislar los glóbulos blancos, incluyendo células circulantes provenientes del linfoma cutáneo de células T, se aíslan y se tratan con **psoraleno**, que sensibiliza las células ante la luz ultravioleta. Los rayos UVA irradian las células, lo que, junto con el fármaco, daña el ADN de las células del linfoma cutáneo de células T. Posteriormente, las células se devuelven al paciente. El proceso no solo lesiona los linfocitos T tumorales sino que induce una respuesta inmunitaria. Sin embargo, el procedimiento debe repetirse varias veces para obtener el máximo efecto. La fotoféresis extracorpórea tiene la mayor eficacia en pacientes con afectación de la sangre, como es el caso en el síndrome de Sézary.

La **quimioterapia** convencional no ha podido curar el linfoma cutáneo extendido, y los estudios que usan la quimioterapia combinada con la radioterapia en pacientes con la enfermedad en las primeras etapas no han tenido mucho éxito. Sin embargo, ciertas quimioterapias de un solo fármaco han mostrado beneficios en pacientes con una enfermedad muy agresiva (especialmente, con transformación a células grandes), o pacientes cuya enfermedad no responde a las terapias sistémicas menos intensas, entre ellas el metotrexato, la gemcitabina, la doxorubicina, el etopósido y el clorambucilo. Varios estudios han mostrado resultados exitosos con el **alotrasplante de células madre** de intensidad reducida en pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary.

---

## LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

El linfoma anaplásico de células grandes es una variedad de linfoma no Hodgkin que deriva de linfocitos T, y de la que existen dos formas: la **sistémica** y la **cutánea**. Representa aproximadamente el 3% de todos los LNH en adultos y el 10-30% de los linfomas infantiles, un 25% de todos los linfomas cutáneos de células T. Tiene la peculiaridad de expresar la proteína CD30. Se trata de una forma tumoral muy agresiva. En cualquier caso, la evolución clínica

---

<sup>‡‡</sup> El **láser de excímeros** (*excited dimer*, dímero excitado) o **excíplex** (*excited complex*, complejo excitado) es un tipo de láser ultravioleta utilizado frecuentemente en cirugía ocular. Generalmente, utiliza una combinación de un gas noble – inerte químicamente – como argón, kriptón o xenón, con un gas reactivo; en condiciones apropiadas, mediante una descarga eléctrica, se forma una pseudo-molécula que rápidamente se descompone emitiendo una luz láser en el rango ultravioleta.

depende en buena medida del estatus *ALK*. La forma cutánea se presenta a veces como un nódulo benigno (no canceroso) que desaparece por sí solo o se disemina a muchos lugares en la piel, aunque sin carácter maligno.

La *cinasa del linfoma anaplásico* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, *ALK*) es también conocida como receptor de la tirosina cinasa de *ALK* o *CD246*. Se trata de un enzima que en los seres humanos está codificada por el gen *ALK* y que desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro y ejerce sus efectos sobre neuronas específicas. Sin embargo, el gen *ALK* puede actuar como un oncogén de tres maneras diferentes: mediante la formación de un gen de fusión con otros genes, mediante la obtención de copias adicionales de genes o con mutaciones del código de ADN para el propio gen. Un determinado trasvase de material genético o *translocación* entre los cromosomas 2 y 5, denominado *t(2;5)(p23;q35)*, está asociada con aproximadamente el 60 % de los casos de linfoma anaplásico de células grandes. La translocación crea un gen de fusión de la cinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) y de la nucleofosmina (*NPM*), de tal manera que la fracción 3' de la *ALK* (proveniente del cromosoma 2 y que codifica para el dominio catalítico), está fusionada a la porción 5' de *NPM*, proveniente del cromosoma 5. El producto de fusión formado (*NPM/ALK*) se traduce en una proteína quimérica denominada *p80*, que es oncogénica y característica de este tipo tumoral. El gen de fusión de *EML4-ALK* es responsable de aproximadamente el 2-5 % de los casos cáncer de pulmón no microcítico.

Puede presentarse a cualquier edad, aunque predomina en adultos y ancianos. No obstante, el tipo *ALK+* es más frecuente en menores de 30 años y predomina en varones. La forma *ALK-* (negativa) es más frecuente en mayores, sin diferencia entre sexos. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada, con síntomas sistémicos (sobre todo fiebre elevada) y afectación extranodal. La médula ósea está infiltrada en un elevado número de casos.

La lesión típica consiste en nódulos o tumores solitarios, a menudo ulcerados, localizados en las extremidades. Los pacientes no suelen desarrollar síntomas sistémicos asociados, al contrario de lo que ocurre en el LACG ganglionar. En ocasiones, puede existir afectación cutánea multicéntrica, así como diseminación extracutánea, generalmente a ganglios linfáticos regionales. Las lesiones pueden regresar espontáneamente, aunque con una alta tasa de recidiva. En la mayoría de los pacientes el pronóstico es favorable, con una supervivencia media a los 5 años de aproximadamente el 90%. Se considera factor de buen pronóstico la regresión espontánea de las lesiones y de mal pronóstico la extensión extracutánea del tumor. El LACG es el linfoma cutáneo más común en **pacientes infectados por el VIH**, en los que el pronóstico es infausto.

La combinación de **quimioterapia** de tipo CHOP o ABVD a la que en estadios localizados puede añadirse la radioterapia, constituye la base del tratamiento del linfoma anaplásico de células grandes y la respuesta completa se obtiene en el 70-80% de los pacientes *ALK+*, con una supervivencia a los cinco años del 60% de los pacientes.

Más recientemente, varios agentes nuevos han ofrecido la oportunidad de un cambio en el paradigma para el manejo de las formas de LACG, tanto quimiosensibles como resistentes a la quimioterapia. El desarrollo de inhibidores de *ALK* después de la identificación del gen de fusión *EML4-ALK* en el cáncer de pulmón no microcítico ha abierto nuevas posibilidades para LACG *ALK+*. La expresión uniforme de *CD30* en la superficie celular de LACG ha dado la oportunidad para la terapia con anticuerpos anti-*CD30*. Por otro lado, la reevaluación de la vinblastina, que ha demostrado una notable actividad como agente único incluso frente a una enfermedad recurrente, ha llevado a la consideración de un enfoque revisado para la terapia de primera línea. El advenimiento de inmunoterapias como nivolumab y pembrolizumab también ha proporcionado otra opción (*Prokoph, 2018*).

---

#### OTRAS FORMAS DE LINFOMA PERIFÉRICO DE CÉLULAS T

El **linfoma de células T de adulto vinculado a la infección por el virus HTLV-1** se clasifica en varios subtipos. Los subtipos **incipiente** y **crónico** crecen lentamente. A menudo se mantienen bajo observación sin tratamiento, siempre y cuando no causen problemas que no sea la leve hinchazón de los ganglios linfáticos. Si el tratamiento es necesario, una opción es administrar interferón alfa y zidovudina para combatir la infección HTLV-1. En caso de que el linfoma afecte la piel, se puede tratar con radioterapia. La quimioterapia se fundamenta en el régimen

**CHOP** u otras combinaciones. El subtipo **agudo** también se puede tratar con medicamentos antivirales o quimioterapia; si responde bien a este tratamiento, se puede considerar un TPH.

Por su parte, el **linfoma angioinmunoblástico de células T**, que suele ser de rápido crecimiento, se puede tratar primero sólo con **corticosteroides** (prednisona, dexametasona), especialmente en pacientes de más edad quienes tendrían dificultad para tolerar la quimioterapia. En caso de requerirse la quimioterapia, la combinación habitualmente seleccionada es **CHOP**, aunque si el linfoma sólo se encuentra en un área, la radioterapia podría ser una opción. En pocos casos, la quimioterapia produce remisiones a largo plazo, por lo que a menudo se sugiere un TASPE después de la quimioterapia inicial.

El **linfoma extraganglionar de células T/NK** es muy poco común y habitualmente se encuentra confinado en los **conductos nasales**. También puede afectar los senos paranasales, el techo de la boca, la tráquea, la piel, el estómago y el intestino. La mayoría de los casos de linfoma extraganglionar de células CN/T tienen virus de Epstein-Barr en las células tumorales. A veces, se presenta un *síndrome hemofagocítico*, caracterizado por elevados recuentos de histiocitos y células T activas, lo que produce cuadros graves de inflamación. Los pacientes con la enfermedad en las etapas iniciales que no son aptos para quimioterapia pueden ser tratados con radioterapia sola, aunque la mayoría de los pacientes son tratados con ambos tipos de tratamiento. En los casos refractarios se recurre al TPH.

Por lo general, el **linfoma de células T asociado a enteropatía** se desarrolla en el intestino delgado o el colon. El tratamiento principal es la quimioterapia intensiva con varios medicamentos, habitualmente el régimen CHOP. Si el linfoma sólo se encuentra en un área, también se puede usar radioterapia. Pero si estos tratamientos funcionan, se puede originar una perforación en el intestino a medida que las células de linfoma mueren, por lo que es posible que se realice primero una cirugía para extraer la parte del intestino que contiene el linfoma. Si el linfoma responde a la quimioterapia, un trasplante de células madre pudiera ser una opción.

---

#### LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE CÉLULAS T (LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA)

El linfoma linfoblástico afecta especialmente a niños. Se clasifica según las células precursoras, B o T, aunque este último es el más habitual. Las células tumorales son las mismas que las de la **leucemia linfoblástica aguda** (LLA); de hecho, la enfermedad solo se clasifica como linfoma linfoblástico y se trata como tal si la proporción de blastos en la médula ósea es inferior al 25% y no existen blastos en sangre periférica; en caso contrario, se clasifica como leucemia linfoblástica aguda (LLA). Más del 90% de los pacientes se halla en estadios avanzados de la enfermedad y un 60% acaba desarrollando leucemia linfoblástica aguda (LLA).

La combinación de quimioterapia habitual en otros linfomas agresivos. Por ello, el tratamiento debe basarse en esquemas propios de la LAL para conseguir tasas de remisión elevadas (70-90%) en niños y muchos menores en adultos. Debido a la pobre respuesta al tratamiento en adultos, en ocasiones se recomienda la administración de altas dosis de quimioterapia seguidas de un TPH autólogo o, fundamentalmente, alogénico.

---

#### OTROS LINFOMAS NO-HODGKIN DE CRECIMIENTO RÁPIDO

La **granulomatosis linfomatoide** afecta principalmente a los pulmones, aunque también puede hacerlo a los senos paranasales, la piel, los riñones y el sistema nervioso central. Las células tumorales invaden los vasos sanguíneos de las zonas afectadas y destruye el tejido. Se suele recurrir a la quimioterapia intratecal e incluso a la radioterapia dirigida al encéfalo ya que a veces las células tumorales se diseminan a este órgano.

El **linfoma intravascular de células B grandes** o **linfomatosis intravascular** afecta los vasos sanguíneos, especialmente los pequeños vasos del encéfalo, el riñón, el pulmón y la piel. Precisamente, la obstrucción de los vasos sanguíneos es la causa de los signos y síntomas del linfoma intravascular de células B grandes.

El **trastorno linfoproliferativo postrasplante** se presenta en pacientes sometidos a un trasplante de órganos (corazón, pulmón, hígado, riñón o páncreas) que están sometidos a una intensa terapia inmunosupresora durante largos periodos o incluso de forma permanente. La mayoría de los casos afectan las células B y contienen el virus de Epstein-Barr en las células.

Finalmente, el **linfoma histiocítico** es un tipo de linfoma muy poco frecuente y de crecimiento muy rápido. Su origen (linfocitos T o B) es incierto y no responde satisfactoriamente al tratamiento con quimioterapia estándar.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Alegre Amor A, Arriero García Á, Jiménez Barral E, Cornago Navascués J.** Tratamiento farmacológico de las neoplasias hematológicas. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 271-300.
- **Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N.** Quimioterapia sola versus quimioterapia más radioterapia para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin en estadio inicial. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 4. Art. No.: CD007110. DOI: 10.1002/14651858.CD007110
- **Cuéllar Rodríguez S.** Idelalisib (Zydelig®) en leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular. *Panorama Actual Med* 2016; 40(393): 438-44.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Ibrutinib (Imbruvica®) en linfoma de células del manto, leucemia linfática crónica y macroglobulinemia de Waldenström. *Panorama Actual Med* 2016; 40(392): 295-303.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Pixantrona (Pixuvri®) en linfoma no-Hodgkin agresivo y recidivante. *Panorama Actual Med* 2015; 39(338392): 402-6.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Brentuximab vedotina (Adcetris®) en linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes. *Panorama Actual Med* 2014; 38(376): 746-52.
- **Franklin J, Eichenauer D, Becker I, Monsef I, Engert A.** Optimización de la quimioterapia y la radioterapia en cuanto a las neoplasias secundarias y la supervivencia general y libre de evolución para pacientes con linfoma de Hodgkin que no han sido tratados: análisis de datos de pacientes individuales. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 9. Art. No.: CD008814. DOI: 10.1002/14651858.CD008814
- **Fridrik MA.** ASCO update on lymphoma. *Memo*. 2017; 10(4): 218-9. doi: 10.1007/s12254-017-0372-y.
- **Hermine O, Ramos JC, Tobinai K.** A Review of New Findings in Adult T-cell Leukemia-Lymphoma: A Focus on Current and Emerging Treatment Strategies. *Adv Ther*. 2018; 35(2): 135-52. doi: 10.1007/s12325-018-0658-4.
- **Menter T, Tzankov A.** Mechanisms of Immune Evasion and Immune Modulation by Lymphoma Cells. *Front Oncol*. 2018; 8: 54. doi: 10.3389/fonc.2018.00054.
- **Merryman RW, Armand P, Wright KT, Rodig SJ.** Checkpoint blockade in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2017; 1(26): 2643-54. doi: 10.1182/bloodadvances.2017012534.
- **National Cancer Institute (NIH).** Tratamiento del linfoma de Hodgkin en adultos (PDQ®)—Versión para profesionales de salud. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-hodgkin-adultos-pdq> (actualizado al 8 de marzo de 2018)
- **National Cancer Institute (NIH).** Tratamiento del linfoma de no Hodgkin en adultos (PDQ®)—Versión para profesionales de salud. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-lnh-adultos-pdq> (actualizado al 8 de marzo de 2018).
- **National Cancer Institute (NIH).** Tratamientos del linfoma relacionado con el sida. [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-relacionado-sida-pdq#link/\\_155\\_toc](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-relacionado-sida-pdq#link/_155_toc) (actualizado al 16 de febrero de 2018)
- **Navarro JT.** Linfoma no Hodgkin. *Fundación Josep Carreras contra la leucemia*. [http://www.fcarreras.org/es/linfomanohodgkin\\_1200983](http://www.fcarreras.org/es/linfomanohodgkin_1200983) (actualizado a febrero de 2018).
- **Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW.** Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018; 17(1): 57. doi: 10.1186/s12943-018-0779-z.
- **Parrott M, Rule S, Kelleher M, Wilson J.** A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(1): 13-25.e6. doi: 10.1016/j.clml.2017.10.004.
- **PDQ Pediatric Treatment Editorial Board.** Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2018 Mar 30.
- **PDQ Adult Treatment Editorial Board.** Adult Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2018 Mar 1.
- **Prokoph N, Larose H, Lim MS, Burke GAA, Turner SD.** Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Current Standard and beyond. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(4). pii: E99. doi: 10.3390/cancers10040099.
- **Santos MAO, Lima MM.** CD20 role in pathophysiology of Hodgkin's disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2017; 63(9): 810-3. doi: 10.1590/1806-9282.63.09.810.
- **Shindiapina P, Alinari L.** Pembrolizumab and its role in relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: evidence to date and clinical utility. *Ther Adv Hematol*. 2018; 9(4): 89-105. doi: 10.1177/2040620718761777.
- **Skoetz N, Will A, Monsef I, Brilliant C, Engert A, von Tresckow B.** Comparación de la quimioterapia de primera línea con BEACOPP escalonado y la quimioterapia con ABVD para pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado o temprano no favorable. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 5. Art. No.: CD007941. DOI: 10.1002/14651858.CD007941
- **Steiner RE, Romaguera J, Wang M.** Current trials for frontline therapy of mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2018; 11(1): 13. doi: 10.1186/s13045-018-0556-x.
- **Sureda A.** Linfoma de Hodgkin. *Fundación Josep Carreras contra la leucemia*. <http://www.fcarreras.org/es/linfomadehodgkin> (actualizado a marzo de 2018).



- **van Krieken JH.** New developments in the pathology of malignant lymphoma. A review of the literature published from September-August 2017. *J Hematop.* 2017; 10(3-4): 117-27. doi: 10.1007/s12308-017-0310-2.
- **Wang Y, Nowakowski GS, Wang ML, Ansell SM.** Advances in CD30- and PD-1-targeted therapies for classical Hodgkin lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2018; 11(1): 57. doi: 10.1186/s13045-018-0601-9.
- **Yi JH, Kim SJ, Kim WS.** Recent advances in understanding and managing T-cell lymphoma. *F1000Res.* 2017; 6: 2123. doi: 10.12688/f1000research.12573.1.