



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

fighting blood cancers

algún día
es hoy

Linfoma no Hodgkin



Tom, sobreviviente de linfoma no Hodgkin

Esta publicación fue
apoyada por



Revisada 2016

La Sociedad de lucha contra la leucemia y el linfoma (LLS) quiere ofrecerle la información más actualizada sobre los cánceres de la sangre. La siguiente información no estaba disponible cuando se imprimó este librito.

- En Noviembre de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó obinutuzumab (Gazyva®) en combinación con quimioterapia, seguida de Gazyva como monofármaco para aquellos pacientes que obtuvieron una respuesta, en el tratamiento de personas que no han recibido un tratamiento previo para el linfoma folicular avanzado (etapa II voluminosa, III o IV).
 - En Noviembre de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó brentuximab vedotin (Adcetris®) para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido un tratamiento sistémico previo para el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes o para la micosis fungoide que expresa CD30.
 - En Octubre de 2017, acalabrutinib (Calquence™) fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de adultos con linfoma de células del manto quienes han recibido por lo menos una terapia previa.
 - En Octubre de 2017, axicabtagene ciloleucel (Yescarta™) fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o resistente al tratamiento después de dos o más líneas de terapia sistémica. Esto incluye el linfoma difuso de células B grandes sin otra especificación, el linfoma primario mediastinal de células B grandes, el linfoma de células B de alto grado y el linfoma difuso de células B grandes que surge del linfoma folicular. Yescarta es una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente, que se dirige al CD19 y ha sido aprobada por la FDA. Yescarta no está indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.
 - En Septiembre de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó copanlisib (Aliqopa™) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída que han recibido por lo menos dos terapias sistémicas previas.
 - En julio de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó Rituximab y la hialuronidasa humana (Rituxan Hycela™), una combinación de rituximab, un anticuerpo citolítico dirigido a CD20 y la hialuronidasa humana, una endoglicosidasa, para el tratamiento de pacientes con
 - Linfoma Folicular:
 - Agente único para el linfoma folicular, en recaída o resistente al tratamiento
 - Linfoma folicular, que no ha sido tratado previamente, en combinación con quimioterapia de primera línea; y como agente único en terapia de mantenimiento, para pacientes que han obtenido una respuesta parcial o completa después de recibir rituximab en combinación con quimioterapia
 - Linfoma folicular que no está progresando (incluyendo la enfermedad estable), como agente único, después de recibir quimioterapia de primera línea que incluye ciclofosfamida, vincristina y prednisona
 - Linfoma difuso de células B grandes
 - Linfoma difuso de células B grandes que no ha sido tratado previamente, en combinación con doxorubicina, vincristina, prednisona u otros regímenes quimioterapéuticos basados en las antraciclinas
 - Leucemia linfocítica crónica
 - Leucemia linfocítica crónica con o sin tratamiento previo, en combinación con fludarabina y ciclofosfamida
- Limitaciones de su uso
- El tratamiento con Rituxan Hycela puede iniciarse solamente después de que los pacientes hayan recibido por lo menos una dosis completa de un producto que contiene rituximab a través de una infusión intravenosa

- En enero de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó ibrutinib (Imbruvica®) para pacientes con linfoma de la zona marginal quienes requieren una terapia sistémica y han recibido por lo menos una terapia previa basada en tratamiento contra CD20.

Ibrutinib también está aprobado para pacientes con

- linfoma de células del manto quienes han recibido por lo menos una terapia previa
- leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
- leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas con delección 17p
- macroglobulinemia de Waldenström

Para más información, póngase en contacto con el Centro de recursos informativos al 1-800-955-4572 o infocenter@lls.org.

Un mensaje de Louis J. DeGennaro, PhD

Presidente y Director General de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) es la organización voluntaria de salud más grande del mundo dedicada a descubrir curas para los pacientes con cáncer de la sangre. Nuestras subvenciones para la investigación médica han financiado muchos de los avances más prometedores de hoy en día. Somos la principal fuente de información, educación y apoyo gratuitos correspondientes al cáncer de la sangre. Además, abogamos por los pacientes con cáncer de la sangre y sus familias con el fin de asegurar que tengan acceso a una atención médica asequible, coordinada y de calidad.

Desde 1954, hemos sido una fuerza impulsora de casi todos los tratamientos de vanguardia para los pacientes con cáncer de la sangre. Hemos invertido más de \$1,000 millones en las investigaciones para hacer avanzar las terapias y salvar vidas. Gracias a las investigaciones y al acceso a mejores tratamientos, las tasas de supervivencia para muchos pacientes con cáncer de la sangre se han duplicado, triplicado e incluso cuadruplicado.

Sin embargo, todavía hay mucho por hacer.

Hasta que haya una cura para el cáncer, continuaremos trabajando con determinación para financiar nuevas investigaciones, crear nuevos programas y servicios para los pacientes y compartir información y recursos correspondientes al cáncer de la sangre.

Este librito ofrece información que puede ayudarlo a entender el linfoma no Hodgkin, preparar sus preguntas, encontrar respuestas y recursos y comunicarse mejor con los miembros del equipo de profesionales médicos. Nuestra visión es que, algún día, todas las personas con linfoma no Hodgkin se curen o puedan manejar la enfermedad para poder disfrutar de una buena calidad de vida. El día de hoy, esperamos que compartir con usted nuestra experiencia, conocimiento y recursos le beneficie en su camino.



Louis J. DeGennaro, PhD

Presidente y Director General

de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma

Contenido de este librito

- 2 Glosario de siglas
- 4 Introducción
- 4 Información y recursos
- 7 Linfoma
- 8 Información sobre el linfoma no Hodgkin
- 11 Causas y factores de riesgo
- 12 Signos y síntomas
- 14 Diagnóstico
- 16 Estadificación
- 20 Resumen del tratamiento
- 26 Tratamiento de los subtipos agresivos
- 32 Tratamiento de los subtipos de baja malignidad
- 40 Recaída y resistencia al tratamiento en pacientes con linfoma no Hodgkin
- 41 Efectos secundarios del tratamiento para el linfoma no Hodgkin
- 44 Efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento para el linfoma no Hodgkin
- 46 Investigación médica y ensayos clínicos
- 50 Términos médicos
- 59 Más información
- 60 Referencias bibliográficas

Agradecimiento

Por su revisión crítica y sus importantes aportes a la información presentada en la versión en inglés de este librito, titulado *Non-Hodgkin Lymphoma*, la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma agradece a:

Sonali M. Smith, MD
Profesora Adjunta, Departamento de Hematología/Oncología
Directora del Programa de Linfoma
Universidad de Chicago
(The University of Chicago)
Chicago, IL

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable con respecto al 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.

Glosario de siglas

Al leer esta publicación, usted notará que se incluyen varias siglas en inglés. A continuación hay una lista de estas siglas en orden alfabético, seguidas de los términos que representan en inglés y en español, para ayudarlo a entender su significado y uso. Los profesionales médicos en los Estados Unidos usan siglas y abreviaturas a menudo cuando hablan de enfermedades y tratamientos, así como de organizaciones de atención médica y servicios y recursos de apoyo al paciente.

Sigla	Término en inglés	Término en español
ADC	antibody-drug conjugate	conjugado anticuerpo-medicamento
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	linfoma anaplásico de células grandes
ALL	acute lymphoblastic leukemia	leucemia linfoblástica aguda
AML	acute myeloid leukemia	leucemia mieloide aguda
BCLU	B-cell lymphoma unclassifiable	linfoma de células B inclasificable
BTK	Bruton's tyrosine kinase	tirosina quinasa de Bruton
CAR	chimeric antigen receptors	receptores de antígenos quiméricos
CBC	complete blood count	hemograma; conteo sanguíneo completo
CLL	chronic lymphocytic leukemia	leucemia linfocítica crónica
CT	computed tomography	tomografía computarizada
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	linfoma cutáneo de células T
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	linfoma difuso de células B grandes
EBV	Epstein-Barr virus	virus de Epstein-Barr
ECP	extracorporeal photopheresis	fotoféresis extracorpórea
ENK/TCL	extranodal natural killer/T-cell lymphoma	linfoma extraganglionar de células citolíticas naturales o de células T
ESR	erythrocyte sedimentation rate	tasa de sedimentación eritrocítica
FDG-PET	fluorodeoxyglucose positron emission tomography	tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
FISH	fluorescent in situ hybridization	hibridación in situ con fluorescencia
FL	follicular lymphoma	linfoma folicular
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index	Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular

Sigla	Término en inglés	Término en español
GCB	germinal center B-cell	célula B del centro germinal
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor	factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HBV	hepatitis B virus	virus de la hepatitis B
HDAC	histone deacetylase	histona deacetilasa
HL	Hodgkin lymphoma	linfoma de Hodgkin
HTLV-1	human T-cell lymphotropic virus-1	virus linfotrópico humano de células T, tipo 1
IARC	International Agency for Research on Cancer	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
LDH	lactate dehydrogenase	deshidrogenasa láctica
LLS	The Leukemia & Lymphoma Society	La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue	tejido linfoide asociado con las mucosas
MCL	mantle cell lymphoma	linfoma de células del manto
MDS	myelodysplastic syndrome	síndrome mielodisplásico
MMAE	monomethyl auristatin E	monometil auristatina E
MRI	magnetic resonance imaging	imágenes por resonancia magnética
NHL	non-Hodgkin lymphoma	linfoma no Hodgkin
NIMH	National Institute of Mental Health	Instituto Nacional de Salud Mental
PCR	polymerase chain reaction	reacción en cadena de la polimerasa
PMBL	primary mediastinal B-cell lymphoma	linfoma mediastínico primario de células B
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	leucoencefalopatía multifocal progresiva
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	linfoma periférico de células T
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	linfoma periférico de células T sin otra especificación
SLL	small lymphocytic lymphoma	linfoma linfocítico de células pequeñas
SMZL	splenic marginal zone lymphoma	linfoma esplénico de la zona marginal
TLS	tumor lysis syndrome	síndrome de lisis tumoral
WM	Waldenström macroglobulinemia	macroglobulinemia de Waldenström

Introducción

Este librito ofrece información sobre el linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés) a los pacientes y sus familias. Linfoma es el término general para un grupo de tipos de cáncer de la sangre que comienzan en el sistema linfático. Al final de este librito se incluye una sección con definiciones de términos médicos, la cual empieza en la página 50. Para obtener información sobre el funcionamiento de la sangre, la médula ósea y el sistema linfático, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Sangre y médula ósea normales y el sistema linfático*, disponible por Internet en www.LLS.org/materiales.

Según los cálculos para el 2016, unas 606,972 personas en los Estados Unidos viven con linfoma no Hodgkin o están en remisión, y los investigadores estimaron que se les diagnosticaría linfoma no Hodgkin a unas 72,580 personas durante el 2016. Los avances en el tratamiento del linfoma no Hodgkin están produciendo mejores tasas de remisión y curación. Se están estudiando nuevos enfoques de terapia en ensayos clínicos para pacientes de todas las edades y en todas las etapas de la enfermedad.

Información y recursos

En esta sección del librito se enumeran varios recursos que están a su disposición. LLS ofrece información y servicios sin costo a los pacientes y las familias afectadas por el cáncer de la sangre. Puede usar esta información para:

- Informarse sobre los recursos que están disponibles para usted y su familia y cuidadores
- Hacer preguntas y obtener la información que necesita de los profesionales médicos encargados de su atención o de la de su ser querido
- Aprovechar al máximo el conocimiento y las habilidades del equipo de profesionales médicos

Para obtener información y ayuda

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

- Llame al (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este) Algunos Especialistas en Información hablan español y se ofrecen servicios de interpretación.
- Envíe un correo electrónico a 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 que ofrecen los Especialistas en Información y un enlace para iniciar una sesión de conversación (chat) en directo por Internet. Puede usar este enlace para chatear con un Especialista en Información en español.

También puede acceder a información y recursos en el sitio web de LLS en www.LLS.org/espanol.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede acceder a estas publicaciones por Internet en www.LLS.org/materiales, o llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información. Se le pueden enviar copias impresas por correo sin costo.

Programas educativos por teléfono e Internet. LLS ofrece programas educativos sin costo por teléfono e Internet para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/programas.

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

Inscríbase para recibir el boletín de noticias de LLS por correo electrónico. Lea las últimas novedades sobre tipos específicos de cáncer de la sangre, infórmese acerca de los estudios de investigación y los ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de la sangre y encuentre apoyo para las personas que viven con cáncer de la sangre. Para inscribirse, visite www.LLS.org/signup (en inglés).

Guías de preguntas sobre la atención médica. LLS ofrece recursos gratuitos para ayudarlo a usted y a sus familiares y cuidadores a hacer preguntas y obtener información de los profesionales médicos. Puede acceder a estas guías de preguntas sobre la atención médica por Internet en www.LLS.org/preguntas, o llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información. Se le pueden enviar copias impresas por correo sin costo.

Servicios de interpretación. Informe a su médico si necesita los servicios de un intérprete que hable español o algún otro tipo de asistencia, tal como un intérprete del lenguaje de señas. A menudo, estos servicios están disponibles sin costo para los pacientes y sus familiares y cuidadores durante las citas médicas y los tratamientos de emergencia.

Recursos comunitarios y establecimiento de contactos

Foros de comunicación y sesiones de conversación (chats) por Internet. Los foros de comunicación y los chats moderados que ofrece LLS pueden ayudar a los pacientes a comunicarse entre sí, compartir información y recibir apoyo. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/discussionboard y www.LLS.org/chat (en inglés).

Comunidad de LLS. La Comunidad de LLS es una red social y un registro para pacientes, cuidadores y otras personas que brindan apoyo a las personas con cáncer de la sangre. Es un lugar donde puede hacer preguntas, informarse, compartir sus experiencias y conectarse con otros. Para inscribirse, visite www.LLS.org/community (en inglés).

Oficinas regionales de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios comunitarios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá. Estos servicios incluyen:

- El *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann*
A través de este programa, LLS ayuda a los pacientes a conectarse con otros pacientes que tienen las mismas enfermedades. Muchas personas se benefician de la oportunidad única de compartir experiencias y conocimientos.
- Grupos de apoyo en persona
Los grupos de apoyo ofrecen oportunidades a los pacientes y cuidadores de reunirse en persona y compartir experiencias e información sobre las enfermedades y los tratamientos.

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 regional de LLS para enterarse de las opciones en su comunidad. Si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana a su comunidad, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/chapterfind (en inglés).

Otras organizaciones útiles. LLS ofrece una lista extensa de recursos para los pacientes y sus familiares. Hay recursos relacionados con la asistencia económica, los servicios de consejería, el transporte y los campamentos de verano para niños con cáncer, entre otras necesidades. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/resourcedirectory (en inglés).

Ensayos clínicos (estudios de investigación médica). Hay nuevos tratamientos en curso para los pacientes. LLS ayuda a los pacientes a obtener información sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a los tratamientos ofrecidos en estos estudios de investigación médica. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572. Los Especialistas en Información de LLS pueden ayudarlo a realizar una búsqueda de ensayos clínicos según el diagnóstico y las necesidades de tratamiento del paciente.

Defensa de los derechos del paciente. Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/abogar.

Ayuda adicional para poblaciones específicas

Sobrevivientes del World Trade Center. Las personas afectadas directamente por los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001 que luego recibieron un diagnóstico de cáncer de la sangre tal vez reúnan los requisitos para obtener ayuda del Programa de Salud World Trade Center. Las personas que reúnen los requisitos del programa son:

- El personal de emergencia que trabajó en el área del World Trade Center luego del ataque terrorista
- Los trabajadores y voluntarios que ayudaron con el rescate, la recuperación y la limpieza de los lugares relacionados con el World Trade Center en la ciudad de Nueva York

- Los sobrevivientes que estuvieron en el área del desastre en la ciudad de Nueva York, o que vivían, trabajaban o estaban asistiendo a una escuela en el área cuando tuvieron los ataques
- El personal de emergencia que formó parte de la respuesta a los ataques que ocurrieron en el Pentágono y en Shanksville, PA

Para obtener más información:

- Llame al (888) 982-4748
Puede pedir hablar con un representante del programa en español.
- Visite www.cdc.gov/wtc/faq.html (en inglés)
La información sobre los requisitos del programa y el proceso de solicitud, así como una solicitud por Internet, están disponibles en español en www.cdc.gov/wtc/apply_es.html.

Personas que sufren de depresión. El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Consulte con un profesional médico si su estado de ánimo no mejora con el tiempo, por ejemplo, si se siente deprimido todos los días durante un período de dos semanas. Para obtener más información:

- Llame al Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) al (866) 615-6464
Puede pedir hablar con un representante del programa en español.
- Visite el sitio web del NIMH en www.nimh.nih.gov
Escriba “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información en español sobre la depresión y su tratamiento.

Comentarios. Para ofrecer sugerencias sobre este librito:

- Llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información
- Visite <http://espanol.lls.org/helpandsupport/freeducationmaterials>
Busque la sección titulada “Nos gustaría saber sus opiniones” y haga clic en “Encuesta para pacientes, familiares y amigos” para acceder a la encuesta por Internet.

Linfoma

Linfoma es el nombre de un grupo de tipos de cáncer de la sangre que comienzan en el sistema linfático. Este sistema forma parte del sistema inmunitario del cuerpo. Los dos tipos principales de linfoma son el linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés) y el linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés).

Tanto el linfoma de Hodgkin como el linfoma no Hodgkin se clasifican además en subtipos. Es importante saber el subtipo de la enfermedad porque el enfoque del tratamiento se basa en el subtipo. Un resumen de los subtipos de linfoma no Hodgkin empieza en la página 8.

Información sobre el linfoma no Hodgkin

“Linfoma no Hodgkin” (NHL, por sus siglas en inglés) es el término que se usa para denominar un grupo diverso de tipos de cáncer de la sangre que comparten una sola característica: todos surgen a partir de linfocitos. Los linfocitos son glóbulos blancos que forman parte de nuestro sistema inmunitario; pueden ser células B, células T o células citotóxicas naturales (NK, por sus siglas en inglés). En el linfoma, un linfocito sufre un cambio maligno y se multiplica, desplazando con el tiempo a las células sanas y creando tumores.

Estos tumores suelen aparecer en los ganglios linfáticos o en el tejido linfático que se encuentra en órganos tales como el estómago, los intestinos o la piel. En algunos casos el linfoma no Hodgkin afecta la médula ósea (el tejido esponjoso ubicado en la cavidad central hueca de los huesos, donde tiene lugar la formación de las células sanguíneas) y la sangre. Las células de linfoma pueden desarrollarse en una o más zonas del cuerpo (vea la sección *Signos y síntomas* en la página 12).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado y asignado nombres (llamados “designaciones diagnósticas”) a más de 60 subtipos específicos de linfoma no Hodgkin. La clasificación REAL/WHO [clasificación europea-americana revisada de linfomas de la Organización Mundial de la Salud] categoriza los subtipos de linfoma no Hodgkin según las características de las células de linfoma, entre ellas, su apariencia, la presencia de proteínas en la superficie de las células y sus características genéticas. Un hematopatólogo (médico especializado en el diagnóstico de los trastornos de la sangre y el cáncer de la sangre) debería evaluar las muestras de biopsia, ya que la histopatología (análisis al microscopio de las células y tejidos afectados) influye en el pronóstico y el enfoque de tratamiento.

Los especialistas clasifican además los subtipos de linfoma no Hodgkin según la progresión de la enfermedad, la cual puede ser rápida (agresiva) o lenta (de baja malignidad o “indolente”). El subtipo de linfoma no Hodgkin y el hecho de que sea agresivo o de baja malignidad son los factores que determinan el tratamiento adecuado, por lo que es muy importante obtener un diagnóstico acertado. La Tabla 1, en la página 9, ofrece una lista de algunos de los subtipos de linfoma no Hodgkin, designados como agresivos o de baja malignidad; la Tabla 2, en la página 10, enumera algunas de las designaciones diagnósticas de los subtipos de linfoma no Hodgkin, según la clasificación de la OMS.

Las formas linfocíticas o linfoblásticas de leucemia están estrechamente relacionadas. Un cáncer que se origina en el tejido linfático ubicado dentro de la médula ósea se llama leucemia “linfoblástica” o “linfocítica”. Los dos ejemplos principales de este tipo de cáncer de la sangre son la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia linfocítica crónica. (Para obtener más información, consulte los libritos gratuitos de LLS titulados *Leucemia linfoblástica aguda* y *Leucemia linfocítica crónica*). A diferencia de la leucemia, un cáncer que empieza en un ganglio linfático o en otra estructura linfática de la piel, en el tubo gastrointestinal o en otra zona del cuerpo se llama “linfoma”. Es importante saber que las leucemias, que se originan en la médula ósea, a menudo afectan los ganglios linfáticos u otros órganos. De manera similar, los linfomas, que se originan en el tejido linfático que está fuera de la médula ósea, a menudo afectan la médula ósea.

Este librito cubre muchos de los subtipos de linfoma no Hodgkin y ofrece información detallada (que incluye el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento) sobre los subtipos más comunes. También incluye una lista de términos médicos para ayudar a los lectores a entender información que tal vez sea nueva para ellos.

El linfoma no Hodgkin tiene diferentes tasas de crecimiento y diseminación y se clasifica en dos subtipos: agresivo y de baja malignidad. Los linfomas agresivos son subtipos de linfoma no Hodgkin de progresión rápida o de alto grado y constituyen alrededor del 60 por ciento de todos los casos de linfoma no Hodgkin. El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) es el subtipo más común de linfoma no Hodgkin agresivo. Los linfomas de baja malignidad tienden a crecer más lentamente y a presentar menos signos y síntomas en el momento del diagnóstico inicial. Los subtipos de progresión lenta o de baja malignidad representan alrededor del 40 por ciento de todos los casos de linfoma no Hodgkin. El linfoma folicular (FL, por sus siglas en inglés) es el subtipo más común de linfoma no Hodgkin de baja malignidad.

Los tratamientos para los linfomas agresivos son distintos de los que se usan para los linfomas de baja malignidad. Algunos de los subtipos más comunes de linfoma no Hodgkin, tanto agresivos como de baja malignidad, se enumeran en la Tabla 1. Si la tasa de progresión de la enfermedad del paciente está entre agresiva y de baja malignidad, se clasifica como de “grado intermedio”. En algunos casos el linfoma no Hodgkin de baja malignidad puede transformarse en una enfermedad agresiva.

Tabla 1. Subtipos más comunes de linfoma no Hodgkin

Agresivos

- Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés)
- Linfoma anaplásico de células grandes
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma linfoblástico
- Linfoma de células del manto
- Linfoma periférico de células T
- Linfoma folicular transformado y linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés) transformado

De baja malignidad

- Linfoma folicular
- Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide y síndrome de Sézary)
- Linfoma linfoplasmacítico y macroglobulinemia de Waldenström
- Linfoma de células B de la zona marginal
- Linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas
- Linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés) y leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés)

La tabla 2 en la página 10 enumera las designaciones diagnósticas de los subtipos de linfoma no Hodgkin. La parte descriptiva de los nombres (p. ej., folicular, de células del manto o de la zona marginal) en algunos subtipos de la enfermedad se refiere a los nombres de las áreas específicas de los ganglios linfáticos (las zonas folicular, del manto y marginal) donde el linfoma parece haberse originado.

Tabla 2. Designaciones diagnósticas para el linfoma no Hodgkin: subtipos de linfoma no Hodgkin

Linfomas de células B maduras

- Leucemia linfocítica crónica de células B (CLL, por sus siglas en inglés) y linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés)
- Linfoma linfoplasmacítico
 - Macroglobulinemia de Waldenström
- Linfoma de células B de la zona marginal
 - Linfoma monocitoide de células B (linfoma ganglionar de la zona marginal)
 - Linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés) de localización gástrica
 - Linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas de localización extragástrica
 - Linfoma esplénico de la zona marginal
- Linfoma folicular
- Linfoma de células del manto
- Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés)
 - Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, del tipo de la pierna
 - Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes del sistema nervioso central
- Granulomatosis linfomatoide
- Linfoma mediastínico (tímico) primario de células B grandes
- Linfoma intravascular de células B grandes
- Linfoma de efusión primaria
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B inclasificable (BCLU, por sus siglas en inglés)

Linfoma de células T y células citolíticas naturales maduras

- Linfoma periférico de células T
 - Linfoma hepatoesplénico de células T gamma/delta
 - Linfoma de células T similar a la paniculitis subcutánea
 - Linfoma de células T asociado a la enteropatía
- Linfoma cutáneo de células T
 - Micosis fungoide
 - Síndrome de Sézary
- Linfoma angioinmunoblástico de células T
- Leucemia o linfoma de células T en adultos (con presencia del virus linfotrópico humano de células T, tipo 1 [HTLV-1, en inglés])
- Linfoma extraganglionar de células T/células citolíticas naturales, del tipo nasal
- Linfoma anaplásico de células grandes
- Linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes
- Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS). Classification of the Mature B-cell, T-cell and NK-cell Neoplasms (2008).

Causas y factores de riesgo

Se desconoce la causa exacta del linfoma no Hodgkin, pero hay factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de que una persona presente la enfermedad.

La inhibición del sistema inmunitario es uno de los factores de riesgo que se ha establecido más claramente en el linfoma no Hodgkin. Las personas con enfermedades autoinmunitarias, inmunodeficiencias adquiridas —entre ellas la infección por el virus de inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA)— y los receptores de trasplantes de órganos tienen un riesgo elevado de presentar linfoma no Hodgkin. Además, los factores que inhiben el sistema inmunitario, tales como la exposición a sustancias químicas o los tratamientos para las enfermedades autoinmunitarias, pueden contribuir al desarrollo del linfoma no Hodgkin.

Varios factores laborales y ambientales también se han asociado al linfoma no Hodgkin. Las comunidades agrícolas tienen una mayor incidencia de linfoma no Hodgkin, y la agricultura se ha relacionado con la enfermedad en general y con sus principales subtipos. Esta observación ha provocado la investigación de sustancias químicas agrícolas, tales como pesticidas, disolventes, combustibles, aceites y otros agentes que posiblemente son carcinógenos. Algunos estudios sugieren que los ingredientes específicos de los herbicidas y pesticidas, como los organoclorados, los organofosforados y los fenoxiácidos, están relacionados con el linfoma. Por ejemplo, la exposición laboral a los insecticidas sin arsénico durante el rociado y la aplicación ha sido clasificada por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) como “probablemente carcinogénica para seres humanos” en relación al linfoma no Hodgkin. La cantidad de casos de linfoma causados por tales exposiciones no se ha determinado. Será necesario realizar más estudios para entender estas asociaciones.

La exposición a ciertos virus y bacterias está asociada con el linfoma no Hodgkin. Se cree que la infección, ya sea con un virus o una bacteria, puede provocar una intensa proliferación de células linfoides, lo que aumenta la probabilidad de un evento causante de cáncer en una célula. Se ofrecen algunos ejemplos a continuación:

- La infección por el virus de Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés) en pacientes de zonas geográficas específicas está estrechamente asociada con el tipo africano del linfoma de Burkitt. No se sabe bien qué función tiene el virus, ya que el tipo africano de la enfermedad también se presenta en personas que no han sido infectadas por el virus de Epstein-Barr.
- La infección por el virus de Epstein-Barr tal vez cumpla una función en el aumento del riesgo de linfoma no Hodgkin en personas cuyo sistema inmunitario está inhibido como resultado del trasplante de un órgano y su terapia correspondiente.
- El virus linfotrópico humano de células T, tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés) se asocia con un tipo de linfoma de células T en pacientes de ciertas zonas geográficas del sur de Japón, el Caribe, América del Sur y África.

- La infección por el virus de inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA) está asociada con el desarrollo de ciertos tipos de linfoma no Hodgkin. Por lo general, esto sucede en pacientes mayores.
- La bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) causa úlceras estomacales y se asocia con el desarrollo de linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés) en la pared del estómago.
- La hepatitis C está asociada con el desarrollo de linfoma esplénico de la zona marginal. Se están analizando las asociaciones con otros tipos de linfoma.

Otras afecciones, tales como el síndrome de Sjögren, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Klinefelter, pueden predisponer a las personas al desarrollo posterior del linfoma no Hodgkin. Estos trastornos heredados no son comunes, pero se está estudiando el concepto de genes predisponentes para determinar su función en los casos esporádicos de linfoma no Hodgkin en personas que, aparte de esto, son sanas.

Para obtener más información, comuníquese con un Especialista en Información de LLS al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/resourcedirectory (en inglés). Busque la sección titulada “Blood Cancer—General Information” y haga clic en “Disease Registries and Other Disease Studies”.

Signos y síntomas

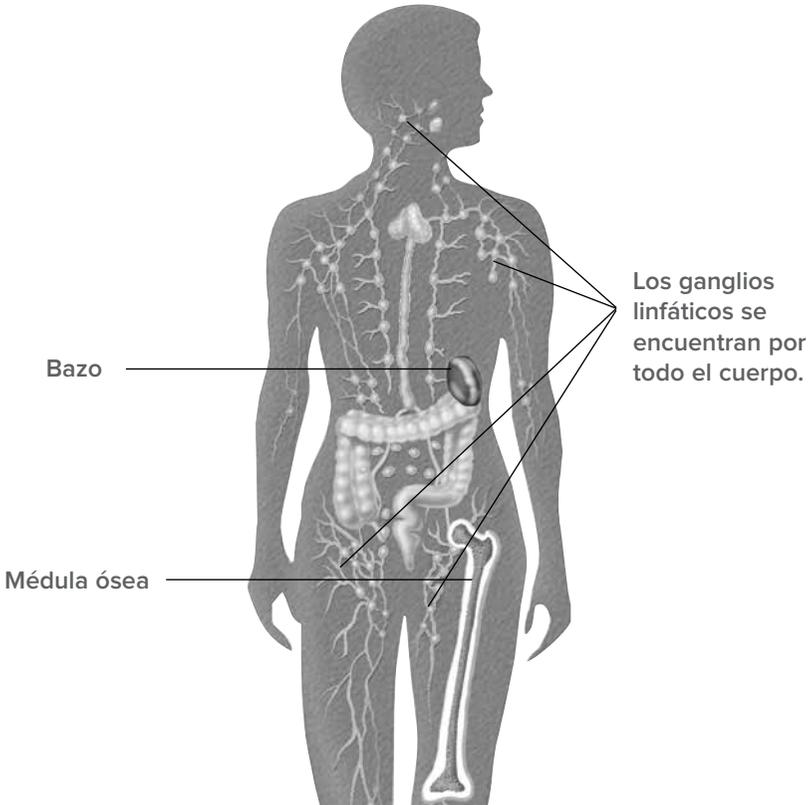
Si una persona tiene signos o síntomas que sugieran la posibilidad de linfoma no Hodgkin, se la suele remitir a un especialista. Este especialista puede ser un hematólogo-oncólogo. El médico ordenará más pruebas médicas y una biopsia de tejido para diagnosticar la enfermedad (vea la sección *Diagnóstico* en la página 14). Los signos y síntomas del linfoma no Hodgkin también están asociados con varias otras enfermedades menos serias.

Hay aproximadamente 600 ganglios linfáticos en el cuerpo. El signo más común que se presenta en las primeras etapas del linfoma no Hodgkin es la hinchazón indolora de uno o más ganglios linfáticos.

- La mayoría de los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan agrandamiento de uno o más ganglios linfáticos en el cuello, la axila o la ingle.
- Con menos frecuencia, aparece un ganglio hinchado cerca de las orejas, el codo o en la garganta, cerca de las amígdalas.

Ocasionalmente, la enfermedad comienza en otra zona del cuerpo, aparte de los ganglios linfáticos, por ejemplo, en un hueso, un pulmón, el tubo gastrointestinal o la piel. En tales circunstancias, es posible que los pacientes presenten síntomas asociados con esa zona específica (vea la Figura 2 en la página 13).

Figura 2. El linfoma no Hodgkin y el sistema linfático



El sistema linfático forma parte del sistema inmunitario. El sistema inmunitario normal sirve para proteger al cuerpo de las infecciones. La médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo forman parte del sistema inmunitario. Hay aproximadamente 600 ganglios linfáticos en todo el cuerpo.

Los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides que comúnmente están afectados en el linfoma incluyen los que se encuentran alrededor de las orejas y la mandíbula, en las amígdalas y las adenoides, en la parte anterior y posterior del cuello, por encima y por debajo de la clavícula, en las axilas, cerca del codo, en el pecho, en el abdomen, en la pelvis y en la ingle. El bazo contiene muchas acumulaciones de linfocitos que pueden volverse malignos y proliferar, provocando así el agrandamiento del bazo. El tejido linfático asociado con los intestinos también puede ser una zona en la que se presenta el linfoma.

Los síntomas comunes del linfoma no Hodgkin incluyen:

- Hinchazón indolora de uno o más ganglios linfáticos
- Fiebre sin explicación
- Sudores nocturnos excesivos
- Fatiga persistente
- Pérdida del apetito
- Pérdida de peso sin explicación

- Tos o dolor en el pecho
- Dolor abdominal
- Sensación de distensión abdominal o de estar lleno (debido al agrandamiento del bazo)
- Picazón en la piel
- Agrandamiento del bazo o del hígado
- Sarpullidos o bultos cutáneos

Algunas personas no presentan síntomas y, en estos casos, es posible que la enfermedad sólo pueda detectarse durante un examen médico de rutina o mientras que el paciente recibe atención por otro problema no relacionado.

Síntomas B. Los síntomas como fiebre, sudores nocturnos excesivos y pérdida de más del 10 por ciento del peso corporal en un periodo de seis meses se denominan a veces “síntomas B” y son importantes para el pronóstico y la estadificación de la enfermedad. Otros síntomas del linfoma no Hodgkin, tales como la picazón y la fatiga, no tienen la misma importancia para el pronóstico que los denominados síntomas B. Además, no se los considera como síntomas B.

Diagnóstico

El diagnóstico acertado implica la determinación del subtipo específico de linfoma no Hodgkin y constituye uno de los aspectos más importantes de la atención médica de las personas con esta enfermedad. Conseguir un diagnóstico acertado ayudará al médico a:

- Determinar la progresión probable de la enfermedad
- Determinar el tratamiento adecuado

Evaluación. El médico recogerá información completa sobre los antecedentes médicos del paciente y le hará preguntas sobre la ausencia o presencia de síntomas B. El examen físico incluirá la medición de todos los grupos de ganglios linfáticos accesibles, además del tamaño de órganos como el bazo y el hígado.

El linfoma no Hodgkin suele diagnosticarse examinando una muestra de biopsia de ganglio linfático (en la cual se extrae un trozo de ganglio y se analiza al microscopio). La biopsia incluye pruebas llamadas “inmunofenotipificación” y “análisis citogenético”. Hay más información sobre estas pruebas en la página 15. Es importante que todos los pacientes reciban un diagnóstico acertado y que conozcan el subtipo de linfoma no Hodgkin que tienen. Los pacientes pueden pedirle al médico que les escriba el nombre del subtipo.

Biopsia de ganglio linfático. Puede ser difícil acertar el diagnóstico del subtipo específico de linfoma no Hodgkin del paciente. Debido a que existen muchos subtipos y a que el enfoque de tratamiento y el pronóstico son específicos para cada subtipo, es necesario obtener un diagnóstico exacto. Se requiere un hematopatólogo

(médico especializado en el diagnóstico de las enfermedades de la sangre y médula ósea) con experiencia para preparar las muestras de tejido para la biopsia. Luego, el hematopatólogo observará las muestras al microscopio y analizará los hallazgos. Puede ser necesario obtener una segunda opinión, por parte de otro hematopatólogo, si hay alguna duda sobre el diagnóstico o para confirmar el diagnóstico en el caso de un tipo de linfoma más raro.

Se necesita una biopsia (examen al microscopio y análisis de una muestra de tejido de ganglio linfático) del ganglio linfático afectado o de otra zona en que haya un tumor para confirmar el diagnóstico y el subtipo de linfoma no Hodgkin. Se puede realizar una biopsia con aguja, pero la muestra del ganglio linfático que se puede obtener por medio de una aguja normalmente no es suficiente para lograr un diagnóstico concluyente. Por lo general, se lleva a cabo una extirpación quirúrgica del ganglio linfático o parte de éste, para que el hematopatólogo tenga suficiente tejido para lograr un diagnóstico acertado. El tejido del ganglio linfático generalmente se puede extirpar en un procedimiento con anestesia local.

El linfoma no Hodgkin puede presentarse en partes del cuerpo no vinculadas con los ganglios linfáticos, tales como el pulmón o un hueso. Cuando se detecta un linfoma exclusivamente fuera de los ganglios linfáticos, lo que se llama “linfoma extraganglionar primario”, la muestra para la biopsia se extrae de ese tejido afectado.

La muestra para la biopsia se coloca sobre un portaobjetos con un conservante y luego se tiñe con colorantes. Luego, se examina la muestra al microscopio y el médico analiza el tamaño y la forma de las células, así como su disposición. Esto puede confirmar no solo si la persona tiene linfoma, sino también el tipo de linfoma. A veces, los hematopatólogos pueden determinar el subtipo de linfoma que tiene la persona con solo observar las células del ganglio linfático, pero por lo general se necesitan otros tipos de pruebas para confirmar el diagnóstico. Si se encuentra un cáncer, el hematopatólogo observará los patrones distintivos de las células alteradas y usará esa información para identificar el subtipo de linfoma no Hodgkin. Entre las pruebas adicionales que pueden ser necesarias se incluyen:

- Inmunofenotipificación, en la cual se usa un colorante directamente sobre cortes muy finos de tejido para determinar cuáles son las proteínas o marcadores (antígenos) que se expresan en las células de linfoma. La inmunofenotipificación puede ofrecer indicios adicionales de que estas células son células de linfoma y, además, si son células B, células T o células citolíticas naturales (NK, por sus siglas en inglés). El perfil de expresión proteica ayuda a determinar la identidad de las células de linfoma y también puede proporcionar información importante sobre la biología del linfoma.
- Citometría de flujo, una técnica similar a la inmunofenotipificación, en la cual se extraen células de la muestra de sangre o tejido de la biopsia y se las hace pasar a través de un aparato que detecta las proteínas o marcadores (antígenos) que se expresan en las células de linfoma.
- Análisis citogenético, en el cual se examinan las células en fase de división para ver si hay alguna anomalía cromosómica. La hibridación *in situ* con

fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) es un tipo de prueba de laboratorio que utiliza colorantes especiales para detectar cromosomas anormales en las células. Las anomalías cromosómicas constituyen aspectos importantes para la identificación de subtipos específicos de linfoma no Hodgkin y para escoger el enfoque de tratamiento más eficaz.

- Perfiles de expresión génica y análisis de micromatrices, que son pruebas que se usan para identificar subtipos de cáncer y factores de riesgo. Ayudan a predecir la forma en que los pacientes responderán al tratamiento y qué pacientes podrían correr un mayor riesgo de recaída. Por ejemplo, los perfiles de expresión génica se usan para identificar distintas formas de linfoma difuso de células B grandes. Sin embargo, generalmente no se usan los perfiles de expresión génica ni los análisis de micromatrices en la práctica clínica, y estas pruebas todavía se usan principalmente como herramientas de investigación.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), una técnica que se usa para ampliar cantidades mínimas de ADN o ARN con el fin de determinar el tipo específico de ADN o ARN. Este método se ha vuelto útil para detectar una concentración muy baja de células residuales de linfoma, demasiado baja para verse con un microscopio. La técnica puede detectar la presencia de una sola célula de linfoma en 500,000 a 1 millón de células sanas. La prueba es un posible indicador de cuán bien responderá el paciente al tratamiento con terapias específicas. Para usar la prueba de reacción en cadena de la polimerasa es necesario que haya una anomalía o un marcador específico de ADN, tal como un oncogén, en las células de linfoma.

Estadificación

Los médicos usan exámenes físicos, pruebas de imagenología y pruebas de laboratorio para determinar la extensión de la enfermedad. El uso de pruebas de imagenología para determinar la “etapa” de la enfermedad se llama “estadificación” (vea la Tabla 3 y la Figura 3 en la página 19). La estadificación ofrece información importante para la planificación del tratamiento.

Pruebas de imagenología. El examen físico y las pruebas de imagenología le permiten al médico evaluar:

- La ubicación y distribución del agrandamiento de los ganglios linfáticos
- Si hay otros órganos afectados además de los ganglios linfáticos
- Si existen masas tumorales muy grandes en una zona u otra

Las pruebas de imagenología forman parte importante de la estadificación y el manejo del linfoma no Hodgkin. Es posible que el médico ordene las pruebas de imagenología por primera vez cuando los antecedentes médicos del paciente y los resultados del examen físico sugieran un posible diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Puede que las pruebas de imagenología muestren el agrandamiento de ganglios linfáticos en el pecho, en el abdomen o en ambos. Es posible que las masas

tumorales aparezcan también fuera de los ganglios linfáticos, en los pulmones, los huesos u otros tejidos del cuerpo.

Las pruebas de imagenología pueden incluir:

- Radiografía de tórax
- Tomografía computarizada (CT scan, en inglés), que emplea un equipo especial de radiografía para tomar múltiples imágenes desde distintos ángulos alrededor del cuerpo. Luego, una computadora procesa la información de las imágenes y crea una imagen que muestra un corte transversal del área que se está examinando. Se hacen tomografías computarizadas del cuello, tórax, abdomen y pelvis (todas las áreas en las que hay ganglios linfáticos) para identificar las áreas afectadas por la enfermedad. Las tomografías computarizadas también pueden mostrar si están afectados los pulmones, el hígado y otros órganos, lo cual ofrece información útil para la estadificación. El procedimiento de tomografía computarizada muestra la ubicación del linfoma y puede medir el tamaño de la masa.
- Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET scan, en inglés), una técnica de imagenología que produce una imagen tridimensional de los procesos funcionales del cuerpo. Este tipo de tomografía utiliza una pequeña cantidad de azúcar radiactivo (fluorodesoxiglucosa) para mostrar las diferencias que existen entre los tejidos sanos y enfermos. Se inyecta una pequeña cantidad de fluorodesoxiglucosa al paciente. El cáncer crece más rápidamente que el tejido sano, por lo que las células de cáncer absorben más cantidad de la sustancia radiactiva fluorodesoxiglucosa. El aparato usado en la tomografía por emisión de positrones detecta la radiación emitida por la fluorodesoxiglucosa y crea imágenes del cuerpo, codificadas por colores, que muestran los tejidos normales y cancerosos.
- Imágenes por resonancia magnética (MRI scan, en inglés), una técnica que se emplea en casos selectos. Para las imágenes por resonancia magnética se usa un imán poderoso y ondas de radio conectados a una computadora para crear imágenes claras y detalladas de cortes transversales del cuerpo. Los “cortes” se pueden entonces mostrar en un monitor y guardar en un disco para análisis futuro.
- Tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-CT scan, en inglés), la cual combina ambas técnicas en un solo aparato a fin de obtener información sobre la estructura y la función de las células y tejidos del cuerpo durante una sola sesión de imagenología. Ofrece una imagen más detallada de la ubicación del cáncer en el cuerpo que cualquier otra prueba.

Las tomografías por emisión de positrones se están usando cada vez más, no solo para estadificar la enfermedad de manera precisa, sino también para determinar los márgenes de la radioterapia (cuando sea necesario), confirmar la respuesta al tratamiento y establecer un punto de referencia para la evaluación de la respuesta al tratamiento en el futuro.

Pruebas de sangre. Se usan pruebas de sangre para:

- Determinar si hay células de linfoma en la sangre y si las proteínas especiales (llamadas “inmunoglobulinas”) producidas por los linfocitos son deficientes o anormales
- Revisar los indicadores de la gravedad de la enfermedad examinando los niveles de proteínas en la sangre, los niveles de ácido úrico y la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, por sus siglas en inglés)
- Evaluar las funciones renales y hepáticas
- Medir dos marcadores biológicos importantes, la deshidrogenasa láctica (LDH, por sus siglas en inglés) y la beta₂-microglobulina, que son indicadores pronósticos útiles en varios subtipos de linfoma no Hodgkin

Un hemograma (conteo sanguíneo completo o CBC, por sus siglas en inglés) puede indicar:

- Anemia (deficiencia de glóbulos rojos)
- Neutropenia (disminución de la concentración de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco, a un nivel menor de lo normal)
- Trombocitopenia (nivel bajo de plaquetas)

Biopsia de médula ósea. La mayoría de los pacientes que reciben el diagnóstico de linfoma no Hodgkin se someten a una biopsia de médula ósea para confirmar que la enfermedad no se ha diseminado a la médula ósea y para evaluar el uso de terapias específicas, entre ellas la radioinmunoterapia (una combinación de radioterapia e inmunoterapia). No siempre será necesario realizar una biopsia de médula ósea en el caso de los pacientes con una enfermedad en etapa inicial que también tienen características de bajo riesgo, por ejemplo, linfoma no Hodgkin sin síntomas B ni masas de gran tamaño.

Otras pruebas. Algunas de las pruebas están asociadas con subtipos específicos y no es necesario hacérselas a todos los pacientes con linfoma no Hodgkin. Los ejemplos de pruebas para subtipos específicos incluyen:

- Una evaluación completa del tubo gastrointestinal (GI), incluyendo endoscopias superiores e inferiores, para pacientes que tienen una enfermedad que afecte el tubo gastrointestinal, como el linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas
- Una colonoscopia para pacientes con linfoma de células del manto (es importante que todas las personas se hagan una colonoscopia de rutina a partir de los 50 años de edad, o antes si hay antecedentes familiares de cáncer de colon)
- Una ecografía testicular para los pacientes que tienen una masa testicular
- Una punción raquídea (punción lumbar) y/o una prueba de imágenes por resonancia magnética del cerebro o de la columna vertebral, que pueden ser necesarias para pacientes con ciertos subtipos o con síntomas que sugieran que el sistema nervioso central está afectado

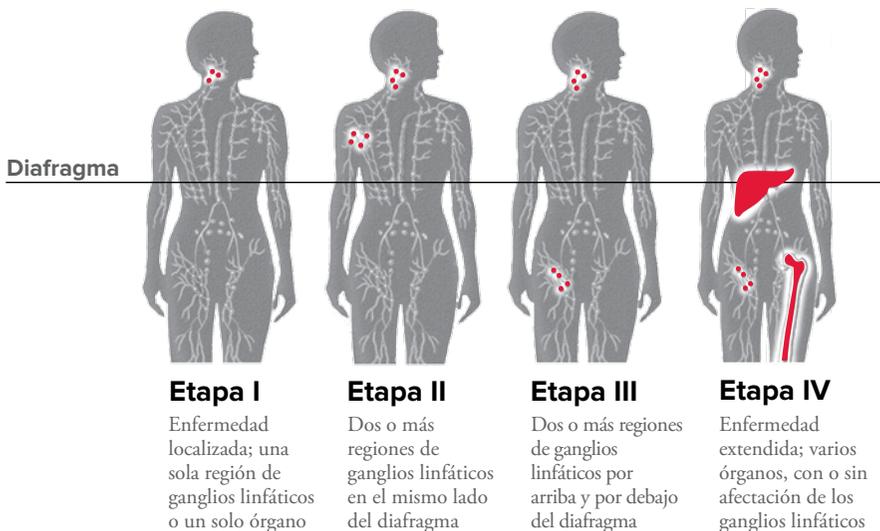
Tabla 3. Etapas del linfoma no Hodgkin

Etapas	Características modificadoras
I: Afectación de un ganglio linfático o de un grupo de ganglios adyacentes	A: Sin síntomas
II: Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma	B: Presencia de fiebre, sudores excesivos, pérdida de más del 10 por ciento del peso corporal en los seis meses anteriores (sin hacer dieta)
III: Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos por arriba y por debajo del diafragma (por ejemplo, cuello, pecho y abdomen)	X: Enfermedad voluminosa, que implica una masa ganglionar cuyo tamaño mayor por lo general es superior a 10 cm o más de un tercio del diámetro del pecho según la radiografía
IV: Afectación de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma y de órganos, como los pulmones, el hígado o los huesos	E: Afectación de órganos o tejidos además del sistema linfático

La etapa y las características modificadoras dirigen el enfoque de tratamiento. Por ejemplo, la etapa IIB indica que el paciente tiene:

- Dos zonas de ganglios linfáticos, cerca uno de otro, afectados por la enfermedad (por ejemplo, agrandamiento de ganglios linfáticos en el cuello y cerca de la clavícula, o en el cuello y la axila)
- Fiebre, sudoración excesiva y/o pérdida de peso (cualquiera de estos síntomas)

Figura 3. Etapas del linfoma no Hodgkin



Esta ilustración muestra la ubicación del linfoma no Hodgkin en el cuerpo en cada etapa.

Tenga en cuenta que la “etapa IV” no implica lo mismo en el linfoma no Hodgkin que en otros tipos de cáncer. El linfoma no Hodgkin no necesariamente comienza en la etapa I para luego continuar y diseminarse a la etapa II y así sucesivamente. En el linfoma, las etapas reflejan el lugar en el que se ubica la enfermedad; no indican las probabilidades de que el paciente responda bien o mal al tratamiento. Más del 50 por ciento de los pacientes con una enfermedad intermedia o agresiva, y más del 80 por ciento de los pacientes con linfoma no Hodgkin de baja malignidad, reciben un diagnóstico de etapa III o etapa IV. Un paciente con un diagnóstico de linfoma no Hodgkin en etapa IV puede tener altas probabilidades de responder bien al tratamiento, según el subtipo específico de enfermedad que tenga.

Una vez que se hayan completado todas las pruebas de diagnóstico y estadificación, el médico evaluará la información, identificará el subtipo de linfoma no Hodgkin, determinará las áreas del cuerpo que están afectadas y empezará a hablar sobre las opciones de tratamiento con el paciente.

Resumen del tratamiento

La terapia inicial y la intensidad del tratamiento indicadas para el paciente se basan en el subtipo y en la etapa de la enfermedad. En general, la meta del tratamiento es destruir tantas células de linfoma como sea posible e inducir una “remisión completa”. Remisión completa significa que se han eliminado todos los indicios de la enfermedad. Los pacientes que entran en remisión a veces se curan de la enfermedad. El tratamiento también puede mantener controlado el linfoma no Hodgkin durante muchos años, aunque los estudios de imagenología u otros exámenes muestren algunas zonas residuales de la enfermedad. Esta situación puede denominarse “remisión parcial”.

En el caso de los pacientes sin síntomas y con subtipos de linfoma no Hodgkin de baja malignidad, el tratamiento puede ser el enfoque de “observar y esperar”, lo que significa que se retrasa el tratamiento hasta que se presenten signos de progresión de la enfermedad. Se necesita una observación frecuente y cuidadosa para que pueda iniciarse un tratamiento eficaz si la enfermedad empieza a avanzar. Algunos pacientes tienen una enfermedad de larga duración y progresión lenta, mientras que otros tienen una enfermedad que evoluciona a tipos más agresivos de linfoma no Hodgkin que requieren tratamiento inmediato.

En general, la quimioterapia y la radioterapia son las dos formas principales de tratamiento para el linfoma no Hodgkin (vea la Tabla 4 y la Tabla 5 en las páginas 21 y 22). Si bien la radioterapia no suele ser la única ni la principal terapia curativa, es un tratamiento adicional importante en ciertos casos.

También es posible que se emplee el trasplante de células madre para el tratamiento de algunos subtipos de linfoma no Hodgkin. Puede encontrar más información sobre los trasplantes de células madre en las páginas 40 - 41 y en el librito gratuito de LLS titulado *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*. Están surgiendo otras formas de tratamiento y ya se han aprobado algunas para el tratamiento de subtipos específicos de linfoma no Hodgkin. Se están desarrollando muchas otras terapias nuevas en ensayos clínicos.

Tabla 4. Algunos medicamentos empleados en el tratamiento del linfoma no Hodgkin

**Agentes alquilantes
(medicamentos que dañan el ADN)**

- Clorhidrato de bendamustina (Bendeka™)
- Carboplatino (Paraplatin®)
- Carmustina (BCNU, BiCNU®)
- Clorambucil (Leukeran®)
- Cisplatino (Platinol®)
- Ciclofosfamida (Cytosan®)
- Dacarbazina (DTIC, DTIC-Dome®)
- Ifosfamida (Ifex®)
- Melfalán (Alkeran®)
- Hidrocloruro de procarbazona (Matulane®)

Antifolato

- Pralatrexato (Foloty®)

Antibióticos antitumorales

- Doxorubicina (Adriamycin®)
- Idarubicina (Idamycin®)
- Mitoxantrona (Novantrone®)

Antimetabolitos

- Cladribina (Leustatin®)
- Citarabina (citosina arabinosida, Ara-C; Cytosar-U®)
- Fludarabina (Fludara®)
- Gemcitabina (Gemzar®)
- Nelarabina (Arranon®)
- Metotrexato (Rheumatrex®, Trexall®)
- Tioguanina (6-TG, 6-tioguanina, Tabloid®)

Inhibidor del proteasoma

- Bortezomib (Velcade®)

Inhibidor de enzimas reparadoras del ADN

- Etopósido (Etopophos®, VePesid®, Toposar®)

Medicamentos que previenen la división celular bloqueando la mitosis

- Paclitaxel (Abraxane®, Onxol®, Taxol®)
- Vinblastina (Velban®)
- Vincristina (Oncovin®)

Hormonas que pueden matar los linfocitos

- Dexametasona (Decadron®)
- Metilprednisolona (Medrol®)
- Prednisona

Inmunoterapia

- Alemtuzumab (Campath®)
- Brentuximab vedotina (Adcetris®)
- Obinutuzumab (Gazyva®)
- Ofatumumab (Arzerra®)
- Rituximab (Rituxan®)
- Ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (Zevalin®)

Retinoide

- Bexaroteno (Targretin®)

Inhibidores de la histona deacetilasa

- Vorinostat (Zolinza®)
- Romidepsina (Istodax®)

Otros agentes biológicos

- Inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés)
 - Ibrutinib (Imbruvica®)
- Inhibidor de P13K
 - Idelalisib (Zydelig®)
- Inhibidor de *BCL-2*
 - Venetoclax (Venclaxta™)

Inmunomodulador

- Lenalidomida (Revlimid®)

La Tabla 5 en la página 22 contiene ejemplos de combinaciones de medicamentos empleados para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En ensayos clínicos, los investigadores siguen estudiando las combinaciones más eficaces de medicamentos para el tratamiento de todos los tipos de linfoma no Hodgkin, incluyendo los casos recién diagnosticados, de resistencia al tratamiento o de recaída.

Tabla 5. Algunas combinaciones de medicamentos empleados en el tratamiento del linfoma no Hodgkin

CHOP: ciclofosfamida, hidroxidoxorrubicina (doxorrubicina), Oncovin® (vincristina), prednisona

R-CHOP: rituximab (Rituxan®) más ciclofosfamida, hidroxidoxorrubicina (doxorrubicina), Oncovin® (vincristina) y prednisona

R-HCVAD: rituximab más ciclofosfamida, vincristina, Adriamycin® (doxorrubicina) y dexametasona

DHAP: dexametasona, dosis altas de citarabina (Ara-C), Platinol® (cisplatino)

ICE: ifosfamida, carboplatino, etopósido

EPOCH: etopósido, prednisona, Oncovin® (vincristina), ciclofosfamida, doxorrubicina (hidroxidoxorrubicina)

BR: bendamustina y rituximab

CNOP: ciclofosfamida, Novantrone® (mitoxantrona), Oncovin® (vincristina), prednisona

Anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales son medicamentos inmunoterapéuticos especialmente diseñados para dirigirse a proteínas específicas (antígenos) en las células de cáncer. Una vez que el anticuerpo encuentra su objetivo y se adhiere a él, puede utilizar otras partes del sistema inmunitario para destruir la célula que contiene el antígeno. Algunos anticuerpos monoclonales (conocidos como anticuerpos “desnudos”) funcionan por sí solos, mientras que a otros se les acopla un medicamento quimioterapéutico o se les adhiere un compuesto radiactivo, en cuyo caso se los llama “anticuerpos monoclonales conjugados” (conjugado anticuerpo-medicamento o ADC, por sus siglas en inglés). Estos anticuerpos circulan por el cuerpo hasta que se adhieren al antígeno objetivo y entonces descargan la sustancia tóxica en la célula de cáncer.

En las últimas dos décadas, la FDA ha aprobado varios anticuerpos monoclonales para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, así como para varios otros tipos de cáncer. Entre estos agentes se incluyen:

- **Rituximab** (Rituxan®), que ha sido una adición importante a los programas tradicionales de farmacoterapia y está aprobado para el tratamiento de varios tipos de linfoma no Hodgkin de células B, entre ellos, el linfoma folicular y el linfoma difuso de células B grandes.
- **Alemtuzumab** (Campath®), un anticuerpo anti-CD52 que se usa para la terapia de algunos linfomas no Hodgkin, entre ellos, la macroglobulinemia de Waldenström.

- **Brentuximab vedotina** (Adcetris®), que se dirige al CD30 y que descarga en la célula un medicamento quimioterapéutico llamado monometil auristatina E (MMAE, por sus siglas en inglés). La brentuximab vedotina se usa para el tratamiento del linfoma periférico de células T y del linfoma de Hodgkin.
- **Ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90** (Zevalin®), que se adhiere al CD20 y descarga sustancias radiactivas en la célula para matarla. El ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 se usa para el tratamiento del linfoma folicular.
- **Obinutuzumab** (Gazyva®), que se dirige al CD20 y que se usa para algunos tipos de linfoma no Hodgkin, entre ellos, el linfoma folicular resistente al tratamiento.
- **Ofatumumab** (Arzerra®), un anticuerpo anti-CD20 aprobado para la leucemia linfocítica crónica en casos de recaída o resistencia al tratamiento. Actualmente se está estudiando en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström y otros tipos de linfoma no Hodgkin.

Factores que influyen en el tratamiento. Cada paciente debería hablar con su médico sobre las opciones de tratamiento y pedirle ayuda para entender los beneficios y riesgos de los distintos enfoques de tratamiento. El plan de tratamiento más eficaz para un paciente con linfoma no Hodgkin se individualiza y depende de:

- El subtipo de linfoma no Hodgkin (saber si las células de linfoma están más estrechamente relacionadas con las células T, las células B o las células citolíticas naturales le da al médico pistas importantes sobre los tratamientos adecuados que se deben usar)
- La etapa y categoría de la enfermedad, que constituyen información importante para la toma de decisiones sobre el tratamiento (vea la Tabla 3 en la página 19)
- Los factores tales como fiebre, sudores nocturnos excesivos y pérdida de peso de más del 10 por ciento del peso corporal, que se denominan “síntomas B”
- La presencia de linfoma en áreas del cuerpo aparte de los ganglios linfáticos (afectación extraganglionar)
- Otros factores pronósticos, tales como la edad y cualquier afección médica subyacente

La edad del paciente puede ser un factor, pero la edad avanzada ya no es un factor determinante del tratamiento en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los problemas médicos, entre ellos el estado de salud general del paciente y las decisiones del paciente acerca del tratamiento, son factores importantes que se deben considerar.

El Índice Pronóstico Internacional (IPI). En una colaboración internacional entre varios grupos de investigación sobre el cáncer en América del Norte y Europa se evaluaron a miles de pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo y se identificaron varios factores pronósticos desfavorables.

Se asigna un punto por cada uno de los siguientes factores de riesgo:

- Edad mayor de 60 años

- Etapa III o etapa IV de la enfermedad
- Más de un ganglio linfático afectado
- Nivel elevado de deshidrogenasa láctica en suero (LDH, por sus siglas en inglés)
- Estado funcional según una escala que se utiliza para evaluar la capacidad de la persona de realizar las tareas de la vida cotidiana sin ayuda

Estos factores ayudan a predecir la supervivencia general y el riesgo de recaída y sirven como base para hacer recomendaciones en cuanto a si el tratamiento para los pacientes de alto riesgo debería ser más o menos agresivo.

La cantidad de factores de riesgo del sistema IPI que presenta una persona define el grupo de riesgo correspondiente, lo que ayuda a predecir el riesgo de recaída. Cada punto representa un aumento en el riesgo de recaída de la enfermedad. La cantidad total de puntos identifica el grupo de riesgo al que pertenece el paciente:

- Riesgo bajo (0 a 1 punto)
- Riesgo intermedio bajo (2 puntos)
- Riesgo intermedio alto (3 puntos)
- Riesgo alto (4 a 5 puntos)

Para pacientes menores de 60 años de edad, las categorías de riesgo son un poco diferentes. Las categorías son:

- Riesgo bajo (0 punto)
- Riesgo intermedio bajo (1 punto)
- Riesgo intermedio alto (2 puntos)
- Riesgo alto (3 puntos)

Los pacientes tal vez deseen hablar sobre los factores de riesgo con el médico a fin de entender las opciones de tratamiento, que incluyen la participación en ensayos clínicos.

Consideraciones previas al tratamiento. Los adultos en edad reproductiva y los padres de niños con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin deberían pedirles a sus médicos información sobre los posibles efectos a largo plazo y tardíos, incluidos los efectos sobre la fertilidad (vea la sección *Efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento para el linfoma no Hodgkin* en la página 44; para obtener más información, consulte las hojas informativas gratuitas de LLS tituladas *Información sobre la fertilidad*, *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos* e *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento para la leucemia y el linfoma en los niños*).

Entorno del tratamiento. Puede que los pacientes necesiten recibir tratamientos durante largos períodos de tiempo, pero la mayor parte de la terapia puede administrarse en un entorno ambulatorio. La radioterapia, la quimioterapia o la

inmunoterapia se pueden administrar en una clínica ambulatoria de un centro oncológico. A veces son necesarios breves períodos de hospitalización. Una terapia particularmente intensiva puede causar disminuciones prolongadas o serias en las cantidades de glóbulos rojos, glóbulos blancos y/o plaquetas. Por lo tanto, puede ser necesario realizar transfusiones de hemoderivados adecuados y administrar citocinas (hormonas que mejoran la producción de células sanguíneas). El tratamiento ambulatorio aún es posible en algunos casos en los que se requiere la transfusión de sangre o un tratamiento con citocinas. Si hay fiebre u otros signos de infección, tal vez sean necesarias la hospitalización y la administración de antibióticos. Para obtener más información, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Blood Transfusion* (en inglés).

Consideraciones del tratamiento para niños, adolescentes y adultos jóvenes. El linfoma no Hodgkin representa alrededor del 5 por ciento de los tipos de cáncer en niños menores de 15 años. El linfoma de Burkitt es el subtipo predominante de linfoma no Hodgkin en niños de 5 a 14 años.

Los niños y adolescentes con linfoma no Hodgkin se deberían remitir a centros médicos que cuenten con un equipo de profesionales de oncología pediátrica, para asegurar que los pacientes jóvenes obtengan un nivel óptimo de tratamiento, apoyo y atención de seguimiento. Los adultos jóvenes y los padres de los niños con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin deberían hablar con los profesionales de oncología sobre la etapa y el subtipo específico de linfoma. Los médicos utilizan esta información sobre la enfermedad del paciente para determinar el tratamiento más eficaz. También es importante hablar con los profesionales de oncología sobre el tratamiento que tienen planeado, con el fin de informarse sobre los medicamentos, los posibles efectos secundarios y efectos a largo plazo y el esquema de tratamiento. Vea la sección *Consideraciones previas al tratamiento* en la página 24.

Es posible que se usen distintas estrategias de tratamiento para los niños y para los adultos con linfoma no Hodgkin. La selección de la terapia para adolescentes y adultos jóvenes puede suponer un desafío y es un tema de investigación en curso. Actualmente se usan estrategias de tratamiento pediátrico en el tratamiento de adultos con ciertos subtipos de linfoma no Hodgkin, incluidos el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico. Los adolescentes y adultos jóvenes deberían considerar la posibilidad de recibir su evaluación y tratamiento en un centro de oncología pediátrica, o con un protocolo pediátrico como parte de un ensayo clínico. Con los tratamientos actuales, el linfoma no Hodgkin en la mayoría de los niños tiene altas tasas de curación. Los resultados dependen de lograr el diagnóstico preciso por medio de la estadificación de la enfermedad y el uso de tratamientos con múltiples medicamentos.

Los niños, adolescentes y adultos jóvenes sobrevivientes de cáncer necesitan recibir una estrecha atención de seguimiento porque los efectos secundarios de la terapia para el cáncer pueden persistir o presentarse meses o incluso años después del tratamiento. Para obtener más información, consulte la hoja informativa gratuita de LLS titulada *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento para la leucemia y el linfoma en los niños*.

Tratamiento de los subtipos agresivos

Un oncólogo especializado en el tratamiento del linfoma no Hodgkin debería evaluar la situación de cada paciente de forma individual y hablar con el paciente sobre el subtipo y la etapa de la enfermedad, así como las opciones de tratamiento. También es importante obtener tratamiento en un centro donde los médicos tienen experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

El tratamiento para los subtipos de linfoma no Hodgkin de células B agresivo comienza en el momento del diagnóstico. Los pacientes con linfoma no Hodgkin de progresión rápida por lo general se tratan con una quimioterapia que consta de cuatro o más medicamentos. En la mayoría de los casos es la terapia de combinación llamada R-CHOP (rituximab [Rituxan®], ciclofosfamida, [Cytoxan®], doxorubicina [hidroxidoxorubicina], Oncovin® [vincristina] y prednisona). Esta quimioterapia intensiva con múltiples medicamentos puede ser muy eficaz en casos de linfoma agresivo y en algunos casos se ha curado la enfermedad.

La quimioterapia puede complementarse con radioterapia en casos selectos, por ejemplo, cuando se encuentran masas grandes de linfoma no Hodgkin durante el proceso de diagnóstico y estadificación.

Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés).

Este es el subtipo más común y representa alrededor del 30 por ciento de los casos de linfoma no Hodgkin diagnosticados en los Estados Unidos. El linfoma difuso de células B grandes crece rápidamente en los ganglios linfáticos y frecuentemente afecta el bazo, el hígado, la médula ósea u otros órganos. Su evolución suele comenzar en los ganglios linfáticos del cuello o del abdomen y se caracteriza por la presencia de masas de células B (linfocitos) grandes. Además, los pacientes con linfoma difuso de células B grandes a menudo presentan síntomas B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso).

En el caso de algunos pacientes, el linfoma difuso de células B grandes puede ser el diagnóstico inicial. En otros pacientes que tienen un tipo de linfoma de baja malignidad, tal como el linfoma linfocítico de células pequeñas o el linfoma folicular, la enfermedad se transforma y se convierte en linfoma difuso de células B grandes. El linfoma difuso de células B grandes se presenta más frecuentemente en personas de mediana edad y personas mayores, pero puede aparecer a cualquier edad. En la mayoría de los casos no se conoce la causa.

Se ha utilizado la técnica de perfiles de expresión génica para definir a grupos de pacientes que pueden tener distintas respuestas al tratamiento o que pueden tener una presentación clínica distinta según la cantidad y los tipos de genes que se vean más activos o menos activos en la muestra de tumor. Hasta la fecha, se han identificado tres subtipos moleculares del linfoma difuso de células B grandes mediante los estudios de perfiles de expresión génica:

- El subtipo de células B del centro germinal (GCB, por sus siglas en inglés)

- El subtipo de células B post-centro germinal (non-GCB, en inglés), también conocido como linfoma de células B activadas (ABC, por sus siglas en inglés)
- El subtipo denominado linfoma mediastínico primario de células B (PMBL, por sus siglas en inglés)

Estos subtipos distintos de linfoma difuso de células B grandes se presentan debido a cambios genéticos específicos. Como los estudios de perfiles de expresión génica no se encuentran disponibles comercialmente, la mayoría de los oncólogos, en colaboración con los hematopatólogos, realizan la inmunofenotipificación para identificar las proteínas específicas que están asociadas con el subtipo de células B del centro germinal y el subtipo de células B activadas.

Según algunos estudios, los pacientes con linfoma difuso de células B grandes que parecen tener el subtipo de células B del centro germinal presentan resultados de tratamiento que son considerablemente mejores que los pacientes que no tienen ese subtipo. Hay varios ensayos clínicos en curso para investigar si el uso de terapias con enfoques novedosos mejora los resultados del tratamiento en pacientes que tienen el subtipo de células B activadas.

El linfoma mediastínico primario de células B es un subtipo de linfoma difuso de células B grandes que presenta un perfil de expresión génica similar al del linfoma de Hodgkin clásico. Se caracteriza por el crecimiento excesivo de tejido ganglionar similar a tejido cicatricial. Generalmente, se forma un tumor detrás del esternón y puede producir tos y dificultad para respirar. A menudo es muy grande y puede causar presión sobre los vasos sanguíneos del corazón y los pulmones. Esto sucede en adultos jóvenes, alrededor de los 35 años de edad, y afecta un poco más a las mujeres que a los hombres.

El linfoma difuso de células B grandes generalmente se trata con un régimen de quimioterapia compuesta por cuatro o más medicamentos. Los pacientes con linfoma mediastínico primario de células B a menudo necesitan un tratamiento más intensivo que otros pacientes con linfoma difuso de células B grandes. La combinación estándar de quimioterapia empleada para el linfoma mediastínico primario de células B es R-CHOP. Consiste en una combinación de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytosan®), doxorubicina (hidroxidoxorrubicina), vincristina (Oncovin®) y prednisona, pero esta combinación está siendo reemplazada cada vez más por regímenes más intensivos, por ejemplo, DA-EPOCH-R, que consta de dosis ajustadas de etopósido, prednisona, vincristina (Oncovin®), ciclofosfamida, hidroxidoxorrubicina (doxorubicina) y rituximab.

El rituximab, en combinación con CHOP u otros regímenes de quimioterapia basados en una antraciclina, está indicado para el linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes con presencia de CD20 en pacientes sin tratamiento previo. Esta combinación puede ser muy eficaz, y la mayoría de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes en etapa inicial se curan con este régimen de tratamiento. En este momento, no existe un tratamiento de mantenimiento estándar para el linfoma difuso de células B grandes. Hay estudios en curso para determinar si el tratamiento de mantenimiento es una opción adecuada para los pacientes.

Aproximadamente del 30 al 40 por ciento de los pacientes sufren una recaída después de la primera quimioterapia. A estos pacientes se les administra quimioterapia adicional (lo que se llama tratamiento de “rescate”), que puede incluir medicamentos que no se usaron previamente. La meta del tratamiento de rescate es lograr la remisión de manera que no sea necesario usar dosis altas de quimioterapia ni realizar un autotrasplante de células madre.

“**Linfoma con doble mutación**” es el término que se usa para describir el linfoma en el que las células malignas presentan mutaciones en dos genes importantes. El linfoma con doble mutación se ha observado en el 2 al 11 por ciento de los pacientes con un diagnóstico nuevo de linfoma difuso de células B grandes. Estos pacientes tienen reordenamientos (mutaciones) del gen *MYC* y del gen *BCL2* y/o *BCL6*. Este subtipo de linfoma no responde bien a la terapia estándar con R-CHOP, y el pronóstico de los pacientes es desfavorable. Por lo tanto, el tratamiento del linfoma con doble mutación es objeto de ensayos clínicos en curso.

Linfoma periférico de células T (PTCL, por sus siglas en inglés). Este término se refiere a un grupo de subtipos de linfoma no Hodgkin agresivo que se originan en las células T (linfocitos T) maduras. El linfoma periférico de células T generalmente afecta a personas mayores de 60 años y se diagnostica con un poco más frecuencia en hombres que en mujeres. Sin embargo, a veces también se diagnostica el linfoma periférico de células T en adultos jóvenes y en niños. La enfermedad es poco frecuente en los Estados Unidos. Algunos tipos de linfoma periférico de células T son más comunes en Asia, África y el Caribe, posiblemente debido a la exposición a virus específicos tales como el virus de Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés) y el virus linfotrópico humano de células T, tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés).

Entre los subtipos más comunes de linfoma periférico de células T se incluyen:

- Linfoma periférico de células T sin otra especificación (PTCL-NOS, por sus siglas en inglés), el subtipo más común. A menudo afecta las zonas en que se encuentran los ganglios linfáticos, pero otras zonas como el hígado, la médula ósea, el tracto gastrointestinal y la piel también pueden verse afectadas.
- Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL, por sus siglas en inglés), que suele comenzar en los ganglios linfáticos y puede diseminarse a la piel. Las células de cáncer expresan en su superficie un marcador que se llama “CD30”. Existen dos subtipos principales de linfoma anaplásico de células grandes:
 - Linfoma anaplásico de células grandes sistémico con presencia de ALK-1, que se origina en los ganglios linfáticos y puede diseminarse a otras partes del cuerpo. Existe una proteína llamada “quinasa del linfoma anaplásico” (ALK-1, en inglés) dentro de las células de linfoma. Alrededor del 80 por ciento de los pacientes con este subtipo se curan. Esta enfermedad es más común en personas jóvenes.
 - Linfoma anaplásico de células grandes sistémico sin presencia de ALK-1, en el que no se expresa la proteína ALK-1 y que se presenta principalmente en pacientes mayores. El tratamiento con quimioterapia o radioterapia es

a menudo menos eficaz, y por eso es posible que el médico hable sobre un trasplante de células madre.

- Linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes, que afecta principalmente la piel, pero puede afectar otras partes del cuerpo.
- Linfoma hepatoesplénico de células T, un tipo poco común de linfoma periférico de células T que suele afectar a hombres jóvenes. Se inicia en el hígado y el bazo, y las células de cáncer tienen en su superficie un receptor llamado “gamma/delta”.
- Linfoma angioinmunoblástico de células T, un tipo de linfoma de células T que a menudo afecta los ganglios linfáticos y la médula ósea. Muchos pacientes tienen “síntomas paraneoplásicos”, entre ellos, fiebre, sarpullido y niveles anormales de proteínas en la sangre.
- Linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía, que se desarrolla en el intestino delgado de pacientes con enfermedad celíaca sin tratamiento.
- Linfoma extraganglionar de células citolíticas naturales o de células T (ENK/TLC, por sus siglas en inglés), un tipo poco común de linfoma que se presenta en los senos paranasales o en otras partes del cuerpo. Suele ser un linfoma muy agresivo que requiere tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Este subtipo es más común en personas de origen asiático.

El linfoma periférico de células T es uno de los tipos de linfoma más difíciles de tratar. Por lo general se trata con los regímenes terapéuticos empleados para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes. El tratamiento estándar en el caso de un diagnóstico nuevo de linfoma periférico de células T es la quimioterapia con CHOP, que consiste en ciclofosfamida (Cytosan®), doxorubicina (hidroxidoxorubicina), vincristina (Oncovin®) y prednisona. Sin embargo, los resultados del tratamiento no son tan favorables como lo son para el linfoma difuso de células B grandes. Hay estudios en curso que tienen como objetivo desarrollar nuevos enfoques de tratamiento, y se recomienda que los pacientes procuren participar en estos ensayos clínicos.

Algunos medicamentos nuevos aprobados para el tratamiento del linfoma periférico de células T son:

- **Pralatrexato** (Foloty®), un medicamento antifolato que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con linfoma periférico de células T en recaída o resistente al tratamiento.
- **Romidepsina** (Istodax®), un tipo de inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés) que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con linfoma periférico de células T que han recibido al menos una terapia previa.
- **Brentuximab vedotina** (Adcetris®), administrada como inyección, que está aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico después del fracaso de al menos un régimen anterior de quimioterapia con múltiples fármacos. Este medicamento es un tipo

de anticuerpo monoclonal conjugado que se dirige al CD30 y descarga en la célula un medicamento quimioterapéutico llamado monometil auristatina E (MMAE, por sus siglas en inglés).

- **Belinostat** (Beleodaq®), un inhibidor de la histona deacetilasa que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con linfoma periférico de células T en recaída o resistente al tratamiento.

Para obtener más información sobre el linfoma periférico de células T, incluyendo las opciones de tratamiento, consulte la hoja informativa gratuita de LLS titulada *Información sobre el linfoma periférico de células T*.

Linfoma asociado con el SIDA. Los tipos de linfoma no Hodgkin que se encuentran con más frecuencia en personas con SIDA son el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma de Burkitt y el linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). Los resultados del tratamiento se ven afectados por la respuesta del paciente con SIDA al tratamiento y el manejo de los efectos de la quimioterapia sobre las cantidades de células sanguíneas. El número de personas que presentan linfoma no Hodgkin asociado con el SIDA ha disminuido en los últimos años debido a las mejoras en el tratamiento de la infección por el VIH.

Linfoma de Burkitt. Este subtipo agresivo de células B crece y se disemina muy rápidamente, y representa alrededor de 2.5 por ciento de los casos de linfoma no Hodgkin. Puede afectar la mandíbula, los huesos faciales, los intestinos, los riñones, los ovarios, la médula ósea, la sangre, el sistema nervioso central (SNC) y otros órganos. Más de la mitad de las personas que reciben tratamiento se pueden curar con las terapias actuales. Esta enfermedad también se conoce como “linfoma difuso de células pequeñas no hendidas”. Se presenta generalmente en niños y adultos jóvenes.

El linfoma de Burkitt lleva el nombre de Dennis Burkitt, un cirujano que trabajaba en África ecuatorial. En esa región de África, la enfermedad generalmente aparece en niños como una masa en un hueso facial, especialmente la mandíbula, y por lo general se encuentran signos del virus Epstein-Barr en las células de linfoma junto con una anomalía del cromosoma 8. Se piensa que en África, tanto la anomalía cromosómica como la infección viral desempeñan una función causal en la aparición del linfoma de Burkitt. El linfoma de Burkitt se presenta con una frecuencia mucho menor en otras partes del mundo. Existen tres tipos principales:

- Linfoma de Burkitt endémico, que se presenta comúnmente en África y está asociado al virus de Epstein-Barr
- Linfoma de Burkitt esporádico, que se presenta en todo el mundo
- Linfoma de Burkitt relacionado con la inmunodeficiencia, que se observa a menudo en pacientes con SIDA

Es posible que el linfoma de Burkitt se disemine al cerebro y la médula espinal (el SNC) y, por ello, puede que se administre un tratamiento para prevenir la diseminación al SNC. El régimen de quimioterapia tipo CHOP o regímenes similares no dan resultados favorables. En su lugar, se usa una quimioterapia muy intensiva para tratar este subtipo de linfoma no Hodgkin, la cual a menudo requiere la hospitalización

del paciente. Los regímenes terapéuticos que se usan comúnmente incluyen:

- **CODOX-M/IVAC** (ciclofosfamida, vincristina [Oncovin®], doxorubicina y dosis altas de metotrexato) alternando con IVAC (ifosfamida, etopósido y dosis altas de citarabina)
- **Hyper-CVAD** (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina [Adriamycin®] y dexametasona) alternando con metotrexato y citarabina
- **DA-EPOCH-R** (dosis ajustada de etopósido, prednisona, vincristina [Oncovin®], ciclofosfamida, doxorubicina más rituximab)

Se recomienda a todos los pacientes que participen en ensayos clínicos.

Linfoma del sistema nervioso central (SNC). El linfoma primario del SNC se forma en el cerebro y/o la médula espinal. A menudo es una característica del linfoma asociado con el SIDA, pero en la mayoría de los pacientes con linfoma primario del SNC en los Estados Unidos, no hay una causa predisponente evidente. El linfoma secundario del SNC comienza con linfoma en otras partes del cuerpo y luego se disemina al cerebro y/o a la médula espinal.

Ambos tipos de linfoma del SNC, el primario y el secundario, son poco frecuentes. Las opciones de tratamiento dependen de la etapa, la ubicación de la enfermedad en el sistema nervioso central, si la enfermedad se ha diagnosticado por primera vez o se ha presentado como recaída, y la edad y el estado de salud general del paciente. El tratamiento puede ser la terapia estándar o un tratamiento en fase de estudio en un ensayo clínico. El tratamiento estándar puede consistir en quimioterapia, medicamentos glucocorticoides y/o radioterapia. La inmunoterapia y el tratamiento con dosis altas de quimioterapia en conjunto con un trasplante de células madre se estudian en ensayos clínicos actuales para el linfoma del SNC.

Linfoma de células del manto. El linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) representa alrededor del 6 por ciento de los casos de linfoma no Hodgkin. Las células malignas se originan a partir de un linfocito en la zona del manto de un ganglio linfático. Este subtipo se presenta por lo general en personas de más de 50 años de edad y su frecuencia es mayor en los hombres que en las mujeres. La enfermedad se inicia en los ganglios linfáticos y se disemina al bazo, la sangre, la médula ósea y, a veces, al esófago, el estómago y los intestinos.

Las células afectadas por el linfoma de células del manto expresan una cantidad excesiva de una proteína llamada “ciclina D1”. Algunos pacientes no presentan signos ni síntomas de la enfermedad, por lo que retrasar el tratamiento puede ser una opción para ellos. La mayoría de los pacientes necesitan iniciar el tratamiento después del diagnóstico. El tratamiento estándar es una quimioterapia de combinación, con o sin un autotrasplante de células madre.

El medicamento ibrutinib (Imbruvica®), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) de la clase de pequeñas moléculas, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa. Además, la lenalidomida

(Revlimid®) y el bortezomib (Velcade®) están aprobados para su uso en el tratamiento del linfoma de células del manto en recaída.

Para obtener más información sobre el linfoma de células del manto, incluyendo las opciones de tratamiento, consulte la hoja informativa gratuita de LLS titulada *Información sobre el linfoma de células del manto*.

Linfoma angioinmunoblástico. Los pacientes con este diagnóstico reciben el mismo tratamiento que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés). El diagnóstico y el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se describen en detalle en el librito gratuito de LLS titulado *Leucemia linfoblástica aguda*.

Enfoques de tratamiento para los subtipos de linfoma no Hodgkin agresivo en etapa avanzada. El régimen de quimioterapia R-CHOP es el tratamiento estándar para la enfermedad en las etapas avanzadas. La cantidad de ciclos de quimioterapia administrados depende de la etapa y la extensión de la enfermedad. Si el linfoma está en la médula ósea, los senos paranasales o los testículos, o si se encuentra cerca de la médula espinal, es posible que se disemine al sistema nervioso central. Por lo tanto, puede que se administre quimioterapia en el líquido cefalorraquídeo.

Los pacientes con una enfermedad de alto riesgo según los factores pronósticos tal vez se beneficien de un tratamiento inicial más intensivo, por lo que deberían hablar con sus médicos sobre las opciones de tratamiento en ensayos clínicos.

Tratamiento de los subtipos de baja malignidad

El manejo de los subtipos de linfoma de baja malignidad (indolente) al momento del diagnóstico inicial varía desde la observación con seguimiento atento (el enfoque de observar y esperar) hasta una terapia intensiva.

El manejo adecuado para un paciente en particular es sumamente individualizado y depende de factores que incluyen las siguientes características del paciente:

- Factores pronósticos
- La etapa de la enfermedad
- La edad y si tiene otros problemas médicos

Opciones de tratamiento. El tratamiento estándar para el linfoma no Hodgkin de baja malignidad incluye las siguientes opciones:

Para la enfermedad en etapa inicial

- El enfoque de observar y esperar
- Radioterapia
- Rituximab con o sin quimioterapia

Para la enfermedad en etapa avanzada

- El enfoque de observar y esperar, en el caso de pacientes asintomáticos
- Anticuerpos monoclonales (rituximab, obinutuzumab, ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90)
- Agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucil, bendamustina)
- Quimioterapia de combinación

El enfoque de observar y esperar. Muchos médicos consideran la observación (el enfoque de observar y esperar) como una forma activa de tratamiento, ya que implica vigilancia y atención de seguimiento atentos. Los pacientes deben hablar con sus médicos sobre los posibles beneficios del enfoque de observar y esperar en comparación con el inicio inmediato de la quimioterapia y/u otros tratamientos. Los estudios que comparan el enfoque de observar y esperar con el inicio inmediato de la terapia no han demostrado ventajas de supervivencia en el grupo de pacientes que empezaron el tratamiento en el momento del diagnóstico, en comparación con los que fueron observados. Hay estudios en curso y uno de ellos demostró que al comparar el enfoque de observar y esperar con el tratamiento con rituximab (Rituxan®), el último produjo un aumento del tiempo hasta que el paciente necesitó quimioterapia. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia importante en la calidad de vida y la supervivencia general fue la misma. Será necesario realizar más estudios para confirmar estos datos.

Hay algunos pacientes con linfoma de baja malignidad que necesitan una terapia inicial intensiva. Sin embargo, los pacientes sin síntomas y con una extensión limitada de la enfermedad con frecuencia se pueden observar sin iniciar el tratamiento durante largos períodos de tiempo. A veces, su estado puede permanecer estable durante años y estos pacientes pueden evitar los efectos secundarios de una terapia innecesaria. La terapia debería comenzar si el paciente presenta signos de progresión del linfoma, tales como afectación de nuevos ganglios linfáticos o agrandamiento de los ya afectados, afectación de huesos u otros órganos, o una disminución de la producción de células sanguíneas que provoca una deficiencia de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas. La decisión específica de tratar el linfoma de baja malignidad la toma el oncólogo en colaboración con el paciente. Cada caso se evalúa en forma individual y el enfoque de tratamiento varía entre los pacientes.

Linfoma de baja malignidad en recaída. El linfoma de progresión lenta suele reaparecer después del tratamiento, y es posible que se necesiten nuevas combinaciones de medicamentos. Suele presentarse una serie de remisiones que duran varios años, y los pacientes pueden continuar con sus actividades habituales por períodos de tiempo muy prolongados. Los pacientes con linfoma de bajo grado, cuya enfermedad sigue progresando después de recibir otras formas de tratamiento, tal vez se beneficien de un autotrasplante de células madre.

El clorhidrato de bendamustina (Bendeka™) ha sido aprobado por la FDA para los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B de baja malignidad que ha progresado en un plazo de seis meses a partir del tratamiento con rituximab o con un régimen que contiene rituximab.

Linfoma folicular (FL, por sus siglas en inglés). Este es el segundo tipo más frecuente de linfoma y representa alrededor del 22 por ciento de los casos de linfoma no Hodgkin. La mayoría de las células de linfoma folicular suelen tener una anomalía cromosómica específica (una translocación entre partes de los cromosomas 14 y 18) que causa una sobreexpresión del gen *BCL-2*, lo que hace que las células sean resistentes al tratamiento. El linfoma folicular es una enfermedad de progresión muy lenta. Es posible que algunos pacientes no necesiten tratamiento por varios años, mientras que otros pueden tener una amplia afectación de los ganglios linfáticos o de los órganos y por eso necesitan tratamiento de inmediato. La mayoría de los pacientes con linfoma folicular tienen 50 años o más al momento del diagnóstico. En un pequeño porcentaje de pacientes, el linfoma folicular se puede transformar en una enfermedad más agresiva.

Tratamiento del linfoma folicular. El linfoma folicular en etapa I o etapa II se puede tratar con:

- El enfoque de observar y esperar; los pacientes con una enfermedad menos avanzada se pueden mantener en observación con exámenes y pruebas de imagenología periódicos
- Radioterapia
- Quimioterapia con rituximab seguida de radioterapia

Algunos pacientes con linfoma folicular que responden al tratamiento pueden recibir seguimiento sin necesitar más terapia. Sin embargo, la observación periódica sigue siendo importante de manera que los médicos puedan identificar a los pacientes que necesiten tratamiento adicional.

Para pacientes que tienen linfoma folicular en etapa II con ganglios linfáticos agrandados, o linfoma folicular en etapa III o etapa IV o en una etapa avanzada de una recaída, el tratamiento se basará en los síntomas, la edad y el estado de salud del paciente, la extensión de la enfermedad y las decisiones del paciente en cuanto a sus opciones de tratamiento. Un paciente con linfoma folicular que requiere tratamiento tal vez desee considerar la opción de participar en un ensayo clínico.

Otras opciones de tratamiento incluyen:

- Radioterapia dirigida a los ganglios linfáticos que provocan síntomas, o a una masa localizada grande, si hay una presente.
- Medicamentos quimioterapéuticos individuales en combinación con rituximab. Algunos ejemplos de medicamentos empleados para el tratamiento incluyen la ciclofosfamida, el clorambucil o la bendamustina (Bendeka™).
- Combinaciones de medicamentos quimioterapéuticos más Rituxan®, tales como R-CVP (rituximab más ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o R-CHOP (rituximab más ciclofosfamida, hidroxidoxorrubicina [doxorubicina], vincristina [Oncovin®] y prednisona)
- Un anticuerpo monoclonal radiactivo, como el ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (Zevalin®). Zevalin es un fármaco radioinmunoterapéutico

aprobado para el linfoma de células B folicular o transformado, de bajo grado, con presencia de CD20 en casos de recaída o resistencia al tratamiento, y para pacientes con linfoma no Hodgkin folicular sin tratamiento previo que logran una respuesta parcial o completa a la quimioterapia de primera línea.

- Trasplante de células madre para algunos pacientes (consulte el librito gratuito de LLS titulado *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*).
- El enfoque de observar y esperar.
- Mantenimiento con rituximab después de terminada la terapia inicial, o bien administrado solo o en combinación con quimioterapia. Esto consiste en una sola dosis de rituximab administrada según la frecuencia indicada por el médico (en general, cada dos o tres meses). El mantenimiento con rituximab puede durar dos años.
- Idelalisib (Zydelig®), que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin folicular de células B en recaída y pacientes con linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés), otro subtipo de linfoma no Hodgkin, en casos de recaída. El idelalisib es para pacientes que han recibido al menos dos terapias previas.

Linfoma folicular transformado. Esta enfermedad presenta un riesgo bajo de transformación en un linfoma agresivo de células B grandes, como el linfoma difuso de células B grandes. Los pacientes con linfoma folicular transformado parecen beneficiarse de terapias de dosis altas junto con un autotrasplante de células madre. (Vea la sección *Linfoma difuso de células B grandes* en la página 26).

Un ensayo clínico puede ser una buena opción para pacientes con un tipo de enfermedad que se transforma después de haber intentado varios enfoques de tratamiento distintos. Otras opciones incluyen:

- Quimioterapia con o sin rituximab (Rituxan®)
- Tratamiento con un anticuerpo monoclonal radioinmunoterapéutico, como el ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (Zevalin®)
- Radioterapia
- Atención de apoyo
- Autotrasplante de células madre en un ensayo clínico
Cuando un autotrasplante de células madre es una opción, las células madre se deberían extraer antes de administrar la radioinmunoterapia.

El Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular (FLIPI , por sus siglas en inglés). El FLIPI es un sistema de puntuación utilizado para predecir qué pacientes con linfoma folicular pueden correr un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad. Esta información ayuda a los médicos a determinar la atención adecuada para pacientes que han recibido tratamiento para el linfoma folicular. Se asigna un punto por cada uno de los factores de riesgo que se describen a continuación (conocidos por el acrónimo NoLASH, en inglés).

- **No** corresponde al número de ganglios linfáticos (nodos) afectados: 5 o más.
- **L** corresponde al nivel de deshidrogenasa láctica (lactate dehydrogenase o LDH): mayor que el límite superior normal.
- **A** corresponde a la edad (age): mayor de 60 años.
- **S** corresponde a la etapa (stage) de la enfermedad: etapa III o IV.
- **H** corresponde a la concentración de hemoglobina (hemoglobin): menor de 12 g/dL.

Cada punto representa un aumento en el riesgo de recidiva de la enfermedad. La cantidad total de puntos se corresponde con los siguientes grupos de riesgo: riesgo bajo (0 a 1 punto); riesgo intermedio (2 puntos); riesgo alto (3 a 5 puntos). Los pacientes tal vez deseen hablar sobre los factores de riesgo con el médico a fin de entender las opciones de tratamiento, incluyendo la participación en ensayos clínicos.

Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide y síndrome de Sézary).

El linfoma cutáneo de células T (CTCL, por sus siglas en inglés) comprende un grupo de linfomas no Hodgkin que se presentan principalmente en la piel y pueden crecer y afectar los ganglios linfáticos, la sangre y otros órganos. Este tipo de linfoma se origina en una célula T. La micosis fungoide (MF) es el tipo más común de linfoma cutáneo de células T y se caracteriza por una prominente afectación de la piel. Representa del 50 al 70 por ciento de todos los casos de linfoma cutáneo de células T. La enfermedad se llama “síndrome de Sézary” (SS) cuando los linfocitos malignos entran en la sangre y se acumulan allí. Esta enfermedad representa solo del 1 al 3 por ciento de todos los casos de linfoma cutáneo de células T.

La terapia para el linfoma cutáneo de células T depende de la naturaleza de las lesiones cutáneas y de si la enfermedad se encuentra en los ganglios linfáticos. Las terapias tópicos forman parte de los enfoques de tratamiento para las lesiones cutáneas. Estas terapias incluyen medicamentos que se aplican directamente sobre la piel, así como dos formas distintas de terapia en las que se exponen las lesiones de la piel a la luz: terapia con luz ultravioleta y terapia con haz de electrones. La luz ultravioleta se usa junto con psoraleno (un medicamento que se activa con la exposición a la luz); la terapia de combinación se suele denominar “PUVA” (psoraleno con radiación ultravioleta A).

Si hay afectación extendida de los ganglios linfáticos y otras zonas, se pueden usar mono o poliquimioterapia (quimioterapia con uno o múltiples medicamentos) o fotoféresis, dependiendo del objetivo de la terapia y de la tasa de progresión de la enfermedad. La fotoféresis extracorpórea (ECP, por sus siglas en inglés) es una terapia inmunomoduladora que emplea el psoraleno y la luz UVA. Se extraen los leucocitos por medio de leucocitaféresis, se los somete a un tratamiento con psoraleno, se los expone a luz UVA y entonces se los devuelve al paciente. Se recomienda la fotoféresis extracorpórea para pacientes que tienen una afectación de la sangre, tal como la que se observa en el síndrome de Sézary, o están en riesgo de presentarla.

Para obtener más información sobre el linfoma cutáneo de células T, consulte la hoja informativa gratuita de LLS titulada *Información sobre el linfoma cutáneo de células T*.

Linfoma linfoplasmacítico y macroglobulinemia de Waldenström. La macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) es un tipo de linfoma linfoplasmacítico. Tanto el linfoma linfoplasmacítico como la macroglobulinemia de Waldenström son tipos de linfoma de crecimiento lento que se originan en un precursor de linfocito B.

En el linfoma linfoplasmacítico, los ganglios linfáticos están más afectados que en la macroglobulinemia de Waldenström. En ambos trastornos se observan células linfoplasmáticas malignas en la médula ósea y en el bazo. El linfoma linfoplasmacítico se suele diagnosticar mediante una biopsia de ganglio linfático, mientras que la macroglobulinemia de Waldenström se diagnostica mediante un examen de la médula ósea. Estos dos tipos de linfoma representan menos del 2 por ciento de los casos de linfoma no Hodgkin.

Las células linfoplasmáticas malignas en ambos trastornos segregan una proteína anormal llamada “inmunoglobulina monoclonal M” (IgM). Si los niveles de IgM monoclonal en la sangre se elevan a cierto punto, los pacientes presentan un aumento en la viscosidad de la sangre (espesamiento de la sangre), flujo sanguíneo inadecuado y síntomas y signos de flujo sanguíneo limitado (por ejemplo, dolor de cabeza, visión borrosa, confusión mental). Esto se llama “síndrome de hiperviscosidad”, lo que puede requerir una intervención urgente.

El síndrome de hiperviscosidad se puede tratar con plasmaféresis, un proceso en el que se extrae sangre del paciente, se separa el plasma (la parte líquida) y se le devuelve el resto mediante una infusión. La plasmaféresis puede revertir los síntomas y signos agudos, pero el control a largo plazo requiere una reducción en la masa de células de linfoma que producen esta proteína.

Una opción para los pacientes sin síntomas es adoptar el enfoque de observar y esperar. El tratamiento activo para estos pacientes comienza únicamente si presentan síntomas. La enfermedad progresiva puede afectar también los pulmones, el tubo gastrointestinal y otros órganos.

Los regímenes terapéuticos incluyen una combinación de agentes biológicos (anticuerpos monoclonales como el rituximab), inhibidores de las vías de señalización (medicamentos que previenen el crecimiento celular y bloquean las señales que apoyan la supervivencia celular) y quimioterapia con agentes alquilantes, tales como el clorambucil, el melfalán y la ciclofosfamida.

La FDA aprobó el ibrutinib (Imbruvica®), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomática. El ofatumumab (Arzerra®) es un anticuerpo anti-CD20 aprobado para la leucemia linfocítica crónica en recaída. Actualmente se está estudiando en ensayos clínicos en varias combinaciones para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström y otros tipos de linfoma no Hodgkin.

Para obtener más información sobre la macroglobulinemia de Waldenström, consulte la hoja informativa gratuita de LLS titulada *Información sobre la macroglobulinemia de Waldenström*.

Linfoma de la zona marginal. Este subtipo de linfoma de células B de baja malignidad puede ser extraganglionar (enfermedad fuera de los ganglios linfáticos) o ganglionar (enfermedad dentro de los ganglios linfáticos). Se inicia en los linfocitos B en una parte del tejido linfoide llamada “zona marginal”. La enfermedad tiende a permanecer localizada. El linfoma de la zona marginal incluye varios subtipos, y cada uno de ellos se caracteriza por el tipo de tejido en el cual se forma el linfoma.

- El linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés) de localización gástrica suele iniciarse en el estómago. Se forma en las células de la mucosa que contribuyen a la producción de anticuerpos. Los pacientes con esta enfermedad posiblemente tengan antecedentes de enfermedades autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto o el síndrome de Sjögren. Se observa una incidencia más alta de la enfermedad con afectación del estómago en pacientes que han estado infectados con la bacteria *H. pylori*. Las bacterias también se han asociado a otras formas de linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas. El tratamiento suele incluir potentes combinaciones de antibióticos que erradican la infección por *H. pylori* y provocan la regresión del linfoma. En muchos pacientes que han sido infectados por *H. pylori*, la enfermedad se ha curado sin radioterapia ni quimioterapia. En un pequeño subconjunto de pacientes, la enfermedad puede transformarse en un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés). Si eso ocurre, los pacientes pueden beneficiarse de los tratamientos empleados para dicha afección. Vea la sección *Linfoma difuso de células B grandes* en la página 26.
- El linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas de localización extragástrica se forma en células de la mucosa que contribuyen a la producción de anticuerpos. Se inicia fuera del estómago en casi todas las partes del cuerpo, incluyendo otras áreas del tubo gastrointestinal, las glándulas salivales, la tiroides, el pulmón, la piel y alrededor de los ojos.
- El linfoma monocitoide de células B, también llamado “linfoma ganglionar de células B de la zona marginal”, puede presentarse en el bazo y la sangre. Esta forma de linfoma no Hodgkin es poco común; representa menos del 2 por ciento de los casos de esta enfermedad y generalmente se trata como un linfoma folicular. Vea la sección *Linfoma folicular* en la página 34.
- El linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL, por sus siglas en inglés) se diagnostica en menos del 1 por ciento de todos los casos de linfoma no Hodgkin y generalmente afecta a pacientes mayores de 50 años. Este tipo de linfoma se inicia en el bazo y puede diseminarse a la sangre periférica y a la médula ósea. Uno de los primeros signos del linfoma esplénico de la zona marginal es el agrandamiento del bazo; sin embargo, los síntomas pueden presentarse lentamente. Esta enfermedad se ha asociado con la infección por el virus de la hepatitis C. El tratamiento para la hepatitis C con interferón (solo o en combinación con la ribavirina) puede provocar una remisión del linfoma del paciente.

En el caso de los pacientes con linfoma esplénico de la zona marginal que no tienen hepatitis C ni ningún síntoma de linfoma, el primer tratamiento puede ser el enfoque de observar y esperar. El tratamiento generalmente se inicia

cuando el agrandamiento del bazo empieza a causar síntomas o produce un conteo bajo de glóbulos blancos. Para los pacientes sintomáticos con resultados negativos para la hepatitis C, el tratamiento puede incluir:

- Esplenectomía (extirpación del bazo)
- Quimioterapia con un solo medicamento
- Quimioterapia de combinación
 - R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)
 - R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina [hidroxidoxorubicina], vincristina [Oncovin®] y prednisona)
 - BR (bendamustina, rituximab)
- Inmunoterapia con rituximab
- Rituximab combinado con quimioterapia

Actualmente, en ensayos clínicos, los investigadores están evaluando nuevos enfoques de tratamiento para el linfoma esplénico de la zona marginal. Hable con su médico o con un Especialista en Información de LLS para averiguar más sobre los ensayos clínicos.

Linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés) y leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés). El linfoma linfocítico de células pequeñas y la leucemia linfocítica crónica son subtipos sumamente similares en cuanto a:

- La incidencia (el promedio de edad de los pacientes es de 65 años)
- Los signos y síntomas (por lo general, ganglios linfáticos agrandados en todo el cuerpo, una afección llamada linfadenopatía, y leve afectación de la médula ósea y la sangre)
- La progresión de la enfermedad (que puede ser muy lenta)
- El tratamiento

El linfoma linfocítico de células pequeñas afecta principalmente los ganglios linfáticos o el tejido linfoide, y representa aproximadamente el 7 por ciento de los casos de linfoma no Hodgkin. La leucemia linfocítica crónica es principalmente una enfermedad de la sangre y médula ósea, pero las células pueden desplazarse hacia los ganglios linfáticos.

El inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) llamado ibrutinib (Imbruvica®) ha sido aprobado por la FDA como terapia de primera línea para la leucemia linfocítica crónica o el linfoma linfocítico de células pequeñas. El inhibidor de PI3K llamado idelalisib (Zydelig®), administrado en combinación con rituximab y el inhibidor de BCL-2 llamado venetoclax (Venclexta®), ha sido aprobado para uso en pacientes con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas en recaída.

El clorhidrato de bendamustina (Bendeka™) es un agente quimioterapéutico que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica y para pacientes con linfoma no Hodgkin de células B de baja malignidad que ha progresado en un plazo de seis meses a partir del tratamiento con rituximab o con un régimen que contiene rituximab.

El **linfoma linfocítico de células pequeñas localizado** es una enfermedad poco común. La radioterapia administrada sola (dirigida a la zona específica de la enfermedad) es una opción de tratamiento que se debería comentar con el médico.

Para obtener más información sobre la leucemia linfocítica crónica, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Leucemia linfocítica crónica*.

Recaída y resistencia al tratamiento en pacientes con linfoma no Hodgkin

En algunos pacientes, el linfoma no Hodgkin no responde al tratamiento inicial. Estos pacientes tienen lo que se llama linfoma “resistente al tratamiento”. En otros pacientes, el linfoma reaparece después de lograr una remisión. Esto se llama “recaída” de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes con una enfermedad resistente al tratamiento o en recaída reciben una terapia de segunda línea, en algunos casos seguida de un alotrasplante de células madres (de un donante) o un autotrasplante de células madre (del propio paciente). Los regímenes terapéuticos de segunda línea pueden incluir:

- ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido)
- RICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido)
- DHAP (dexametasona, dosis altas de citarabina [Ara-C] y cisplatino [Platinol®])
- ESHAP (etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina [Ara-C] y cisplatino [Platinol®])
- R-ESHAP (rituximab, etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina [Ara-C] y cisplatino [Platinol®])

Un nivel elevado de beta₂-microglobulina, un nivel alto de deshidrogenasa láctica en suero, la expresión de survivina (una proteína que inhibe la muerte celular), la expresión de ciclina D3, la mutación del gen *p53* y ciertos otros factores se asocian con un mayor riesgo de recaída luego de la terapia estándar. Puede que se hagan pruebas de imagenología, como la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET scan, en inglés), para evaluar la respuesta en el paciente después de la terapia y determinar si es necesario administrarle una terapia más agresiva. Las recaídas son más comunes en los primeros dos o tres años posteriores al diagnóstico, pero son poco frecuentes cuatro años o más luego del diagnóstico.

El autotrasplante de células madre, luego de un tratamiento con dosis altas de quimioterapia, puede ser una opción para algunos pacientes con linfoma que han

presentado una recaída después de la quimioterapia con R-CHOP. El autotrasplante de células madre es un tratamiento que utiliza las propias células madre del paciente para retrasar la progresión de ciertos tipos de cáncer de la sangre. El autotrasplante de células madre permite que más pacientes con una enfermedad en recaída, incluyendo pacientes mayores, reciban quimioterapia intensiva, así como el rescate de la función medular mediante la infusión de células madre. Si el autotrasplante no es una opción debido a la edad avanzada o a complicaciones médicas, entonces se pueden explorar las opciones de tratamiento en ensayos clínicos.

Un alotrasplante de células madre es un tratamiento que utiliza las células madre de un donante para restaurar la médula ósea y las células sanguíneas del paciente. Sin embargo, el alotrasplante no se usa con tanta frecuencia como el autotrasplante de células madre porque es mucho más tóxico y se considera como una última opción.

Existen tratamientos menos agresivos que se usan cada vez más para los linfomas en casos de recaída o resistencia al tratamiento. Entre los ejemplos se incluyen el idelalisib (Zydelig®), que está aprobado por la FDA para uso en pacientes con linfomas de baja malignidad en recaída, a pesar del uso previo de anticuerpos monoclonales anti-CD20, y la quimioterapia con agentes alquilantes. Se están estudiando nuevas combinaciones de medicamentos en ensayos clínicos para pacientes con linfomas en recaída.

Efectos secundarios del tratamiento para el linfoma no Hodgkin

Los efectos secundarios del tratamiento para el linfoma dependen de la intensidad y el tipo de tratamiento, el área del cuerpo al que se aplica la radioterapia, la edad del paciente y las afecciones médicas coexistentes (por ejemplo, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica). Además, algunos medicamentos tienden a afectar ciertos tejidos; por ejemplo, la vincristina típicamente afecta el tejido nervioso.

En los últimos años, la disponibilidad de nuevos medicamentos y otras terapias han aumentado las opciones que tienen los médicos para controlar los efectos secundarios, tales como las náuseas y los vómitos, que resultan molestos para muchos pacientes. Cuando sí se presentan, la mayoría de los efectos secundarios son temporales y se resuelven una vez terminado el tratamiento. El tratamiento para el linfoma no Hodgkin, con la meta de lograr la remisión (y en algunos casos, la cura), generalmente tiene beneficios que superan a los riesgos y molestias correspondientes. Para obtener más información, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Efectos secundarios de la farmacoterapia*.

Inhibición de la formación de células sanguíneas. Los pacientes que reciben quimioterapia pueden presentar una disminución en las cantidades de células sanguíneas. Las transfusiones de sangre pueden ser necesarias para algunos pacientes que tienen cantidades insuficientes de células sanguíneas. Si las disminuciones en las cantidades de glóbulos blancos son serias y continúan durante períodos de tiempo prolongados, puede presentarse una infección que requiera tratamiento con

antibióticos. A veces, las dosis de quimioterapia o el tiempo que transcurre entre los ciclos de quimioterapia deben alterarse para permitir que las cantidades de células sanguíneas del paciente se recuperen de los efectos del tratamiento. Para estimular la producción de glóbulos blancos, a veces se usa un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés), tales como Neupogen® o Neulasta®. Esta inyección subcutánea se aplica para aumentar la cantidad de glóbulos blancos, que ayudan a prevenir infecciones.

Infecciones. La quimioterapia y la radioterapia pueden hacer que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones debido a que estos tratamientos debilitan el funcionamiento de las células inmunitarias y pueden reducir la cantidad de glóbulos blancos normales. La extirpación del bazo, una opción de tratamiento para algunos tipos de linfoma no Hodgkin, tal como el linfoma esplénico de la zona marginal (SMZL, por sus siglas en inglés), también contribuye al riesgo de infecciones graves. Sin embargo, cuando los pacientes se curan, el funcionamiento del sistema inmunitario puede mejorar.

Las mejoras en el tratamiento de los pacientes con linfoma no Hodgkin, el mayor conocimiento de los riesgos de las enfermedades infecciosas y la disponibilidad de mejores terapias antimicrobianas han hecho que las complicaciones por infecciones sean menos problemáticas desde el punto de vista médico para los pacientes.

Se recomienda que los pacientes con linfoma no Hodgkin reciban ciertas vacunas una vez terminado el tratamiento, entre ellas, la vacuna contra la neumonía neumocócica y la vacuna contra la gripe. Hay dos tipos de vacunas antineumocócicas para los adultos: una vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPSV23) y una vacuna antineumocócica conjugada (PCV13). Las inmunizaciones que no se deberían administrar incluyen las que utilizan organismos vivos o aquellas con cargas virales altas, tal como la vacuna contra el herpes zóster (también conocido como culebrilla). Su médico puede proveerle más información.

Reactivación viral. Se han informado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (Hep B o HBV, por sus siglas en inglés) en algunos pacientes tratados con quimioterapia, ya sea con o sin medicamentos inmunoterapéuticos. Para las personas portadoras del virus de la hepatitis B, especialmente las que han recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab), existe un alto riesgo de reactivación del virus y de presentar la enfermedad. Se recomienda una terapia antiviral preventiva para los pacientes con resultados positivos para el virus de la hepatitis B si van a recibir tratamiento para el linfoma no Hodgkin.

Neuropatía. Algunos agentes quimioterapéuticos, tales como la vincristina (Oncovin®) o brentuximab vedotina (Adcetris®), pueden causar daño en los nervios, lo que se llama “neuropatía”. Inicialmente el paciente siente adormecimiento y hormigueo en la punta de los dedos de las manos y los pies. Esta sensación puede aparecer y desaparecer, pero si continúa, puede volverse permanente. En general, las opciones de tratamiento son limitadas. Entre cada ciclo de quimioterapia que incluya vincristina, se debería vigilar al paciente para ver si se presentan estos efectos secundarios. Si la neuropatía se vuelve grave, puede que sea necesario ajustar la dosis de vincristina.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés).

Esta infección del sistema nervioso central, la cual es infrecuente pero seria y potencialmente mortal, es producida por la reactivación del virus de John Cunningham (JC) después de un período latente. Los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva típicamente se presentan en personas gravemente inmunodeprimidas, tales como los pacientes con SIDA o con cáncer de la sangre que tienen una inmunodepresión profunda debido a la enfermedad subyacente o su tratamiento. El uso de rituximab (en combinación con la quimioterapia) puede estar asociado a un aumento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes inmunodeprimidos con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas y otros tipos de linfoma no Hodgkin. Los signos y síntomas de la leucoencefalopatía multifocal progresiva incluyen confusión, mala coordinación, debilidad motora y cambios visuales y/o del habla. Hasta la fecha, no hay un tratamiento eficaz para esta afección. Se debería observar cuidadosamente a los pacientes en riesgo para ver si presentan cualquier síntoma neurológico.

Síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con linfoma no Hodgkin, especialmente aquellos con conteos de glóbulos blancos muy altos antes del inicio del tratamiento, pueden correr un alto riesgo de presentar, de forma aguda, el síndrome de lisis tumoral (TLS, por sus siglas en inglés). El síndrome de lisis tumoral se caracteriza por anomalías metabólicas debidas a la liberación repentina en el torrente sanguíneo de los contenidos de las células que están muriendo, un fenómeno inducido por la quimioterapia. Si no se trata, el síndrome de lisis tumoral puede provocar arritmias cardíacas, convulsiones, pérdida del control muscular, insuficiencia renal aguda e incluso la muerte. A los pacientes con niveles altos de ácido úrico se les puede administrar un medicamento llamado alopurinol (Zyloprim®) a fin de minimizar la acumulación de ácido úrico en la sangre. El alopurinol se administra por vía oral. Otro medicamento, la rasburicasa (Elitek®), se administra como una dosis intravenosa única y puede disminuir rápidamente un nivel elevado de ácido úrico.

Otros efectos secundarios. La quimioterapia afecta los tejidos que normalmente tienen una alta tasa de recambio celular. Por lo tanto, es posible que la mucosa bucal, la membrana de los intestinos, la piel y los folículos pilosos se vean afectados. Los efectos secundarios comunes de la terapia incluyen:

- Úlceras bucales
- Náuseas y vómitos
- Diarrea
- Caída temporal del cabello
- Fatiga
- Tos
- Fiebre
- Sarpullido

Los efectos secundarios pueden variar de leves a graves. Dependen de los medicamentos y las dosis utilizadas y de la susceptibilidad del paciente particular. Afortunadamente, existen medicamentos y otras medidas de apoyo para prevenir o manejar muchos efectos secundarios.

Los niños pueden presentar efectos secundarios del tratamiento por poco tiempo o por plazos más largos, los cuales pueden afectar el proceso de aprendizaje. Para obtener más información, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Aprender y vivir con cáncer: En defensa de las necesidades educativas de su hijo*.

Efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento para el linfoma no Hodgkin

Los efectos a largo plazo de la terapia para el cáncer son problemas médicos que persisten meses o años después de terminado el tratamiento. Los efectos tardíos son problemas médicos que no se presentan o no se vuelven evidentes hasta años después de terminado el tratamiento.

Es importante saber que existe la posibilidad de sufrir efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento, para poder identificar cualquier problema en las primeras etapas y manejarlo. Varios factores pueden influir sobre el riesgo de presentarlos, entre ellos:

- El tipo y la duración del tratamiento
- La edad al momento del tratamiento
- El sexo y el estado de salud general

Muchos sobrevivientes de linfoma no Hodgkin no presentan efectos importantes a largo plazo ni tardíos. No obstante, es importante que todos los pacientes adultos, así como los padres de niños que van a recibir tratamiento para el linfoma no Hodgkin, hablen con los miembros del equipo de profesionales encargados del tratamiento sobre los posibles efectos a largo plazo y tardíos, de modo que se puedan llevar a cabo la planificación, la evaluación y la atención de seguimiento adecuadas.

Enfermedad cardíaca. La radioterapia aplicada al pecho y el tratamiento con quimioterapia que contiene agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida) o antraciclinas (p. ej., doxorrubicina) han sido vinculados a la enfermedad cardíaca, incluyendo la inflamación del saco que rodea el corazón (el pericardio), las valvulopatías o el ataque cardíaco clásico (infarto de miocardio).

Cáncer secundario. Durante hasta tres décadas después del diagnóstico, los pacientes corren un riesgo significativamente elevado de presentar un segundo cáncer primario, tal como el cáncer de pulmón, cerebro o riñón, el melanoma o el linfoma de Hodgkin. La terapia con un autotrasplante de médula ósea o trasplante de células madre de sangre periférica y el tratamiento con quimioterapia que contiene agentes alquilantes están asociados con un aumento del riesgo de presentar un síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés) y la leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés).

Fertilidad. La fertilidad puede disminuir en los pacientes después del tratamiento para el linfoma no Hodgkin. El riesgo de infertilidad varía según la naturaleza del tratamiento, incluyendo el tipo y la cantidad de quimioterapia, el área del cuerpo a la que se aplica la radioterapia y la edad del paciente. Los hombres que están en riesgo de presentar esterilidad deberían considerar la posibilidad de almacenar esperma en un banco de esperma antes del tratamiento. Las mujeres que tienen insuficiencia ovárica después del tratamiento presentan una menopausia precoz y necesitan una terapia de reemplazo hormonal. Debido a que el almacenamiento de óvulos congelados es, por lo general, un proceso que requiere mucho tiempo, puede que no se recomiende para pacientes que necesiten empezar el tratamiento sin demoras.

Es importante que hable con su médico acerca de todas sus preocupaciones y opciones de tratamiento. Es posible que también desee hablar sobre estas opciones con un médico especializado en fertilidad y reproducción. Muchos centros oncológicos tienen especialistas en reproducción que sugerirán opciones específicas para cada paciente. En las parejas de edad reproductiva en las cuales uno de ellos ha recibido tratamiento, la incidencia de aborto espontáneo y la salud del recién nacido son muy similares a la de las parejas sanas.

Para obtener más información, consulte las hojas informativas gratuitas de LLS tituladas *Información sobre la fertilidad*, *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento para la leucemia y el linfoma en los niños* e *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos*.

Atención de seguimiento. La atención de seguimiento es importante tanto para las formas de linfoma no Hodgkin agresivas como para las de baja malignidad porque, si la enfermedad reaparece, aún hay opciones curativas disponibles para muchas personas. Además, la atención de seguimiento necesita individualizarse y debería basarse en varios factores, que incluyen la forma en que la enfermedad se manifestó inicialmente. El seguimiento de los pacientes que están en remisión debería continuar por medio de evaluaciones clínicas según las determinaciones del médico. En el pasado, las tomografías computarizadas u otras pruebas diagnósticas de imagenología se realizaban de forma periódica para intentar detectar las recaídas. Sin embargo, hay un conocimiento creciente de que puede ser dañino realizar demasiadas tomografías y de que, en pacientes asintomáticos, hay pocas posibilidades de detectar una recidiva del linfoma por medio de las tomografías computarizadas. Las personas deberían hablar con el médico encargado del tratamiento sobre la frecuencia de las consultas clínicas, las pruebas de laboratorio y las tomografías computarizadas u otras pruebas de imagenología.

La evaluación periódica del estado de salud, de los conteos de células sanguíneas y, si está indicado, de la médula ósea del paciente es un factor importante de la atención de seguimiento. Con el tiempo, se puede aumentar el período de tiempo entre las evaluaciones, pero las evaluaciones deberían continuar indefinidamente para la mayoría de los pacientes.

Investigación médica y ensayos clínicos

Hay nuevos enfoques prometedores en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, muchos de ellos apoyados por los programas de investigación de LLS, que tienen como objetivo aumentar la tasa de remisión y descubrir una cura para esta enfermedad.

Ensayos clínicos. Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, llamados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar. Los ensayos clínicos están diseñados cuidadosamente y son rigurosamente supervisados por profesionales médicos e investigadores expertos para garantizar la mayor seguridad y precisión científica posibles. La participación en un ensayo clínico que se realiza con cuidado puede ser la mejor opción de tratamiento disponible. La participación de pacientes en ensayos clínicos previos ha permitido el desarrollo de las terapias con las que contamos hoy.

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles por teléfono al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes para ayudarlos a trabajar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una opción adecuada de tratamiento en su caso. Los Especialistas en Información realizarán búsquedas personalizadas de ensayos clínicos para los pacientes, sus familiares y los profesionales médicos.

Enfoques en fase de investigación. Existen ensayos clínicos para pacientes recién diagnosticados y para pacientes que tienen una enfermedad en recaída o resistente al tratamiento. Hay varios enfoques que están en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin.

Fármacos en fase de estudio. Los siguientes son ejemplos de fármacos específicos en fase de estudio:

- Los fármacos denominados “inhibidores de la histona deacetilasa” (HDAC, por sus siglas en inglés) son una clase de medicamentos que tratan los cambios “epigenéticos” en el ADN. Algunos ejemplos son el vorinostat (Zolinza®), la romidepsina (Istodax®) y el belinostat (Beleodaq®).
- El medicamento inmunomodulador llamado lenalidomida (Revlimid®) se está estudiando como monofármaco y en combinación con otros medicamentos para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes, el linfoma de células del manto, el linfoma folicular y la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés).
- El pralatrexato (Foloytn®), aprobado para varios subtipos de linfoma de células T, se está estudiando como monofármaco y en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos para el tratamiento de varios linfomas no Hodgkin de células B y células T en casos de recaída y resistencia al tratamiento. El pralatrexato es un medicamento antifolato que interrumpe el desarrollo de procesos celulares necesarios para la replicación celular.

- Hay varios otros medicamentos en fase de investigación cuyo objetivo son las vías de señalización dependientes de los receptores de células B dentro de las células de linfoma. Algunos de estos medicamentos incluyen:
 - El ibrutinib (Imbruvica®), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton que está aprobado para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström y del linfoma de células del manto en pacientes con tratamiento previo. Se está estudiando actualmente en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de varios linfomas no Hodgkin de baja malignidad y agresivos.
 - El inhibidor de PI3K llamado idelalisib (Zydelig®), aprobado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas en recaída, se está estudiando en combinación con otros fármacos para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B y linfoma de células del manto de baja malignidad en casos de recaída o resistencia al tratamiento.
- Inmunoterapia con anticuerpos monoclonales
 - La brentuximab vedotina (Adcetris®), cuyo objetivo es el CD30, se usa para el tratamiento del linfoma periférico de células T y el linfoma de Hodgkin. Se está estudiando en ensayos clínicos para el tratamiento del linfoma anaplásico de células grandes y otros linfomas no Hodgkin en pacientes con tratamiento previo.
 - El ibrutumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (Zevalin®) ha sido aprobado para pacientes con linfoma no Hodgkin folicular sin tratamiento previo que logran una respuesta parcial o completa a una quimioterapia de primera línea. Actualmente se está estudiando la eficacia de este fármaco en la repetición del tratamiento del linfoma, como terapia en casos de linfoma de baja malignidad recién diagnosticado, como terapia para las formas agresivas de linfoma no Hodgkin en combinación con otros regímenes de medicamentos o luego de ellos, y como parte de programas de terapia de dosis altas junto con un autotrasplante de células madre.
 - El ofatumumab (Arzerra®) es un anticuerpo anti-CD20 aprobado para la leucemia linfocítica crónica en recaída. Actualmente se está estudiando en ensayos clínicos en varias combinaciones para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström, el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular.
 - El obinutuzumab (Gazyva®) es un anticuerpo que se dirige a CD20. Se está usando en el tratamiento de algunos tipos de linfoma no Hodgkin, entre ellos, el linfoma folicular resistente al tratamiento. Actualmente se está estudiando en ensayos clínicos (en combinación con otros fármacos) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica o el linfoma linfocítico de células pequeñas en casos de recaída y resistencia al tratamiento.

Trasplante de células madre de intensidad reducida (alotrasplante no mieloablativo). Hay ensayos clínicos en curso para determinar la utilidad de este enfoque en pacientes de edad avanzada y muy enfermos como tratamiento para muchos tipos de cáncer de la sangre, entre ellos, algunos subtipos de linfoma no Hodgkin. Como resultado, el trasplante de células madre puede ser una

opción para los pacientes entre los 60 y 70 años y mayores. Los pacientes que se acondicionan para un trasplante de intensidad reducida reciben dosis más bajas de medicamentos quimioterapéuticos y/o radioterapia como preparación para el trasplante. Se usan medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto (las células inmunitarias del donante), lo cual permite que las células inmunitarias del injerto ataquen la enfermedad en el receptor. La eficacia del trasplante de intensidad reducida se debe al efecto injerto contra linfoma de los linfocitos del donante más que a las dosis altas de quimioterapia.

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Esta es una clase de inmunoterapia que consiste en la modificación por ingeniería genética de las propias células inmunitarias del paciente para que reconozcan a los tumores cancerosos y luego los ataquen. Este enfoque de tratamiento ha dado resultados muy prometedores en pacientes con cáncer de la sangre. Las células T del paciente están modificadas para producir receptores en su superficie llamados “receptores de antígenos quiméricos” (CAR, por sus siglas en inglés). Estos receptores reconocen y se unen a un objetivo específico que se encuentra en las células de cáncer. En un ensayo clínico en curso, los investigadores están evaluando la función de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B agresivo en casos de recaída o resistencia al tratamiento.

Para obtener más información sobre este tipo de terapia, consulte la hoja informativa de LLS titulada *Información sobre la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos*.

Inhibidores del punto de control PD-1. Una característica fundamental del sistema inmunitario es su capacidad de diferenciar las células sanas del cuerpo de las células extrañas o dañinas. El sistema inmunitario depende de varios “puntos de control” en los cuales las moléculas de ciertas células inmunitarias deben activarse o desactivarse a fin de iniciar una respuesta inmunitaria. Las células de cáncer a veces aprovechan estos puntos de control para evadir la detección por parte de las células inmunitarias activas.

La proteína de muerte celular programada 1 (PD-1, en inglés) es una proteína de punto de control que se encuentra en la superficie de las células T. Normalmente actúa como un tipo de “interruptor de apagado” que ayuda a evitar que las células inmunitarias ataquen a las células sanas del cuerpo. Lo lleva a cabo al unirse al ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1, en inglés), una proteína que se encuentra en células normales y también en algunas células de cáncer. Cuando la PD-1 se une a la PD-L1, se envía un mensaje a la célula T para que esta deje en paz a la otra célula. Algunas células de cáncer tienen grandes cantidades de receptores PD-L1, lo que las ayuda a evitar un ataque inmunitario.

Los inhibidores de los puntos de control son medicamentos diseñados para dirigirse a PD-1 o PD-L1 e impedir su funcionamiento, permitiendo así que el sistema inmunitario reconozca y elimine a las células de cáncer. Un ejemplo de este tipo de medicamento es el nivolumab (Opdivo®), que ha dado resultados positivos en otros tipos de cáncer, tal como el melanoma, y que se está estudiando

actualmente como monofármaco y en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin de células B y células T. Otro medicamento inhibidor de los puntos de control es el pidilizumab, que ahora se está estudiando en ensayos para el tratamiento del linfoma folicular en recaída.

Lo animamos a comunicarse con un Especialista en Información y a visitar www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés) para obtener más información sobre los tratamientos específicos en fase de estudio en ensayos clínicos.

Términos médicos

ADN. Material genético de la célula. El nombre científico del ADN es ácido desoxirribonucleico. El ADN está formado por un esqueleto de azúcar-fosfato con “escalones” compuestos por purinas y pirimidinas (los elementos fundamentales de los ácidos nucleicos). La secuencia de las purinas y las pirimidinas en el ADN es responsable de pasar la información genética a las células nuevas durante el proceso de división celular, de pasar la información genética de una generación a la siguiente durante la reproducción y de proporcionar las instrucciones para la formación de proteínas, las que a su vez llevan a cabo las funciones principales de una célula. Una mutación es generalmente un cambio o una pérdida de la secuencia de las purinas o pirimidinas del ADN. Las mutaciones pueden provocar muerte celular, cambios en la forma en la que funciona una célula o, en algunos casos, cáncer.

Aféresis. Proceso de extraer ciertos componentes de la sangre de un donante y devolverle mediante una infusión los que no se necesitan. El proceso, que también se llama “hemaféresis”, utiliza la circulación continua de la sangre de un donante a través de un aparato especializado que devuelve los componentes restantes al donante. La aféresis hace posible la extracción de los elementos deseados a partir de grandes volúmenes de sangre. Se pueden extraer separadamente plaquetas, glóbulos rojos, glóbulos blancos y plasma.

Alotrasplante de células madre. Tratamiento que utiliza las células madre de un donante para restaurar la médula ósea y las células sanguíneas del paciente. Se puede considerar un alotrasplante como opción en el tratamiento del linfoma no Hodgkin de baja malignidad, en particular para los pacientes más jóvenes cuya enfermedad tiene una evolución más agresiva que el linfoma de baja malignidad promedio. Un tipo de alotrasplante denominado “alotrasplante de intensidad reducida” o “no mieloablativo” está en fase de estudio. Utiliza dosis menores de la terapia de acondicionamiento y puede tener menos riesgos, en especial para pacientes mayores. Para obtener más información, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Análisis citogenético. Proceso de analizar la cantidad y el tamaño de los cromosomas de las células. Detecta alteraciones en los cromosomas y, en algunos casos, permite identificar los genes que han sido afectados. Estos hallazgos ayudan a los profesionales médicos a diagnosticar tipos específicos de cáncer de la sangre, determinar enfoques de tratamiento y observar la respuesta al tratamiento en el paciente. La persona que prepara y examina los cromosomas e interpreta los resultados se llama “citogenetista”.

Anemia. Disminución en la cantidad de glóbulos rojos y, por lo tanto, en la concentración de hemoglobina en la sangre. Esto reduce la capacidad de la sangre de transportar oxígeno. La anemia grave puede causar palidez, debilidad, fatiga y falta de aliento al hacer esfuerzos.

Anticuerpos. Proteínas liberadas por las células plasmáticas (provenientes de los linfocitos B) que reconocen y se unen a las sustancias extrañas específicas denominadas “antígenos”. Los anticuerpos cubren, marcan para su destrucción o desactivan las partículas extrañas tales como bacterias, virus o toxinas nocivas.

Antígeno. Sustancia extraña, generalmente una proteína, que estimula una respuesta inmunitaria cuando se ingiere, se inhala o entra en contacto con la piel o las membranas mucosas. Ejemplos de antígenos son las bacterias, los virus y los alérgenos. Los antígenos estimulan a las células plasmáticas para que produzcan anticuerpos.

ARN. Abreviatura de ácido ribonucleico, una molécula de las células que lleva a cabo las instrucciones del ADN para producir proteínas.

Autotrasplante de células madre. Tratamiento que utiliza las propias células madre de un paciente para retrasar la progresión de ciertos tipos de cáncer de la sangre. El proceso de autotrasplante se realiza una vez que el paciente logra una respuesta completa (remisión) o una buena respuesta parcial a la farmacoterapia de inducción. Tanto para el linfoma difuso de células B grandes como para el linfoma de células del manto y el linfoma folicular, el autotrasplante puede ser una buena opción de tratamiento durante la primera remisión. Para obtener más información, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Bazo. Órgano situado en la parte superior izquierda del abdomen, justo debajo del lado izquierdo del diafragma. Contiene acumulaciones de linfocitos y además filtra las células viejas o desgastadas de la sangre. A menudo se ve afectado en casos de leucemias linfocíticas y linfomas. El agrandamiento del bazo se llama “esplenomegalia”. La extirpación quirúrgica del bazo se conoce como “esplenectomía”.

Biopsia. Procedimiento para obtener tejidos con fines diagnósticos. En muchos casos, se puede usar una aguja especial para obtener el tejido. En algunos casos, puede que se extirpe un trozo más grande de tejido mediante cirugía. Como la apariencia de un ganglio linfático es importante en la categorización del tipo de linfoma que puede estar presente, puede ser necesario realizar una extirpación quirúrgica de uno o varios ganglios linfáticos hinchados enteros (biopsia de ganglio linfático).

Biopsia de médula ósea. Prueba para examinar células de la médula ósea a fin de detectar anomalías. Se extrae una pequeña cantidad de hueso lleno de médula ósea, por lo general del hueso de la cadera (hueso pélvico). Después de que se administra un medicamento para anestesiarse la piel, se usa una aguja hueca especial para biopsias a fin de extraer una muestra de hueso que contiene médula ósea. La aspiración y la biopsia de médula ósea se pueden hacer en el consultorio del médico o en el hospital. Las dos pruebas casi siempre se hacen juntas.

Cambio epigenético. Cualquier cambio que altera la actividad genética sin cambios en la secuencia del ADN. Si bien los cambios epigenéticos son naturales y esenciales para muchas de las funciones corporales, ciertos cambios epigenéticos pueden causar importantes efectos adversos para la salud, entre ellos el cáncer.

Células madre. Células primitivas en la médula ósea que son fundamentales para la formación de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Las células madre se encuentran principalmente en la médula ósea, pero algunas salen de allí y circulan en la sangre. Mediante técnicas especiales, las células madre de la sangre pueden extraerse, conservarse mediante congelación y luego descongelarse para utilizarse en terapias de células madre. Vea Hematopoyesis.

Citometría de flujo. Prueba que permite la identificación de tipos específicos de células en una muestra de células. La prueba puede usarse para examinar células sanguíneas, células de la médula ósea o células de una biopsia. Un objetivo de la citometría de flujo es determinar si una muestra de células está compuesta por células T o células B. Esto le permite al médico determinar si la leucemia o el linfoma es del tipo de células B o T.

Clonal. Designación de una población de células derivada de una sola célula original transformada. Prácticamente todos los tipos de cáncer derivan de una sola célula con una lesión (mutación) en su ADN y, por lo tanto, son monoclonales. La leucemia, el linfoma y el mieloma son ejemplos de tipos de cáncer clonal, es decir, un cáncer derivado de una sola célula anormal.

Cromosomas. Estructuras filamentosas dentro de las células que transportan los genes en un orden lineal. Las células humanas tienen 23 pares de cromosomas: los pares que se numeran del 1 al 22 y un par de cromosomas sexuales (XX para mujeres y XY para hombres). Vea Translocación.

CT scan. Vea Tomografía computarizada.

Cúmulo de diferenciación (CD). Término que se usa junto a un número para identificar una molécula específica en la superficie de una célula inmunitaria. Comúnmente se usa en su forma abreviada, por ejemplo: CD20 es el objetivo de la terapia con el anticuerpo monoclonal llamado rituximab, y CD52 es el objetivo de la terapia con el anticuerpo monoclonal llamado alemtuzumab.

Deshidrogenasa láctica (LDH, por sus siglas en inglés). Enzima presente en todas las células, tanto normales como anormales. Se libera de las células a la sangre y está presente en cantidades normales en la parte líquida de la sangre (el plasma). Cuando se extrae sangre y se deja coagular, la parte líquida se denomina “suero”. En el suero se miden muchas sustancias químicas, entre ellas la deshidrogenasa láctica. El suero normal contiene niveles bajos de deshidrogenasa láctica. El nivel de esta enzima puede estar elevado en muchas enfermedades, tales como la hepatitis y varios tipos de cáncer. A menudo, también está elevado en el linfoma y las leucemias linfocíticas. Los cambios en la deshidrogenasa láctica no son específicos, pero cuando su nivel está elevado en presencia de tipos de cáncer linfocítico, el cambio puede reflejar la extensión del tumor y su tasa de crecimiento. En algunos casos se realiza una observación del nivel de deshidrogenasa láctica, en combinación con otras mediciones, para planificar la intensidad del tratamiento para el linfoma. El linfoma de Burkitt y otros tipos de linfoma agresivo suelen asociarse con elevaciones notables de deshidrogenasa láctica en suero. También se conoce como “deshidrogenasa del ácido láctico”.

Eosinófilo. Tipo de glóbulo blanco que participa en las reacciones alérgicas y ayuda a combatir ciertas infecciones parasitarias.

Eritrocitos. Glóbulos rojos que transportan hemoglobina. Vea también Glóbulos rojos.

Extraganglionar. Término que se refiere al linfoma que se presenta en partes del cuerpo aparte de los ganglios linfáticos, por ejemplo, la tiroides, los pulmones,

el tubo gastrointestinal, el hígado, los huesos, el estómago o el sistema nervioso central. El linfoma que se detecta exclusivamente en estas áreas fuera de los ganglios linfáticos se llama linfoma extraganglionar “primario”.

Factor de crecimiento. Tipo de proteína llamada “glicoproteína” que se usa para estimular la producción de neutrófilos y para acortar el período de deficiencia de neutrófilos en la sangre después de la quimioterapia. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) son ejemplos de factores de crecimiento producidos comercialmente. El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos también puede estimular monocitos.

Factor estimulante de colonias. Vea Factor de crecimiento.

Fagocitos. Células que protegen al cuerpo de las infecciones ingiriendo y destruyendo microorganismos como bacterias y hongos. Los dos fagocitos principales son los neutrófilos y los monocitos. Salen del torrente sanguíneo y entran en los tejidos donde se ha presentado una infección. La quimioterapia y la radioterapia pueden causar una disminución grave en las concentraciones de estas células, lo cual hace que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones. Es posible que el tratamiento inhiba la producción de células sanguíneas en la médula ósea, lo que produce una deficiencia de fagocitos.

Ganglios linfáticos. Pequeñas estructuras (del tamaño de frijoles) que contienen grandes cantidades de linfocitos y están conectadas entre sí mediante pequeños conductos denominados “vasos linfáticos”. Estos ganglios están distribuidos por todo el cuerpo. En pacientes con linfoma y algunos tipos de leucemia linfocítica, los linfocitos malignos proliferan y los ganglios linfáticos pueden agrandarse. Este agrandamiento de los ganglios linfáticos se puede ver o sentir, o se puede medir mediante una tomografía computarizada (CT scan, en inglés) o imágenes por resonancia magnética (MRI scan, en inglés), dependiendo del grado de agrandamiento y de la ubicación de los ganglios linfáticos.

G-CSF (sigla en inglés de factor estimulante de colonias de granulocitos). Vea Factor de crecimiento.

Glóbulos blancos. Cualquiera de los cinco tipos principales de glóbulos blancos en la sangre que combaten las infecciones: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. Los glóbulos blancos también se llaman “leucocitos”.

Glóbulos rojos. Células sanguíneas (eritrocitos) que transportan hemoglobina, la cual se une al oxígeno y lo transporta a los tejidos del cuerpo. Los glóbulos rojos constituyen aproximadamente del 40 al 45 por ciento del volumen de la sangre en las personas sanas.

GM-CSF (sigla en inglés de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos). Vea Factor de crecimiento.

Granulocito. Tipo de glóbulo blanco que tiene un gran número de gránulos en el cuerpo celular. Los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos son todos tipos de granulocitos.

Hematólogo. Médico especializado en el tratamiento de las enfermedades de las células sanguíneas. Se trata de un médico internista que se especializa en las enfermedades de la sangre en adultos o un pediatra que se especializa en el tratamiento de las enfermedades de la sangre en niños.

Hematopatólogo. Patólogo especializado en enfermedades de la sangre. Vea también Patólogo.

Hibridación in situ con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés).

Técnica para examinar los cromosomas en tejidos mediante sondas de ADN marcadas con moléculas fluorescentes que emiten luz de distintas longitudes de onda y de distintos colores. Las sondas se unen a los cromosomas dentro de las células y los cromosomas emiten luz (fluorescencia) con cierto color.

Imágenes por resonancia magnética (MRI scan, en inglés). Técnica para obtener imágenes detalladas de las estructuras corporales. Difiere de la tomografía computarizada (CT scan, en inglés) en que no se expone al paciente a rayos X. Las señales generadas en los tejidos en respuesta a un campo magnético producido por un instrumento especializado se convierten, por computadora, en imágenes de las estructuras corporales. Los profesionales médicos utilizan las imágenes por resonancia magnética para medir el tamaño, o un cambio en el tamaño de los órganos, tales como los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo, o de masas tumorales.

Inmunofenotipificación. Método en el cual se utiliza la reacción de anticuerpos con antígenos celulares para identificar un tipo específico de célula en una muestra de células sanguíneas, células de la médula ósea o células de los ganglios linfáticos. Los anticuerpos reaccionan con antígenos específicos en la célula. Se une una marca a un anticuerpo para que se pueda detectar. La marca puede identificarse con los equipos de laboratorio utilizados para la prueba de manera que se puedan identificar las células que poseen antígenos.

Inmunoterapia. Término que denomina varios enfoques de tratamiento que los médicos emplean para aprovechar el sistema inmunitario en el tratamiento del linfoma y de otras enfermedades. Estos tratamientos incluyen la terapia con anticuerpos monoclonales, la radioinmunoterapia y la terapia con vacunas. Los anticuerpos monoclonales son proteínas producidas en el laboratorio que reaccionan con los antígenos o que se adhieren a estos antígenos en las células objetivo. Los anticuerpos se utilizan de tres maneras en las terapias: como anticuerpos “desnudos” (anticuerpos monoclonales), como anticuerpos a los que se unen isótopos radiactivos (radioinmunoterapia) y como anticuerpos a los que se unen toxinas (inmunotoxinas). Para obtener más información, consulte la hoja informativa gratuita de LLS titulada *Información sobre la inmunoterapia*.

Leucocitos. Vea Glóbulos blancos.

Linfocito. Tipo de glóbulo blanco que constituye el tipo de célula fundamental del sistema inmunitario del cuerpo. Existen tres tipos principales de linfocitos: linfocitos B, que producen anticuerpos para ayudar a combatir los agentes infecciosos como las bacterias, los virus y los hongos; linfocitos T, que tienen varias funciones, entre ellas ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos; y las células

citolíticas naturales (NK, por sus siglas en inglés), que pueden atacar las células infectadas por virus o las células tumorales.

Macrófago. Vea Monocito/macrófago.

Médula ósea. Tejido esponjoso en la cavidad central hueca de los huesos donde tiene lugar la formación de las células sanguíneas. Al llegar a la pubertad, la médula ósea de la columna vertebral, las costillas, el esternón, las caderas, los hombros y el cráneo es la más activa en la formación de células sanguíneas. En estas zonas, la médula ósea se llena de células adiposas. Cuando las células de la médula ósea han madurado para transformarse en células sanguíneas, entran en la sangre que pasa a través de la médula ósea y se transportan por todo el cuerpo.

Micromatriz. Cuadrícula bidimensional de moléculas (que suelen ser genes de ADN o puntos de fragmentos de genes, aunque no siempre), por lo general dispuesta sobre un portaobjetos de vidrio o una oblea de silicona. Una micromatriz típica (también denominada “chip de ADN”) contiene entre 10,000 y 200,000 puntos microscópicos de ADN. Los científicos usan una micromatriz para estudiar la expresión génica y para determinar cuáles genes se expresan o no en determinadas circunstancias. Vea Perfiles de expresión génica.

Monocito/macrófago. Tipo de glóbulo blanco que representa alrededor del 5 al 10 por ciento de las células en la sangre humana normal. Los monocitos y los neutrófilos son las dos células principales que ingieren y destruyen microbios en la sangre. Cuando los monocitos salen del torrente sanguíneo y entran en el tejido, se convierten en macrófagos. El macrófago es el monocito en acción: puede combatir infecciones en los tejidos, ingerir células muertas (en esta función se denomina “célula fagocitaria”) y ayudar a los linfocitos en sus funciones inmunitarias.

Monoclonal. Vea Clonal.

MRI. Sigla en inglés de imágenes por resonancia magnética, un tipo de prueba de imagenología; vea Imágenes por resonancia magnética.

Mutación. Alteración de un gen como consecuencia de un cambio en una parte de la secuencia de ADN correspondiente al gen. Una “mutación de células reproductoras” se presenta en el óvulo o el espermatozoide y se puede transmitir de padres a hijos. Una “mutación somática” se presenta en la célula de un tejido específico y puede provocar la proliferación de esa célula hasta formar un tumor. La mayoría de los tipos de cáncer comienzan luego de una mutación somática. En la leucemia, el linfoma o el mieloma, una célula primitiva de la médula ósea (formadora de sangre) o de un ganglio linfático sufre una o varias mutaciones somáticas que provocan la formación de un tumor. Si la mutación es consecuencia de una anomalía cromosómica seria, como una translocación, se puede detectar mediante un examen citogenético. A veces, la alteración en el gen es más sutil y requiere pruebas más sensibles para identificar el oncogén.

Neutrófilo. Principal fagocito (célula que ingiere microbios) de la sangre. El neutrófilo es la célula principal que combate infecciones. Los pacientes con ciertos tipos de cáncer de la sangre, o los que se han sometido a quimioterapia, suelen tener cantidades insuficientes de neutrófilos en circulación en el torrente

sanguíneo. Una deficiencia grave de neutrófilos aumenta la susceptibilidad del paciente a las infecciones.

Oncogén. Gen mutado que es la causa de un cáncer. Varios subtipos de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma, y casi todos los casos de leucemia mieloide crónica, se asocian con un oncogén.

Oncólogo. Médico que diagnostica y trata a los pacientes que tienen cáncer. Los oncólogos generalmente son médicos internistas que reciben capacitación especializada adicional para tratar a personas con cáncer (los oncólogos pediatras tratan a los niños con cáncer). Los oncólogos radiólogos se especializan en el uso de radioterapia para tratar el cáncer, y los cirujanos oncólogos se especializan en procedimientos quirúrgicos para diagnosticar y tratar el cáncer. Estos médicos cooperan y colaboran para ofrecer el mejor plan de tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia) para el paciente.

Patólogo. Médico que identifica enfermedades examinando tejidos al microscopio. Un “hematopatólogo” es un patólogo que estudia las enfermedades de las células sanguíneas examinando frotis de sangre periférica, aspiraciones y biopsias de médula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos, y que usa sus conocimientos expertos para identificar enfermedades tales como el linfoma no Hodgkin. Además del microscopio, el hematopatólogo utiliza los valores de laboratorio, la citometría de flujo y las pruebas moleculares para llegar al diagnóstico más acertado. El hematopatólogo colabora con el hematólogo o con el oncólogo que atiende al paciente y determina el mejor tratamiento según el diagnóstico.

Perfiles de expresión génica. Método de investigación que utiliza análisis en micromatrices para identificar una combinación de genes que se apagan o se prenden en respuesta a una afección específica. Se puede usar un conjunto de genes en una muestra de tejido o de sangre para observar los niveles de miles de genes a la vez.

Plaquetas. Pequeñas células sanguíneas (de aproximadamente una décima parte del volumen de los glóbulos rojos) que se adhieren al lugar de la lesión de un vaso sanguíneo, se acumulan y sellan el vaso sanguíneo dañado para detener el sangrado. “Trombocito” es un sinónimo de plaqueta y a menudo se usa como prefijo de términos que describen los trastornos de las plaquetas, tales como la trombocitopenia (un aumento en la concentración de plaquetas de la sangre por arriba del valor normal) o la trombocitemia (una disminución en la concentración de plaquetas de la sangre por debajo del valor normal).

Quimioterapia. Uso de sustancias químicas (medicamentos) para destruir las células malignas de cáncer. A estos efectos se han desarrollado numerosas sustancias químicas y la mayoría actúa para dañar el ADN de las células de cáncer. Cuando se daña el ADN, las células de cáncer no pueden proliferar ni sobrevivir.

Radioinmunoterapia. Vea Inmunoterapia.

Radioterapia. Uso de rayos X y otras formas de radiación en el tratamiento. La radioterapia puede resultar útil en el tratamiento del linfoma localizado. Pocos casos de linfoma no Hodgkin se tratan con radioterapia solamente, porque las

células de linfoma tienden a diseminarse ampliamente por todo el cuerpo. La radioterapia puede ser un tratamiento complementario importante cuando existen masas particularmente grandes de linfoma en una zona localizada, o cuando ganglios linfáticos grandes en esta zona comprimen órganos o estructuras normales, o los invaden, y la quimioterapia no puede controlar el problema.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Técnica para ampliar cantidades mínimas de ADN o ARN, para que se pueda analizar o determinar el tipo específico de ADN o ARN. Esta técnica se ha vuelto útil para detectar una concentración muy baja de células residuales del linfoma, tan baja que no se puede ver con un microscopio. Esta técnica puede detectar la presencia de una célula de linfoma en entre 500,000 a 1 millón de células sanas. Debe haber una anomalía o un marcador específico de ADN (o de ARN), como un oncogén, para poder usar la reacción en cadena de la polimerasa a fin de identificar las células anormales residuales.

Recidiva/recaída. Reparación de una enfermedad después de que ha estado en remisión luego del tratamiento.

Remisión. Desaparición de indicios de una enfermedad, por lo general como resultado del tratamiento. Los términos “completa” y “parcial” se utilizan para modificar el término “remisión”. Remisión completa significa que han desaparecido todos los indicios de la enfermedad. Remisión parcial significa que la enfermedad ha mejorado notablemente por el tratamiento, pero aún hay indicios residuales de la misma. Para lograr beneficios a largo plazo generalmente se requiere una remisión completa, especialmente en casos de linfomas progresivos.

Sistema linfático. Sistema que comprende los ganglios linfáticos, el timo (durante las primeras décadas de vida), los conductos linfáticos, el tejido linfático de la médula ósea, el tubo gastrointestinal, la piel y el bazo, así como los linfocitos T, linfocitos B y las células citolíticas naturales (NK, por sus siglas en inglés) que se encuentran en dichas zonas.

Tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, por sus siglas en inglés). Prueba de sangre que mide la velocidad con la cual se depositan los glóbulos rojos (eritrocitos) en un tubo de ensayo en el lapso de una hora. Se hace una prueba de tasa de sedimentación para averiguar si existe inflamación en el cuerpo, examinar la evolución de una enfermedad o evaluar la eficacia de un tratamiento. Esta prueba se llama también “velocidad de sedimentación”.

Terapia con anticuerpos monoclonales. Vea Inmunoterapia.

Tomografía computarizada (CT scan, en inglés). Técnica para obtener imágenes de los tejidos y órganos del cuerpo. Las transmisiones de rayos X se convierten en imágenes detalladas utilizando una computadora para sintetizar los datos de los rayos X. Las imágenes se muestran como un corte transversal del cuerpo en cualquier nivel, desde la cabeza hasta los pies. Las imágenes de las tomografías computarizadas del pecho, del abdomen o de la pelvis permiten la detección del agrandamiento de un ganglio linfático, del hígado o del bazo. Se puede usar la tomografía computarizada para medir el tamaño de éstas y otras estructuras durante y después del tratamiento.

Tomografía por emisión de positrones (PET scan, en inglés). Procedimiento utilizado para obtener imágenes de masas de linfoma. En esta técnica se marca la glucosa, un tipo de azúcar, con un isótopo radiactivo que emite positrones, tal como el flúor-18. La utilización de azúcar es mayor en las células de linfoma que en el tejido normal, y por eso el isótopo se concentra en las áreas de linfoma. La ubicación del linfoma en el cuerpo se puede identificar examinando las imágenes en busca de una emisión intensa de las partículas de positrones. La tomografía por emisión de positrones se combina con la tomografía computarizada para establecer la ubicación exacta de las masas de linfoma; la tomografía por emisión de positrones puede detectar masas de linfoma mucho más pequeñas que otros procedimientos de imagenología. En algunos casos, un linfoma que se trata con éxito puede convertirse en tejido fibroso que se ve como una masa en los estudios de imagenología, y como consecuencia el médico podría pensar que la masa quizás no se trató con éxito. Como el tejido del linfoma no es fibroso, y las cicatrices (principalmente fibrosas) no absorben la glucosa marcada con flúor-18, en las imágenes de las tomografías por emisión de positrones se puede distinguir el linfoma residual del tejido cicatricial sano. La tomografía por emisión de positrones se usa cada vez más, tanto para estadificar el linfoma como para evaluar la respuesta al tratamiento.

Toxina. Sustancia derivada naturalmente que es venenosa para las células. Se puede adherir una toxina a los anticuerpos, que luego se adhieren a las células de cáncer. La toxina puede matar las células de cáncer.

Translocación. Anomalía de los cromosomas en las células de la médula ósea o los ganglios linfáticos que tiene lugar cuando se rompe una parte de un cromosoma y se adhiere al extremo de otro cromosoma. En una translocación balanceada, el material genético se intercambia entre dos cromosomas distintos sin ganancia ni pérdida de información genética. Cuando tiene lugar una translocación, se altera el gen en el que se produce la ruptura. Ésta es una forma de mutación somática que puede transformar al gen en un oncogén (gen causante del cáncer). Vea Mutación.

Trasplante de células madre de intensidad reducida. Forma de alotrasplante. En un trasplante de intensidad reducida (también denominado “trasplante no mieloablativo de células madre”), los pacientes reciben dosis más bajas de medicamentos quimioterapéuticos y/o radioterapia como preparación para el trasplante. Para obtener más información sobre todos los tipos de trasplante de células madre, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Trasplante no mieloablativo de células madre. Vea Trasplante de células madre de intensidad reducida.

Más información

Las publicaciones gratuitas de LLS incluyen:

Blood Transfusion (en inglés)

Efectos secundarios de la farmacoterapia

Información sobre el linfoma cutáneo de células T

Información sobre el linfoma de células del manto

Información sobre el linfoma periférico de células T

Información sobre la fertilidad

Información sobre la inmunoterapia

Información sobre la macroglobulinemia de Waldenström

Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos

Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento para la leucemia y el linfoma en los niños

Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre

Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea

Se puede acceder a las publicaciones de LLS en www.LLS.org/publications (en inglés) o en www.LLS.org/materiales (en español). Visite www.LLS.org/suggestedreading (en inglés) para ver una lista de libros útiles de otras organizaciones sobre una amplia variedad de temas relacionados con el cáncer.

Referencias bibliográficas

Cannon AC, Loberiza Jr FR. Review of antibody-based immunotherapy in the treatment of non-Hodgkin lymphoma and patterns of use [revisión]. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2015;15(3):129-138.

Cheson BD, Fisher RL, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-3067.

Grover N, Park S. Novel targeted agents in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma therapy. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2015;8(3):607-636.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) *Cancer Statistics Review, 1975-2012*. Envío de datos SEER de noviembre de 2014. Bethesda, MD; National Cancer Institute; 2014. seer.cancer.gov/csr/1975_2012. Consultado el 31 de julio de 2016.

Hutchings M, Piris MA, Baiocchi O, et al. Advances in the diagnosis and treatment of Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Treatment Communications*. 2015;4S:S1-S11.

Martin P. Ibrutinib—a new standard treatment for relapsed mantle cell lymphoma? *Lancet*. 2015;387(10020):728-729.

Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma [seminario]. *Lancet*. 2012; 379 (9822):1234-1244.

National Cancer Institute. FDA approval for Belinostat [comunicado de prensa]. 3 de julio de 2014. <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-belinostat> Consultado el 30 de julio de 2016.

National Cancer Institute. General information about adult Hodgkin lymphoma (HL). Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version; 2015. www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq. Consultado el 31 de julio de 2016.

National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin lymphoma. En: Practice Guidelines in Oncology—v.3.2016. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf. Consultado el 19 de mayo de 2016.

Pahwa M, Harris SA, Hohenadel K, et al. Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces. *International Journal of Cancer*. 2012;131(11):2650-2659.

Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma [seminario]. *Lancet*. 2012;380:848-857.

Teva Pharmaceuticals and Eagle Pharmaceuticals announce FDA approval of Bendeka™ (bendamustine hydrochloride) injection [comunicado de prensa]. 8 de diciembre de 2015. www.businesswire.com/news/home/20151208005695/en/Teva-Pharmaceuticals-Eagle-Pharmaceuticals-Announce-FDA-Approval. Consultado el 31 de julio de 2016.

The Leukemia & Lymphoma Society. Facts 2015-2016. www.LLS.org/booklets. Consultado el 30 de julio de 2016. The Leukemia & Lymphoma Society. Facts 2015-2016. Consultado el 30 de mayo de 2016. Disponible en www.LLS.org/booklets.

US Food and Drug Administration. FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality [comunicado de prensa]. 11 de abril de 2016. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm495253.htm. Consultado el 30 de julio de 2016.

US Food and Drug Administration. FDA approves Zydelig for three types of blood cancers [comunicado de prensa]. 23 de julio de 2014. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm406387.htm. Consultado el 30 de julio de 2016.

PIDA AYUDA A NUESTROS **ESPECIALISTAS EN INFORMACIÓN**

Los Especialistas en Información de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) ofrecen a los pacientes, sus familias y los profesionales médicos la información más reciente sobre la leucemia, el linfoma y el mieloma. Nuestro equipo está compuesto por enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Están disponibles por teléfono de lunes a viernes, de 9 a.m. a 9 p.m. (hora del Este).

Asistencia para copagos

El Programa de Asistencia para Copagos de LLS ayuda a los pacientes con cáncer de la sangre a cubrir el costo de las primas de los seguros médicos privados y públicos, entre ellos Medicare y Medicaid, y las obligaciones de los copagos. El apoyo para este programa se basa en la disponibilidad de fondos por tipo de enfermedad. **Para obtener más información, llame al 877.557.2672 o visite www.LLS.org/copagos.**



Para recibir un directorio completo de nuestros programas de servicios al paciente, comuníquese con nosotros al

800.955.4572 o en www.LLS.org/espanol

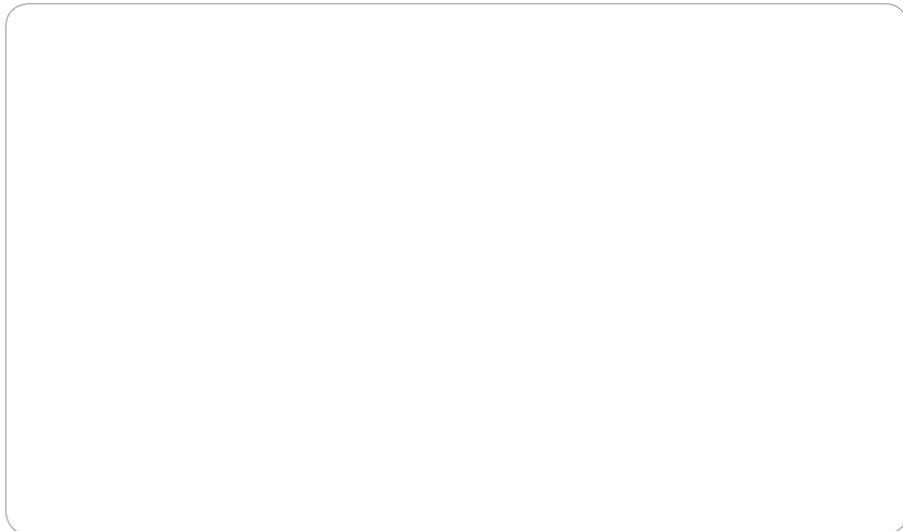
(Se habla español y se ofrecen servicios de interpretación a pedido).



LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®

fighting blood cancers

Para obtener más información,
comuníquese con nuestros Especialistas
en Información al 800.955.4572
(se habla español y se ofrecen servicios
de interpretación a pedido)
www.LLS.org/espanol



o con la:

Oficina nacional

3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573

Nuestra misión:

Curar la leucemia, el linfoma, la enfermedad de Hodgkin y el mieloma y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

LLS es una organización sin fines de lucro que depende de la generosidad de las contribuciones de personas y de fundaciones y corporaciones para continuar con su misión.

FSC
LOGO