

Puntos clave

- El linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) es uno de varios subtipos de linfoma no Hodgkin de células B.
- El linfoma de células del manto generalmente comienza con el agrandamiento de los ganglios linfáticos; puede extenderse hacia otros tejidos como la médula ósea y el hígado.
- El linfoma de células del manto puede afectar al tubo gastrointestinal.
- En casi todos los casos, el linfoma de células del manto se distingue por la superexpresión de la ciclina D1 (una proteína que estimula la proliferación celular). La superexpresión de la ciclina D1 generalmente es provocada por una reorganización (traslocación) entre los cromosomas 11 y 14.
- Se usan varias combinaciones de quimioterapia con la adición de rituximab (Rituxan®) en el tratamiento del linfoma de células del manto.
- Se puede usar el bortezomib (Velcade®) para el tratamiento de pacientes que tienen una recaída de la enfermedad, y ha sido aprobado para pacientes que no han recibido tratamiento previamente cuando forma parte de una terapia de combinación.
- El ibrutinib (Imbruvica®), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), está aprobado para pacientes con linfoma de células del manto en recaída.
- El autotrasplante de células madre se puede usar para el tratamiento del linfoma de células del manto en la primera remisión completa. El tratamiento con un alotrasplante de células madre o un alotrasplante de células madre de intensidad reducida puede resultar beneficioso para algunos pacientes, si hay disponible un donante emparentado con células madre compatibles.
- Hay ensayos clínicos en curso para estudiar mejoras potenciales en los enfoques actuales de tratamiento.

Introducción

Linfoma es el nombre general de muchos subtipos relacionados de cáncer que surgen a partir de un tipo de glóbulo blanco llamado “linfocito”. El linfoma se divide en dos categorías principales: linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés) y linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés). El linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) es uno de los aproximadamente 70 subtipos diferentes de linfoma no Hodgkin.

El linfoma se puede originar en cualquiera de los tres tipos de linfocitos: linfocitos B (células B), linfocitos T (células T) y células citolíticas naturales. Los linfocitos B producen anticuerpos para combatir las infecciones; los linfocitos T ayudan a combatir las infecciones y atacan a las células del cáncer que se detectan en las primeras etapas; y las células citolíticas naturales, que también atacan a las células del cáncer y eliminan a los virus. Los linfomas de células B son más comunes que los linfomas de células T. La mayoría de los linfocitos se encuentran en el sistema linfático, que incluye los ganglios linfáticos (pequeñas estructuras con forma de frijol que se encuentran por todo el cuerpo), el bazo y las amígdalas.

Esta publicación incluye información sobre el diagnóstico y el manejo del linfoma de células del manto. También ofrece información específica sobre las etapas y el tratamiento de la enfermedad, nuevos tratamientos en fase de investigación y recursos de apoyo.

Para obtener más información gratuita sobre los subtipos de linfoma no Hodgkin, consulte las publicaciones de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) titulados *Linfoma no Hodgkin* y *La guía sobre el linfoma: Información para pacientes y cuidadores*.

Acerca del linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto es el resultado de una transformación maligna de un linfocito B en el borde exterior del folículo de un ganglio linfático (la zona del manto). El linfocito B transformado se multiplica en forma descontrolada, lo que da como resultado una acumulación de células del linfoma que a su vez produce el agrandamiento del ganglio linfático. A veces, cuando estos ganglios linfáticos llegan a ser muy grandes, o crecen en otras partes del cuerpo, se pueden denominar “tumores”. Las células del linfoma de células del manto pueden entrar en los conductos linfáticos y en la sangre, y pueden diseminarse hacia otros ganglios linfáticos o tejidos, tales como la médula ósea, el hígado y el tubo gastrointestinal.

En los Estados Unidos, se tenía previsto el diagnóstico de 70,800 casos nuevos de linfoma no Hodgkin en 2014. Los pacientes con linfoma de células del manto representan solo alrededor del 6 por ciento (alrededor de 4,200 casos) de todos los casos nuevos de linfoma no Hodgkin en los Estados Unidos. El linfoma de células del manto se presenta con más frecuencia en adultos mayores; la edad promedio en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años. Se diagnostica con más frecuencia en hombres que en mujeres, y los hombres y mujeres blancos corren un riesgo mayor de tener linfoma de células del manto que los hombres y mujeres negros.

Causas

Alrededor del 85 por ciento de los pacientes con linfoma de células del manto presentan una lesión genética característica que afecta el cromosoma 11 y el cromosoma 14. Esto se denomina “traslocación recíproca” y se abrevia como t(11;14). Esta traslocación da como resultado el intercambio de lugares entre segmentos pequeños de los cromosomas 11 y 14. El intercambio ocurre en el lugar del gen de ciclina D1, en el cromosoma 11 y en el lugar de un gen que controla la formación de moléculas de anticuerpos, en el cromosoma 14. La traslocación t(11;14) provoca una superproducción de la ciclina D1, una proteína que causa la división celular y el crecimiento del tumor. La superproducción de la proteína ciclina D1 da lugar a la acumulación de un gran número de células del linfoma de células del manto. Esta traslocación puede considerarse como un propulsor del comportamiento de la enfermedad, el cual probablemente complementa otros defectos genéticos que provocan la evolución del linfoma de células del manto.

En una pequeña proporción de pacientes no se observa la traslocación t(11;14). En la mayoría de estos pacientes, hay otros cambios genéticos que causan la excesiva producción de la ciclina D1. Rara vez, el linfoma de células del manto surge de una superexpresión de otros genes de ciclina (p. ej., la ciclina D2 y la ciclina D3).

Signos, síntomas y complicaciones

La mayoría de los pacientes con linfoma de células del manto tienen una enfermedad que afecta múltiples ganglios linfáticos y otros lugares del cuerpo. Estos lugares pueden incluir el bazo, la médula ósea y la sangre, los ganglios linfáticos de la garganta (amígdalas y adenoides), el hígado o el tubo gastrointestinal. Las células del linfoma de células del manto pueden entrar en el cerebro, los pulmones y la médula espinal, aunque esto es relativamente raro.

Los pacientes con linfoma de células del manto pueden sufrir inapetencia y pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, náuseas y/o vómitos, indigestión, dolor abdominal o hinchazón, sensación de “saciedad” o molestias debido al agrandamiento de las amígdalas, el hígado o el bazo, presión o dolor en la zona lumbar que a menudo se extiende hacia una o ambas piernas, o fatiga a causa de presentar anemia.

Las complicaciones que comúnmente se ven por la progresión de la enfermedad pueden incluir:

- Conteo bajo de células sanguíneas o citopenias (neutropenia [cuento bajo de glóbulos blancos], anemia [cuento bajo de glóbulos rojos] y/o trombocitopenia [cantidad baja de plaquetas]) debido a que la proliferación de las células del linfoma en la médula ósea desplaza a las células sanguíneas normales, disminuyendo así la producción de células sanguíneas.
- Complicaciones gastrointestinales, pulmonares o del sistema nervioso central (SNC) debido a que el linfoma de células del manto es extraganglionar (se presenta fuera de los ganglios linfáticos y en los órganos). En el tubo gastrointestinal, pueden desarrollarse “pólipos múltiples del intestino delgado” a causa de la proliferación de las células del linfoma.
- Se puede producir leucocitosis (cuento alto de glóbulos blancos) si la enfermedad se presenta en la sangre periférica, es decir, en las arterias y venas, provocando una fase leucémica de la enfermedad.

Diagnóstico

Un paciente que tiene un posible diagnóstico de linfoma debe asegurarse de que el subtipo haya sido correctamente identificado. El tratamiento depende de saber el subtipo específico. Cada paciente debería ser evaluado por un hematólogo-oncólogo, un médico que se especializa en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin.

Los linfomas se diagnostican mediante la evaluación del tejido afectado, obtenido de una biopsia quirúrgica, por lo general de un ganglio linfático. Es importante saber que el número de células que se obtienen con la aspiración con aguja fina (FNA, por sus siglas en inglés) NO es suficiente para establecer un diagnóstico.

Los análisis microscópicos del tejido de la biopsia de ganglio linfático pueden determinar si el linfoma está presente. Se realiza un diagnóstico de linfoma de células del manto si el análisis adicional del tejido muestra que las células del linfoma:

- Tienen marcadores en la superficie de las células B (p. ej., CD20).

- Tienen una superexpresión de la proteína ciclina D1 dentro de las células.
- Contienen la traslocación 11;14.

También pueden realizarse pruebas de sangre y pruebas de diagnóstico por imágenes del cuerpo para determinar la extensión de la enfermedad.

Un hematopatólogo (médico que se especializa en el análisis del tejido y el diagnóstico de enfermedades) determinará si el linfoma de células del manto es de tipo común (el que se encuentra en la mayoría de los pacientes) o es una variante blástica rara. En la variante blástica, las células son más grandes y crecen y se dividen más rápidamente, son más agresivas y son más difíciles de tratar. La variante blástica del linfoma de células del manto puede estar presente en el momento del diagnóstico o puede surgir con el tiempo.

Estadificación

La estadificación determina la extensión de la enfermedad, o sea cuánto se ha extendido el cáncer, y dónde está ubicado. La estadificación permite a los médicos elaborar un pronóstico (predicción del curso futuro de la enfermedad y las posibilidades de supervivencia), adaptar el tratamiento para cada paciente en particular y reducir los posibles efectos tóxicos de la terapia.

Las pruebas que resultan útiles para la estadificación de la enfermedad incluyen:

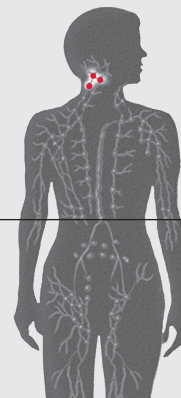
- Hemograma (conteo sanguíneo completo) para evaluar la concentración de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas
- Aspiración y biopsia de médula ósea para determinar si la enfermedad se ha extendido o no más allá de los ganglios linfáticos, hasta la médula ósea
- Estudios de imagenología, incluyendo tomografía computarizada (CT, por sus siglas en inglés) del tórax, abdomen y pelvis, con o sin tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para determinar la actividad metabólica de la enfermedad. Estas pruebas de imagenología se usarán para determinar si la enfermedad está presente en los ganglios linfáticos profundos, en el hígado, en el bazo o en otras partes del cuerpo (vea la Figura 1).
- Análisis para determinar los niveles de proteínas específicas en la sangre, en especial mediciones de la deshidrogenasa láctica (LDH, por sus siglas en inglés) y la beta₂-microglobulina, debido a que estos son marcadores indirectos de la extensión de la enfermedad y de su tasa de progresión.

Para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio y de imagenología, vea la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre las pruebas de laboratorio y de imágenes*.

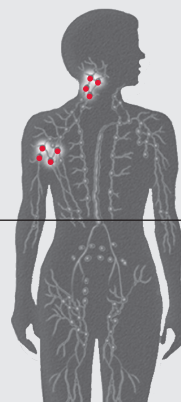
Figura 1. Etapas del linfoma

ETAPA I

Una región de los ganglios linfáticos o un solo órgano.



Diafragma



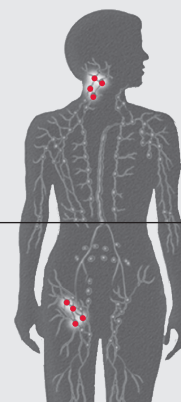
Diafragma

ETAPA II

Dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma.

ETAPA III

Dos o más regiones de ganglios linfáticos por arriba y por debajo del diafragma.



Diafragma



Diafragma

ETAPA IV

Enfermedad extendida en los ganglios linfáticos y/u otras partes del cuerpo.

Planificación del tratamiento

Con el fin de mejorar el tratamiento, los médicos elaboran un pronóstico (predicción del curso de la enfermedad y las posibilidades de supervivencia) para poder identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de las terapias alternas y aquellos que tal vez necesiten una terapia menos agresiva. Los índices de pronóstico ayudan a los médicos a desarrollar estrategias de tratamiento con base en los factores de riesgo particulares del paciente.

Una vez determinada la extensión de la enfermedad, algunos médicos que atienden a pacientes con linfoma de células del manto usan el Índice de Pronóstico Internacional para el Linfoma de Células del Manto (MIPI, por sus siglas en inglés) para planificar el tratamiento. Varios factores clínicos influyen en el pronóstico del linfoma de células del manto. El Índice de Pronóstico Internacional para el Linfoma de Células del Manto se desarrolló teniendo en cuenta cuatro factores independientes en el momento del diagnóstico que tal vez concuerden con el pronóstico: edad, estado general (capacidad de llevar a cabo las actividades de la vida cotidiana), niveles de deshidrogenasa láctica y conteo de leucocitos (glóbulos blancos). La edad y el estado general miden la tolerancia a la quimioterapia mientras que la deshidrogenasa láctica en suero y el conteo de leucocitos miden indirectamente la actividad de la enfermedad. A los pacientes se les asigna una categoría de riesgo bajo, riesgo intermedio o riesgo alto según la cantidad de puntos asignados al número de factores presentes.

Se han sugerido varios factores adicionales que podrían ser marcadores importantes de pronóstico, entre ellos los marcadores de proliferación celular (Ki-67), que miden cuán rápido se desarrollan las células neoplásicas; los perfiles de expresión génica; la enfermedad residual mínima (MRD, por sus siglas en inglés); el tipo celular del linfoma de células del manto; el conteo absoluto de monocitos (AMC, por sus siglas en inglés) en la sangre periférica en el momento del diagnóstico; y los niveles de beta₂-microglobulina.

El equipo de profesionales médicos que le administran su tratamiento puede incluir a más de un especialista. Es importante que usted hable con los miembros de su equipo de tratamiento sobre todas las opciones de tratamiento, incluidos los tratamientos en fase de estudio en ensayos clínicos.

Para obtener más información sobre cómo escoger a un médico o un centro de tratamiento, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Selección de un especialista en cáncer de la sangre o de un centro de tratamiento*.

Tratamiento

Por lo general, el linfoma de células del manto se considera un tipo agresivo de linfoma no Hodgkin de células B (de progresión rápida) y la mayoría de los pacientes con este tipo de linfoma recibe tratamiento después del diagnóstico y la estadificación. Sin embargo, para una pequeña cantidad de pacientes con linfoma de células del manto de progresión lenta (de bajo grado de malignidad) que de otro modo se encuentran en buen estado de salud, los médicos pueden recomendar un período de observación atenta, llamado “observar y esperar”. El médico programará consultas con estos pacientes cada 2 o 3 meses y realizará pruebas de imagenología cada 3 a 6 meses. Para los pacientes con linfoma de células del manto de bajo grado, la terapia comienza cuando los síntomas se vuelven más notables o cuando hay signos de progresión (por ejemplo, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, nuevos síntomas relacionados con el dolor o nuevos ganglios agrandados).

Los pacientes que tienen síntomas en el momento del diagnóstico no son candidatos adecuados para el enfoque de espera cautelosa, ya que un tratamiento rápido generalmente resuelve los síntomas.

Por lo general, se usa rituximab (Rituxan®) en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto. El Rituxan es un anticuerpo monoclonal que se dirige hacia las células que tienen el antígeno CD20, incluyendo las células del linfoma de células del manto, y las destruye. Varios estudios recientes muestran que los pacientes tratados con quimioterapia en combinación con Rituxan presentan una tasa más alta de respuesta inicial que la que se podría haber logrado con la quimioterapia sola.

En la mayoría de las pautas terapéuticas, todavía es común el uso de la quimioterapia estándar basada en R-CHOP como estándar de atención. Aunque muchas instituciones recomiendan un protocolo que combina la quimioterapia R-CHOP con un posterior autotrasplante de células madre, es posible que otros consultorios no respalden este enfoque.

En todo el mundo, se han desarrollado distintas variaciones de la quimioterapia estándar R-CHOP. Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de bortezomib (Velcade®) en una combinación denominada VcR-CAP [bortezomib (Velcade), Rituxan, ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamycin®) y prednisona] para los pacientes con linfoma de células del manto que no han recibido tratamiento previo. El Grupo Nórdico para el Estudio del Linfoma ha sido pionero en el desarrollo de un protocolo, adecuado para pacientes en buen estado de salud, que usa Maxi-R-CHOP (dosis un poco más altas de CHOP) seguido de una dosis alta de citarabina, un medicamento que muchos médicos

creen es esencial para el tratamiento del linfoma de células del manto. Luego de la quimioterapia se realiza un autotrasplante de células madre. Este protocolo, que se ha usado en varios centros, parece dar resultados muy favorables.

Es posible que otros centros recomienden el R-hyperCVAD, que es una quimioterapia más intensiva. Es un régimen de tratamiento eficaz y puede aumentar las tasas de respuesta, pero estos tratamientos pueden ser muy tóxicos y, por lo tanto, generalmente se reservan para pacientes más sanos y, a menudo, más jóvenes. Sin embargo, los pacientes más jóvenes tal vez quieran optar por un enfoque menos intensivo.

Para pacientes mayores en buen estado de salud sin trastornos coexistentes importantes, y para aquellos que no reúnen los requisitos para recibir un trasplante, la combinación de bendamustina (Treanda®) y Rituxan (B+R) puede ofrecer una alternativa al tratamiento estándar R-CHOP y debería considerarse como tratamiento inicial (de primera línea) para estos pacientes. Un estudio de la combinación de los medicamentos Treanda y Rituxan demostró que es más eficaz y menos tóxica que CHOP. En estudios clínicos se está evaluando la posibilidad de combinar el régimen de Treanda y Rituxan como tratamiento inicial con el Rituxan como tratamiento de mantenimiento.

Tabla 1. Tipos de tratamiento

- R-CHOP [Rituxan, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), Oncovin® (vincristina) y prednisona]
- VcR-CAP [bortezomib (Velcade), Rituxan, ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamycin®) y prednisona]
- R-CHOP [Rituxan, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), Oncovin (vincristina) y prednisona] con un autotrasplante de células madre
- Maxi-R-CHOP, el protocolo del Grupo Nórdico para el Estudio del Linfoma [R-CHOP seguido de dosis más altas de citarabina, seguido de un autotrasplante de células madre]
- R-hyperCVAD [Rituxan, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (Adriamycin®) y dexametasona alternado con dosis altas de citarabina y metotrexato]
- R-hyperCVAD [Rituxan, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (Adriamycin) y dexametasona alternado con dosis altas de citarabina y metotrexato] con o sin un autotrasplante de células madre
- B+R [bendamustina (Treanda) y Rituxan]
- R-FCM [Rituxan, fludarabina (Fludara®), ciclofosfamida y mitoxantrona]
- R-DHAP [Rituxan, dexametasona, citarabina y cisplatino]
- R-CVP (Rituxan, ciclofosfamida, vincristina, y prednisona)
- R-CBP [Rituxan, ciclofosfamida, bortezomib (Velcade) y prednisona]

Nota: Estas son algunas de las quimioterapias de combinación. Es posible que se combinen con un autotrasplante de células madre.

Para pacientes mayores con linfoma de células del manto que no están en buen estado de salud (que a menudo tienen trastornos coexistentes), los enfoques menos intensivos son la mejor opción. El uso de Leukeran® (clorambucil) como monoterapia de administración oral puede ser una buena opción para pacientes débiles de edad avanzada o pacientes con comorbilidades serias. También se pueden ofrecer tratamientos menos intensivos, como dosis bajas de Treanda en combinación con Rituxan (B+R). La combinación de clorambucil oral con Rituxan también se puede considerar para estos pacientes; la mayoría de los pacientes toleran bien este régimen de tratamiento. Algunos pacientes débiles de edad avanzada pueden beneficiarse de la combinación denominada R-CVP (Rituxan, ciclofosfamida, vincristina y prednisona), o incluso de un régimen de tratamiento más reciente denominado R-CBP (Rituxan, ciclofosfamida, bortezomib [Velcade®] y prednisona).

Para los tipos más agresivos de linfoma de células del manto, si la enfermedad se ha extendido al sistema nervioso central (SNC), se pueden administrar medicamentos directamente en el líquido del conducto raquídeo. Este procedimiento se llama “terapia intratecal” (IT, por sus siglas en inglés).

Los pacientes estarán mejor preparados para sus tratamientos si saben cómo se administra la medicación. Los medicamentos de las combinaciones enumeradas en la Tabla 1 en la página 5 se administran de diferentes maneras, que incluyen:

- Por vía intravenosa (IV): Rituxan, doxorubicina, vincristina, metotrexato, citarabina, fludarabina, mitoxantrona y cisplatino
- Por vía intravenosa, o con menos frecuencia, por vía oral: ciclofosfamida
- Por vía oral: prednisona y dexametasona

Los efectos secundarios del tratamiento con combinaciones de medicamentos dependerán de muchos factores, entre ellos, el tipo de tratamiento y la dosis, la edad del paciente y las afecciones médicas coexistentes. El tratamiento puede producir fiebre o escalofríos, fatiga, náuseas, neuropatía periférica (hormigueo, ardor, adormecimiento o dolor en las manos o los pies), cambios en los conteos de células sanguíneas, infección, sarpullido, diarrea, falta de aliento, caída temporal de cabello y otros efectos secundarios. Los pacientes pueden tener problemas de fertilidad después de recibir ciertos tratamientos para el cáncer.

Hable con el médico sobre los efectos secundarios del tratamiento. Es importante manejar los efectos secundarios. Si tiene alguna preocupación sobre los efectos secundarios, hable con el médico o los enfermeros para obtener ayuda. La mayoría de los efectos secundarios pueden manejarse con un tratamiento que no afectará el tratamiento de

su enfermedad. De hecho, el manejo agresivo de los efectos secundarios a menudo hace que el tratamiento dé mejores resultados. La mayoría de los efectos secundarios son temporales y se resuelven una vez completado el tratamiento.

Para obtener más información sobre los medicamentos, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Efectos secundarios de la farmacoterapia* y la sección de Medicamentos de la página web de la FDA en www.fda.gov/aboutFDA/EnEspañol/default.htm#general. Vea también la sección *Tratamientos en investigación* en la página 7 de esta hoja informativa.

Trasplante de células madre. Debido a que los resultados obtenidos con la quimioterapia convencional han sido decepcionantes, se ha combinado el autotrasplante de células madre con un tratamiento inicial de primera línea para el linfoma de células del manto. El objetivo del autotrasplante de células madre es mejorar la respuesta a la terapia de inducción y prolongar la remisión. En el autotrasplante de células madre, se recogen y almacenan las células madre del propio paciente. Las células extraídas se congelan y se devuelven al paciente después de administrarles dosis altas de quimioterapia intensiva con o sin radioterapia. La quimioterapia en dosis altas seguida por el autotrasplante de células madre ha dado como resultado altas tasas de remisión clínica en pacientes con linfoma de células del manto cuando se administró en la primera remisión completa. Este tratamiento puede ser una opción para pacientes más jóvenes, en buen estado de salud y con pocas (o ninguna) enfermedades coexistentes. El autotrasplante combinado con medicamentos de inducción eficaces, incluyendo las combinaciones de anticuerpos monoclonales y quimioterapia, tal vez produzca una remisión más prolongada en estos pacientes. Investigaciones recientes sugieren que este procedimiento, seguido del tratamiento de mantenimiento con Rituxan, puede mejorar la supervivencia sin progresión de la enfermedad. Algunos pacientes mayores, pero en buen estado de salud, pueden ser candidatos para el autotrasplante de células madre. La combinación de dosis altas de quimioterapia y el autotrasplante de células madre es menos exitosa cuando se usa para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento que cuando se usa como terapia de primera línea en las primeras etapas del curso de la enfermedad.

El alotrasplante de células madre implica transferirle al paciente las células madre de un donante luego de administrarles quimioterapia en dosis altas o radioterapia. Este tipo de trasplante está determinado por las indicaciones médicas del paciente y la disponibilidad de un donante adecuado. No existe una edad límite específica para el trasplante de células madre. A pesar de que el alotrasplante

de células madre no se puede utilizar en forma rutinaria para tratar todas las formas de linfoma, tiene el potencial de ser curativo en algunos pacientes con linfoma de células del manto. El alotrasplante de intensidad reducida puede ser una opción de tratamiento en pacientes mayores. Para obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Tratamiento para pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento

Algunos pacientes vuelven a presentar la enfermedad luego de haber logrado la remisión. Esta situación se denomina “recaída” de la enfermedad. Algunos pacientes tienen una enfermedad que no responde al tratamiento inicial, la cual se denomina linfoma de células del manto “resistente al tratamiento”. Hay varias opciones de tratamiento para el linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento. Entre los medicamentos recientemente aprobados para el tratamiento del linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento se incluyen el Velcade® (bortezomib), que fue inicialmente aprobado por la FDA para su administración intravenosa en pacientes con linfoma de células del manto en 2006, y en 2012, fue aprobado también para su administración subcutánea (inyección bajo la piel). Más recientemente, la FDA aprobó el uso de Revlimid® (lenalidomida) en junio de 2013 y del ibrutinib (Imbruvica®), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, en noviembre de 2013. La Imbruvica es un medicamento muy bien tolerado, con toxicidad mínima. Ambos medicamentos se administran por vía oral. La administración de Rituxan® junto con Revlimid ha producido mejores resultados en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento que la administración de Revlimid solo. Este tratamiento se tolera bien. Las combinaciones de Velcade y/o Revlimid también pueden ser eficaces para los pacientes con linfoma de células del manto resistente al tratamiento. Sin embargo, dependiendo de la gravedad de la enfermedad del paciente, los regímenes de quimioterapia alternativa (por ejemplo, tratamientos basados en Treanda, gemcitabina o fludarabina) pueden ser una opción. En casos específicos, el alotrasplante de células madre puede ser una alternativa.

Además, hay varios medicamentos nuevos en proceso de desarrollo. Para obtener un listado de los medicamentos en investigación que se están estudiando actualmente para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento, vea la sección *Tratamientos en investigación*.

Tratamientos en investigación

Durante los últimos años, la investigación médica sobre el linfoma de células del manto ha producido mejores opciones de tratamiento para los pacientes; constantemente se están desarrollando nuevas terapias. Los pacientes tal vez tengan la oportunidad de participar en ensayos clínicos. Estos ensayos, realizados según rigurosas pautas, ayudan a los profesionales médicos e investigadores a determinar los efectos beneficiosos y adversos de los posibles tratamientos nuevos. También se realizan estudios para evaluar nuevas indicaciones para terapias que ya han sido aprobadas para otros tipos de cáncer y otras enfermedades.

Para obtener más información sobre los ensayos clínicos, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*, visite www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés) o llame a nuestros Especialistas en Información.

Algunas clases de terapias y medicamentos novedosos en fase de investigación incluyen:

- **Inhibidores del ciclo celular:** Los medicamentos de este tipo interfieren con el proceso de división celular que facilita el crecimiento de los tumores. Un ejemplo de este tipo de medicamento es PD-0332991 (isetionato de palbociclib), un medicamento de administración oral que disminuye la proliferación de las células tumorales. Este medicamento se está estudiando como monoterapia y en combinación con Velcade.
- **Inhibidores de la tirosina quinasa:** Estos medicamentos activan interruptores en las rutas de las células B que son importantes para mantenerlas vivas. Los inhibidores de la tirosina quinasa constituyen un tipo de terapia dirigida que bloquea las señales que activan el proceso del crecimiento y multiplicación de una célula. Esto puede enlentecer o detener la proliferación de las células del cáncer y, en algunos casos, puede causar que las células mueran. Entre los medicamentos de administración oral en fase de estudio se encuentra un inhibidor de la fosfatidilinositol-3 (PI3) quinasa, idelalisib (Zydelig™), que posiblemente detenga la proliferación de las células del cáncer y que ha mostrado actividad clínica en el linfoma de células del manto en recaída. Este medicamento está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y del linfoma no Hodgkin de bajo grado cuando es resistente al tratamiento. El ibrutinib (Imbruvica®), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton que previene la proliferación de las células B neoplásicas, se aprobó para el tratamiento del linfoma de células del manto en 2013.

- Anticuerpos monoclonales: Estos medicamentos proporcionan un tipo de terapia dirigida a proteínas específicas de la superficie celular. Las terapias dirigidas bloquean la proliferación y la diseminación del cáncer al atacar células del cáncer específicas y al mismo tiempo reducen al mínimo el daño a las células normales. Los anticuerpos monoclonales se pueden usar solos o para transmitir medicamentos, toxinas o sustancias radiactivas directamente a las células del cáncer. Se están investigando varios anticuerpos monoclonales nuevos, entre ellos el obinatumab (Gazyva™), que recientemente se aprobó para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) que no han recibido tratamiento previamente, y el ublituximab (TG-1101), que se está estudiando en todos los tipos de linfoma CD20 positivo.
- Tratamiento de mantenimiento (que se administra para mantener al paciente en remisión y para prevenir la recaída): Los pacientes que reciben un tratamiento inicial con Rituxan® y quimioterapia, y que después reciben Rituxan como tratamiento de mantenimiento, pueden permanecer en remisión por más tiempo que aquellos que no siguen recibiendo Rituxan. Un estudio de pacientes de edad avanzada que habían respondido al tratamiento de inducción, pero no pudieron recibir quimioterapia ni un autotrasplante de células madre, demostró que la duración de sus remisiones se duplicó después de un período de mantenimiento con Rituxan. El Rituxan también se está estudiando como terapia de mantenimiento luego de una quimioterapia de combinación para prolongar la duración de la respuesta en pacientes con linfoma de células del manto recurrente o resistente al tratamiento.
- Inhibidores del proteasoma: Estos medicamentos representan un enfoque de terapia dirigida que reduce la toxicidad. Afectan las rutas celulares al bloquear la actividad de las proteínas necesarias para la proliferación y la supervivencia de las células. Se está estudiando la administración de Velcade, que también posiblemente detenga la proliferación de las células del cáncer bloqueando el flujo sanguíneo al tumor, junto con Rituxan y una quimioterapia de combinación (R-EPOCH [Rituxan con etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina], R-CHOP o R-hyperCVAD), tanto para el linfoma de células del manto que no ha sido tratado como para el que resulta resistente al tratamiento. El carfilzomib (Kyprolis®), que está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, es objeto de investigación en estudios clínicos como monoterapia y como terapia de combinación para pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento. El Kyprolis tiene como objetivo bloquear la autoreparación de las células del cáncer, lo que puede causar la muerte celular.
- Trasplante de células madre: El alotrasplante de células madre de intensidad reducida, en el que se usa una terapia de acondicionamiento menos intensiva antes del trasplante de las células del donante, se está comparando con el alotrasplante estándar. Se están estudiando los resultados. Algunos pacientes exhibieron una supervivencia prolongada sin enfermedad.
- Inhibidores de mTOR: Estos medicamentos enlentecen o inhiben la evolución del linfoma de células del manto al disminuir la expresión celular de la ciclina D1 y otras proteínas importantes responsables de la proliferación de las células del cáncer. El bloqueo de la actividad de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (que se denomina mTOR, por sus siglas en inglés) en el linfoma de células del manto tiene efectos antiproliferativos y, a veces, produce la muerte celular. Estos inhibidores, administrados solos o en combinación con otras terapias, han demostrado tener actividad en el linfoma de células del manto. Entre los ejemplos de inhibidores de mTOR actualmente en fase de investigación se incluyen:
 - El temsirolimus (Torisel®) como tratamiento para el linfoma de células del manto en recaída. En varios estudios se está evaluando el temsirolimus como terapia de combinación con la quimioterapia convencional (administrada como monoterapia o en combinación con otros medicamentos), los inmunomoduladores (p. ej., Revlimid®), los anticuerpos monoclonales (p. ej., Rituxan), los medicamentos alquilantes (p. ej., Treanda) y los inhibidores del proteasoma (p. ej., Velcade) para el linfoma de células del manto que no ha sido tratado y para la enfermedad en recaída/resistente al tratamiento.
 - El everolimus (Afinitor®) se está estudiando en pacientes con linfoma de células del manto en estado avanzado, resistente al tratamiento o en recaída. Este medicamento también se está estudiando en combinación con Revlimid y como monoterapia en pacientes mayores. El Afinitor® exhibe una actividad antiangiogénica (bloquea el suministro de sangre a las células del cáncer), lo que puede aportar actividad anticancerígena.
- Un medicamento alquilante, la bendamustina (Treanda), está aprobada por la FDA para tratar la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado que ha progresado durante el tratamiento con Rituxan o un tratamiento que contiene Rituxan, o dentro de un plazo de 6 meses a partir del tratamiento.

Este medicamento se está estudiando en combinación con Rituxan y Torisel en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento, y en combinación con Rituxan y Revlimid en pacientes mayores que no fueron tratados previamente. La Treanda se está evaluando también en un estudio clínico para compararla con los regímenes de R-CHOP o R-CVP para el tratamiento del linfoma de células del manto en pacientes de edad avanzada.

- **Inmunomoduladores:** Estas sustancias regulan la función del sistema inmunitario y tienen la capacidad de disminuir la tasa de crecimiento y multiplicación de las células del cáncer. La talidomida (Thalomid®) y el Revlimid están aprobados por la FDA para el tratamiento del mieloma. El Revlimid también está aprobado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento. Estos medicamentos actúan modulando el sistema inmunitario y bloqueando el crecimiento de los vasos sanguíneos que permiten el crecimiento de los tumores (antiangiogénesis); también tienen efectos antiinflamatorios. Estos medicamentos se están estudiando en combinación con Rituxan y/o con otros medicamentos en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento, y en pacientes que no han sido tratados previamente.
- **Radioinmunoterapia (RIT):** La radioinmunoterapia, una terapia dirigida, combina la capacidad de la radioterapia de matar las células del cáncer con la capacidad de la inmunoterapia de dirigir el tratamiento con precisión para enviar dosis letales de radiación directamente a las mismas. La radioinmunoterapia se dirige a las células del cáncer y las mata, y tiene efectos secundarios menos graves que la mayoría de las quimioterapias convencionales de dosis altas. En la radioinmunoterapia, los isótopos radiactivos (moléculas radioactivas) se adhieren a anticuerpos monoclonales, los que se unen a su vez a las células del cáncer, permitiendo que se administre una dosis alta de radiación directamente a las células del cáncer al tiempo que disminuye la dosis en los tejidos normales. La eficacia de los anticuerpos monoclonales mejora cuando se combinan con un isótopo radiactivo como el ibritumomab tiuxetán con itrio 90 (Zevalin®). La administración por vía intravenosa del Zevalin está aprobada por la FDA para el tratamiento de dos subtipos de linfoma no Hodgkin en casos de recaída o resistencia a la quimioterapia convencional. Se está estudiando al Zevalin en investigaciones clínicas para el tratamiento del linfoma de células del manto. También se está investigando la radioinmunoterapia como un componente de la terapia de dosis altas administrada antes de un autotrasplante de células madre. La radioinmunoterapia tal vez resulte viable en la terapia posterior al tratamiento de inducción en pacientes con linfoma de células del manto de edad avanzada que no están en buen estado de salud.

Se está estudiando una serie de pequeñas moléculas, utilizadas con el objetivo de producir la muerte celular, como tratamiento para el linfoma de células del manto. Estos medicamentos en fase de investigación incluyen: el Flavopiridol (alvocidib), un inhibidor de las quinasas dependientes de la ciclina, específicamente la CDK1, y el vorinostat oral (ácido hidroxámico suberoilánilida o SAHA, por sus siglas en inglés), un inhibidor de la histona deacetilasa, un grupo de enzimas involucradas en el control de la expresión de los genes.

Resultados del tratamiento

Se han logrado avances verdaderamente extraordinarios en el tratamiento del linfoma de células del manto durante las últimas décadas con un aumento de casi el doble en la supervivencia en general, aunque las recaídas siguen siendo un problema común. La mayoría de los pacientes responden bien a la quimioterapia inicial (con o sin un trasplante de células madre). No obstante, en la mayoría de los pacientes, la enfermedad progresa o regresa con el tiempo (recaída). Puede aparecer una resistencia al tratamiento, lo cual significa que los pacientes responden menos a la quimioterapia.

La mediana del período sin progresión para los pacientes con linfoma de células del manto es de 20 meses, y la mediana de supervivencia general es de entre 5 y 7 años. El pronóstico para la variante blástica del linfoma de células del manto es menos favorable. Este tipo de linfoma de células del manto generalmente progresa después de la quimioterapia; se necesitan mejores tratamientos. Las mejoras en el tratamiento toman varios años porque requieren suficiente observación para determinar los resultados de estos nuevos enfoques. Los investigadores continúan buscando terapias que puedan prolongar las remisiones y que extiendan la supervivencia de los pacientes con linfoma de células del manto. Los datos sobre los resultados no pueden determinar la respuesta que tendrá cualquier persona en particular. Hable con el médico para obtener más información.

Agradecimiento

LLS agradece a:

Owen A. O'Connor, MD, PhD

Profesor de medicina y terapéutica experimental
Director del Centro de Neoplasias Linfoides
Columbia University Medical Center
New York Presbyterian Hospital
New York, NY

por su revisión y sus importantes aportes a la información presentada en esta publicación, la cual está basada en la versión en inglés *Mantle Cell Lymphoma Facts*.

Estamos aquí para ayudar

LLS es la organización voluntaria de salud más grande del mundo dedicada a financiar la investigación médica, la educación y los servicios para pacientes con cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas comunitarias por todos los Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la oficina de LLS en su área, visite nuestro sitio web en www.LLS.org/chapterfind (en inglés) o comuníquese con:

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (The Leukemia & Lymphoma Society)

3 International Drive
Suite 200
Rye Brook, NY 10573

Llame a un **Especialista en Información al (800) 955-4572**

Correo electrónico: infocenter@LLS.org
(se habla español)

LLS ofrece información y servicios sin costo a los pacientes y las familias afectados por el cáncer de la sangre. A continuación se enumeran varios recursos. Use esta información para:

- Averiguar más sobre los servicios y recursos que están disponibles para usted y sus familiares y cuidadores
- Hacer preguntas y recibir información importante de los profesionales médicos involucrados en su atención médica y tratamiento
- Aprovechar al máximo el conocimiento y las habilidades de su equipo de profesionales médicos

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información son enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Ofrecen información actualizada sobre las enfermedades y los tratamientos. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 955-4572 (de lunes a viernes, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
Puede pedir hablar con un Especialista en Información de LLS en español.
- Correo electrónico: infocenter@LLS.org
Puede enviar correos electrónicos y recibir respuestas en español.
- Visite: www.LLS.org/especialistas
Esta página web incluye un resumen de los servicios de los Especialistas en Información de LLS y un enlace para iniciar una conversación por Internet (chat) en directo. Mediante este enlace, puede conversar con un Especialista en Información por Internet en español.

Materiales gratuitos. LLS ofrece publicaciones educativas y de apoyo gratuitas en inglés y en español que se pueden leer por Internet o descargarse en su computadora. Puede pedir que le envíen versiones impresas por correo sin costo. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/materiales.

Programas educativos por teléfono o por Internet.

LLS ofrece programas educativos gratuitos por teléfono o por Internet para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/programas.

Programa de Asistencia para Copagos. LLS ofrece asistencia a los pacientes que reúnen los requisitos para ayudarlos a cubrir los costos de las primas de seguros médicos y los copagos de medicamentos. Para obtener más información, llame al (877) 557-2672 o visite www.LLS.org/copagos.

Foros y sesiones de conversación (chats) por Internet sobre el cáncer de la sangre. Los foros de comunicación y las sesiones de conversación con moderadores por Internet pueden ayudar a los pacientes con cáncer a comunicarse, compartir información y brindarse apoyo mutuo (en inglés). Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/apoyo.

Oficinas comunitarias de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios comunitarios en los Estados Unidos y Canadá, que incluye:

- El *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann*
Mediante este programa, LLS puede ponerlo en contacto con otro paciente que tenga su enfermedad. Muchas personas se benefician del apoyo mutuo y de la oportunidad única de compartir experiencias y conocimiento.

- Grupos de apoyo en persona
Los grupos de apoyo les ofrecen oportunidades a los pacientes y cuidadores de reunirse personalmente y compartir experiencias e información sobre las enfermedades y los tratamientos, así como beneficiarse del apoyo mutuo.
- Otros recursos útiles, tales como programas dirigidos a comunidades específicas

Para obtener más información sobre estos programas, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/servicios. También puede comunicarse directamente con una oficina comunitaria de LLS para enterarse de las opciones en su comunidad. Si necesita asistencia para encontrar la oficina de LLS en su área, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/chapterfind (en inglés).

Ensayos clínicos (estudios de investigación médica). Hay nuevos tratamientos en fase de estudio para pacientes con linfoma de células del manto. LLS ofrece información a los pacientes sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a ellos. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 955-4572
Un Especialista en Información de LLS puede ayudarlo a realizar búsquedas de ensayos clínicos según su diagnóstico y necesidades de tratamiento.
- Visite: www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés)

Defensa del paciente. La Oficina de Políticas Públicas (OPP, por sus siglas en inglés) de LLS utiliza la ayuda de voluntarios para abogar por políticas y leyes que promuevan la aprobación más rápida de nuevos tratamientos y mejoren el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/abogar.

Otros recursos

Instituto Nacional del Cáncer
(National Cancer Institute o NCI)
(800) 422-6237 (se habla español)
www.cancer.gov/espanol

El Instituto Nacional del Cáncer forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud. Es un centro nacional de recursos de información y educación sobre todos los tipos de cáncer, incluido el linfoma de células del manto. El Instituto Nacional del Cáncer también ofrece un sistema de búsqueda de ensayos clínicos por Internet, el Registro PDQ® de Ensayos Clínicos sobre el Cáncer, en www.cancer.gov/clinicaltrials (en inglés). En este sitio web, los pacientes con linfoma de células del manto pueden buscar ensayos clínicos para el subtipo específico de enfermedad que tienen.

Red Nacional Integral del Cáncer

(The National Comprehensive Cancer Network o NCCN)

www.nccn.org (en inglés; algunas de sus publicaciones están disponibles en español)

Visite www.nccn.org para obtener pautas sobre las prácticas médicas actuales. Para obtener información sobre los tratamientos actuales para el linfoma de células del manto y qué tratamientos tienen las mayores posibilidades de estar cubiertos por las compañías de seguros médicos, consulte la sección “NCCN Guidelines” (en inglés), debajo de “Non-Hodgkin’s Lymphomas”.

Referencias

Abbasi MR. Mantle cell lymphoma. *Medscape*. emedicine. medscape.com/article/203085-overview. Actualizado el 25 de noviembre de 2013.

Doorduyn J, Kluijn-Nelemans H. Management of mantle cell lymphoma in the elderly patient. *Clinical Interventions in Aging*. 2013;8:1229-1236.

Dreyling M, ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of Oncology*. 2013;24(4):857-877.

Dreyling M, Hiddemann W, para la European MCL Network. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology*. 2009;2009(1):542-551.

Hitz F, Bargetzi M, Cargliotti S, et al. Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Swiss Medical Weekly*. 2013;143:w13868 (1-11).

Howlader N, Noone AM, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, www.seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, basado en la presentación de datos de SEER en noviembre de 2013, publicados en el sitio web de SEER en 2014. Consultado el 9 de junio de 2014.

Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:520-531.

Leonard, JP. *Mantle Cell Lymphoma Update*. Teleconferencia de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, Programas educativos previos para pacientes, Linfoma, 2 de noviembre de 2011.

Li Z-M, Zucca E, Ghielmini M. Open questions in the management of mantle cell lymphoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2013;39(6):602-609.

Pott C, Hoster E, Delfau-Larue M, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood*. 2010;115(16):3215-23.

Romaguera JE, McLaughlin PW. Capítulo 102: Mantle Cell Lymphoma. En: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al. Eds. *Williams Hematology*, 8va ed. Disponible en: AccessMedicine. Consultado el 4 de setiembre de 2014.

Shah N, Rule S. Management perspective for mantle cell lymphoma. *International Journal of Hematologic Oncology*. 2014;3(1):31-40.

Shah B, Martin P, Sotomayor E. Mantle cell lymphoma: a clinically heterogeneous disease in need of tailored approaches. *Cancer Control*. 2012;19(3).

Skarbnik A, Smith M. Therapies for mantle cell lymphoma: current challenges and a brighter future. *Discovery Medicine*. 2013 Mar;15(82):177-187. Review.

Vose J. Mantle cell lymphoma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology*. 2013;88(12):1082-1088.

Wang Y, Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma. *Expert Review of Hematology*. 2014;7(2):233-243.

Zigrand C. Clinical advances in mantle cell lymphoma. *Targeted Oncology*. Disponible en www.targetedonc.com/publications/special-reports/2013/b-cell/clinical-advances-in-mantle-cell-lymphoma/4. Consultado el 31 de octubre de 2014.

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable relacionada con el tema en cuestión. Es distribuida por la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales.