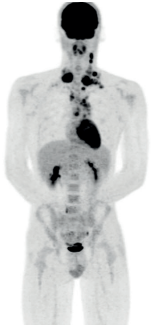




HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



**Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)**

**Linfoma en adultos:
un recurso para los
profesionales de la salud**

Estimado/a colega:

Nos complace enormemente presentar el programa „Linfoma en adultos: un recurso para los profesionales de la salud del Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)”.

Un equipo docente formado por personal de enfermería especializado que trabaja en el ámbito de la hematología/oncología, hematólogos y defensores del paciente ha colaborado para desarrollar este programa de aprendizaje dedicado al linfoma.

Este programa presenta temas que son de interés en el enfoque de equipo multidisciplinar para el cuidado de pacientes con linfoma y sus familiares. El personal de enfermería, otros profesionales de la salud relacionados y las organizaciones de pacientes desempeñan un papel importante en este proceso. El grupo está entusiasmado por compartir con ustedes la información más reciente y las recomendaciones actualizadas para abordar la singular gestión a largo plazo de las necesidades de los pacientes.

El programa de aprendizaje sobre linfomas fue posible gracias a las subvenciones de Celgene/Bristol Myers Squibb Company, Incyte, Mundipharma Medical Company, Janssen-Cilag AG, Roche Pharma AG Switzerland y Takeda Pharma AG.

En nombre del Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group y del equipo docente que ha trabajado en esta iniciativa, esperamos que encuentren el programa de aprendizaje sobre linfomas de gran utilidad a la hora de atender a los pacientes con linfoma.

Atentamente,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece a las siguientes personas su revisión y contribuciones a este programa de aprendizaje.

Equipo docente:

Erik Aerts (Zúrich, Suiza)

Sarah Liptrott (Milán, Italia)

Mairéad ni Chonghaile (Dublín, IRL)

Anna Sureda (Barcelona, España)

Liz o'Connell (Dublín, IRL)

Carol Krcmar (Alemania)

Lorna Warwick – Lymphoma Coalition

Rosmarie Pfau - Lymphoma Coalition y representante de los pacientes

La finalización a tiempo de este Programa de aprendizaje sobre linfomas no habría sido posible sin el apoyo editorial de Carol Krcmar (Redactora médica).

El Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group agradece a la siguiente persona su revisión y contribuciones a este folleto:

Laura Croan (Belfast, Irlanda del Norte)

Linfoma en adultos: un recurso para profesionales sanitarios que también está disponible online en www.hemcare.org

Fecha de elaboración: 04.2021

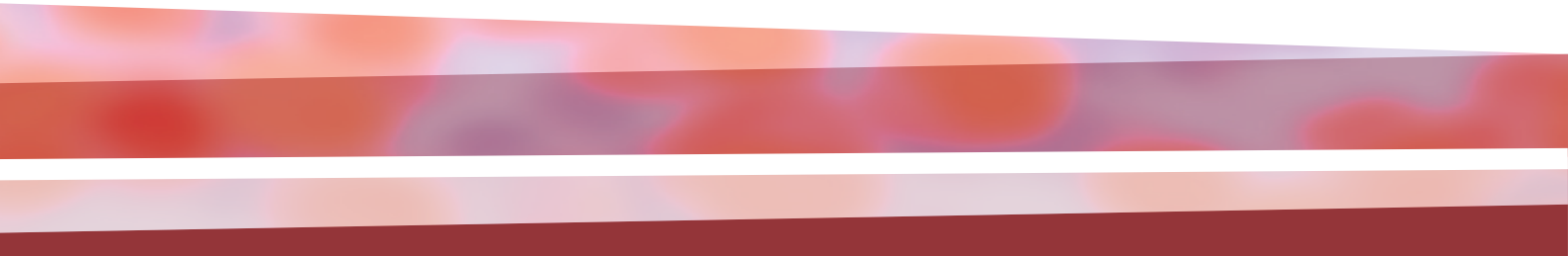
Copyright© 2021 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Todos los derechos reservados



Índice

Prólogo	3
Módulo I: Entender los linfomas en adultos	7
Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento	21
Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento	33
Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma	47
Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales	63
Glosario de términos	77
Recursos	81



Datos generales

Los linfomas se caracterizan por la producción y crecimiento incontrolados de linfocitos (linfocitos B o T), que a menudo se desplazan a los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, la sangre y otros órganos.

Las principales funciones del sistema linfático son:

- Producción de células inmunitarias (como linfocitos, monocitos y células productoras de anticuerpos llamadas células plasmáticas)
- Drenaje del líquido intersticial de los tejidos
- Absorción y transporte de ácidos grasos y grasas como el quilo del aparato digestivo

En la regulación de la respuesta inmunitaria activa, el sistema linfático regula la entrada y la migración de las células inmunitarias a través del sistema linfático. En la regulación de la respuesta inmunitaria pasiva, el sistema linfático modula la velocidad a la que se suministran los antígenos y las células a los ganglios linfáticos regionales mediante la regulación del flujo linfático.

La biopsia de un ganglio linfático afectado o de una muestra del tumor es el método preferido para obtener un diagnóstico definitivo de linfoma.

La tomografía por emisión de positrones (PET) combinada con tomografía computarizada (TC) es el método preferido para estadificar y evaluar la respuesta en los linfomas.

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

- A. Definición de linfomas
- B. Descripción general del sistema linfático
 - 1. Función
 - 2. Componentes del sistema linfático
 - i. Linfa
 - ii. Ganglios linfáticos
 - iii. Vasos linfáticos
 - iv. Conductos colectores
 - v. Nódulos linfáticos
 - vi. Médula ósea
 - vii. Apéndice
 - 3. Trastornos del sistema linfático
- C. El papel del sistema linfático en la inmunidad
- D. Descripción general de los tipos de linfoma
- E. Evaluación inicial del linfoma
 - 1. Diagnóstico
 - i. Evaluación de los ganglios linfáticos
 - ii. Evaluación de la médula ósea
 - iii. Análisis
 - iv. Radiología
 - 2. Evaluación del paciente
 - 3. Técnicas utilizadas en la estadificación del linfoma
 - i. Sistema de estadificación
 - ii. Evaluación del volumen tumoral
 - iii. Evaluación de la afectación de órganos
 - iv. Evaluación de la afectación de la médula ósea
 - 4. Estratificación del riesgo
- F. Criterios de respuesta empleados en el linfoma
- G. Asesoramiento sobre fertilidad y embarazo

Bibliografía

Definición de linfoma

El linfoma es la neoplasia hematológica más común. Las dos categorías principales de linfoma son el linfoma no hodgkiniano (NHL) y el linfoma de Hodgkin (HL) también conocido como enfermedad de Hodgkin. Los linfomas se caracterizan por una producción y crecimiento incontrolados de linfocitos (linfocitos B o T). Estos linfocitos cancerosos a menudo se desplazan a los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, la sangre y otros órganos.

Debido a que el tejido linfático está presente en muchas partes del cuerpo, el linfoma puede comenzar casi en cualquier lugar. Puede desarrollarse en un solo ganglio linfático, un grupo de ganglios linfáticos o en otras partes del sistema linfático, como el bazo, la médula ósea u otros sitios extraganglionares.

Descripción general del sistema linfático

Función

El plasma, junto con algunos glóbulos blancos, se moviliza sistemáticamente fuera de los capilares hacia el espacio intersticial. La mayor parte del líquido, aproximadamente 17 de un total de 20 litros, y sus componentes son captados por las células tisulares o son reabsorbidos en el sistema vascular, dependiendo del equilibrio de las presiones hidrostáticas y oncóticas. Parte del líquido, junto con ciertas células y detritos celulares, como los residuos de la respuesta inmunitaria a la infección local, el cáncer o la inflamación, ingresan al sistema linfático. Este líquido se denomina linfa.

Al igual que el sistema vascular, el sistema linfático consiste en una multitud de vasos de paredes delgadas que transportan líquido a través del cuerpo. Los vasos linfáticos más pequeños desembocan en vasos más grandes que finalmente drenan el líquido en el sistema venoso central a través del conducto torácico o el conducto linfático derecho. Las válvulas facilitan el flujo de la linfa en una dirección, hacia el corazón. A diferencia del sistema vascular donde la acción de bombeo del corazón mueve la sangre a través del cuerpo, la linfa se mueve por la presión generada durante la contracción muscular.

Antes de ingresar al sistema venoso central, la linfa pasa a través de los ganglios linfáticos, que filtran el material celular y las partículas extrañas. Durante este proceso de filtración, los linfocitos contenidos en los ganglios linfáticos responden a los antígenos. Esta respuesta inmunitaria implica la proliferación celular, que puede hacer que los ganglios se agranden. Los microorganismos patógenos transportados en el líquido linfático pueden infectar directamente los ganglios y causar linfadenitis. Puede haber células cancerosas presentes y proliferar en

los ganglios. Además de eliminar el líquido intersticial de los tejidos, el sistema linfático también:

- Absorbe y transporta ácidos grasos y grasas como el quilo desde el sistema digestivo
- Produce células inmunitarias (como linfocitos, monocitos y células productoras de anticuerpos llamadas células plasmáticas)

La función linfática es muy variable y está modulada por numerosos factores, incluida la inflamación crónica, tumores y estímulos externos como la radiación, la edad, la obesidad y la disfunción metabólica (Kataru 2019).

Componentes del sistema linfático

Los componentes del sistema linfático son la linfa, los ganglios linfáticos, los vasos linfáticos, los conductos colectores, el bazo, el timo, las amígdalas y las vegetaciones, la médula ósea, las placas de Peyer y el apéndice.

Linfa

También llamada líquido linfático, la linfa es una acumulación de líquido extra que drena de las células y tejidos, además de otras sustancias, que incluyen proteínas, minerales, grasas, nutrientes, células dañadas, células cancerosas e invasores extraños (p. ej., bacterias, virus). La linfa también transporta células para combatir la infección, los linfocitos.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos tienen forma de frijol y se clasifican como superficiales o profundos. Los ganglios superficiales están justo debajo de la piel y están presentes en todo el cuerpo. Hay acumulaciones de ganglios linfáticos en las axilas, el cuello y en la ingle. Los ganglios más pequeños (<1 cm) se pueden palpar en esas áreas en personas sanas. Los ganglios linfáticos profundos son aquellos ubicados en la cavidad abdominal o torácica.

Hay varios cientos de ganglios linfáticos en el cuerpo, principalmente en el tórax y el abdomen, siendo más abundantes en las regiones axilar e inguinal (**Figura 1**). Los ganglios linfáticos controlan y limpian la linfa a medida que se filtra a través de ellos. Los ganglios también filtran las células dañadas y las células cancerosas y producen y almacenan linfocitos y otras células del sistema inmunitario que combaten y destruyen las bacterias y otras sustancias nocivas. Por lo tanto, los ganglios linfáticos desempeñan un papel clave en el sistema inmunitario.

Vasos linfáticos

Estos vasos forman la red de capilares y una gran red de conductos ubicados en todo el cuerpo que transportan la linfa procedente de los tejidos hacia el corazón. De manera muy similar a las venas, los vasos linfáticos recogen y filtran la linfa a medida que se mueve hacia vasos más grandes llamados conductos colectores.

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

Conductos colectores

Los vasos linfáticos vacían la linfa en los conductos linfáticos derecho e izquierdo. Estos conductos se conectan a la vena subclavia, que devuelve la linfa al torrente sanguíneo, ayudando así al cuerpo a mantener el volumen y la presión arterial normales. Esto también previene la aparición de edema periférico.

Nódulos linfáticos

Las amígdalas y las vegetaciones contienen muchos linfocitos B y T para proporcionar una primera línea de defensa contra los invasores externos al atrapar patógenos en los alimentos y el aire después de entrar en el cuerpo.

Las placas de Peyer son pequeñas masas de tejido linfático

en las membranas mucosas que revisten el intestino delgado. Los linfocitos B y T situados en las placas de Peyer controlan el contenido de la luz intestinal en busca de patógenos. Una vez detectado el patógeno, los linfocitos B y T se propagan y preparan al cuerpo para combatir una posible infección.

El bazo es el órgano linfático más grande del cuerpo, ubicado en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y que mide aproximadamente 10 cm de diámetro. Se compone de tejido linfático (principalmente linfocitos) llamado pulpa blanca, y senos venosos llenos de sangre y células linfáticas (linfocitos y macrófagos) llamados pulpa roja. La pulpa blanca se encuentra dentro de la pulpa roja que rodea las arteriolas del bazo. Está compuesto de tejido linfático y contiene muchos linfocitos B y T, y

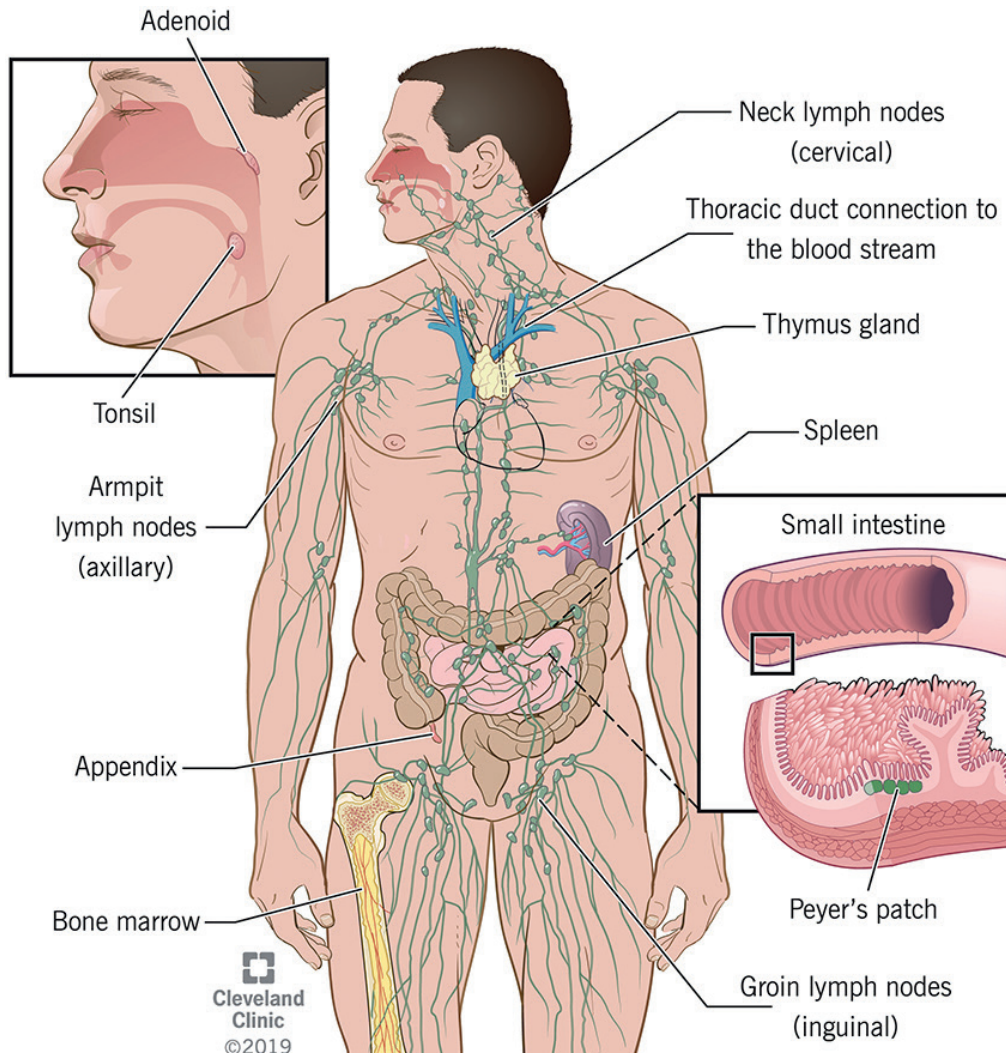


Figura 1. El sistema linfático. El sistema linfático es una red de vasos y conductos linfáticos que transporta la linfa de vuelta al sistema circulatorio para su recirculación a través del cuerpo. El sistema linfático es parte del sistema inmunitario. Fuente: Cleveland Clinic 2019.

macrófagos para combatir infecciones. La pulpa roja, que constituye la mayor parte de la masa del bazo, contiene tejidos reticulares cuyas fibras filtran los glóbulos rojos de la sangre desgastados o dañados. Los macrófagos en la pulpa roja digieren y reciclan la hemoglobina de los glóbulos rojos capturados. La pulpa roja también almacena muchas plaquetas para ser liberadas en respuesta a la pérdida de sangre. El bazo filtra y almacena sangre y produce glóbulos blancos, y es una parte vital del sistema inmunitario.

El timo es un órgano blando situado detrás del esternón. Mientras que el timo es relativamente grande en bebés y niños pequeños, su tamaño se reduce después de la pubertad y es relativamente pequeño en adultos. Los linfocitos T se producen y maduran en el timo y se liberan en respuesta a la infección. Cuando una persona llega a la pubertad, el sistema inmunitario está maduro y el papel del timo disminuye. Después de la pubertad, el timo inactivo se reemplaza lentamente por tejido adiposo.

Médula ósea

Tejido blando y esponjoso de ciertos huesos, como los de la cadera y el esternón que produce glóbulos blancos y rojos y plaquetas.

Apéndice

El apéndice contiene tejido linfático que destruye bacterias antes de que se abran paso a través de la pared intestinal durante la absorción. El apéndice juega un papel importante en el almacenamiento de bacterias beneficiosas y en la repoblación del intestino con estas bacterias después de que una infección haya desaparecido.

Trastornos del sistema linfático

Cualquier fallo de la vasculatura linfática en recoger líquido, filtrarse de los capilares sanguíneos hacia los espacios intersticiales del tejido y devolver este líquido (linfa) a la circulación sanguínea puede causar linfedema (Cueni 2008). En los tumores sólidos, las células cancerosas explotan el sistema vascular linfático como vía para la metástasis.

Los trastornos del sistema linfático se manifiestan de una o más de las siguientes maneras:

Trastorno	Resultado
Obstrucción	Puede conducir a la acumulación de líquido linfático en los tejidos (<i>linfedema</i>) y a menudo se produce como resultado de una cirugía, radioterapia o lesión
Infección	Puede causar un agrandamiento reactivo de los ganglios linfáticos (<i>linfadenopatía</i>) o los propios ganglios pueden infectarse (<i>linfadenitis</i>) por organismos que se diseminan a través del sistema linfático desde el sitio original de la infección. La inflamación palpable ocurre cuando los ganglios son generalmente >1 cm y cuando afecta ≥1 ganglio linfático. La linfadenopatía puede ser localizada (presente en 1 área del cuerpo) o generalizada (presente en ≥2 áreas del cuerpo). La linfadenitis es una linfadenopatía con dolor y/o signos de inflamación (p. ej., enrojecimiento, sensibilidad).
Cáncer	Algunos tipos de cáncer pueden hacer metástasis a ganglios linfáticos locales o regionales. Una forma rara de cáncer, el linfangiosarcoma, se desarrolla en el sistema linfático

El papel del sistema linfático en la inmunidad

La inmunidad es la capacidad de los organismos pluricelulares para repeler y resistir a los microorganismos perjudiciales. La respuesta innata es la primera línea de defensa, mientras que la respuesta adquirida es la segunda línea de defensa y se adapta a una amenaza concreta.

La creencia tradicional con respecto al papel del sistema linfático en la inmunidad era que desempeñaba un papel pasivo en la regulación de las respuestas inmunitarias al transportar bacterias, antígenos extraños, partículas, *exosomas* y células inmunitarias a los ganglios linfáticos regionales y a las estructuras linfoides (Kataru 2019). La regulación de las respuestas inmunitarias se produce en múltiples niveles y es activa o pasiva por naturaleza. La regulación activa de la respuesta inmunitaria del sistema linfático incluye la regulación de la entrada de células inmunitarias y la migración a través del sistema linfático. La regulación pasiva de la respuesta inmunitaria ocurre cuando el sistema linfático modula la velocidad a la que los antígenos y las células se suministran a los ganglios linfáticos regionales mediante la regulación del tono vascular y el bombeo (Randolph 2017). Datos recientes sugieren que las células endoteliales linfáticas regulan las respuestas inmunitarias más directamente al modular el ingreso de las células inmunitarias en los capilares linfáticos, presentando antígenos en las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad y modulando las células presentadoras de antígenos (Kataru 2019).

Las células madre linfoides se derivan de células madre hematopoyéticas multipotentes en la médula ósea. Las células madre linfoides producen linfocitos T y linfocitos B (**Figura 2, Tabla 1**).

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

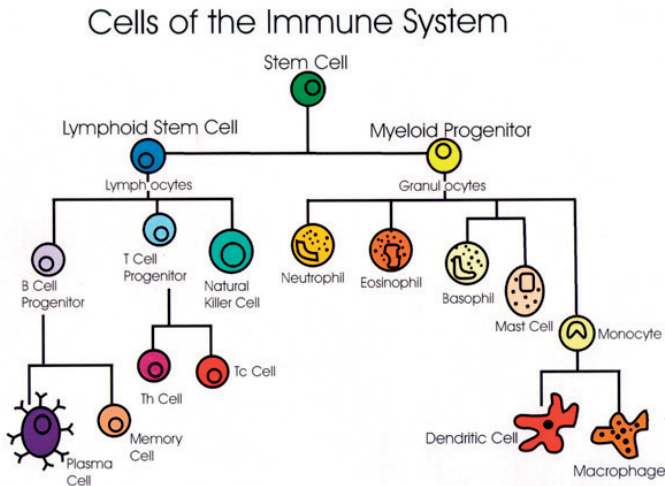


Figura 2. Células del sistema inmunitario. Todas las células se derivan de una célula madre multipotente en la médula ósea. Las células madre linfoides producen linfocitos B y T y linfocitos citotóxicos naturales (NK).

Tabla 1: Características de los linfocitos B y T y de los linfocitos citotóxicos naturales

Tipo de célula	Origen	Función
Linfocitos B	Maduran en médula ósea; participan en la respuesta inmunitaria humoral, componente esencial del sistema inmunitario adaptativo	Se convierten en células plasmáticas; las células plasmáticas producen y secretan anticuerpos después de la exposición al antígeno, presentan antígenos a los linfocitos T
Linfocitos T	Maduran en el timo; participan en la inmunidad mediada por células, componente del sistema inmunitario adaptativo	Se dividen en linfocitos T cooperadores y citotóxicos; los linfocitos T cooperadores liberan citocinas para estimular la defensa contra el antígeno específico; los linfocitos T citotóxicos tienen receptores TCR en la superficie que destruyen las células infectadas cuando el receptor identifica el antígeno viral
Linfocitos citotóxicos naturales (NK)	Producidos en la médula ósea; componente del sistema inmunitario adaptativo	Proporcionan una respuesta rápida a las células infectadas y responden a las células tumorales mediante una respuesta inmunitaria adaptativa; causan la muerte celular por apoptosis. Pueden reconocer las células estresadas en ausencia de anticuerpos y CMH mientras toleran las células normales y sanas

CMH, complejo mayor de histocompatibilidad

Basado en el contenido de Noonan 2015; Warrington 2012

Descripción general de los tipos de linfoma

El linfoma comienza con la transformación de un solo linfocito. Los linfocitos modificados se clasifican como malignos porque proliferan y viven más tiempo que los linfocitos normales. Las células del linfoma forman masas, que pueden estar presentes en los ganglios linfáticos o en otras partes del cuerpo. Los linfomas representan la neoplasia hematológica más común.

La clasificación de linfomas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) comprende más de 80 entidades de neoplasias linfoides maduras (linfomas de linfocitos B, de linfocitos T y de Hodgkin), que van desde tipos indolentes o de crecimiento lento hasta aquellos que son altamente agresivos (de Leval 2020) (Tabla 2). Los linfomas pueden afectar a cualquier componente del sistema linfático. Habitualmente, los linfomas se dividen en dos categorías: Linfoma de Hodgkin (HL) y linfoma no hodgkiniano (NHL).

Tabla 2. Descripción general de determinados tipos de linfoma

Tipo	Descripción
Linfoma de Hodgkin (HL)	A menudo se inicia en los ganglios linfáticos, puede diseminarse a través de una propagación contigua desde un ganglio linfático a otro u otros órganos; es menos frecuente que el NHL. Hay dos clasificaciones principales del HL: predominio linfocítico nodular y clásico
HL clásico (cHL)*	Representa alrededor del 93 % de los casos de HL; los subtipos incluyen cHL con esclerosis nodular, cHL con celularidad mixta, cHL rico en linfocitos y cHL con reducción linfocitaria
Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (NLPHL)	Un linfoma de linfocitos B maduros poco frecuente que representa aproximadamente el 5 % de los casos de HL. Por lo general afecta a adultos jóvenes varones. Afecta principalmente a los ganglios linfáticos y está más localizado en el momento del diagnóstico. Puede progresar a un linfoma difuso de linfocitos B grandes.

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

Tabla 2. Descripción general de determinados tipos de linfoma

Tipo	Descripción
Linfoma no hodgkiniano (NHL)	Un grupo de varios cánceres estrechamente relacionados llamados neoplasias linfoides con más de 50 subtipos diferentes. Hay dos categorías principales de NHL: Linfomas de linfocitos B y linfomas de linfocitos T
Linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL)*	El tipo más común de linfoma no hodgkiniano (NHL). Afecta a los linfocitos B, tipo agresivo; varios subtipos que difieren con respecto a ciertas características.
Linfoma folicular	Aproximadamente uno de cada 5 linfomas diagnosticados en los Estados Unidos son un linfoma folicular. Normalmente comienza en los linfocitos y la frecuencia aumenta en los adultos de edad avanzada. Por lo general, el crecimiento es lento; el tratamiento de primera línea suele ser una espera vigilante
Linfoma cutáneo de linfocitos B	Linfoma extraganglionar que se origina en la piel sin evidencia de enfermedad fuera de la piel. Representa ~20 % - 25 % de todos los linfomas cutáneos primarios. Los linfomas cutáneos primarios de linfocitos B ocurren cuando las células del linfoma se originan en linfocitos B. A menudo indolente. Puede reaparecer en nuevos lugares de la piel, pero rara vez en otros sistemas. Características clínicas e histológicas propias, comportamiento clínico, pronóstico y tratamiento diferentes a los de los linfomas ganglionares.
Linfoma de linfocitos T	Puede desarrollarse en tejidos linfoides como los ganglios linfáticos y el bazo, o fuera de los tejidos linfoides (es decir, tracto gastrointestinal, hígado, cavidad nasal, piel)
Linfoma cutáneo de linfocitos T	Una de las formas más comunes de linfoma de linfocitos T; representa ~75 % - 80 % de todos los linfomas cutáneos primarios. La mayoría de las veces afecta a la piel, pero también puede afectar a la sangre, los ganglios linfáticos y a otros órganos. Características clínicas e histológicas propias, comportamiento clínico, pronóstico y tratamiento diferentes a los de los linfomas ganglionares
Linfoma periférico de linfocitos T*	Un grupo raro y de crecimiento rápido de linfoma originado en los linfocitos T maduros
Linfoma de Burkitt	Un tipo raro de NHL que es agresivo y más común en personas con sistemas inmunitarios comprometidos
Leucemia linfocítica crónica	Un NHL de linfocitos B indolente, representa ~18 % de los casos de NHL. Se origina principalmente en la sangre y la médula ósea, ocasionalmente afecta a los ganglios linfáticos o el bazo. Se manifiesta mediante un recuento de leucocitos elevado en ausencia de síntomas
Linfoma de células del manto	Una forma agresiva, poco común, escasos casos de presentación indolente. Habitualmente se diagnostica en una etapa posterior y generalmente se presenta o afecta al tracto gastrointestinal o la médula ósea

*Se aborda en profundidad en este programa de aprendizaje
Swerdlow 2016; Willemze 2019

El linfoma no hodgkiniano (NHL) es el séptimo cáncer más común tanto en hombres como en mujeres y representa el 4 % de todos los cánceres en los EE.UU. En Europa en 2012, los linfomas representaron casi el 2,5 % de todas las muertes por cáncer (Linfoma Coalition 2020) (Tabla 3). El NHL es mucho más común en adultos y el riesgo aumenta

con la edad. Curiosamente, el número de personas diagnosticadas con linfoma de Hodgkin (HL) disminuye de forma constante. Consulte los Módulos 2 y 3 para obtener información más específica sobre las estadísticas de HL y NHL, respectivamente.

Tabla 3. Número estimado de casos nuevos y muertes por linfoma (en miles) en Europa durante 2018

	Incidencia			Mortalidad		
	Casos, ambos sexos (% de todos los tipos de cáncer)	Casos, hombres (% de todos los tipos de cáncer)	Casos, mujeres (% de todos los tipos de cáncer)	Casos, ambos sexos (% de todos los tipos de cáncer)	Casos, hombres (% de todos los tipos de cáncer)	Casos, mujeres (% de todos los tipos de cáncer)
Linfoma de Hodgkin	19.2 (0.5%)	10.5 (0.5%)	8.7 (0.5%)	4.3 (0.2%)	2.4 (0.2%)	1.9 (0.2%)
Linfoma no hodgkiniano	115.1 (2.9%)	62.4 (3.0%)	52.7 (2.8%)	48.1 (2.5%)	26.3 (2.4%)	21.8 (2.6%)

Adaptado de: Ferlay 2018

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

Evaluación inicial del linfoma

Diagnóstico

El diagnóstico del linfoma depende de la morfología, la **inmunohistoquímica** y la **citometría de flujo**, que debe ser analizada por un patólogo con experiencia en hematología y/o enfermedades proliferativas. Para categorizar con precisión el linfoma, es necesario realizar estudios moleculares. Los índices pronósticos, el perfil molecular y la obtención de imágenes más precisas han permitido mejorar la caracterización de la enfermedad y la elección del tratamiento (Barrington 2014). **[Información más detallada sobre el diagnóstico de HL y NHL disponible en los Módulos 2 y 3, respectivamente.]**

Examen de los ganglios linfáticos

Es preferible una biopsia de un ganglio linfático afectado o una muestra del tumor para establecer un diagnóstico definitivo del linfoma. El uso de biopsia por incisión o por escisión es preferible a una por aspiración con aguja fina, ya que estos procedimientos proporcionan suficiente tejido para estudios moleculares y genéticos y tienen un riesgo menor de obtener un falso negativo.

Un patólogo debe analizar las muestras de los ganglios linfáticos o tejido linfático afectados. Por lo general, las muestras se toman mediante una biopsia o un procedimiento de aspiración con aguja fina. El examen morfológico, así como los estudios por **inmunohistoquímica** y **citometría de flujo** son los que se realizan con mayor frecuencia en la muestra.

Examen de la médula ósea

Aunque la biopsia-aspirado de cresta ilíaca de médula ósea se ha considerado durante mucho tiempo el criterio de referencia para evaluar la infiltración medular del linfoma, puede ocurrir un error de muestreo debido a la afectación parcheada de la médula ósea. Con frecuencia se realiza una evaluación de las características morfológicas e inmunofenotipo de las muestras. Las células pueden someterse a análisis de marcadores de superficie celular mediante citometría de flujo, así como análisis citogenético, que pueden proporcionar información diagnóstica clave.

Análisis

Recuento sanguíneo completo (CBC) con diferencial: Puede usarse para descartar otras afecciones hematológicas (como la leucemia).

Análisis genético molecular: identifica marcadores tumorales analizando el ADN de las células cancerosas para detectar cambios genéticos; determina si todas las células pertenecen a un solo clon. Las técnicas utilizadas en el análisis molecular incluyen aquellas que detectan proteínas (inmunofenotipificación), hibridación in situ de ácido ribonucleico mensajero ([ARNm]), o cambios en el ácido desoxirribonucleico (ADN; transferencia Southern, reacción en cadena de la polimerasa [PCR],

hibridación fluorescente in situ [FISH] y secuenciación génica). Los métodos son útiles para diagnosticar subtipos y la evaluación pronóstica y pueden ser de particular importancia si se sospecha afectación periférica.

Inmunofenotipificación: puede identificar las células afectadas mediante pruebas para detectar la presencia o ausencia de ciertos marcadores en la membrana de las células o dentro de las mismas. Estos marcadores, de uso común, se llaman grupos de diferenciación (CD) y se muestran numéricamente. Al desarrollar una lista de los CD presentes en las células, estas se pueden clasificar. Esta prueba se puede realizar mediante diferentes métodos, incluida la **citometría de flujo** y la **inmunohistoquímica**.

La genotipificación se realiza para detectar anomalías **citogenéticas**, translocaciones cromosómicas y reordenaciones del gen de la inmunoglobulina o del receptor de linfocitos T mediante FISH, análisis de hibridación por transferencia Southern y PCR.

Panel metabólico completo que incluye:

- Creatinina sérica: los niveles elevados pueden indicar insuficiencia renal (síndrome nefrótico), que está asociada con el linfoma de Hodgkin
- Microglobulina beta-2 (en algunos pacientes)
- Lactato deshidrogenasa (LDH) para ayudar a determinar el pronóstico
- Ácido úrico
- Análisis de la función hepática y renal
- Hepatitis B: a menudo se realiza en pacientes que se someten a tratamiento con rituximab debido a los efectos adversos asociados con ese tratamiento y la hepatitis B
- Pruebas de hepatitis C y VIH (en algunos pacientes)

Cuando se sospecha compromiso del SNC, se puede realizar un análisis del líquido cefalorraquídeo.

Radiología

Los avances en radiología influyen en el diseño de los ensayos y la práctica clínica. De hecho, el aumento del uso de la TC ha hecho que la laparotomía quede obsoleta. La PET combinada con la TC ha reemplazado a la PET sola como el método preferido para estadificar y evaluar la respuesta en los linfomas (Cheson 2014).

La fluorodesoxiglucosa (FDG) es un marcador utilizado con la PET. Las lesiones malignas metabólicamente activas, como las que se encuentran en algunos tipos de linfoma, captan FDG y se llaman FDG-Avid (avidez por FDG). La intensidad de la captación de FDG es mayor en los linfomas agresivos que en los indolentes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de FDG en los linfomas con baja avidez por FDG. El valor estandarizado máximo de captación (SUVmax), una medida de la concentración de radioactividad tisular en relación con la dosis inyectada de radioactividad por kilogramo de peso corporal, es generalmente más alto en los linfomas agresivos en comparación con los NHL.

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

indolentes, Aunque hay excepciones y la agresividad de la enfermedad no debe basarse solo en el SUVmax (El-Galaly 2018).

La PET-TC se puede utilizar para seleccionar el mejor sitio para realizar la biopsia. Las PET-TC iniciales deben estar disponibles para mejorar la precisión en una evaluación posterior de la respuesta al tratamiento.

La escala de cinco puntos de Deauville (Tabla 4) es una puntuación recomendada internacionalmente para la elaboración de informes clínicos y ensayos clínicos

rutinarios que utilizan PET-TC con FDG tanto para la estadificación inicial como para la valoración de la respuesta al tratamiento en el HL y algunos tipos de NHL, incluido el linfoma difuso de linfocitos B grandes. La escala (también conocida como Criterios de Deauville) puntúa la mayor intensidad de captación de FDG en el sitio de la enfermedad inicial, si está presente. La captación de FDG se clasifica en relación con las regiones de referencia del mediastino y el hígado normales. Cada lesión con avidéz por FDG (o anteriormente FDG-Avid) se clasifica de forma independiente.

Tabla 4. Escala de cinco puntos de Deauville

Puntuación	Criterios de valoración
1	Sin captación
2	Captación \leq mediastino
3	Captación $>$ mediastino pero \leq hígado
4	Captación moderadamente mayor comparada con el hígado
5	Captación marcadamente mayor comparada con el hígado y/o lesiones nuevas
X	Nuevas áreas de captación, probablemente sin relación con el linfoma

Se considera que una puntuación de 1 o 2 representa una respuesta metabólica completa en la fase intermedia y final de tratamiento. La captación de FDG disminuye durante el tratamiento en la enfermedad sensible a la quimioterapia, y con frecuencia se observa una captación residual de FDG superior a la captación hepática normal en la fase intermedia en pacientes que logran una respuesta metabólica completa al final del tratamiento. Datos recientes sugieren que la mayoría de los pacientes con una captación mayor al mediastino pero menor o equivalente al hígado (puntuación de 3) tienen un buen pronóstico tras completar el tratamiento con terapia estándar de HL y DLBCL. Una puntuación de 4 o 5 en la fase intermedia sugiere una enfermedad sensible a la quimioterapia, si la captación se reduce con respecto al inicio del estudio, y se considera que representa una respuesta metabólica parcial. Al final del tratamiento, la enfermedad metabólica residual con una puntuación de 4 o 5 representa el fracaso del tratamiento incluso si la captación se ha reducido con respecto al inicio del tratamiento. Una puntuación de 4 o 5 con una intensidad que no varía o incluso aumenta con respecto a los focos iniciales y/o nuevos representa un fracaso del tratamiento en las evaluaciones en la fase intermedia y final de tratamiento.

Fuente: Barrington 2014; Cheson 2014

El tiempo de las exploraciones iniciales de pretratamiento debe basarse en la situación clínica. Siempre que sea posible, se debe utilizar la misma técnica de imagen en las visitas iniciales y posteriores.

La PET/TC con FDG es preferible frente a la TC sola para la estadificación de la mayoría de los linfomas debido a

su mayor sensibilidad. La PET/TC es fundamental como medida de referencia previa al tratamiento para aumentar la precisión de la evaluación posterior de la respuesta (Tabla 5).

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

Tabla 5. Criterios para la afectación del sitio

Tejido	Clinico	Avidez por FDG	Prueba	Hallazgo positivo
Ganglios linfáticos	Palpable	Histologías con avidéz por FDG Enfermedad con ausencia de avidéz	PET-TC TC	Mayor captación de FDG Hipertrofia ganglionar inexplicable
Bazo	Palpable	Histologías con avidéz por FDG Enfermedad con ausencia de avidéz	PET-TC TC	Captación difusa, masa solitaria, lesiones miliare s, ganglios >13 cm en la longitud vertical, masa, nódulos
Hígado	Palpable	Histologías con avidéz por FDG Enfermedad con ausencia de avidéz	PET-TC TC	Captación difusa, masa Nódulos
SNC	Signos, síntomas		TC IRM Evaluación del LCR	Masa(s) Infiltración leptomenínea, masas Citología, citometría de flujo
Otros (p. ej., piel, pulmón, tracto gastrointestinal, hueso, médula ósea)	Dependiente del sitio		PET-TC*, biopsia	Afectación del linfoma

LCR, líquido cefalorraquídeo; TC, tomografía computarizada; FDG, fluorodesoxiglucosa; IRM, imágenes por resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones. *La PET-TC es adecuada para determinar la afectación de la médula ósea y puede considerarse altamente sugestiva de afectación de otros sitios extralinfáticos. Si fuera necesario, se puede considerar la confirmación por biopsia de esos sitios

Adaptado de Cheson et al 2014

La radiografía de tórax ya no es necesaria en la estadificación del linfoma porque es menos precisa que la TC. Una tomografía computarizada proporciona una mejor diferenciación de una sola masa ganglionar grande frente a un conjunto de ganglios individuales. La TC mejorada por contraste proporciona una medición más precisa del tamaño ganglionar, a menudo un requisito para entrar en un ensayo clínico, distingue con más precisión el intestino de la linfadenopatía e identifica la compresión/trombosis de los vasos centrales/mediastínicos. Hoy en día, la mayoría de los escáneres PET tienen una TC integrada.

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) ayudan a caracterizar las lesiones óseas e intracraneales, que pueden ser difíciles de evaluar con PET-TC. La IRM es la técnica preferida en los casos de sospecha de un linfoma del SNC (Barrington 2014).

Evaluación del paciente

La valoración clínica debe incluir las características individuales del paciente (p. ej., edad, sexo) y una historia completa que incluya la valoración de la presencia de fiebre de más de 38 °C, escalofríos, hiperhidrosis nocturna o pérdida idiopática de peso de más del 10 % de la masa corporal durante 6 meses y antecedentes de cáncer. Aunque la presencia de síntomas puede no influir necesariamente en el tratamiento, sí es un factor importante en el pronóstico y su recurrencia puede ser indicativa de recaída de la enfermedad [ver **Módulo 2, Diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin**]. La inflamación inexplicable de los ganglios linfáticos, así como el agrandamiento del hígado y el bazo son hallazgos positivos. La palpación y la medición de órganos y ganglios linfáticos pueden variar y, por lo tanto, es útil utilizar las imágenes de la TC para obtener mediciones más precisas.

Técnicas utilizadas en la estadificación del linfoma

La estadificación define la localización y extensión de la enfermedad, proporciona información para realizar el pronóstico, permite comparar los datos entre estudios y proporciona una base desde la que comparar la respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad (Cheson 2014). La estadificación es ahora un componente de los factores pronósticos cada vez más utilizados para la estratificación del riesgo del pretratamiento y la elección del tratamiento.

Esquema de estadificación

La PET-TC mejora la precisión de la estadificación, lo que garantiza que menos pacientes sean tratados en exceso o insuficientemente y proporciona una base para la evaluación posterior de la respuesta. La realización de estas pruebas es particularmente importante para la estadificación antes de iniciar la radioterapia.

Durante el proceso de estadificación, se evalúa la ubicación del linfoma (en uno o ambos lados del diafragma), y si el linfoma afecta a los ganglios y órganos del sistema linfático (sitios del sistema linfáticos) o áreas fuera del sistema linfático (sitios extralinfáticos o extraganglionares). Los sitios extraganglionares incluyen los pulmones, el hígado, la sangre, la médula ósea, los riñones, el cerebro y la médula espinal (**Tabla 6, Figura 3**).

Para el HL y los NHL agresivos más comunes (p. ej., DLBCL y linfomas periféricos de linfocitos T), la estadificación de la enfermedad no trata de la curación de la enfermedad, sino más bien de la probabilidad de curación y la estadificación por PET-TC probablemente conducirá a terapias de primera línea más intensivas (el-Galaly 2018).

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

Tabla 6. Sistema de estadificación revisado para linfomas ganglionares primarios (Modificación de Lugano del sistema de estadificación de Ann Arbor^a)

Estadio	Enfermedad ganglionar	Enfermedad extraganglionar
Limitado		
I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Lesiones extraganglionares únicas sin afectación ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares en un lado del diafragma	Estadio I o II con afectación contigua extraganglionar limitada
II voluminoso ^b	II como más arriba con enfermedad voluminosa	No aplicable
Advanced		
III	Ganglios en ambos lados del diafragma; ganglios por encima del diafragma con afectación del bazo	No aplicable; estadio II más afectación extraganglionar constituye enfermedad en estadio IV
IV	Afectación adicional no contigua extralinfática	No aplicable

^a La extensión de la enfermedad se determina por PET-TC para linfomas ávidos. ^b El tratamiento de la enfermedad II voluminosa como limitada o avanzada puede determinarse por histología y por factores de pronóstico
Fuente: Cheson 2014; Cheson 2016

Por lo general, el tratamiento que reciben los pacientes se basa en una enfermedad limitada (estadios I y II, no voluminosa) o avanzada (estadios III o IV), y la enfermedad voluminosa en estadio II se considera limitada o avanzada

según lo determine la histología y una serie de factores pronósticos [ver Módulos 2 y 3 para obtener información más detallada sobre la estadificación de HL y NHL, respectivamente].

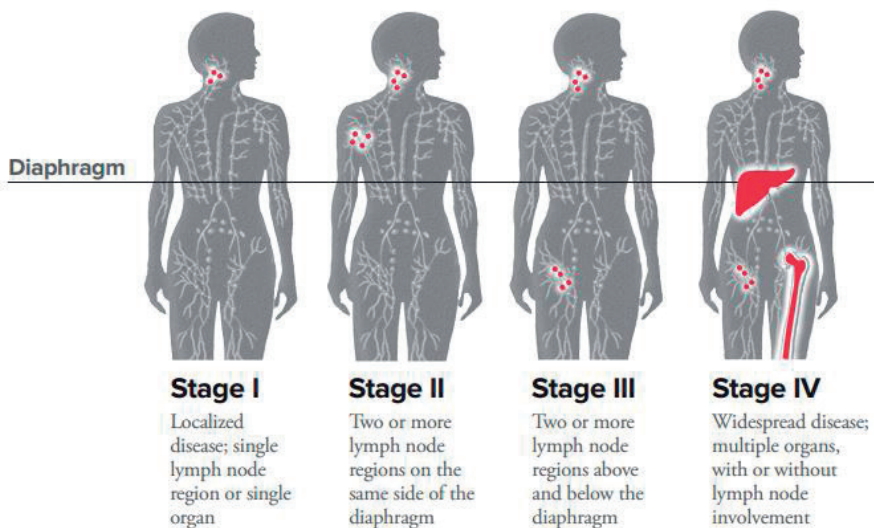


Figura 3. Esquema de estadificación para los linfomas. El estadio identifica la localización de la enfermedad, no refleja el modo en que un paciente puede responder al tratamiento. Fuente: Leukemia & Lymphoma Society 2020.

Función recomendada de la PET-TC para la estadificación:

La PET-TC debe usarse para la estadificación, pero habitualmente no se recomienda en linfomas con baja avidéz por FDG; la PET-TC puede usarse para seleccionar el mejor sitio para obtener una biopsia del ganglio.

La TC mejorada con contraste cuando se utiliza en la estadificación o reestadificación debe realizarse durante una sola visita y combinada con PET-TC; los hallazgos iniciales determinarán si la PET-TC mejorada con contraste o la PET-TC con dosis más bajas de contraste serán suficientes en estudios por imágenes adicionales.

El volumen sigue siendo un factor importante en algunos linfomas; la medición volumétrica de la masa tumoral y de la carga tumoral total, incluidos los métodos que combinan la actividad metabólica y el tamaño o volumen anatómico, debe explorarse como posibles indicadores pronósticos (Barrington 2014).

Evaluación del volumen tumoral

Por lo general, el volumen se analiza mediante la obtención de imágenes por PET-TC. El volumen es un factor pronóstico negativo y hay poco consenso respecto a su definición, que es específico de la enfermedad, el estadio y el tratamiento. En el linfoma difuso de linfocitos B grandes y el HL, por ejemplo, la enfermedad voluminosa se define por lo general como una masa tumoral ganglionar o extraganglionar con un diámetro de $\geq 7,5$ cm.

Evaluación de la afectación de órganos

La PET-TC se recomienda para diagnosticar la afectación del bazo, que se puede caracterizar por esplenomegalia homogénea, infiltración difusa con lesiones miliares, lesiones nodulares focales o una masa solitaria grande. El bazo puede ser de tamaño normal y aun así contener

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

linfoma. El agrandamiento del bazo puede deberse a causas no relacionadas con el linfoma, como un aumento del volumen sanguíneo o el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos. La clasificación de Lugano utiliza un punto de corte para la esplenomegalia de más de 13 cm de longitud vertical.

La evaluación del tamaño del hígado mediante un examen físico o una TC no es una medida fiable de la afectación hepática por linfoma. Por lo tanto, se recomiendan la PET-TC para identificar la afectación hepática.

Evaluación de la afectación de la médula ósea

Aunque la biopsia de médula ósea ha sido un estándar en la estadificación del linfoma, se prefiere la alta sensibilidad de la PET-TC para identificar la afectación de la médula ósea. La afectación de la médula ósea es rara en un estadio temprano de la enfermedad en ausencia de un hallazgo sugestivo en la PET, y la afectación es rara en un estadio avanzado en ausencia de síntomas relacionados con la enfermedad u otras evidencias de enfermedad en estadio avanzado. Si se realiza una PET-TC es posible que no se requiera un aspirado/biopsia de médula ósea para la evaluación rutinaria de la médula ósea.

Estratificación del riesgo

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) se desarrolló como un modelo para predecir los resultados, incluido el riesgo de recaída, en pacientes con linfoma sobre la base de las características clínicas de los pacientes antes del tratamiento. El IPI es uno de los sistemas de puntuación utilizados para evaluar el riesgo de linfoma [ver información específica en los Módulos 2 y 3].

Criterios de respuesta utilizados en el linfoma

La valoración mediante PET-TC es por lo general mejor que solo mediante TC para la supervisión de la terapia y se recomienda tanto para la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento, y al final del tratamiento, como para establecer el estado de la remisión. Al final del tratamiento, la PET puede predecir la remisión de la enfermedad en algunos tipos de linfoma (Barrington 2017).

La FDG se puede absorber en la inflamación inducida por el tratamiento. Por lo tanto, para minimizar la captación inflamatoria, se recomienda retrasar la obtención de imágenes durante un mínimo de 3 semanas

(preferiblemente de 6 a 8 semanas) una vez terminada la quimioterapia al final del tratamiento, 2 semanas después del tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) y 3 meses después de la radioterapia (Barrington 2017).

Uno de los factores más importantes que determinan la respuesta a la terapia está relacionado con el efecto del tratamiento en las medidas de todas las lesiones diana. Habitualmente se utilizan los criterios de respuesta al linfoma de Lugano (Tabla 7) que estiman la carga tumoral utilizando la suma de los productos de los diámetros perpendiculares más largos, que se calcula multiplicando los dos diámetros perpendiculares más largos de cada lesión diana. Por el contrario, los nuevos criterios RECIST 1.1 (Tabla 8) estiman la carga tumoral mediante la suma de los diámetros de las lesiones diana (diámetro más largo para las lesiones extraganglionares y el eje corto para las lesiones ganglionares).

Muchas nuevas sustancias de terapia dirigida pueden alterar la captación de glucosa y/o el metabolismo y, por lo tanto, la normalización de la imagen de FDG-PET por sí sola no es suficiente para determinar el estado de la respuesta completa (RC) a menos que se acompañe con una disminución significativa (>30 %) en la suma de los diámetros. Asimismo, los agentes inmunomoduladores, como la lenalidomida y las nuevas inmunoterapias, como los inhibidores de puntos de control inmunológico, además de la terapia celular de linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (T-CAR) pueden asociarse con una „pseudo-progresión“ que puede estar relacionada con el aumento de células inmunitarias en el sitio de la enfermedad (Younes 2017). Esto significa que, después de la activación de los linfocitos T, la lesión tumoral puede aumentar transitoriamente de tamaño antes de la reducción: las terapias no deben terminar prematuramente, sino que deben realizarse exploraciones adicionales para evaluar la respuesta al tratamiento.

Asesoramiento sobre fertilidad y embarazo

Dado que algunos tipos de quimioterapia y radioterapia abdominal pueden causar infertilidad permanente, se debe ofrecer asesoramiento reproductivo y considerarse la opción de bancos de esperma, recolección de ovocitos o crioconservación del tejido ovárico en pacientes en edad reproductiva antes del tratamiento (Eichenauer 2018).

Módulo I: Entender los linfomas en adultos

Tabla 7. Criterios para la evaluación de la respuesta

Respuesta basada en PET-TC				
	RC	RP	EE o sin respuesta	PE
Ganglios linfáticos y sitios extralinfáticos	Puntuación de PET-TC 1, 2 o 3 ¹ con o sin masa residual en 5PS o en TC, los ganglios diana/masas ganglionares deben retroceder a $\leq 1,5$ cm en LDi	Puntuación de PET-TC 4 o 5 en 5PS con captación reducida en comparación con la masa o masas iniciales y residuales de cualquier tamaño. En la fase intermedia, estos hallazgos sugieren que la enfermedad responde. Al final del tratamiento, estos hallazgos indican enfermedad residual	Puntuación 4 o 5 sin cambios significativos en la captación de FDG respecto a la inicial en la fase intermedia o final del tratamiento	Puntuación 4 o 5 con un aumento en la intensidad de captación respecto a la inicial y/o nuevos focos de avidez por FDG compatibles con el linfoma en la exploración de la fase intermedia o final del tratamiento
Afectación de la médula ósea	No hay evidencia de enfermedad con avidez por FDG en la médula ósea	La captación residual es mayor que la captación en una médula normal, pero se reduce en comparación con la inicial	No hay cambios respecto al inicio	Focos con avidez por FDG nuevos/recurrentes
Lesiones nuevas	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Nuevos focos con avidez por FDG compatibles con el linfoma

¹Una puntuación de 3 en muchos pacientes indica un buen pronóstico con el tratamiento estándar. 5PS, escala de 5 puntos (Deauville); RC, respuesta completa; TC, tomografía computarizada; FDG-PET, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; LDi, diámetro más largo; PE, progresión de la enfermedad; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable
Fuente: Cheson 2014; Barrington 2017

Tabla 8. RECIL 2017: Categorías de respuesta basadas en la evaluación de lesiones diana

% de variación en la suma de los diámetros de las lesiones diana respecto a nadir					
	RC	RP	RM ¹	EE	PE
% de cambio desde el inicio	<ul style="list-style-type: none"> Desaparición completa de todas las lesiones diana y todos los ganglios con eje largo < 10 mm Disminución ≥ 30 % en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana (RP) con normalización de la FDG-PET 	Disminución ≥ 30 % en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana, pero no una RC	Disminución ≥ 10 % en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana, pero no RP (< 30 %)	Disminución < 10 % o aumento ≤ 20 % en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana	<ul style="list-style-type: none"> Aumento > 20 % en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana Para los ganglios linfáticos pequeños que miden < 15 mm después de la terapia, un aumento absoluto mínimo de 5 mm y el diámetro largo debe superar los 15 mm Aparición de una nueva lesión
FDG-PET	Normalización de FDG-PET (puntuación de Deauville 1-3)	Positivo (puntuación de Deauville 4-5)	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Afectación de la médula ósea	No afectada	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Lesiones nuevas	No	No	No	No	Sí o no

¹Categoría provisional. RC, respuesta completa; TC, tomografía computarizada; FDG-PET, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; RM, respuesta menor; PE, progresión de la enfermedad; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable
Fuente: Younes 2017

Bibliografía

- Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(Suppl 1): 97-110
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3048-3058
- Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016; 128:2489-2496
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059- 3068
- Cleveland Clinic, Lymphatic System. Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/21199-lymphatic-system#:~:text=Your%20lymphatic%20system%2C%20part%20of,fats%20and%20removing%20cellular%20waste>. Visitado en julio de 2020
- Cueni LN, Detmar M. The lymphatic system in health and disease. *Lymphat Res Biol* 2008; 6:109-122
- de Leval L, Jaffe E. Lymphoma classification. *The Cancer Journal* 2020; 26:176-185
- Eichenaur DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. *Semin in Nuc Medicine* 2017; 48:4-16
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European J Ca* 2018; 103:356-387
- Kataru RP, Baik JE, Park HJ, et al. Regulation of immune function by the lymphatic system inn lymphedema. *Front Immunol* 2019. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00470>. Visitado en agosto de 2020
- Leukemia & Lymphoma Society 2020. Disponible en: <https://www.lls.org/>. Visitado: agosto de 2020
- Lymphoma Coalition. Disponible en: [https://www.lymphomacoalition.org/lymphoma-in-europe#:~:text=In%202012%2C%20there%20were%20about,%2Dcell%20lymphomas%20\(2%25\)](https://www.lymphomacoalition.org/lymphoma-in-europe#:~:text=In%202012%2C%20there%20were%20about,%2Dcell%20lymphomas%20(2%25)). Visitado: agosto de 2020
- Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Science Translational Medicine* 2015; 7(288):288ra78
- Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The lymphatic system: integral roles in immunity. *Annu Rev Immunol* 2017; 35:31-52
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375-2390
- Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7(Suppl. 1): S1
- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133:1703-1714
- Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of Oncology* 2017; 28:1436-1447

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Datos generales

- Si bien no se han identificado factores de riesgo claramente definidos para desarrollar un linfoma de Hodgkin, las personas que tienen resultados positivos para el virus de Epstein-Barr (VEB) parecen tener mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.
- La característica distintiva del linfoma de Hodgkin es la presencia de células de Reed-Sternberg, que son linfocitos grandes y anormales.
- La presencia de síntomas „B”, que se presentan con frecuencia en pacientes con enfermedad en estadio avanzado, repercute en el pronóstico.
- La quimioterapia y la radioterapia son los pilares del tratamiento con excelentes tasas de supervivencia incluso en pacientes con enfermedad en estadio avanzado.
- El tratamiento estándar tanto para la enfermedad limitada como avanzada es adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), un régimen que proporciona un equilibrio aceptable entre eficacia y toxicidad.
- La administración con aumento escalonado de bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (escBEACOPP) muestra ventajas de supervivencia frente a ABVD.
- Monitorizar las complicaciones secundarias es de gran importancia en los supervivientes del linfoma de Hodgkin ya que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y segundas neoplasias malignas aumenta con el tiempo.
- El tratamiento guiado por PET sigue mejorando los resultados, incluida la reducción de efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

- A. Descripción general del linfoma de Hodgkin (HL)
 - B. Epidemiología y patogénesis
 - C. Clasificación
 - D. Presentación clínica y valoración inicial
 - E. Estadificación y evaluación de riesgos
 - F. Tratamiento
 - 1. Consideraciones respecto al tratamiento del HL
 - 2. Tratamiento de primera línea para la enfermedad en estadio limitado, intermedio y avanzado
 - 3. Tratamiento de la enfermedad refractaria/recidivante
 - G. Evaluación de la respuesta al tratamiento
 - H. Seguimiento, secuelas a largo plazo y supervivencia
 - I. Perspectivas de futuro del tratamiento del linfoma de Hodgkin
- Bibliografía

Descripción general del linfoma de Hodgkin (HL) en adultos

El linfoma de Hodgkin (HL), también llamado enfermedad de Hodgkin y linfogranulomatosis, es una neoplasia maligna claramente definida del sistema linfático. Sir Thomas Hodgkin fue el primero en identificar y describir el HL en 1832. En el HL se determina la enfermedad mediante la presencia de células malignas de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS). Estas células fueron descritas por primera vez en 1898 por Carl Sternberg y posteriormente por Dorothy Reed en 1902. Lo más probable es que el origen de las células HRS sean los linfocitos B del centro germinal (Renner 2018).

Epidemiología y patogénesis

El HL es una enfermedad relativamente rara con una incidencia de 3 a 5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y representa aproximadamente el 10 % de los casos de linfoma recién diagnosticados en los EE.UU. (Shanbhag 2018). Según datos de SEER, se estima que en 2020 habrá 8.480 nuevos casos de HL en los Estados Unidos, lo que representa el 0,5 % de todos los nuevos casos de cáncer (SEER, 2020). La incidencia estimada de HL en Europa en 2018 fue del 2,7 %, con una tasa de mortalidad del 0,5 % (todas las edades) (ECIS 2020). Además, la estimación global de nuevos casos de HL en 2018 fue de 79.790 (0,4 % de todos los cánceres), con una estimación de 26.167 muertes (0,3 % de todas las muertes por cáncer) (Bray 2018).

La mayoría de los pacientes diagnosticados con HL son varones y la edad media en el momento del diagnóstico es de 39 años, con una mayor frecuencia en personas de 20 a 34 años que comprenden casi un tercio de los pacientes recién diagnosticados (Shanbhag 2018). La segunda mayor incidencia relacionada con la edad es la aparición del HL en adultos de >55 años (Ansell 2018).

La etiología del HL no está claramente establecida y no hay factores de riesgo claramente definidos para la enfermedad. Los agentes infecciosos, en particular el virus de Epstein-Barr (VEB), pueden estar implicados en la patogénesis. Los números exactos difieren, pero la mayoría de los datos muestran que hasta el 30 % de los casos de HL clásico (cHL) pueden ser positivos para las proteínas de VEB. Del mismo modo, el riesgo de desarrollar cHL después de la infección por VEB aumenta. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto por el cual el VEB puede conducir a HL. Otros factores asociados con el desarrollo del HL incluyen la inmunosupresión, como ocurre con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en asociación con la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) o después del trasplante de órganos sólidos, y una predisposición genética (es decir, un miembro de la familia con HL).

Clasificación

Existen dos entidades patológicas distintas en el HL basadas en la morfología e **inmunohistoquímica**: el HL clásico (cHL) y el HL con predominio linfocítico nodular que es un tipo poco frecuente. Más del 90 % de los casos son cHL, que se comporta como una neoplasia agresiva, mientras que el HL con predominio linfocítico suele ser indolente en la mayoría de los casos (Shanbhag 2018). Este capítulo se centrará en el cHL.

En el cHL, la célula neoplásica es la célula Reed-Sternberg. Estas células comprenden solo del 1 % al 2 % de la masa total de células tumorales. El resto se compone de una variedad de células de naturaleza inflamatoria reactiva y mixta que consisten en linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos e histocitos. Las células de Reed-Sternberg son linfocitos grandes y anormales que pueden contener más de un núcleo (**Fig. 1**).

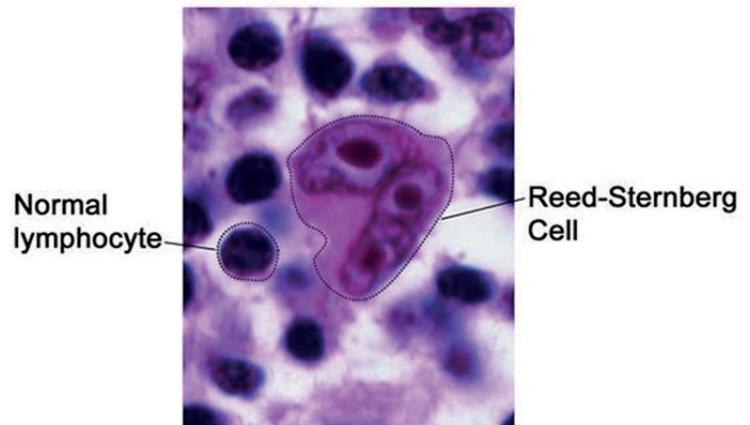


Figura 1. Imagen de linfocito normal y célula de Reed-Sternberg. Imagen cortesía del National Cancer Institute.

Las células de Hodgkin y Reed-Sternberg tienden a ser positivas para CD30 y CD15, ocasionalmente positivas para CD20 y negativas para CD45. El CD30 es un marcador de activación de linfocitos que se expresa mediante las células linfoides reactivas y malignas y se identificó originalmente como un antígeno de superficie celular en las células de Reed-Sternberg. El CD15 es un marcador de granulocitos maduros, monocitos y linfocitos T activados que normalmente no se expresan en las células del linaje B.

El HL clásico tiene cuatro subtipos histológicos, cada uno con sus propias características clínicas (**Tabla 1**).

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Tabla 1. Subtipos de linfoma de Hodgkin clásico

Esclerosis nodular: el subtipo más común que representa más del 90 % de los casos de cHL, tiende a afectar a los adultos jóvenes; generalmente se presenta con enfermedad localizada que afecta a las regiones cervicales, supraclaviculares y mediastínicas; mejor pronóstico general que otros subtipos de cHL
Celularidad mixta: representa del 20 % al 30 % de casos de cHL; más frecuente en pacientes con infección por VIH; habitualmente asociado con una etapa más avanzada de la enfermedad y peor pronóstico
Reducción linfocítica: baja incidencia (<1 % de los casos); se presenta principalmente en pacientes de edad avanzada y pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida; enfermedad sintomática diseminada sin linfadenopatía periférica común en la presentación; curso agresivo de la enfermedad en comparación con otros subtipos de cHL, pronóstico desfavorable
Rico en linfocíticos: constituye alrededor del 5 % de todos los cHL; similar al HL con predominio linfocítico nodular, aunque las células de Reed-Sternberg tienen un inmunofenotipo más clásico compatible con cHL; los pacientes tienden a tener adenopatía periférica sin compromiso mediastinal voluminoso, generalmente presente con enfermedad en estadio temprano; pronóstico favorable

Presentación clínica y valoración inicial

Existe una variedad de proliferaciones linfoides benignas y malignas que pueden mostrar características histológicas similares al HL, por lo que para obtener un diagnóstico adecuado es muy importante una historia clínica completa y una biopsia excisional adecuada (Wang 2019). Para confirmar el diagnóstico, es necesario identificar la célula de Reed-Sternberg, que deriva de linfocitos B del centro folicular, dentro del entorno celular apropiado de linfocitos reactivos normales, eosinófilos e histocitos mediante biopsia de ganglios linfáticos.

La mayoría de los pacientes con cHL presentan linfadenopatía supradiafragmática, que generalmente es indolora (Tabla 2). La mayoría de los pacientes presentan afectación cervical, mediastínica anterior, supraclavicular y axilar de los ganglios linfáticos; las áreas inguinales, a menudo, son menos afectadas (ver Módulo 1). Las masas

mediastínicas pueden crecer bastante antes de que se haga un diagnóstico. Aunque los grupos de ganglios linfáticos contiguos son, a menudo, más afectados, el HL también puede afectar a los tejidos extraganglionares por invasión directa o diseminación **hematógena**. Los sitios extraganglionares más comunes son el bazo, los pulmones, el hígado y la médula ósea.

Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan síntomas „B”, que son frecuentes en pacientes con enfermedad en estadio avanzado o voluminosa y son factores pronósticos y, por lo tanto, incluidos en los sistemas de estadificación.

Síntomas „B”:

- Fiebre, escalofríos
- Hiperhidrosis nocturna
- Pérdida de peso >10 % del peso corporal
- Fatiga, prurito y dolor inducido por el alcohol (Ansell 2018; Eichenauer 2018; Cheson 2014)

Tabla 2. Pruebas diagnósticas en el linfoma de Hodgkin

Historia clínica y examen físico	Diagnóstico	Pruebas radiológicas/ diagnóstico por imagen	Pruebas de pretratamiento
Presencia de síntomas „B”, fatiga, prurito, dolor inducido por el alcohol Medición de grupos ganglionares, tamaño del hígado y bazo por debajo de los márgenes costales en la línea medioclavicular	Biopsia de ganglio linfático (o biopsia de otro órgano con sospecha de afectación)	PET-TC con FDG de todo el cuerpo TC de tórax, cuello, abdomen Radiografía de tórax	Recuento sanguíneo completo; ESR; bioquímica de sangre; Pruebas de detección del VHB, VHC y VIH ECG Ecocardiografía Prueba de la función pulmonar Asesoramiento reproductivo Prueba de embarazo en suero
TC, tomografía computarizada; ECG, electrocardiograma; ESR, tasa de sedimentación eritrocitaria; FDG, fluorodesoxiglucosa; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; PET, tomografía por emisión de positrones Adaptado de: Eichenauer 2018			

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

La masa mediastínica, un factor pronóstico desfavorable en pacientes con HL en estadio temprano, se mide con mayor frecuencia utilizando la relación de masa mediastínica (MMR). La MMR es la relación entre la anchura máxima de la masa y el diámetro máximo intratorácico: cualquier masa con MMR >0,33 se define como enfermedad voluminosa. Otra definición de masa es cualquier masa ganglionar o de un solo ganglio que tenga ≥ 10 cm de diámetro (Cheson 2014). En la práctica también se utilizan otras definiciones.

Estadificación y evaluación de riesgos

El sistema de estadificación Ann Arbor se puede utilizar para la distribución anatómica de la propagación de la enfermedad, pero incluye procedimientos anticuados como la biopsia hepática, la laparotomía y la trefina de médula ósea para la estadificación inicial. La estadificación y la evaluación de la respuesta de Lugano, que se basa en el sistema de estadificación Ann Arbor, es bastante nueva y aún no ha sido aceptada universalmente. El estadio de la enfermedad es solo uno de los componentes de los factores pronósticos cada vez más utilizados para la estratificación del riesgo de pretratamiento y el abordaje terapéutico (Shanbhag 2018). El sistema de estadificación para pacientes con HL se basa en:

- si los ganglios linfáticos afectados están en uno o ambos lados del diafragma,

- el número de áreas afectadas,
- si las áreas afectadas son voluminosas,
- si hay compromiso extraganglionar contiguo o enfermedad extraganglionar diseminada y
- la presencia de síntomas sistémicos típicos (síntomas B) (Ansell 2018).

Como ocurre en la mayoría de los linfomas, la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) y la tomografía computarizada (TC) de cuerpo entero tiene una sensibilidad y especificidad muy altas y es el método preferido para determinar el cHL (ver Módulo 1). La PET-TC puede detectar enfermedad extraganglionar con mayor sensibilidad que la TC sola, tanto en la médula ósea como en otros órganos (El-Galaly 2018). Este método también tiene una influencia lógica en la estadificación, con una tendencia ascendente de entre el 15 % al 25 % de los pacientes y una tendencia descendente en una pequeña minoría de pacientes. La tendencia ascendente en la estadificación es importante porque el HL es una enfermedad en la que las etapas tempranas y avanzadas se tratan de manera muy diferente. La escala de Deauville de 5 puntos se utiliza para interpretar los hallazgos en la PET con fines de estadificación (ver Módulo 1).

El tratamiento se basa en clasificar a los pacientes con enfermedad en estadio limitado/temprano, enfermedad intermedia o avanzada (estadio III o IV) (Tabla 3).

Tabla 3. Definición de estadios limitados, intermedios y avanzados del linfoma de Hodgkin según el EORTC/LYSA y el GHSG

Grupo de tratamiento	Estadio según EORTC/LYSA	Estadio según GHSG
Estadio limitado/temprano	I a II sin factores de riesgo (supradiaphragmático)	I a II sin factores de riesgo
Estadio intermedio	I a II con ≥ 1 factor de riesgo (supradiaphragmático)	I, II "A" con ≥ 1 factor de riesgo II "B" con factores de riesgo C y/o D, pero no A/B
Estadio avanzado	III a IV	II "B" con factores de riesgo A y/o B III a IV
Factores de riesgo¹	A: Masa mediastínica grande ² B: Edad ≥ 50 años C: ESR elevada ³ D: ≥ 4 áreas nodulares ⁴	A: Masa mediastínica grande ² B: Enfermedad extraganglionar C: VSG elevada ³ D: ≥ 3 áreas nodulares ⁴

¹ Los factores de riesgo son definidos de manera diferente por diversas organizaciones profesionales y grupos de estudio

² Masa mediastínica grande: relación mediastino-tórax $\geq 0,35$ (EORTC/LYSA); masa mediastínica mayor que un tercio del diámetro torácico máximo (GHSG)

³ ESR elevada: >50 mm/h sin síntomas B, >30 mm/h con síntomas B (síntomas B: fiebre, sudor nocturno, pérdida de peso inexplicable >10 % durante 6 meses)

⁴ Áreas nodulares: afectación de ≥ 4 de 5 áreas nodulares supradiaphragmáticas (EORTC/LYSA); afectación de ≥ 3 de 11 áreas nodulares en ambos lados del diafragma (GHSG)

Sufijo „A“, sin síntomas B detectables; sufijo „B“, presencia de síntomas B

EORTC, Organización Europea para la Investigación y el tratamiento del Cáncer; ESR, tasa de sedimentación de eritrocitos; GHSG, German Hodgkin Study Group; HL, linfoma de Hodgkin; LYSA, Asociación de Estudios del Linfoma

Fuente: Eichenauer 2018

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

El pronóstico del paciente se basa en gran medida en el estadio de la enfermedad y en diversos factores pronósticos, que se definen de forma diferente en los principales grupos cooperativos (p. ej., el German Hodgkin's Study Group, la Organización Europea para la Investigación y el tratamiento del Cáncer [EORTC]).

En los pacientes con HL avanzado, se ha encontrado que la masa tumoral y otros modelos de pronóstico tradicionales son menos predictivos. Para estos pacientes, se desarrolló y evaluó el Índice pronóstico internacional (IPI) en ensayos clínicos (Hasenclever 1998) (Tabla 4). Según los resultados del ensayo, los pacientes con cinco o más factores tenían una probabilidad del 42 % de estar libres de progresión a los 5 años, mientras que los pacientes sin factores pronósticos negativos tenían una probabilidad del 84 % de estar libres de progresión a los 5 años (Hasenclever 1998).

Tabla 4. Índice pronóstico internacional (IPI) para HL avanzado

Factores de riesgo	Categorización basada en el número de factores de riesgo ¹
Edad ≥ 45 años Enfermedad en estadio IV Sexo masculino Leucocitosis: WBC > 15 000 g/l Linfopenia: Recuento de linfocitos < 0,6 g/l o < 8 % de WBC Albúmina sérica < 4 g/L. Hemoglobina < 10,5 g/L.	Good risk: IPS 0-1 Fair risk: IPS 2-3 Poor risk: IPS 4-7
¹ Se asigna un punto por cada factor de riesgo presente Fuente: Hasenclever 1998	

Tratamiento

Consideraciones respecto al tratamiento del HL

Se considera que el HL representa un caso exitoso entre los cánceres, con una tasa de supervivencia a 1 año de aproximadamente el 92 % y una tasa de supervivencia estimada a 5 años del 86 %. Incluso en pacientes con HL en estadio avanzado, el enfoque contemporáneo del tratamiento muestra muy buenos resultados. La quimioterapia y la radioterapia son los pilares del tratamiento del cHL. El tratamiento estándar tanto para la enfermedad limitada como avanzada es adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), un régimen que proporciona un excelente equilibrio entre eficacia y toxicidad (Tabla 5). Sin embargo, sigue habiendo resultados menos satisfactorios en dos subgrupos de

pacientes tras recibir el tratamiento estándar; es decir, en los mayores de 60 años y la población de adultos jóvenes y adolescentes (Spinner 2018). La supervivencia a 5 años de los pacientes adultos diagnosticados con cHL es del 87,4 % (datos de 2010-2016, SEER 2020).

El uso de estrategias de tratamiento modernas significa que entre el 80 % y el 90 % de los pacientes con HL logran una remisión permanente y se les puede considerar curados. Aunque el riesgo de recaída en el cHL disminuye después de 2 años, hasta el 30 % de los pacientes con cHL en estadio avanzado y entre el 5 % y el 10 % con cHL en estadio limitado experimentan una recaída (Haggood 2016).

Existe un debate sobre si se requiere o no radioterapia en todos los pacientes, especialmente en aquellos con HL en estadio temprano debido a los efectos adversos tardíos de la radioterapia. El enfoque de tratamiento adaptado a la respuesta guiado por PET que a menudo lleva a una reducción escalonada en el tratamiento, puede ser beneficioso para avanzar hacia el objetivo de maximizar la cura y minimizar las toxicidades del tratamiento.

Los factores predominantes que determinan la elección inicial de la terapia son:

- estadio anatómico de la enfermedad (limitado o avanzado)
- presencia de características pronósticas desfavorables
- presencia de síntomas constitucionales
- presencia de enfermedad voluminosa (Ansell 2018).

Por lo general, el tratamiento inicial combina ciclos abreviados de quimioterapia combinada seguidos de radioterapia del campo involucrado para pacientes con enfermedad en estadio temprano y ciclos más largos de quimioterapia sin radioterapia para aquellos con enfermedad en estadio avanzado (Ansell 2018).

Aunque los centros pueden diferir en el enfoque estándar del tratamiento, se usa habitualmente ABVD (Tabla 5) [como primer tratamiento del HL] para tratar inicialmente la enfermedad favorable.

Tabla 5. El régimen ABVD en el linfoma de Hodgkin

	Dosis	Días
Doxorrubicina	25 mg/m ² iv	1 + 15
Bleomicina	10 mg/m ² iv	1 + 15
Vinblastina	6 mg/m ² iv	1 + 15
Dacarbazina	375 mg/m ² iv	1 + 15
Nuevo ciclo: día 29 ABVD, doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina; IV, intravenosa		

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Un régimen alternativo de primera línea es la administración con aumento escalonado de bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (escBEACOPP), que ha mostrado una ventaja de supervivencia libre de progresión (SLP) frente a ABVD (Tabla 6). Sin embargo, debido a la desfavorable relación riesgo-beneficio de este régimen, como un mayor riesgo de toxicidad aguda grave y de desarrollar malignidades secundarias, el régimen no se utiliza universalmente. Al igual que con cualquier decisión respecto al tratamiento del cáncer, se deben evaluar las ventajas y desventajas de cada régimen para determinar el equilibrio riesgo-beneficio en cada paciente.

Tratamiento de primera línea para la enfermedad en estadio limitado, intermedio y avanzado

Enfermedad limitada/temprana

Los estadios I y II se consideran enfermedad limitada. Se demostró que el tratamiento de modalidad combinada, consistente en un breve ciclo de quimioterapia seguido de radioterapia, da como resultado un control tumoral superior en comparación con la monoterapia con radioterapia (Figura 2) (Eichenauer 2018). Hay un debate sobre si la radioterapia puede omitirse en pacientes seleccionados con respuesta metabólica completa en la PET en fase intermedia, aunque los datos disponibles demuestran de manera consistente una ventaja de la SLP para los pacientes tratados con modalidad combinada a pesar de una PET en fase intermedia negativa. Los resultados de una revisión sistemática Cochrane concluyeron que la

Tabla 6. El régimen de escBEACOPP en el linfoma de Hodgkin

	Dosis	Días
Bleomicina	10 mg/m ² iv	8
Etopósido	200 mg/m ² iv	1 a 3
Doxorrubicina	35 mg/m ² iv	1
Ciclofosfamida	1250 mg/m ² iv	1
Vincristina	1.4 mg/m ² iv ¹	8
Procarbazona	100 mg po	1 a 7
Prednisona	40 mg po	1 a 14
G-CSF	sc	Desde el día 8

¹ La dosis total máxima es de 2 mg de vincristina
 Nuevo ciclo: día 22
 escBEACOPP, bleomicina/etopósido/doxorubicina/ciclofosfamida/vincristina/pro-carbazina/prednisona en dosis escalonada; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IV, intravenoso; po, por boca; sc, subcutáneo

quimioterapia más radioterapia produce una SLP superior a la quimioterapia sola, aunque la suma de radioterapia y quimioterapia tiene poca o ninguna diferencia en la SG (supervivencia global) (Blank 2017). En el ensayo clínico RAPID, los pacientes con HL no voluminoso en estadio temprano con hallazgos de PET negativos después de 3 ciclos de ABVD tuvieron un pronóstico muy bueno con o sin radioterapia de consolidación (Radford 2015). En la actualidad, no existe consenso sobre que un grupo de pacientes pueda ser tratado de manera segura con quimioterapia solamente.

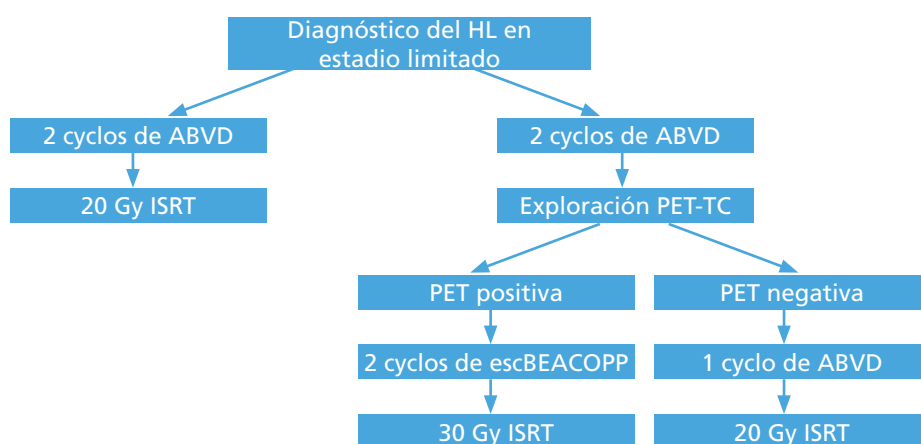


Figura 2. Algoritmo terapéutico para HL recién diagnosticado en estadio limitado en pacientes ≤60 años. La figura incluye un tratamiento no guiado por PET de fase intermedia basado en un estudio del German Hodgkin Study Group (izquierda) y un tratamiento guiado por PET basado en un estudio EORTC (derecha). ABVD, doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina; escBEACOPP, bleomicina/etopósido/doxorubicina/ciclofosfamida/vincristina/pro-carbazina/prednisona en dosis escalonadas; ISRT, radioterapia en el sitio afectado. Adaptado de: Eichenauer 2018.

Enfermedad en estadio intermedio

La enfermedad en estadio intermedio denota un HL en estadio temprano con factores de riesgo como la presencia o ausencia de enfermedad voluminosa y la

presencia o ausencia de síntomas B. Por lo general, se trata con terapias de modalidad combinada (Figura 3). La intensificación temprana del tratamiento parece mejorar el pronóstico de los pacientes con PET de fase intermedia positiva (puntuación de Deauville ≥3).

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

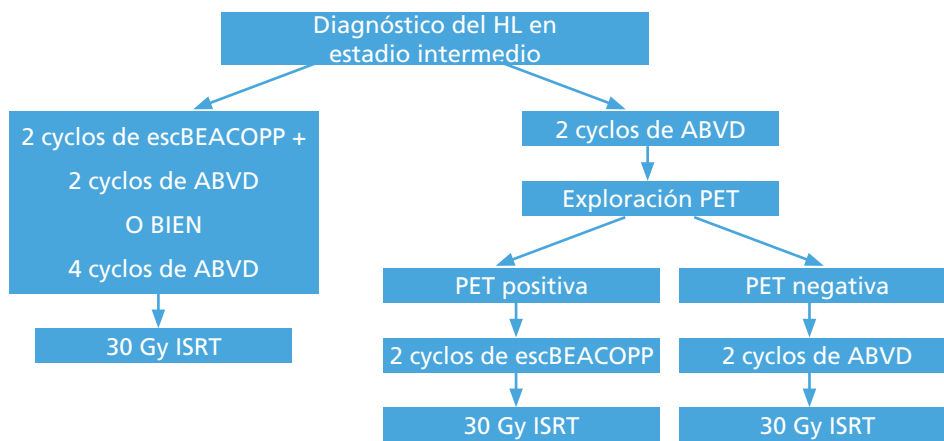


Figura 3. Algoritmo terapéutico para HL recién diagnosticado en estadio intermedio en pacientes ≤60 años La figura incluye un tratamiento no guiado por PET de fase intermedia basado en un estudio del German Hodgkin Study Group (izquierda) y un tratamiento guiado por PET basado en un estudio EORTC (derecha). ABVD, doxorubicina / bleomicina / vinblastina / dacarbazina; BEACOPPesc, bleomicina / etopósido / doxorubicina / ciclofosfamida / vincristina / pro-carbazina / prednisona en dosis escaladas; ISRT, radioterapia en el sitio afectado. Adaptado de: Eichenauer 2018.

Enfermedad avanzada

En general, los estadios III y IV del HL se consideran enfermedad avanzada, aunque los pacientes con estadio IIB (estadio II con síntomas B) se han incluido en dos estudios clínicos europeos sobre el tratamiento del HL avanzado (Engert 2017; Johnson 2016a). Según una publicación reciente (Advani 2019), hay 2 estrategias para el tratamiento inicial del HL en estadio avanzado: iniciar con ABVD y luego aumentar o reducir en función de los resultados de las imágenes de la PET de fase intermedia, o empezar con BEACOPP con aumento escalonado, realizar una PET de fase intermedia y luego decidir el siguiente paso del tratamiento (Figura 4). El régimen ABVD, descrito por primera vez hace más de 40 años, produce tasas de

curación del 70 % al 80 %, similares a las tasas observadas con regímenes multifarmacológicos más complejos (Johnson 2016a). El valor del uso de la evaluación PET-TC para guiar el tratamiento (descrito a continuación) ha permitido la adaptación de la intensidad del tratamiento. Por ejemplo, en el estudio GSHG (Figura 4), la negatividad de PET-TC de fase intermedia permitió la reducción a cuatro ciclos de escBEACOPP sin comprometer la eficacia, pero con una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tratamiento (Borchmann 2017). En el estudio RATHL (Figura 4), se omitió la bleomicina después de una exploración PET-TC de fase intermedia negativa después de dos ciclos de ABVD, lo que condujo a una menor incidencia de toxicidad pulmonar, pero sin una eficacia significativamente menor (Johnson 2016a).

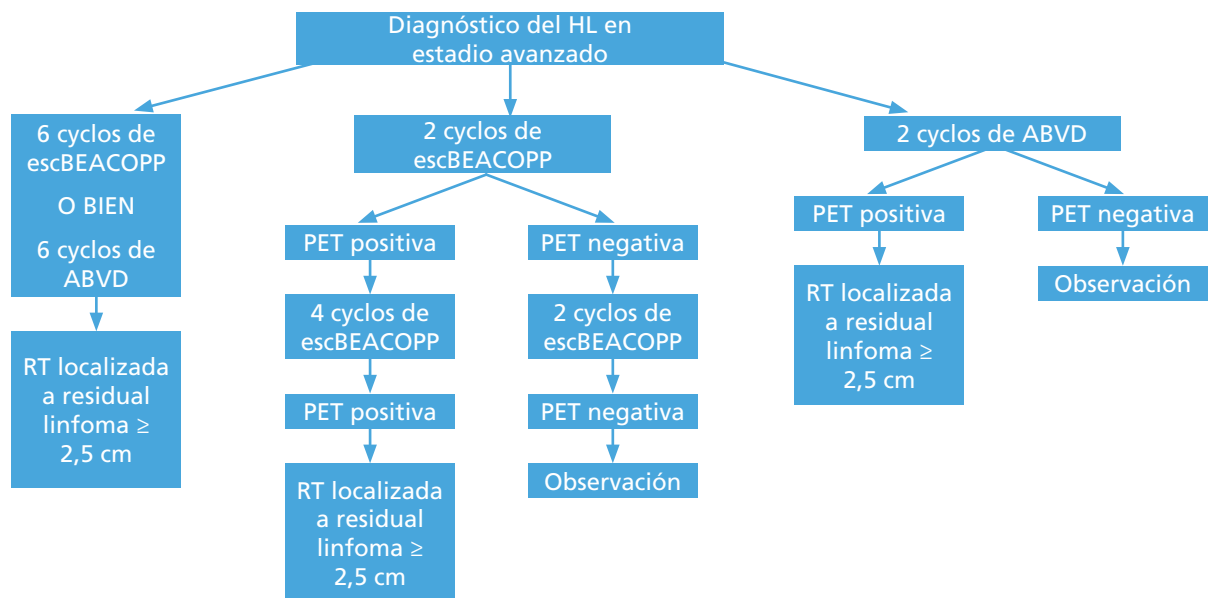


Figura 4. Algoritmo terapéutico para HL recién diagnosticado en estadio avanzado en pacientes ≤60 años La figura incluye un tratamiento no guiado por PET de fase intermedia (izquierda) y dos tratamientos guiados por PET basados en el estudio GSHG HD18 (centro) (Borchmann 2017) y el estudio RATHL (derecha) (Johnson 2016a). ABVD, doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina; AVD, doxorubicina/vinblastina/dacarbazina; escBEACOPP, bleomicina/etopósido/doxorubicina/ciclofosfamida/vincristina/procarbazina/prednisona en dosis escalada; TC, tomografía computarizada; GSHG, German Hodgkin Study Group; HL, linfoma de Hodgkin; PET, tomografía por emisión de positrones; RT radioterapia. Adaptado de: Eichenauer 2018.

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Los siguientes son ejemplos de esquemas de tratamiento individualizados basados en estrategias de tratamiento adaptados según la PET de fase intermedia:

En tres ensayos clínicos, el tratamiento comenzó con 2 ciclos de ABVD, luego PET de fase intermedia, seguida de un cambio a BEACOPP con aumento escalonado para pacientes con PET positiva, siempre que las tasas de SLP oscilaran entre el 75 % y el 87 % con una SG muy por encima del 90 %. Los pacientes con PET positiva presentaron tasas de SLP entre el 60 % y el 65 % (Press 2016; Johnson 2016b; Gallamini 2018).

Como alternativa, iniciar el tratamiento con BEACOPP; los pacientes con PET de fase intermedia negativa cambian a ABVD y aquellos con resultados positivos permanecen con BEACOPP con aumento escalonado. Los resultados con este régimen también son muy buenos, aunque los resultados en pacientes con resultados positivos de PET después de 4 ciclos de BEACOPP con aumento escalonado fueron poco favorables (Casanovas 2019).

Otro método de tratamiento para la enfermedad avanzada es brentuximab vedotina (BV) combinada con AVD como tratamiento de primera línea. Se recomienda la profilaxis primaria con apoyo de factores de crecimiento (G-CSF) con BV-AVD.

Los inhibidores de punto de control, nivolumab y pembrolizumab, están siendo investigados para su uso en primera línea en pacientes recién diagnosticados con cHL avanzado (Ramchandren 2019). Las estrategias de combinación de inhibidores de punto de control con quimioterapia convencional han demostrado eficacia en el cHL refractario/recidivante. Quedan muchas preguntas sin respuesta sobre los inhibidores de punto de control, como definir la mejor modalidad para la evaluación de la respuesta, confirmar una estrategia de modificación de la terapia basada en la respuesta, validar los criterios de valoración de la respuesta específicos de las terapias inmunitarias e identificar biomarcadores predictivos para la respuesta (Khurana 2020).

Tratamiento de la enfermedad refractaria/recidivante

Trasplante de células madre

La mayoría de los pacientes con cHL se curan con terapia de primera línea, pero un porcentaje significativo de pacientes (especialmente aquellos con enfermedad avanzada) recaen o tienen enfermedad refractaria primaria a pesar de los avances en la combinación de radioterapia con quimioterapia y el aumento escalonado del tratamiento adaptado al riesgo (Shanbhag 2018). El trasplante de células madre hematopoyéticas es el estándar de atención para los pacientes con HL recidivante quimiosensibles a la terapia de rescate; **trasplante autólogo de células madre (ASCT)** en aquellos sin autoinjerto previo y **trasplante**

allogénico (allo-SCT) en aquellos después de un autoinjerto previo fallido (Duarte 2019). El trasplante proporciona mejoras significativas en los resultados en comparación con la quimioterapia convencional sola y puede llevar a la curación aproximadamente a la mitad de los pacientes con enfermedad recidivante o refractaria (Majhail 2006).

Se administran regímenes de tratamiento de rescate como dexametasona/citarabina en dosis elevada/cisplatino (DHAP), ifosfamida/gemcitabina/vinorelbina (IGEV) o ifosfamida/carboplatino/etopósido (ICE) para reducir la carga tumoral y movilizar las células madre antes del ASCT (Eichenauer 2018). El objetivo de la terapia de rescate debe ser lograr una PET negativa como **respuesta metabólica completa** antes de la quimioterapia de dosis alta. El ASCT se asocia con un mejor resultado clínico. La radioterapia antes del ASCT puede ser útil en ciertos pacientes.

La recaída después del ASCT generalmente ocurre temprano (71 % de los casos dentro del año del trasplante, 90 % en los 2 años siguientes [Moskowitz 2015]). Los pacientes con progresión de la enfermedad después del ASCT tienen un desenlace poco favorable y las opciones de tratamiento son limitadas. Las opciones de tratamiento con quimioterapia incluyen vinorelbina y gemcitabina para pacientes intensamente pretratados; sin embargo, la duración de la respuesta es desafortunadamente corta (Ansell 2018). Nivolumab, un anticuerpo monoclonal humano anti PD-1, ha demostrado actividad en pacientes con HL recidivante o refractario con PD-1 positivo después de ASCT. Otra opción de tratamiento es el brentuximab vedotina. Este tratamiento se ha estudiado como terapia de segunda línea para el HL recidivante/refractario, ya sea secuencialmente o en combinación con otros regímenes, también antes de ASCT (NCCN 2020).

El allo-SCT con acondicionamiento mieloablativo se ha asociado con tasas de recaída más bajas en pacientes con enfermedad recidivante o refractaria (NCCN 2020) y puede controlar la recidiva de la enfermedad a largo plazo a través del efecto injerto contra linfoma. La supervivencia sin recaída a tres años fue del 31 % y la SG a 3 años del 50 %, según se informó en un metanálisis (Rashidi 2016). La mortalidad relacionada con el trasplante es menor cuando el régimen de acondicionamiento es menos intenso y se han demostrado resultados excelentes con el trasplante allogénico no mieloablativo mediante ciclofosfamida posterior al trasplante (Eichenauer 2018). El agente anti-PD-1, nivolumab, puede inducir un inicio rápido de enfermedad grave y resistente al tratamiento de injerto contra huésped (EICH) si se administra como tratamiento para la enfermedad recidivante después de un trasplante allogénico (Herbaux 2017; Haverkos 2017). Y, mientras que el ipilimumab se puede administrar antes del ALL-SCT, los inhibidores de la PD-1 pueden aumentar el riesgo de EICH aguda tras el trasplante (Merryman 2017).

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Inmunoterapia

Otro tratamiento novedoso para pacientes con recaídas múltiples son los agentes anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab, que han sido aprobados para el tratamiento en este grupo de pacientes. Los inhibidores de punto de control no están asociados con la toxicidad de la terapia citotóxica tradicional, pero sí conllevan un riesgo de efectos secundarios como reacciones autoinmunitarias relacionadas con una respuesta hiperactiva de los linfocitos T.

La terapia paliativa con quimioterapia basada en gemcitabina y/o radioterapia regional puede proporcionar una calidad de vida satisfactoria y una supervivencia prolongada en aquellos pacientes con recaídas múltiples sin otras opciones de tratamiento.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Habitualmente la PET-TC se utiliza no solo en la estadificación, sino también en la evaluación de la respuesta al final del tratamiento (ver Módulo 1). Varios estudios han mostrado que una RC en la PET de fase intermedia después de 2 a 4 ciclos de ABVD es predictiva de resultados favorables independientemente del grupo de riesgo del índice pronóstico internacional (IPI). Por el contrario, una FDG-PET de fase intermedia positiva después de 2 ciclos de tratamiento puede dar lugar a una intensificación de la terapia y una PET positiva al final del tratamiento puede dar lugar a una ampliación de radioterapia de consolidación en las áreas positivas. Una PET positiva en cualquier momento puede indicar la necesidad de repetir una biopsia para confirmar o excluir la enfermedad persistente (Ansell 2018).

La evaluación de la respuesta al tratamiento por PET basada en la escala de 5 puntos de Deauville [ver Módulo 1] tiene valor pronóstico y es un aspecto importante de las estrategias de tratamiento individualizadas adaptadas al riesgo para el HL en estadio temprano (Barrington 2020).

Seguimiento, implicaciones a largo plazo y supervivencia

El monitoreo de complicaciones secundarias es de gran importancia en los supervivientes del cHL. A medida que el riesgo de recaída disminuye con el tiempo, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y segundas neoplasias malignas aumenta. Los nuevos regímenes de tratamiento, en particular la reducción de las dosis de radiación y el tamaño del campo, pueden reducir el riesgo de complicaciones secundarias: los análisis retrospectivos indican que tanto la dosis de radioterapia como el tamaño del campo, así como la intensidad de la quimioterapia (en particular los agentes alquilantes y el etopósido) se correlacionan con una mayor incidencia de

neoplasias malignas secundarias (Swerdlow 2011). A pesar de un tratamiento menos tóxico, los pacientes con cHL tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con la población general (Hapgood 2016). La Sociedad Europea de Oncología médica (ESMO) recomienda las siguientes prácticas para el seguimiento de los pacientes:

- Se debe realizar un seguimiento regular para detectar la recurrencia de la enfermedad y los efectos tardíos relacionados con la terapia
- La historia, el examen físico y el análisis de laboratorio deben realizarse cada 3 meses durante el primer semestre, cada 6 meses hasta el cuarto año y una vez al año a partir de entonces
- La función tiroidea debe evaluarse anualmente si se administra radiación a la zona del cuello
- Los niveles de testosterona y estrógeno deben ser monitoreados, particularmente en pacientes más jóvenes que recibieron quimioterapia intensiva
- El cribado del cáncer se debe realizar regularmente después del tratamiento debido a un mayor riesgo de desarrollo de trastornos hematológicos y segundas neoplasias malignas de tumores sólidos
- Las pacientes mujeres ≤ 40 años en el momento de la irradiación torácica o axilar deben hacerse una mamografía anual a partir de los 8-10 años tras la radioterapia. En caso de ser ≤ 30 años deben realizarse una IRM de mama además de la mamografía (Eichenauer 2018)

Los efectos a largo plazo del tratamiento y las recomendaciones para el seguimiento en pacientes con linfomas se analizan en detalle en el Módulo 4.

Perspectivas de futuro del tratamiento del linfoma de Hodgkin

Se seguirá investigando y desarrollando el uso de la PET como herramienta para determinar la respuesta a la terapia. En este sentido, hay dos cuestiones importantes: si la modificación de la terapia basada en los resultados de la PET de fase intermedia permite la selección de pacientes para el aumento escalonado o la disminución del tratamiento, y si estas modificaciones mejorarán los resultados (Advani 2019). Los nuevos métodos inmunoterapéuticos para el tratamiento del cHL que se están investigando incluyen anticuerpos monoclonales específicos para CD30, radioinmunoterapia basada en anticuerpos, inmunoterapia basada en anticuerpos (como brentuximab vedotina) y anticuerpos bloqueantes de la PD-1 en combinación con otras terapias establecidas o novedosas (Renner 2018). De igual manera, las nuevas terapias celulares, como la reprogramación de linfocitos T (autólogos) con CAR dirigido al antígeno CD30 es un enfoque prometedor, así como la combinación de linfocitos T CAR dirigidos a CD30 y anticuerpos bloqueantes del PD-1 (Renner 2018).

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Bibliografía

- Advani RH. Updates in treatment strategies for Hodgkin Lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17:1411-1413
- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Amer J Hematol* 2018; 93:704-715
- Barrington SF, Phillips EH, Counsell N, et al. Positron emission tomography score has greater prognostic significance than pretreatment risk stratification in early-stage Hodgkin lymphoma in the UK RAPID study. *J Clin Oncol* 2020; 37:1732-1741
- Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood* 2016; 127:1531-1538
- Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, DOI:10.1002/14651858.CD007110.pub3
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017; 390:2790-2802
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68:394-424
- Casanovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20:202-215
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-3067
- Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transpl* 2019; 54:1525-1552
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- El Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. *Sem Nuc Med* 2017; 48:4-16
- Engert A, Goergen H, Markova J et al. Reduced-intensity chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hemisphere* 2017; 1:e5
- Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl JMed* 2010; 363: 640–652
- European Cancer Information System (ECIS). Visitado en <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>, junio de 2020
- Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive de fase intermedia positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:454-462
- Haggood G, Zheng Y, Sehn LH, et al. Evaluation of the risk of relapse in classical Hodgkin lymphoma at event-free survival time points and survival comparison with the general population in British Columbia. *J Clin Oncol* 2016; 34:2493-2500
- Hasenclever D, Diehl V, Armitage J, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's disease. *NEJM* 1998 Nov 19; 339(21): 1506-14.
- Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood* 2017; 130:221-228
- Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 129:2471-2478
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by de fase intermedia PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016a; 374:2419-2429
- Johnson P, Trotman J, Federico M. De fase intermedia PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016b; 375:999-1000
- Khurana A, Armand P, Ansell SM. Checkpoint inhibition therapy as possible frontline therapy for Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2020; <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1709832>
- Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1065-1072
- Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood* 2017;129:1380-1388

Módulo II: Linfoma de Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Descargado de: <https://seer.cancer.gov/>, visitado en junio de 2020

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Versión 2.2020. Descargado de: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Visitado en junio de 2020.

Press OW, Li H, Schoeder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early de fase intermedia fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group SO816. *J Clin Oncol* 2016; 34:2020:2027

Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:1598-1607

Ramchandren R, Domingo-Domenech E, Rueda A, et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. *J Clin Oncol* 2019; 37:1997-2007

Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:521-528

Renner C, Stenner F. Cancer immunotherapy and the immune response in Hodgkin Lymphoma. *Frontiers in Oncology* 2018; 8:193. doi: 10.3389/fonc.2018.00193

Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:116-132

Spinner MA, Advani RH. Risk-adapted therapy for advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog* 2018; 30:200-206

Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4096-4104

Wang H-W, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 2019; 184:45-59

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Datos generales

- Los linfomas no hodgkinianos varían de indolentes a muy agresivos, pueden estar presentes en casi cualquier parte del cuerpo, tienden a ser impredecibles en términos de su propagación a través del cuerpo, y son más comunes en adultos mayores.
- Los dos subtipos principales de NHL basados en la línea celular a partir de la cual se desarrollan son los linfomas de linfocitos B y los linfomas de linfocitos T.
- El linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) representa aproximadamente un tercio de todos los linfomas, es agresivo y tiene numerosos subtipos. Los linfomas de linfocitos T son relativamente raros.
- Los pacientes pueden ser asintomáticos en el momento de la presentación y el agrandamiento de los ganglios linfáticos se puede detectar como un hallazgo casual; la presencia de fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso puede o no ser pronóstico de resultados a más largo plazo.
- La espera cautelosa es el estándar de atención en pacientes que se encuentran en etapas iniciales de NHL indolentes.
- La terapia estándar para DLBCL sin tratar es un programa de 21 días de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP).
- La terapia habitual para el linfoma ganglionar periférico de linfocitos T es ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP), aunque se han obtenido resultados favorables con CHOP + etopósido (CHOEP).

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

- A. Descripción general del linfoma no hodgkiniano (NHL)
- B. Epidemiología y patogénesis
 - 1. Linfoma de linfocitos B: linfoma difuso de linfocitos B grandes
 - 2. Linfoma de linfocitos T: linfoma periférico de linfocitos T
- C. Clasificación de los linfomas no hodgkinianos
- D. Evaluación inicial del linfoma no hodgkiniano
 - 1. Diagnóstico y pruebas
 - 2. Manifestaciones clínicas
 - 3. Masa tumoral
- E. Estadificación y evaluación de riesgos
- F. Tratamiento
 - 1. Consideraciones respecto al tratamiento en el linfoma no hodgkiniano
 - 2. Tratamiento del linfoma no hodgkiniano de linfocitos B
 - i. Tratamiento de primera línea
 - ii Tratamiento de la enfermedad refractaria/recidivante
 - 3. Tratamiento del linfoma no hodgkiniano de linfocitos T
 - i. Tratamiento de primera línea
 - ii Tratamiento de la enfermedad refractaria/recidivante
- G. Evaluación de la respuesta al tratamiento
- H. Seguimiento, secuelas a largo plazo y supervivencia
- I. Perspectivas de futuro del tratamiento del linfoma no hodgkiniano

Bibliografía

Apéndice 1

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Descripción general del linfoma no hodgkiniano (NHL)

El linfoma no hodgkiniano (NHL) representa una amplia y diversa gama de tipos de cáncer del sistema inmunitario que varían desde los indolentes a los más agresivos, para los cuales la ampliación de los recursos clínicos es un factor importante para asegurar diagnósticos precisos (Miranda-Filho 2019). El NHL puede estar presente en casi cualquier parte del cuerpo, incluido el hígado, la médula ósea y el bazo. En comparación con el linfoma de Hodgkin, la diseminación del NHL a otras partes del cuerpo es menos predecible, es difícil localizarlo en el momento del diagnóstico, a menudo afecta a sitios extraganglionares y tiene peor pronóstico (Rademaker 2007).

Epidemiología y patogénesis

La incidencia estimada de todos los tipos de NHL en Europa en 2018 fue del 18,5 %, con una tasa de mortalidad del 7,4 % (en todas las edades) (ECIS 2020). Según los datos de SEER, se estima que en 2020 hubo 77.240 nuevos casos de NHL en los EE.UU., lo que representa el 4,3 % de todos los nuevos casos de cáncer (SEER, 2020). A nivel mundial, la estimación de nuevos casos de NHL en 2018 fue de 509.393 (2,8 % de todos los tipos de cáncer), con una estimación de 248.724 muertes (2,6 % de todas las muertes por cáncer) (Bray 2018).

Aunque el NHL puede ocurrir a cualquier edad, una gran proporción de los diagnósticos de NHL se dan en edad avanzada, con una incidencia máxima a los 75 años de edad o más (Cancer Research UK 2020; Miranda-Filho 2019). La frecuencia relativa de subtipos específicos de NHL varía geográficamente.

Los dos subtipos principales de NHL, basados en la línea celular a partir de la cual se desarrollan, son los linfomas de linfocitos B y los linfomas de linfocitos T. Entre el 85 % y el 90 % de los NHL se derivan de linfocitos B, los linfomas restantes de linfocitos T o de linfocitos citolíticos naturales (NK). La madurez del linfocito B o T también determina el tipo de linfoma que se desarrolla. Algunos tipos comunes de linfomas de linfocitos B incluyen:

- Linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) (consulte a continuación una descripción detallada)
- Linfoma de Burkitt
- Leucemia linfocítica crónica
- Linfoma folicular
- Linfoma de células del manto
- Los tipos de linfoma de linfocitos T incluyen:
- Linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) (consulte a continuación una descripción detallada)
- Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

- Linfoma angioinmunoblástico
- Linfoma/leucemia linfoblástico de linfocitos T precursores

Los avances en la secuenciación de próxima generación y las técnicas de perfilado de la expresión génica están contribuyendo a la comprensión actual de la patogénesis del NHL. Al igual que otros tipos de cáncer, las lesiones genéticas que intervienen en el NHL incluyen la activación de los **proto-oncogenes** y la alteración de los genes supresores de tumores. El **genoma** de las células del linfoma es relativamente estable. Las translocaciones cromosómicas representan el principal mecanismo de activación de los **proto-oncogenes**. Estas translocaciones se caracterizan por presentar recidiva dentro de una categoría clínico-patológica específica del NHL y por una expansión clonal en cada tumor. El resultado típico de la translocación es la expresión desregulada de un **proto-oncogén** (Evans 2003).

Los factores que posiblemente afectan el riesgo de desarrollar NHL han sido ampliamente estudiados. Estos factores incluyen: trastornos inmunológicos, fármacos, infecciones, estilo de vida, genética, etnia, antecedentes familiares y factores ocupacionales (Armitage 2017). Se ha encontrado que la obesidad es un factor de riesgo para el DLBCL (Castillo 2014). Ciertos subtipos del NHL (p. ej., linfoma de Burkitt, MALT [tejido linfoide asociado a la mucosa], zona marginal esplénica) están asociados a infecciones, como el virus de Epstein-Barr, *Helicobacter pylori* y el virus de la hepatitis C. El NHL es más común en pacientes inmunodeprimidos, como pacientes con VIH/SIDA o receptores de un trasplante de órganos.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

Aproximadamente el 12,5 % de las neoplasias hematológicas malignas son linfomas difusos de linfocitos B grandes (DLBCL), y el DLBCL representa del 30 % al 35 % de todos los linfomas (SEER 2020). El DLBCL es agresivo, crece rápidamente en los ganglios linfáticos y a menudo en el bazo, el hígado, la médula ósea u otros órganos con una supervivencia relativa estimada a 5 años del 63,8 % (2010-2016) y una incidencia de 5,6 por cada 100.000 casos nuevos al año (SEER 2020).

El DLBCL tiene numerosos subtipos y algunos de ellos incluyen histologías de alto riesgo como el linfoma B de alto grado no especificado (NOS) y el linfoma B de alto grado con rearrreglos MYC y BCL2 y/o BCL6, conocidos como linfoma con mutación doble (DHL) o triple (THL). El linfoma mediastínico primario de linfocitos B y el linfoma folicular transformado son subtipos menos frecuentes, aunque importantes.

Los factores de riesgo identificados para desarrollar DLBCL incluyen antecedentes familiares de linfoma, enfermedad autoinmunitaria, VIH, seropositividad al virus de la hepatitis C, índice de masa corporal alto como adulto joven y algunas exposiciones ocupacionales (Morton 2014).

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Linfoma periférico de linfocitos T

Los linfomas periféricos de linfocitos T (PTCL) son un grupo heterogéneo de tumores derivados de la transformación neoplásica de linfocitos T maduros (es decir, post-tímicos) o linfocitos citolíticos naturales maduros (NK). Los PTCL son raros y representan aproximadamente entre el 10 % y el 15 % de todos los NHL (D'Amore 2015). Las características clínicas, epidemiológicas, morfológicas, **inmunofenotípicas**, **citogenéticas** y moleculares de los PTCL son muy variables (Pizzi 2018); el subtipo más prevalente son los linfomas periféricos de linfocitos T no especificados, que representan aproximadamente el 30 % de todos los casos de este tipo de linfomas. Los PTCL son la forma menos conocida del NHL.

Parece haber una prevalencia más alta de PTCL entre la población asiática, probablemente debido al carácter endémico del virus de Epstein-Barr (VEB). La relación hombre/mujer es de 2:1 y la edad media en el momento del diagnóstico está entre 60 y 70 años, aunque los patrones de sexo y edad varían según los diferentes subtipos de PTCL. Las translocaciones recurrentes, las mutaciones somáticas, las interacciones huésped-tumor, las infecciones virales, la desregulación de las vías de señalización, los patrones reguladores epigenéticos y/o el metabolismo son algunos de los factores que pueden estar involucrados en la patogénesis del linfoma periférico de linfocitos T.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el PTCL en tres grupos: ganglionar (alrededor del 60 % de los casos), extraganglionar (alrededor del 40 % de los casos) y leucémico, y como agresiva e indolente.

Clasificación de los linfomas no hodgkinianos

El esquema de clasificación para el NHL es complejo y está en constante evolución. El esquema de clasificación de la OMS para el linfoma incorpora información de hallazgos clínicos, morfológica, **inmunofenotipificación** y genética molecular (Swerdlow 2016). Esta clasificación identifica actualmente 65 subtipos de NHL (**ver Apéndice 1**).

El NHL se clasifica además por la agresividad de la enfermedad. La clasificación del NHL como de bajo grado (indolente) o alto grado (agresivo) es útil para determinar el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad (al-Naeeb 2018).

Los tipos de NHL indolentes tienen un pronóstico relativamente bueno, aunque generalmente no son curables en estadios clínicos avanzados. La mayoría de los pacientes con enfermedad asintomática e indolente se controla mediante un enfoque de „espera vigilante“ y es posible que nunca requieran tratamiento (Ardesna 2003). El NHL indolente en estadio temprano (estadios I y II) puede ser tratado con eficacia con radioterapia solamente. Las formas de linfoma de bajo grado o indolente pueden,

con el tiempo, convertirse en un linfoma de alto grado. La mayoría de los tipos indolentes son nodulares (o foliculares) en morfolología. Además del linfoma folicular, otros tipos de NHL de bajo grado incluyen:

- Célula del manto
- Zona marginal
- Leucemia linfocítica crónica/de células pequeñas
- Linfoplasmacítico
- Cutáneo

El NHL agresivo o de alto grado tiende a crecer más rápidamente que el de bajo grado. Un número significativo de pacientes con NHL de tipo agresivo se puede curar con regímenes de quimioterapia combinada intensiva, que proporcionan curación en aproximadamente el 50 % de los pacientes. La gran mayoría de las recaídas ocurren en los primeros 2 años después de la terapia. El linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) es el tipo de NHL agresivo más común. Otros tipos incluyen linfoma de Burkitt y linfoma periférico de linfocitos T.

La clasificación de los linfomas de linfocitos T utiliza un marco basado en la distinción entre linfocitos del sistema inmunitario innato, que no son específicos para antígeno, frente a los del sistema inmunitario adaptativo, que son específicos para antígeno (Armitage 2017). Características clínicas relativamente específicas, aspectos morfológicos, **inmunofenotipos** y alteraciones genéticas recurrentes caracterizan frecuentemente muchas de las entidades distintivas de los linfomas de linfocitos T.

Consulte el **Módulo 1** para obtener más información sobre los esquemas de clasificación habitualmente utilizados en los linfomas.

Evaluación inicial del linfoma no hodgkiniano

Diagnóstico

El diagnóstico del NHL debe realizarse en un laboratorio de hematopatología de referencia con experiencia en interpretación morfológica y capacidad para realizar toda la gama de investigaciones **fenotípicas** y moleculares necesarias. No existe un análisis de sangre específico para el diagnóstico del NHL y los resultados de los análisis de sangre rutinarios pueden ser normales. Se requiere una biopsia del ganglio linfático por escisión para un diagnóstico definitivo. La prueba debe incluir la evaluación de laboratorio (CBC con diferencial, panel metabólico completo, mediciones de los niveles de LDH en suero) (NCCN 2020). Se recomienda realizar la prueba del virus de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento para los pacientes que recibirán regímenes basados en anticuerpos monoclonales anti-CD20 (MAB). También puede ser útil la medición del ácido úrico, y realizar la prueba de beta 2

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

microglobulina sérica y la prueba de la hepatitis C (NCCN 2020) (Tabla 1).

Las características genéticas, detectadas por **citogenética** o **hibridación fluorescente in situ** (FISH) son importantes para definir los subtipos específicos de NHL. La detección de virus, en particular el virus de Epstein-Barr, el HHV-8 (virus del herpes humano 8, que está asociado con todas las formas de sarcoma de Kaposi) y el HTLV1 (virus linfotrópico de linfocitos T humanos) puede ser necesaria para establecer un diagnóstico específico (NCCN 2020a).

La **inmunohistoquímica** (IHC) es necesaria para la diferenciación de los diferentes subtipos de NHL (para establecer un diagnóstico).

Se debe determinar la expresión de CD10 por citometría de flujo o inmunohistoquímica para cualquier linfoma de linfocitos B, ya que es un factor determinante para distinguir entre varios linfomas comunes de linfocitos B. Se debe evaluar la expresión del CD30 en los linfomas de linfocitos B grandes.

Los descubrimientos que avanzan en la comprensión de las disfunciones genéticas en los linfomas de células grandes han perfeccionado progresivamente los diagnósticos de DLBCL en categorías más precisas. Se ha avanzado en la identificación de los subtipos de DLBCL basados en las células de origen o características moleculares e **inmunofenotípicas**. La mayor comprensión de la compleja patogénesis de los subtipos de DLBCL ha concentrado los esfuerzos en dirigir la terapia con mayor o menor éxito; los datos son limitados para distinguir la terapia según el subtipo de la enfermedad (Liu 2019).

En los linfomas de linfocitos T, la información sobre los genes receptores de linfocitos T y la célula de origen desempeñan un papel importante tanto en la biología tumoral como en el comportamiento clínico, lo que subraya la relevancia clínica de esta información a la luz de un número creciente de opciones terapéuticas dirigidas (d'Amore 2015).

Consulte el **Módulo 1** para obtener más información sobre los procedimientos de diagnóstico habitualmente utilizados en los linfomas.

Tabla 1. Procedimientos esenciales y útiles de diagnóstico en el NHL (en ciertas condiciones)

Procedimientos y pruebas esenciales:	Historia y examen físico Estado de rendimiento Evaluación de los síntomas B Recuento sanguíneo completo, bioquímica sanguínea incluidos lactato deshidrogenasa (LDH), ácido úrico Prueba de hepatitis B ¹ Biopsia por escisión o incisión de ganglio/linfoma Inmunofenotipificación adecuada para establecer el diagnóstico PET/TC de cuerpo completo Cariotipo o FISH Cálculo de la puntuación del índice pronóstico internacional (IPI)
Procedimientos y pruebas útiles:	Análisis molecular para detectar el receptor del antígeno de linfocitos T clonales (TCR) ² Pruebas del VIH, hepatitis C TC de cuello y cabeza Pruebas VEB ² Ecocardiograma (si se indica quimioterapia con antraciclina) Biopsia de médula ósea (en algunos casos) Punción lumbar (si se sospecha enfermedad del SNC)

¹ linfoma difuso de linfocitos B grandes; ² linfoma periférico de linfocitos T; SNC, sistema nervioso central;

FISH, hibridación fluorescente in situ

Fuentes: d'Amore 2015; NCCN 2020a; NCCN 2020b; Tilly 2015

Manifestaciones clínicas

El NHL puede afectar a cualquier órgano del cuerpo. Existe una gran diversidad de presentaciones y los síntomas pueden parecerse a otras muchas afecciones (Armitage 2017). En la presentación inicial se encuentra habitualmente linfadenopatía, en la cual un solo ganglio linfático o varios ganglios pueden agrandarse, o esplenomegalia. La inflamación evoluciona a lo largo de meses o años en el linfoma de grado bajo, pero se desarrolla mucho más rápido en el linfoma de grado

alto. Casi un tercio de los pacientes tienen enfermedad extraganglionar en la que casi cualquier órgano o tejido puede estar afectado.

En el NHL, los ganglios linfáticos afectados pueden ser:

- **Contiguos:** los ganglios linfáticos afectados están cerca entre sí, o
- **No contiguos:** los ganglios linfáticos afectados no están próximos entre sí, pero están en el mismo lado del diafragma

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

La presencia de síntomas B (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso) como síntomas de que la enfermedad se ha diseminado puede, pero no necesariamente, tener un resultado desfavorable en el NHL. Los pacientes pueden ser asintomáticos en el momento de la presentación y en algunos casos se detectan ganglios linfáticos agrandados como un hallazgo casual. Un tumor extraganglionar sólido y único puede imitar otras formas de cáncer.

Masa tumoral

A diferencia de los tamaños definidos de los ganglios para establecer el volumen tumoral en el linfoma de Hodgkin, existe una falta de conformidad respecto al tamaño de los ganglios para establecer el volumen tumoral en el NHL. En el DLBCL, habitualmente se utiliza un tamaño de ganglio de 6 a 10 cm para referirse a una masa.

Estadificación y evaluación de riesgos

Dado que se aplica habitualmente a todos los linfomas, la PET-TC con FDG es la técnica de imágenes preferida para la estadificación del NHL debido a su mayor sensibilidad que la TC sola. En el DLBCL, la PET conduce a una estadificación ascendente en aproximadamente el 15 % de los pacientes (el-Galaly 2018).

El momento de realizar las exploraciones iniciales previas al tratamiento debe basarse en la situación clínica. Para el linfoma agresivo, como DLBCL, sería conveniente realizar exploraciones dentro de las primeras 4 semanas.

El sistema de estadificación Ann Arbor (**Tabla 2**) es el sistema más común utilizado para clasificar la mayoría de los subtipos de NHL. El sistema se basa en la localización de la enfermedad en el cuerpo. Consulte el **Módulo 1** para obtener información general sobre los esquemas de estadificación utilizados en los linfomas.

Tabla 2. Sistema de estadificación Ann Arbor

Estadio I	Afectación de un solo ganglio linfático o de una región de ganglios linfáticos o afectación en un órgano o sitio que no sea un ganglio linfático (extraganglionar), pero sin diseminarse a otros órganos o ganglios linfáticos
Estadio II	Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma
Estadio IIE	Afectación localizada de un solo órgano o sitio extralinfático y de una o más regiones linfáticas del mismo lado del diafragma
Estadio III	Afectación de las regiones de los ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma, con o sin afectación parcial de un órgano o sitio extraganglionar por encima o por debajo del diafragma
Estadio IV	Enfermedad muy diseminada, incluidas múltiples afectaciones en uno o más sitios extraganglionares, como la médula ósea

Fuente: Tilly 2015

La presencia o ausencia de síntomas relacionados con la enfermedad como fiebre, pérdida de peso inexplicable o sudoración nocturna no parece correlacionarse con el resultado en ninguna de las puntuaciones pronósticas utilizadas habitualmente en el NHL. El pronóstico del DLBCL se basa en factores clínicos, moleculares y genéticos, así como en la capacidad de respuesta a la terapia de inducción (Jain 2019).

La evaluación del riesgo del NHL a menudo se basa en el índice pronóstico derivado de una simple información

clínica. Se han desarrollado varios sistemas para predecir el pronóstico y hacer una recomendación respecto al tratamiento para el NHL. El ejemplo más destacado de pronóstico clínico es el Índice Pronóstico Internacional (IPI), que se desarrolló para linfomas de linfocitos B y T agresivos, pero que es predictivo en esencialmente todos los subtipos de NHL (Armitage 2017). El IPI se basa en cinco factores de riesgo individuales (**Tabla 3**). Se han desarrollado índices pronósticos para el linfoma folicular (FLIPI) y para el linfoma de células del manto (MIPI).

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Tabla 3. El Índice Pronóstico Internacional (IPI)

Factores de riesgo (todos los pacientes) (1 punto por cada factor presente)	Edad >60 años Niveles séricos de LDH superiores al valor normal más alto Estadios 3 o 4 Estado funcional ECOG 2–4 Sitios extraganglionares en 2 o más sitios
Categorías de riesgo	Bajo (0 o 1 puntos) Intermedio bajo (2 puntos) Intermedio alto (3 puntos) Alto (4–5 puntos)
Factores de riesgo (pacientes ≤60 años) (1 punto por cada factor presente)	Niveles séricos de LDH superiores al valor normal máximo Estadios 3 o 4 Estado funcional ECOG 2–4
Categorías de riesgo	Bajo (0 puntos) Intermedio bajo (1 punto) Intermedio alto (2 puntos) Alto (3 puntos)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactato deshidrogenasa sérica
Adaptado de: Zhou 2014

La enfermedad extraganglionar y el estadio de la enfermedad son componentes esenciales del sistema de puntuación IPI, haciendo hincapié en la importancia de utilizar técnicas de imágenes sensibles como la PET-TC. Aunque hay varias herramientas disponibles para determinar el pronóstico en el NHL, el IPI es la que se recomienda con más frecuencia en las guías de práctica clínica, como las desarrolladas por el NCCN y la ESMO.

Tratamiento

Consideraciones respecto al tratamiento en el linfoma no hodgkiniano

En general, la espera vigilante (a veces denominada vigilancia activa) es el estándar de atención en pacientes con NHL indolentes en estadio inicial (p. ej., linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico) (Tabla 4). Se puede realizar una biopsia en pacientes que experimentan una recaída para identificar la histología del linfoma. La conversión a una histología más agresiva a menudo requiere un cambio en el plan y tipo de terapia.

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Tabla 4. Descripción general de las opciones de tratamiento para determinados tipos de NHL indolente

Tipo	Presentación	Tratamiento inicial	Tratamiento de la enfermedad progresiva/ recidivante
Linfoma folicular	Afectación ganglionar extendida, afectación esplénica/médula ósea; reordenamiento del gen BCL2	Estadios 1 y 2: espera vigilante, radiación, rituximab Estadios 2 (ganglios linfáticos agrandados) y 3: observar y esperar; radiación a los ganglios afectados; enfermedad sintomática: rituximab u obinutuzumab + quimioterapia; terapia dirigida; lenalidomida; inmunoterapia	Espera vigilante si enfermedad asintomática avanzada; rituximab repetido + quimioterapia; bendamustina + obinutuzumab; radioinmunoterapia; se puede considerar trasplante autólogo/alogénico
Linfoma linfoplasmácítico/ macroglobulinemia de Waldenström	Afectación de médula ósea/ esplénica/ganglio linfático; posible síndrome de hiperviscosidad	Vigilar; plasmaféresis (posible); rituximab ± ibrutinib; análogos nucleósidos; R-CHOP	Trasplante autólogo/alogénico de células madre hematopoyéticas en casos seleccionados
Linfoma de zona marginal MALT gástrico (también llamado extraganglionar)	Antecedentes frecuentes de enfermedad autoinmunitaria; lesiones en el estómago	Antibióticos para Helicobacter pylori subyacente; espera vigilante	Radioterapia; clorambucil, bendamustina, rituximab, lenalidomida
Linfoma esplénico de zona marginal	Esplenomegalia, afectación de sangre periférica/médula ósea	Espera vigilante; esplenectomía; rituximab ± análogos de purina o agentes alquilantes	Ibrutinib; lenalidomida
Nodal	Linfadenopatía diseminada con/sin afectación de sangre/ médula ósea; síntomas B	Espera vigilante; radioterapia; rituximab + bendamustina; rituximab + ciclofosfamida + vincristina + prednisona (R-CVP)	
Cutáneo de linfocitos T	Se desarrollan principalmente en la piel, pueden volverse sistémicos; amplio espectro de subtipos	Terapias tópicas con luz ultravioleta/ terapia con haz de electrones; radioterapia para enfermedad localizada; espera vigilante; quimioterapia combinada basada en doxorubicina para la enfermedad diseminada	Romidepsina; vorinostat; mogamulizumab; brentuximab vedotina

MALT, tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunomicina), sulfato de vincristina (Oncovin), prednisona
Fuentes: Leukemia & Lymphoma Society 2020; McNamara 2020; Zucca 2020

La supervivencia a 5 años de los pacientes adultos diagnosticados con NHL es del 72,7 % (datos de 2010-2016, SEER 2020), aunque la supervivencia puede variar mucho según el subtipo de enfermedad. Las estrategias de tratamiento deben adaptarse de acuerdo con factores como el subtipo, la puntuación IPI y las comorbilidades. Siempre que sea posible, se debe considerar seriamente la inclusión en un ensayo clínico.

Tratamiento del linfoma difuso de linfocitos B grandes

Tratamiento de primera línea

La agresiva naturaleza del linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) y la presentación típica de pacientes

con linfadenopatía de rápida diseminación y síntomas constitucionales, justifican un tratamiento inmediato (Liu 2019). La terapia estándar para el DLBCL sin tratar sigue siendo un programa de 21 días de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) (NCCN 2020a), con remisiones a largo plazo reportadas en ensayos clínicos hasta en dos tercios de los pacientes (Ayers 2020). Al tratamiento de R-CHOP le puede seguir radioterapia dirigida al sitio afectado para pacientes con o sin enfermedad no voluminosa (NCCN 2020a). La intensidad de la dosis del régimen de R-CHOP puede cambiar en función de la edad del paciente, su estado físico general y el estadio de la enfermedad. Cada vez más, la evidencia indica que no todos los subtipos del DLBCL son tratados de manera óptima con el mismo enfoque.

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

La terapia de alta dosis y el rescate autólogo de células madre como terapia de consolidación para los pacientes en primera remisión completa después de la terapia de inducción no tiene ningún beneficio aparente frente a R-CHOP y, por lo tanto, no se recomienda de forma habitual.

Los pacientes que tienen características de alto riesgo, como anomalías cromosómicas, enfermedad voluminosa o aquellos diagnosticados con linfoma de linfocitos B de alto grado, pueden experimentar resultados poco satisfactorios cuando se les trata con R-CHOP estándar de primera línea. El tratamiento alternativo de primera línea para estos pacientes es la inmunoterapia intensiva, como etopósido con dosis ajustada, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab (DA-EPOCH-R); rituximab más ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona, alternando con metotrexato y citarabina (R-HyperCVAD); o rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y metotrexato de dosis alta alternando con ifosfamida, etopósido y citarabina (R-CODOX/M-IVAC) en entornos de investigación y estándares de cuidados (Ayers 2020). Sin embargo, un ensayo clínico reciente mostró una ausencia de beneficios en términos de supervivencia con DA-EPOCH-R frente a R-CHOP con una incidencia significativamente mayor de eventos adversos de grado ≥ 3 en el grupo DA-EPOCH-R (Bartlett 2019).

Los pacientes con IPI de riesgo intermedio-alto y alto, especialmente aquellos con más de un sitio extraganglionar o lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y edad >60 años, tienen un riesgo más alto de recaída en el sistema nervioso central (SNC). La afectación del SNC tiende a ocurrir temprano, ya sea durante la quimioterapia sistémica o poco después de su finalización (McKay 2020). El método óptimo de administración de tratamiento profiláctico con dosis altas de metotrexato, intratecal versus intravenoso, se ha convertido en un punto de debate con la llegada de la terapia con rituximab y no hay pruebas sólidas de que el tratamiento profiláctico evite el riesgo de recaída en el SNC. En caso de que haya una indicación para la profilaxis del SNC, se recomienda administrar metotrexato intravenoso en dosis altas lo antes posible como parte de la terapia de primera línea (McKay 2020).

Tratamiento de la enfermedad refractaria/recidivante

En el momento de la progresión o recaída de la enfermedad, el tratamiento estándar para los pacientes aptos para trasplante sigue siendo la quimioterapia de rescate seguida por el trasplante autólogo de células madre consolidativo (Liu 2019) como tratamiento de intención curativa en pacientes con enfermedad quimiosensible (Ayers 2020). En pacientes de <65 a 70 años con buen estado de rendimiento y sin disfunción orgánica importante, la ESMO recomienda rituximab y

quimioterapia seguida de dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo (Tilly 2015). Es necesario tener en cuenta las posibles toxicidades de los regímenes. Los pacientes que no son aptos para el tratamiento con dosis altas pueden ser tratados con el mismo régimen u otros regímenes como R-GEMOX (rituximab, gemcitabina, oxaliplatino).

La **terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (T-CAR)** desempeña un papel cada vez más importante y evolutivo en el tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria/recidivante (Liu 2019). Axicabtagene ciloleucel y tisagenlecleucel están aprobados por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con DLBCL recidivante/refractario, linfomas de linfocitos B de alto grado y en casos de transformación histológica del linfoma folicular a DLBCL en pacientes con dos o más regímenes de terapia sistémica ineficaces previos (Zelenetz 2019). Estos agentes **T-CAR** solo deben dispensarse y administrarse en centros de salud que cuenten con los servicios de asistencia adecuados. Actualmente se están realizando investigaciones en esta área de terapia, así como en otras terapias novedosas.

Tratamiento del linfoma periférico de linfocitos T con afectación ganglionar

Tratamiento de primera línea

La gran cantidad existente de subgrupos de linfomas periféricos de linfocitos T dificulta la realización de ensayos clínicos e implica que las directrices de tratamiento a menudo se basen en la opinión de los expertos (Armitage 2017). Ciclofosfamida, hidroxidaurubicina, vincristina (Oncovin) y prednisona (CHOP), o alguna variante, es el régimen más utilizado en el linfoma periférico de linfocitos T agresivo con afectación ganglionar (d'Amore 2015). CHOP + etopósido (CHOEP) ha proporcionado tasas de respuesta completa más altas que el CHOP (88 % frente al 79 %, respectivamente) en pacientes de ≤ 60 años, según un estudio europeo (Pfreundschuh 2004). Este régimen, seguido de un trasplante autólogo de células madre en pacientes quimiosensibles y aptos para el trasplante, proporciona una buena supervivencia general y libre de progresión fuera de un ensayo clínico (d'Amore 2015).

Varios subtipos de linfoma periférico de linfocitos T expresan CD30. Se demostró una mejora significativa en la **supervivencia libre de progresión y la supervivencia general (SG)** con el tratamiento inicial con brentuximab vedotina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona frente al tratamiento estándar (CHOP) para pacientes con linfoma periférico de linfocitos T positivo para CD30 (Horwitz 2019). Los resultados de este ensayo clínico apoyan el potencial de este nuevo régimen (A+CHP) para convertirse en un nuevo tratamiento estándar para estos pacientes.

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Tratamiento de la enfermedad refractaria/recidivante

Desafortunadamente, la duración de la respuesta al tratamiento es a menudo corta y las recaídas son frecuentes en esta población. Brentuximab vedotina (BV) es el único tratamiento de rescate aprobado a nivel mundial y no existe un estándar de atención para el linfoma periférico de linfocitos T con afectación ganglionar recidivante/refractario (d'Amore 2015). Otras opciones de tratamiento incluyen quimioterapia combinada, como DHAP (dexametasona, citarabina en dosis altas, cisplatino) o ICE (ifosfamida, etopósido, carboplatino) en pacientes quimiosensibles seguidos de trasplante alogénico de células madre en pacientes adecuados y aptos o trasplante alogénico con acondicionamiento mieloablativo o acondicionamiento de intensidad reducida (NCCN 20b). Un resumen de los resultados de la investigación indicó que la durabilidad del beneficio mediante terapia de dosis altas seguida de trasplante autólogo era menor que la obtenida con trasplante alogénico en pacientes con enfermedad refractaria/recidivante (NCCN 2020b).

Radioterapia

Los linfomas periféricos de linfocitos T tienden a ser algo menos radiosensibles que los linfomas de linfocitos B agresivos. Por lo tanto, se pueden necesitar dosis de radiación más altas si se planea un tratamiento de radioterapia. La radioterapia paliativa se puede utilizar para tratar localmente la enfermedad sintomática.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

En la mayoría de los centros de tratamiento, se realiza una exploración por PET-TC al final del tratamiento para evaluar la eficacia del mismo y, por lo tanto, la remisión completa y predecir [la supervivencia libre de enfermedad](#). Los resultados de la exploración se evalúan utilizando la puntuación de 5 puntos de Deauville [ver [Módulo 1](#)]. La reestadificación en la fase intermedia se lleva a cabo después de 1 a 3 ciclos de quimioterapia. Estos estudios de estadificación repetidos ayudan a tomar decisiones sobre el tratamiento respecto a qué, cuándo y cuánto es apropiado en un tratamiento posterior.

Seguimiento, secuelas a largo plazo y supervivencia

No hay pruebas concluyentes de que la vigilancia mediante imágenes pueda mejorar la supervivencia en el NHL (Armitage 2017). El seguimiento debe centrarse en cuestiones relativas a la supervivencia.

La radioterapia pélvica y las grandes dosis acumuladas de ciclofosfamida se han asociado con un alto riesgo de esterilidad permanente. Hasta 30 años después del diagnóstico, los pacientes tienen un riesgo significativamente elevado de desarrollar segundos cánceres primarios, especialmente en ciertos sitios:

- Pulmón
- Cerebro
- Riñón
- Vejiga
- Melanoma
- Linfoma de Hodgkin
- Leucemia mieloide aguda

En el [Módulo 4](#) se analiza información detallada sobre el seguimiento y la evaluación de las complicaciones a largo plazo y las intervenciones de enfermería asociadas..

Perspectiva de futuro del tratamiento del linfoma no hodgkiniano

La tecnología y el conocimiento están evolucionando constantemente para ayudar a entender la patogénesis única de cada subtipo de NHL. Los avances en la bioinformática y las tecnologías de edición genética en la medicina traslacional conducirán eventualmente a un progreso significativo en la identificación de mutaciones, que pueden traducirse en objetivos terapéuticos (Liu 2019). La terapia dirigida, en el futuro, marcará la diferencia en los resultados, especialmente en los pacientes que tienen enfermedad refractaria o que han recaído.

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Bibliografía

Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. British National Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:516-22

Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ* 2018; 362:k3204 doi: 10.1136/bmj.k3204

Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017; 390:298-310

Ayers EC, Li S, Medeiros LJ, et al. Outcomes in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma after intensive frontline treatment failure. *Cancer* 2020; 126:293-303

Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large b-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019; 37:1790-1799

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68:394-424

Cancer Research UK. Disponible en: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence?_ga=2.243216258.1488539145.1595238355-525043077.1595238355. Visitado en julio de 2020

Castillo JJ, Ingham RR, Reagan JL, et al. Obesity is associated with increase relative risk of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14:122-130

d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26(Suppl 5): v108-v115

El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. *Semin in Nuc Medicine* 2017; 48:4-16

European Cancer Information System (ECIS) 2020. Visitado en <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>, junio de 2020

Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362:139-146

Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral

T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393:229-240

Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321

Leukemia & Lymphoma Society. Visitado en: <https://www.lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/treatment/treatment-for-indolent-nhl-subtypes>, junio de 2020

Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94:604-616

McKay P, Wilson MR, Chaganti S, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. *Br J Haem* 2020; 190:708-714

McNamara C, Montoto S, Eyre TA et al. The investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haem* 2020; doi: 10.1111/bjh.16872

Miranda-Filho A, Pineros M, Znaor A, et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2019; 30:489-499

Morton LM, Slager SL, Cerhan JR et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014: 130-144

National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Descargado de: <https://seer.cancer.gov/>, visitado en junio de 2020

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Versión 1.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Visitado en junio de 2020

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on T-Cell Lymphomas. Versión 1.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Visitado en junio de 2020

Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without eoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104:626-633

Pizzi M, Margolskee E, Inghirami G. Pathogenesis of peripheral T cell lymphoma. *Annual Review of Pathology*:

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Mechanisms of Disease 2018; 13:293-320

Rademaker J. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Radiol Clin 2007; 45:69-83

Swerdlow SH, Campo E, Pileri AS, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127:2375-2390

Tilly H, da Silva G, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5):v116-v125

Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. B-cell lymphomas, version 3.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17:650-661

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014; 123:837-842

Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31:17-29

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Apéndice 1: Clasificación de los subtipos de linfoma no hodgkiniano¹

Neoplasias de linfocitos B maduras:

- Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas
- Linfocitosis monoclonal de linfocitos B
- Leucemia prolinfocítica de linfocitos B
- Linfoma esplénico de zona marginal
- Leucemia de células pilosas
- Linfoma esplénico de linfocitos B inclasificable o leucemia ²
- Linfoma esplénico de linfocitos B pequeños con infiltración difusa de la pulpa roja ²
- Leucemia de células pilosas variante
- Linfoma linfoplasmácítico
- Linfoma extraganglionar de zona marginal del tejido linfoide asociado a la mucosa
- Linfoma ganglionar de zona marginal
- Linfoma ganglionar de zona marginal pediátrico ²
- Linfoma folicular
- Neoplasia folicular in situ
- Linfoma folicular pediátrico
- Linfoma de linfocitos B grandes con reordenamiento de IRF4 ²
- Linfoma cutáneo primario del centro folicular
- Linfoma de células del manto
- Neoplasia de células del manto in situ
- DLBCL, NOS
- Linfoma de linfocitos B grandes rico en linfocitos T o rico en histiocitos
- DLBCL primario del SNC
- DLBCL cutáneo primario tipo pierna
- DLBCL positivo para VEB, NOS
- Úlcera mucocutánea positiva para VEB ²
- DLBCL asociado con inflamación crónica
- Granulomatosis linfomatoide
- Linfoma primario mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes
- Linfoma intravascular de linfocitos B grandes
- Linfoma de linfocitos B grandes positivo para ALK
- Linfoma plasmablastico
- Linfoma de efusión primaria
- DLBCL positivo para el virus del herpes humano 8, NOS ²
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma similar a Burkitt con alteraciones cromosómicas 11q ²
- Linfoma de linfocitos B de alto grado con reordenamientos de BCL2 y MYC o de BCL6 y MYC ²
- Linfoma de linfocitos B de alto grado , NOS ²
- Linfoma de linfocitos B inclasificable con características intermedias entre DLBCL y linfoma de Hodgkin clásico

¹ Las neoplasias de células plasmáticas, los linfomas de Hodgkin, los trastornos linfoproliferativos postrasplante y los tumores histiocíticos y células presentadoras de antígenos no están incluidos en esta lista. ² Entidades provisionales.

SNC, sistema nervioso central; DLBCL, linfoma difuso de linfocitos B grandes; VEB, virus de Epstein Barr; NOS, no especificado de otra manera.

Adaptado de: Armitage 2017.

Módulo III: Linfoma no Hodgkin en adultos: Diagnóstico – Estadificación – Tratamiento

Neoplasias de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales (NK) maduros:

- Leucemia prolinfocítica de linfocitos T
- Leucemia linfocítica granular de linfocitos T grandes
- Trastorno linfoproliferativo crónico de linfocitos NK ²
- Leucemia agresiva de linfocitos NK ²
- Enfermedades linfoproliferativas de linfocitos T positivas para VEB en la infancia
- Leucemia o linfoma de linfocitos T en adultos
- Linfoma extraganglionar de linfocitos NK-T de tipo nasal
- Linfoma de linfocitos T asociado a la enteropatía
- Linfoma de linfocitos T intestinal monomórfico epiteliotrópico
- Trastorno linfoproliferativo indolente de linfocitos T del tracto gastrointestinal ²
- Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T
- Linfoma de linfocitos T subcutáneo tipo paniculitis
- Micosis fungoide
- Síndrome de Sézary
- Trastornos linfoproliferativos de linfocitos T primarios cutáneos positivos para CD30
- Papulosis linfomatoide
- Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
- Linfoma de linfocitos T citotóxicos positivo para CD8 primario cutáneo agresivo epidermotrópico ²
- Linfoma de linfocitos T citotóxicos positivo para CD8 primario cutáneo acral ²
- Trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de linfocitos T pequeños o medianos positivo para CD4 ²
- Linfoma periférico de linfocitos T, NOS
- Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T
- Linfoma folicular de linfocitos T ²
- Linfoma anaplásico de células grandes positivo para ALK
- Linfoma anaplásico de células grandes negativo para ALK
- Linfoma anaplásico de células grandes asociado al implante mamario²

¹ Las neoplasias de células plasmáticas, los linfomas de Hodgkin, los trastornos linfoproliferativos postrasplante y los tumores histiocíticos y células presentadoras de antígenos no están incluidos en esta lista. ² Entidades provisionales.

SNC, sistema nervioso central; DLBCL, linfoma difuso de linfocitos B grandes; VEB, virus de Epstein Barr; NOS, no especificado de otra manera.

Adaptado de: Armitage 2017.

Datos generales

- La bleomicina debe usarse con precaución en pacientes con compromiso de la función pulmonar debido al alto riesgo de toxicidad pulmonar grave y de muerte.
- El síndrome de liberación de citocinas puede desarrollarse con algunos tipos de inmunoterapia como la terapia con anticuerpos monoclonales biespecíficos y **linfocitos T-CAR**.
- A pesar de los avances en la dosificación y administración de la radioterapia, esta puede causar efectos secundarios comunes como la dermatitis por radiación, náuseas y vómitos, dependiendo del área del cuerpo que se trate.
- Debido a las secuelas a largo plazo del tratamiento, los pacientes deben ser informados y hacerse chequeos médicos regulares.
- La incidencia de neoplasias secundarias aumenta a medida que transcurre el tiempo del tratamiento, siendo necesario un riguroso seguimiento y la educación de los pacientes sobre este riesgo.
- La enfermedad cardiovascular después del tratamiento del linfoma es la principal causa de muerte no relacionada con el cáncer en los supervivientes del linfoma.

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

- A. Control de los efectos secundarios del linfoma y tratamiento del linfoma
 - 1. Efectos secundarios del tratamiento sistémico
 - 2. Problemas comunes experimentados antes, durante e inmediatamente después del tratamiento
 - 3. Efectos secundarios de la radioterapia
- B. Tratamiento del paciente sometido a trasplante de células madre hematopoyéticas
- C. Apoyo y asesoramiento en la toma de decisiones compartida
 - 1. Componentes
 - 2. Factores del paciente/profesional de la salud en la toma de decisiones compartida
 - 3. Implementación de estrategias
- D. Supervivencia del cáncer
 - 1. Calidad de vida relacionada con la salud
 - i. Cognición
 - ii. Cambios emocionales
 - iii. Sexualidad
 - iv. Estrategias de afrontamiento
 - 2. Fecundidad y planificación familiar
- E. Atención de seguimiento
 - 1. Periodo postratamiento
 - 2. Seguimiento a largo plazo

Bibliografía

Control de los efectos secundarios del tratamiento del linfoma

Efectos secundarios del tratamiento sistémico

Con respecto a cada uno de los fármacos y agentes quimioterápicos administrados, tanto los pacientes como sus cuidadores deben recibir información sobre:

- mecanismo de acción
- vía y duración de la administración
- efectos secundarios posibles y esperados
- medidas de autocuidado

Los efectos secundarios de los agentes sistémicos comúnmente utilizados para tratar los linfomas y las medidas a tomar tanto por el personal de enfermería como por los pacientes para prevenir o controlar estos efectos se presentan en las **Tablas 1 y 2**. Hay algunos agentes que, ya sea por su modo de acción o por sus efectos adversos que puedan ser potencialmente mortales, requieren una mención especial. Estos son los siguientes:

La **bleomicina** debe usarse con precaución en pacientes con compromiso de la función pulmonar o de la función renal, aquellos que reciben radiación torácica concomitante, tratamiento concomitante con cisplatino, ciclofosfamida, metotrexato o doxorubicina, aquellos mayores de 40 años de edad y el uso de **factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)** durante el tratamiento (NCCN 2020; Andersen 2019). Estos factores de riesgo pueden predisponer al paciente a la toxicidad pulmonar por bleomicina, que puede ser grave y potencialmente mortal.

La administración conjunta de **brentuximab vedotina** y bleomicina puede aumentar el riesgo de toxicidad pulmonar. La bleomicina debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con brentuximab vedotina (Seattle Genetics 2012). La neuropatía periférica suele ser de naturaleza sensorial, pero se ha informado de casos de neuropatía motora. La neuropatía periférica está relacionada con la dosis acumulada y suele ocurrir varios meses después del tratamiento. Los síntomas suelen disminuir en unas 7 semanas, pero los pacientes pueden tener síntomas residuales, que incluyen hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Estos síntomas pueden requerir modificaciones de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se pueden presentar reacciones graves relacionadas con la infusión, como sibilancias, dificultad para respirar, urticaria, picazón e hinchazón. Si se produce una reacción, la infusión debe interrumpirse de forma inmediata y permanente e instituirse un tratamiento médico adecuado (Seattle Genetics 2012). Los pacientes con una proliferación rápida del tumor o con una carga

tumoral elevada pueden tener mayor riesgo de desarrollar el síndrome de lisis tumoral tras la administración de brentuximab vedotina.

El **metotrexato** debe administrarse con precaución en pacientes de edad avanzada debido a un mayor riesgo de toxicidad por la disminución de la función hepática y renal, así como a la disminución de las reservas de folato. Se recomienda reducir la dosis y comprobar si hay signos tempranos de toxicidad (Mayne Pharma 2003). La leucovorina es necesaria en algunos regímenes de metotrexato (generalmente después de dosis de metotrexato >500 mg/m²) para “rescatar” selectivamente a las células normales de los efectos adversos del metotrexato causados por la inhibición de la producción de folatos reducidos.

La encefalopatía inducida por **ifosfamida** puede ocurrir de 1 a 4 días después de la administración y puede persistir de 1 a 30 días. La mayoría de los casos son reversibles. Los síntomas inespecíficos incluyen síntomas extrapiramidales, incontinencia fecal/urinaria, convulsiones, somnolencia, confusión, amnesia, psicosis depresiva, alucinaciones y otros trastornos psiquiátricos. La gravedad de los síntomas puede variar desde somnolencia leve o agitación hasta alucinaciones o coma profundo. La encefalopatía puede depender de la dosis; el riesgo aumenta con ciclos de infusión más cortos. Para disminuir la incidencia y gravedad de la toxicidad vesical, es necesario garantizar una hidratación adecuada prestando atención al equilibrio de líquidos, y la administración de mesna, un agente uroprotector. Se debe examinar la presencia de eritrocitos en la orina, que pueden preceder a la cistitis hemorrágica.

Aunque todavía se está investigando en algunos cánceres, **la terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (T-CAR)**, que implica la alteración de los linfocitos T de un paciente para que eliminen las células cancerosas, ofrece resultados prometedores en el tratamiento de los linfomas y ha sido aprobada para el tratamiento del DLBCL. La incidencia del síndrome de liberación de citocinas, un acontecimiento adverso grave relacionado con el sistema inmunitario, que puede poner en peligro la vida si no se identifica y se trata a tiempo (consulte a continuación el tratamiento), es única en el tratamiento con linfocitos T-CAR. Otra complicación significativa de la terapia con linfocitos T-CAR es el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS). En este síndrome se presentan desde temblores leves a edema cerebral, y en una minoría de casos, la muerte. Para garantizar la seguridad del paciente, es imperativo que la terapia con linfocitos T-CAR se administre en un entorno en el que los profesionales de la salud estén bien informados sobre la administración y los efectos secundarios y puedan proporcionar una atención de alta calidad.

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

Tabla 1. Efectos secundarios de los agentes comúnmente utilizados en el tratamiento de los linfomas y los cuidados de enfermería

Fármaco/Clase/Vía	Posibles efectos secundarios	Cuidados de enfermería
Bendamustina Agente alquilante IV	Reacciones relacionadas con la infusión; mielosupresión ; síntomas gastrointestinales (anorexia, estreñimiento, diarrea, náuseas/vómitos, estomatitis); fatiga; reacciones en el lugar de la inyección; reacciones cutáneas (erupción cutánea)	Considerar la premedicación para prevenir reacciones de infusión; evaluar las reacciones a la infusión (fiebre, escalofríos, prurito, erupción cutánea) durante o directamente después de la infusión; educar sobre el aumento del riesgo de infección y hemorragia, signos/síntomas de infección y hemorragia, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS
Bleomicina Antibiótico antitumoral IV	(Ver arriba); erupción, neumonitis; reacciones febriles; reacciones relacionadas con la infusión	Premedicación con hidrocortisona o antipiréticos o antihistamínicos para prevenir reacciones febriles; educar al paciente sobre los signos/síntomas de la fibrosis pulmonar (tos seca, improductiva o disnea durante el esfuerzo)
Brentuximab vedotina Conjugado anticuerpo-fármaco IV	(Ver arriba). Neuropatía periférica; reacciones relacionadas con la infusión; anemia, neutropenia , trombocitopenia	Premedicación para prevenir posibles reacciones relacionadas con la infusión (escalofríos, náuseas, disnea, prurito, pirexia, tos); educar sobre el aumento del riesgo de infección y hemorragia, signos/síntomas de infección y hemorragia, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS
Corticosteroides (dexametasona, prednisona) Oral	Fatiga , adelgazamiento de la piel, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia, aumento del riesgo de infección, leucocitosis, osteopenia, osteoporosis, cambios de humor, cambios de personalidad, aumento de peso, disminución de la libido	Controlar la presencia de hiperglucemia/hipoglucemia; Educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos/síntomas de infección, las medidas preventivas y cuándo contactar a un PS. Dar instrucciones de no dejar de tomar corticosteroides repentinamente
Ciclofosfamida Agente alquilante Oral	Insuficiencia cardíaca (relacionada con la dosis); náuseas/vómitos; mielosupresión ; cistitis hemorrágica; hiperuricemia; infertilidad; neoplasias malignas secundarias	Proporcionar antieméticos profilácticos; monitorizar cambios transitorios en el ECG, disnea, taquipnea, retención de líquidos; fomentar la ingesta de líquidos; educar al paciente sobre el aumento del riesgo de infección, signos/síntomas de infección y medidas preventivas; controlar los signos/síntomas de SLT ; monitorización a largo plazo de las neoplasias malignas secundarias; consultar al especialista en fertilidad
Citarabina (también conocida como arabinofuranosil citidina [ARA-C]) Antimetabolito IV	Mielosupresión ; erupción cutánea; trastorno gastrointestinal; neurotoxicidad; sepsis, infecciones con dosis altas; náuseas, vómitos; síndrome de citarabina (síntomas similares a los de la gripe); SLT	Controlar la reacción alérgica, convulsiones, pérdida de conciencia; proporcionar antieméticos según sea necesario; educar sobre el aumento del riesgo de infección y hemorragia, signos/síntomas de infección y hemorragia, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS
Dacarbazina Agente alquilante IV	Leucopenia, trombocitopenia; náuseas/vómitos/anorexia; hepatotoxicidad; rubor facial, sensación de hormigueo	Administración profiláctica de antieméticos; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, signos/síntomas de infección, signos/síntomas de hemorragia, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS; controlar la función hepática durante el tratamiento. Algunos pacientes pueden requerir una dosis más diluida
Doxorrubicina (hidroxidaunorrubicina) Antraciclina IV	Náuseas, vómitos; fatiga ; alopecia ; estomatitis ; sensibilidad a la luz solar; ojos llorosos, pérdida de fertilidad	Administración de medidas farmacológicas para la profilaxis de náuseas y vómitos (benzodiazepinas), para náuseas y vómitos agudos (antagonistas del receptor 5-HT ₃ , dexametasona, aprepitant, benzodiazepina); poner virutas de hielo en las mejillas o chupar hielo/agua fría durante la administración; evaluar la frecuencia cardíaca antes de la iniciación del fármaco; educar sobre el aumento del riesgo de infección y hemorragia, signos/síntomas de infección y hemorragia, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS; derivar a un especialista en fertilidad
Etopósido Alcaloide vegetal Oral	Neutropenia , trombocitopenia ; alopecia ; náuseas/vómitos, estomatitis , diarrea; hipotensión; retirada de radiación	Proporcionar antiemético según sea necesario; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, los signos/síntomas de infección, los signos/síntomas de hemorragia, las medidas preventivas y cuándo contactar a un PS

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

Tabla 1. Efectos secundarios de los agentes comúnmente utilizados en el tratamiento de los linfomas y los cuidados de enfermería

Fármaco/Clase/Vía	Posibles efectos secundarios	Cuidados de enfermería
Everolimus Inhibidor de mTORC1 Oral	Inmunosupresión; alto potencial de interacciones farmacológicas; diarrea, estomatitis ; fatiga ; reacción de hipersensibilidad	Educación sobre el aumento del riesgo de infección, los signos/síntomas de la infección, las medidas preventivas y cuándo contactar a un PS; revisar el uso de medicamentos concomitantes; fomentar el uso de corticosteroides tópicos, sistémicos o intralesionales para aliviar la estomatitis
G-CSF/filgrastim Citocina SC	Dolor en las articulaciones, huesos; recuento leucocitario elevado; fosfatasa alcalina en suero elevada; dolor de cabeza	Evaluar y medicar el dolor/malestar
Ifosfamida Agente alquilante IV	(Ver arriba); leucopenia , trombocitopenia ; náuseas/ vómitos; cistitis hemorrágica, hematuria; encefalopatía	Contraindicado en presencia de leucopenia grave, trombocitopenia, insuficiencia renal y/o hepática grave, infecciones activas, arteriosclerosis cerebral avanzada; evaluar los síntomas de la encefalopatía; administrar antieméticos; asesorar sobre los signos/síntomas de la hematuria y el beneficio de una hidratación adecuada; educar sobre el aumento del riesgo de infección y hemorragia, signos/síntomas de infección y hemorragia, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS
Lenalidomida Inmunomodulador	Diarrea, estreñimiento, náuseas; anemia , fatiga ; neutropenia , trombocitopenia ; edema periférico; insomnio; calambres musculares, espasmos, dolor de espalda; pirexia; infección del tracto respiratorio superior; erupción cutánea; disnea; mareos; temblor; evento tromboembólico en combinación con esteroides	Supervisar el CSC; educar sobre el aumento del riesgo de infección y hemorragia, los signos/síntomas de infección y hemorragia, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS; controlar el estado gastrointestinal; profilaxis de la tromboembolia; examinar la piel en busca de cambios
Metotrexato Antimetabolito IV, IM, IT, ORAL	Neutropenia , trombocitopenia ; estomatitis ; vómitos; hepatotoxicidad; azotemia (más común con dosis altas), hiperuricemia; neurotoxicidad, toxicidad pulmonar; insuficiencia renal	Es posible que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con hepatotoxicidad o mielosupresión o en pacientes de edad avanzada; controlar los signos/síntomas de infección y hemorragia; controlar la función renal; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluidos el aumento del riesgo de infección, los signos/síntomas de infección, los signos/síntomas de hemorragia, las medidas preventivas y cuándo ponerse en contacto con un PS
Procarbazina Agente alquilante Oral	Mielosupresión ; náuseas/vómitos; pérdida de fertilidad; neoplasias malignas secundarias	Educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluidos el aumento del riesgo de infección, los signos/síntomas de infección, los signos/síntomas de hemorragia, las medidas preventivas y cuándo ponerse en contacto con un PS; seguimiento a largo plazo de las neoplasias malignas secundarias (cáncer de pulmón, LMA)
Rituximab (Anti CD20) Anticuerpo monoclonal IV	Fiebre, escalofríos; debilidad; náuseas; dolor de cabeza; tos; síntomas de resfriado	Debido al riesgo de reactivación viral, los pacientes deben ser examinados para detectar la hepatitis B antes de la administración; atenúa la respuesta a las vacunas hasta 6 meses; los indicadores de respuesta positiva incluyen: sexo femenino, edad <40 años, período más corto entre el diagnóstico y la administración de rituximab; puede bajar temporalmente la presión arterial; aconsejar al paciente que se ponga en contacto con el PS si algún efecto secundario se agrava
Vinblastina Inhibidor mitótico Alcaloide de la vinca IV	Leucopenia (relacionada con la dosis); neurotoxicidad (central y periférica), mayor riesgo con dosis más altas/administración prolongada; estreñimiento; SLT ; dificultad respiratoria aguda; ototoxicidad; riesgo de neoplasias malignas secundarias	Iniciar los procedimientos recomendados para prevenir la extravasación de medicamentos; educar al paciente sobre los signos/síntomas de la extravasación de medicamentos; educar sobre las medidas para prevenir las quemaduras solares; educar sobre las medidas para prevenir y reconocer infecciones; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluyendo los signos/síntomas de la neuropatía periférica y cuándo contactar a un PS; administrar laxantes/ablandadores de heces de forma profiláctica para prevenir el estreñimiento

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

Tabla 1. Efectos secundarios de los agentes comúnmente utilizados en el tratamiento de los linfomas y los cuidados de enfermería

Fármaco/Clase/Vía	Posibles efectos secundarios	Cuidados de enfermería
Vincristina Alcaloide vegetal IV	Vesicante; alopecia; estreñimiento; neuropatía periférica/central; hiperuricemia por lisis celular	Iniciar los procedimientos recomendados para prevenir la extravasación de medicamentos; educar al paciente sobre los signos/síntomas de la extravasación de medicamentos; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluidos los signos/síntomas de la neuropatía periférica; y cuándo contactar con el PS. Administrar laxantes/ablandadores de heces de forma profiláctica para prevenir el estreñimiento

LMA, leucemia mielógena aguda; CSC, conteo sanguíneo completo; ECG, electrocardiograma; GI, gastrointestinal; PS, profesional sanitario; IM, intramuscular; IT, intratecal; IV, intravenosa; SC, subcutánea; SLT, síndrome de lisis tumoral
Fuentes: NCCN 2019; <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-Recursos/cancer-drug-manual/drug-index>

Tabla 2. Efectos secundarios de los agentes actualmente en investigación para el tratamiento de los linfomas y los cuidados de enfermería

Fármaco/Clase/Vía	Posibles efectos secundarios	Cuidados de enfermería
Célula T de CAR	Síndrome de liberación de citocinas (puede variar de leve a grave); toxicidades neurológicas; SLT; aplasia de células B	Debe ser administrado por personal experto; controlar la temperatura, los signos vitales; administrar acetaminofeno, narcóticos, antieméticos según sea necesario; comprobar los resultados del laboratorio; evaluar los síntomas neurológicos; proporcionar alopurinol e hidratación; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios incluido el aumento del riesgo de infección, los signos/síntomas de infección, las medidas preventivas y cuándo contactar a un PS
Gemcitabina Antimetabolito IV	Anemia, neutropenia, trombocitopenia; síndrome urémico hemolítico (infrecuente pero que puede dar lugar a insuficiencia renal); enzimas hepáticas elevadas (transitorias/reversibles); síntomas similares a los de la gripe; toxicidad pulmonar grave; erupción cutánea (leve/moderada)	Controlar la función renal/hepática; acetaminofén para aliviar los síntomas parecidos a los de la gripe; aplicar corticosteroides para el sarpullido en la piel; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, como el aumento del riesgo de infección, los signos/síntomas de infección, los signos/síntomas de hemorragia, las medidas preventivas y cuándo contactar a un PS
Ibrutinib Terapia molecular dirigida Oral	Precaución: eventos hemorrágicos, fibrilación/aleteo auricular, intervalo PR prolongado, hiperuricemia, SLT, posibilidad de reactivación de la hepatitis B; anemia, neutropenia, trombocitopenia; diarrea; infecciones; linfocitosis; hiperuricemia; dolor muscular y óseo	Vigilar al paciente y educar sobre los signos/síntomas de efectos secundarios graves y cuándo contactar con el PS; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, signos/síntomas de infección, signos/síntomas de hemorragia, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS; educar sobre la necesidad de rehidratación adecuada si la diarrea persiste o empeora
Nivolumab Inmunoterapia (Inhibidor de punto de control) IV	Reacciones adversas inmunomediadas (función endocrina anormal, diarrea/colitis, elevación de las enzimas hepáticas, nefritis, neumonitis, erupción cutánea)	Supervisar y educar sobre los eventos inmunomediados, que pueden ocurrir en cualquier momento y deben ser identificados, reportados y tratados a tiempo
Obinutuzumab Anticuerpo monoclonal IV	Reacciones relacionadas con la infusión; hiperuricemia, SLT; neutropenia, trombocitopenia; reactivación de la hepatitis B; infección; aumento de las enzimas hepáticas; hiperuricemia	Premedicación recomendada para todas las infusiones; iniciar un protocolo de tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión; iniciar las intervenciones adecuadas para el SLT; comprobar los resultados del laboratorio; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de infección, signos/síntomas de infección, signos/síntomas de hemorragia, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS

Tabla 2. Efectos secundarios de los agentes actualmente en investigación para el tratamiento de los linfomas y los cuidados de enfermería

Fármaco/Clase/Vía	Posibles efectos secundarios	Cuidados de enfermería
Oxaliplatino Agente alquilante IV	Vesicante ; neuropatía sensorial periférica (acumulativa, relacionada con la dosis, reversible); náuseas/vómitos; fiebre; leucopenia, trombocitopenia ; riesgo de neoplasias malignas secundarias	Iniciar procedimientos recomendados para prevenir la extravasación de medicamentos; educar al paciente sobre los signos/síntomas de la extravasación de medicamentos; administrar antieméticos; administrar acetaminofén para la fiebre relacionada con la infusión; educar a los pacientes sobre los efectos secundarios, incluido mayor riesgo de infección y hemorragia, signos/síntomas de hemorragia/ infección, medidas preventivas y cuándo contactar a un PS
Pembrolizumab Inmunoterapia (Inhibidor de punto de control) IV	Eficacia afectada por corticosteroides sistémicos o inmunosupresores; reacciones relacionadas con la infusión; reacciones adversas inmunomediadas (función endocrina anormal, diarrea/ colitis, elevación de las enzimas hepáticas, nefritis, neumonitis, erupción cutánea)	Premedicación recomendada para todas las infusiones; iniciar procedimientos recomendados para prevenir la extravasación de fármacos; iniciar un protocolo institucional para el abordaje de reacciones relacionadas con la infusión; monitorear y educar sobre eventos relacionados con el sistema inmunitario, que pueden ocurrir en cualquier momento y deben ser identificados, reportados y tratados a tiempo.

T-CAR, linfocitos T con receptor de antígeno quimérico; PS, profesional sanitario; IV, intravenoso; SLT, síndrome de lisis tumoral

Fuentes: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#i-content>;

<https://voice.ons.org/news-and-views/nursing-considerations-for-adverse-events-from-car-t-cell-therapy>; <https://www.cancernetwork.com/view/managing-car-t-cell-therapy-patients-hematologic-malignancies>

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación potencialmente grave del tratamiento del cáncer y se caracteriza por anomalías metabólicas y electrolíticas causadas por la descomposición de células malignas mediante agentes terapéuticos y la liberación rápida resultante de contenido intracelular en la sangre periférica. Si no se trata, la progresión del SLT puede causar insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas, convulsiones, pérdida del control muscular y la muerte (NCCN 2020b).

Los síntomas del SLT generalmente no son específicos y pueden incluir:

- Náuseas con o sin vómitos
- Falta de apetito y fatiga
- Orina oscura, disminución de la producción de orina o dolor en el flanco
- Entumecimiento, convulsiones o alucinaciones
- Calambres musculares y espasmos
- Palpitaciones del corazón

Manifestaciones clínicas y de laboratorio del SLT:

- Hiperuricemia (ácido úrico >8 mg/dl)
- Hiperfosfatemia (fósforo >4,5 mg/dl)
- Hiperpotasemia (potasio >6 mmol/l)
- Hipocalcemia (calcio corregido <7 mg/dl, CA ionizado <1,1)
- Elevación notable de lactato deshidrogenasa (LDH)
- Lesión renal aguda
- Arritmias cardíacas
- Convulsiones/irritabilidad neuromuscular (Emadi 2018)

Medidas preventivas para el SLT:

La prevención del SLT en los pacientes de riesgo es el mejor tratamiento. La profilaxis estándar incluye hidratación con diuresis y administración de alopurinol o rasburicasa (NCCN 2019)

Medidas para el tratamiento del SLT:

- Fluidos IV
- Alopurinol o rasburicasa
- Tratamiento de la hiperuricemia
- Monitoreo frecuente de electrolitos y corrección agresiva

Síndrome de liberación de citocinas

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) puede ocurrir después del tratamiento con algunos tipos de inmunoterapia, como los anticuerpos monoclonales y los linfocitos T-CAR. Es causada por una liberación rápida y de grandes cantidades de citocinas en el torrente sanguíneo de las células inmunitarias afectadas por la inmunoterapia.

Manifestaciones clínicas del SLC:

- Fiebre, escalofríos, fatiga, anorexia, mialgia, artralgia
- Dolor de cabeza, alteración del estado mental, delirio, afasia, alucinaciones, temblor, marcha anormal, convulsiones
- Erupción cutánea
- Náuseas, vómitos, diarrea
- Taquipnea, hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria agudo
- Taquicardia, hipotensión, presión del pulso ensanchada, miocardiopatía
- Azotemia, creatinina elevada
- Transaminitis, hiperbilirrubinemia (Emadi 2018)

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

El tratamiento del SLC incluye:

- Grado 1 (síntomas que no ponen en peligro la vida) y grado 2 (síntomas que requieren intervenciones moderadas) en ausencia de comorbilidades: cuidados de soporte que incluyen el tratamiento de la neutropenia febril; control del equilibrio de líquidos; administración de medicamentos antipiréticos; monitoreo cercano de la función cardíaca, renal y hepática
- Grado 2 (con comorbilidades y en pacientes mayores), grado 3 (síntomas que requieren tratamiento agresivo), grado 4 (presencia de síntomas potencialmente mortales): cuidados de soporte agresivos más tocilizumab con o sin corticosteroides (Emadi 2018)

Neurotoxicidad

La neurotoxicidad es una complicación importante y común de las terapias con linfocitos T-CAR y está estrechamente asociada con el SLC. Los signos y/o síntomas neurológicos agudos se presentan en una proporción significativa de pacientes tratados por neoplasias malignas de linfocitos B. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor de cabeza, confusión, delirio, trastornos del lenguaje, convulsiones y rara vez, edema cerebral agudo. Los corticosteroides, las terapias dirigidas a la interleucina-6 y los cuidados de soporte se utilizan con frecuencia para tratar a los pacientes con neurotoxicidad, pero no hay evidencias de calidad de su eficacia (Gust 2018).

Problemas comunes experimentados antes, durante e inmediatamente después del tratamiento

Fatiga

La mayoría de los pacientes con cáncer experimentan **fatiga**, la que puede ser una causa importante de función física reducida y de una menor calidad de vida (Snowden 2011). La fatiga relacionada con el cáncer es una sensación angustiada, persistente y subjetiva de cansancio físico, emocional y/o cognitivo o agotamiento relacionados con el cáncer o el tratamiento del cáncer que no es proporcional a la actividad realizada e interfiere con el funcionamiento habitual (NCCN 2020c). En comparación con la fatiga en individuos sanos, la fatiga relacionada con el cáncer tiene menos probabilidades de mejorar con el reposo, es más angustiada y difiere en los perfiles y en la evolución diaria (Glaus 1996). Puede ser impredecible, intensa y manifestarse como una sensación abrumadora de cansancio o agotamiento. La fatiga puede ser acumulada, con un aumento en presencia de otros síntomas físicos, trastornos del estado de ánimo y cambios en la actividad habitual (Johnston 2001). Una revisión de la literatura y de la investigación sobre la fatiga relacionada con el cáncer identifica tres actividades principales para reducir el efecto de la fatiga: tratamiento efectivo de los síntomas asociados, mejora de la actividad en equilibrio con el descanso y manejo del estrés emocional (Ream 1999).

Tabla 3. Causas y tratamiento de los problemas comunes que experimentan los pacientes con linfoma antes, durante e inmediatamente después del tratamiento^a

Problema	Causa	Gestión por parte del PS
Alopecia (pérdida de cabello)	Agentes alquilantes, antraciclina y radioterapia; gravedad dependiente del tipo y dosis del agente, sensibilidad individual	Educación sobre la causa/duración de la alopecia; proporcionar apoyo psicosocial; asesoramiento sobre la peluca/protección de la cabeza
Síntomas „B” o inflamatorios (Fiebre, hiperhidrosis nocturna, pérdida de >10 % del peso corporal)	Puede estar relacionada con la producción de citocinas	Administración de antipiréticos; hidratación adecuada; los síntomas a menudo disminuyen con el inicio del tratamiento
Hemorragia	Trombocitopenia inducida por quimioterapia; el riesgo aumenta a medida que disminuye el recuento de plaquetas; el riesgo de hemorragia espontánea con recuento de plaquetas <20.000/mm ³	Obtener antecedentes de hemorragia del paciente; iniciar precauciones para evitar la hemorragia; controlar el CSC, el recuento diferencial y de plaquetas; examinar las membranas mucosas, esclerótica, piel; evaluación neurológica de los síntomas de hemorragia intracraneal
Salud ósea	La terapia sistémica que contiene esteroides puede aumentar el riesgo de fracturas y la pérdida ósea inducida por el tratamiento	Evaluación de los niveles de vitamina D, evaluación de la densidad mineral ósea posterior al tratamiento; asegurar una ingesta adecuada de calcio; terapia de reemplazo hormonal; administración de bisfosfonatos o denosumab
Diarrea	Puede estar relacionada con la quimioterapia y/o radioterapia en el área abdominal	Evaluar los niveles de electrolitos si es grave; administrar medicamentos antidiarreicos en ausencia de infección GI; mantener/aumentar la ingesta de líquidos; proporcionar reemplazo de electrolitos; obtener muestras de heces en busca de patógenos entéricos; suplementos nutricionales orales si está indicado

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

Tabla 3. Causas y tratamiento de los problemas comunes que experimentan los pacientes con linfoma antes, durante e inmediatamente después del tratamiento^a

Problema	Causa	Gestión por parte del PS
Fatiga	Causas multifactoriales que incluyen causas tratables (anemia), psicológicas (depresión, disminución de la capacidad de afrontamiento) y causas relacionadas con la enfermedad y el tratamiento	Proporcionar información sobre las causas; utilizar la herramienta/escala de evaluación de la fatiga para la recopilación sistemática/completa de datos sobre la experiencia de la fatiga del paciente; administrar agentes estimulantes de la eritropoyesis o transfusiones de glóbulos rojos para corregir la anemia; considerar los antidepresivos para la depresión/ansiedad; trabajar con el paciente para identificar prácticas de conservación de la energía; fomentar un nivel óptimo de actividad
Infección	Neutropenia inducida por quimioterapia, inmunosupresión; el riesgo varía según el tipo y la dosis de quimioterapia	Las medidas preventivas (lavado de manos, evitar contacto con personas con infección, higiene bucal y cuidado de la piel, cultivos de vigilancia para detección) son primordiales para reducir el riesgo y la gravedad; evaluación periódica y reconocimiento temprano de signos y síntomas; inicio rápido del tratamiento (cobertura de antibióticos de amplio espectro)
Pérdida de apetito/ pérdida de peso	Se experimenta habitualmente, puede ser inexplicable; cambios en el sabor relacionados con la quimioterapia	Estimular la ingesta de alimentos, aumentar el peso corporal, disminuir el gasto energético, mejorar la absorción de nutrientes; remitir a dietista; suplementos nutricionales orales; derivados del cannabis;
Náuseas/vómitos	La gravedad varía dependiendo del potencial emetógeno de los agentes antineoplásicos y de las características individuales del paciente; la aparición puede ser inmediata o retardada	Puede ser autolimitante; ofrecer antiemético; evitar estímulos nocivos; puede requerir líquidos IV o apoyo nutricional si es grave
Úlceras orales (mucositis/estomatitis)	Daño al epitelio de la mucosa causado principalmente por la quimioterapia; puede crear dificultades al tragar, pérdida de peso, anorexia, deshidratación, infección	Higiene bucal 5-6 veces al día; administración de analgésicos locales/sistémicos; modificaciones en la dieta (alimentos húmedos/blandos; evitar alimentos ácidos, picantes y salados)
Neuropatía periférica	Asociado con vinblastina, vincristina y brentuximab vedotina	Actualmente no hay medicamentos eficaces para aliviar los síntomas neuropáticos; puede afectar a la CdV debido a los efectos físicos, sociales y psicológicos del dolor no aliviado
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Infección rara pero potencialmente mortal del SNC causada por la reactivación del poliomavirus latente de JC; ocurre con inmunosupresión severa; puede ocurrir en NHL con rituximab + quimioterapia o brentuximab vedotina	Sin tratamiento efectivo, los pacientes de riesgo deben ser vigilados de cerca por si se desarrollan síntomas neurológicos (confusión, debilidad motriz o mala coordinación motora, pérdida de equilibrio, trastornos visuales y/o del habla)
Prurito	Común en el HL donde los síntomas de picazón/ardor son localizados, síntomas más generalizados en el NHL; pueden estar causados por el linfoma o el tratamiento	A menudo disminuye con el inicio del tratamiento; preparación tópica (cremas o lociones emolientes) aplicadas 2-3 veces al día; corticosteroides tópicos; administración sistémica de antihistamínicos, inhibidores de la serotonina, antibióticos (si hay infección); compresas frías; minimizar/eliminar factores provocativos
Insuficiencia pulmonar	Regímenes de quimioterapia que contienen bleomicina. Factores de riesgo: edad avanzada, dosis acumulada, irradiación pulmonar, antecedentes de enfermedad pulmonar	Controlar si hay signos y síntomas de dificultad respiratoria
Reactivación del virus de la hepatitis B	Puede ocurrir después del tratamiento del cáncer, especialmente con el uso de agentes inmunosupresores	Pruebas para pacientes que recibirán anticuerpos monoclonales anti-CD20 (por ejemplo, rituximab); profilaxis antiviral o terapia preventiva

^a Los problemas que se presentan en esta tabla pueden estar relacionados con el linfoma, los efectos secundarios del tratamiento y/o los efectos secundarios/complicaciones del trasplante de células hematopoyéticas (TCH)

SNC, sistema nervioso central; GI, gastrointestinal; HL, linfoma de Hodgkin; IV, intravenoso; NHL, linfoma no Hodgkiniano; CdV, calidad de vida
Fuentes: Derbyshire 2013; EONS 2012; Johnson 2016; NCCN 2020b; NCCN 2020c; Tariman 2008; www.lymphomas.org.uk

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

Efectos secundarios de la radioterapia

El tipo y la gravedad de los efectos secundarios relacionados con la radioterapia generalmente dependen del área del cuerpo que se está tratando y de la dosis administrada (Tabla 4) (Poirier 2013). Los grandes avances en las técnicas de radiación las han hecho más precisas, reduciendo así la gravedad y la duración de los efectos secundarios. Las reacciones a menudo comienzan durante la segunda o

Tabla 4. Efectos secundarios de la radioterapia en zonas específicas

Zona de radiación	Posibles efectos secundarios
Piel	Enrojecimiento, irritación, hinchazón, ampollas, decoloración Sequedad, picor, descamación
Cabeza y cuello	Mucositis oral, xerostomía, Dificultad para tragar, deficiencias nutricionales
Mediastino	Esofagitis Náuseas, pérdida del apetito Ingestión dolorosa Neumonitis
Pelvis Área abdominal	Náuseas, vómitos Cistitis por radiación Diarrea
Cualquier zona	Fatiga

Adaptado de: Poirier 2007

Tratamiento del paciente sometido a trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH) es una opción de tratamiento intensivo para el linfoma, especialmente para aquellos pacientes con enfermedad agresiva o con enfermedad recurrente/recidivante. Para la mayoría de los pacientes, el TCH proporciona una respuesta duradera al tratamiento y un potencial aumento de la supervivencia. El TCH requiere quimioterapia con o sin irradiación corporal total como parte del preacondicionamiento para el trasplante y el uso de inmunosupresores, todo lo cual contribuye a un mayor riesgo de infecciones. Hay dos tipos de TCH: **trasplante alogénico** y **autólogo**. Por lo general, el TCH autólogo es un tratamiento más común en los linfomas que el TCH alogénico [ver **Módulo 2** y **Módulo 3** para una explicación detallada de las recomendaciones de tratamiento].

Además de las complicaciones clínicas del TCH, los pacientes experimentan síntomas físicos y psicológicos angustiosos como fatiga severa, debilidad, trastornos del sueño, ansiedad, falta de apetito, problemas intestinales y dolor (Cohen 2012; Bevans 2008). Los pacientes sometidos a TCH registraron un deterioro pronunciado de la CdV y un empeoramiento sustancial de la depresión durante la hospitalización, que se correlacionaba con la ansiedad y depresión iniciales (el-Jawahri 2014). Los pacientes pueden experimentar desilusión y miedo si el trasplante falla y

tercera semana del tratamiento y pueden durar varias semanas después de finalizar el tratamiento.

El tratamiento para la mayoría de los efectos secundarios relacionados con la radioterapia es similar al tratamiento sistémico del linfoma, como se describe en las **Tablas 2** y **3**. En casi todos los pacientes se produce una reacción de la piel por radiación o dermatitis por radiación. La mayoría de los centros de radioterapia tienen sus propios protocolos para el tratamiento de las zonas de la piel irradiada. Algunas de las recomendaciones generales para el tratamiento de los problemas de la piel incluyen:

- Evaluación rutinaria de la piel realizada al inicio del tratamiento y como mínimo una vez por semana
- Mantenimiento de las prácticas habituales de higiene personal durante el tratamiento. La zona afectada debe limpiarse con jabón suave o un limpiador de pH neutro y agua, y secarse con pequeños toques con una toalla suave
- Se pueden utilizar cremas hidratantes y lociones mientras la piel esté intacta
- La zona irradiada debe protegerse del calor o frío extremo
- Los pacientes deben llevar ropa holgada
- Se debe aplicar un protector solar con FPS 30 (Poirier 2007)

expresar sentimientos de ira, traición, dolor, depresión y desesperanza (Hutt 2018).

Cuestiones relacionadas con la salud a largo plazo

Aunque el TCH alogénico puede curar el linfoma subyacente, existe un fuerte riesgo de complicaciones tardías que pueden causar insuficiencias funcionales y afectar negativamente a la CdV. Por lo tanto, es muy recomendable la realización de pruebas de detección y prácticas preventivas para los supervivientes a largo plazo del TCH (véase Majhail 2012). Los planes de tratamiento y los esfuerzos educativos deben dirigirse a las necesidades individuales de los pacientes para ayudarles a ellos y a sus cuidadores a hacer frente y gestionar mejor los efectos tardíos del TCH (Valenta 2017).

Apoyo y asesoramiento en la toma de decisiones compartida

Componentes

- La toma de decisiones compartida es un proceso en el que se implica tanto el paciente como el médico, discutiendo las opciones de tratamiento y acordándolas conjuntamente (Thistlethwaite 2006) sobre la base de la mejor evidencia disponible (Härter 2004). La toma de decisiones compartida se realiza considerando las preferencias y opciones

de los pacientes. Según Fraenkel (2007), la toma de decisiones compartida debe incluir:

- Un nivel adecuado de conocimiento por parte del paciente sobre la afección en cuestión
- Fomento explícito de la participación del paciente por parte del médico
- Reconocimiento de las responsabilidades y derechos del paciente en la toma de decisiones activa
- Conocimiento de las opciones y las implicaciones de la elección
- Tiempo suficiente para participar en la deliberación colectiva

Factores del paciente/profesional de la salud en la toma de decisiones compartidas

Aunque existen escasas pruebas, posiblemente la toma de decisiones compartida conduce a mejores resultados de salud porque los pacientes ofrecen información más útil que permite al personal sanitario identificar opciones clínicas más sólidas. Los pacientes están más motivados para seguir las recomendaciones si están implicados en el proceso (Clark 2009). Los pacientes varían su nivel de participación en la toma de decisiones sobre el tratamiento del cáncer, y esto se debe a las características del paciente como la edad, el sexo, la raza/etnia, el tipo de cáncer y los valores y creencias individuales (Kane 2014). Los cuidadores y las parejas pueden apoyar a los pacientes para que gestionen la información que reciben y la participación de los cuidadores en la toma de decisiones puede fomentar un diálogo sobre las opciones de tratamiento de manera más habitual.

Se han registrado diferencias en la disposición de los profesionales de la salud a participar en la toma de decisiones compartida con sus pacientes. Un pequeño estudio realizado en Alemania encontró una gran variedad de actitudes y experiencias de los profesionales de la salud oncológica hacia la toma de decisiones compartida (Frerichs 2016). Las diferencias de actitud estaban particularmente presentes en cuanto al grado de participación de los pacientes en la toma de decisiones y sus supuestos sobre las situaciones en las que debería tener lugar la toma de decisiones compartida. En otro estudio, los médicos consideraron que la toma de decisiones compartida probablemente derivaría en pacientes que tomaban la decisión equivocada; en tanto los pacientes querían tratamientos con la mejor probabilidad de supervivencia (Shepherd 2011). El tratamiento del cáncer a menudo transcurre durante un período prolongado de tiempo e implica múltiples tipos de tratamiento y a menudo varios especialistas. Es posible que los pacientes no sean conscientes del efecto de un tratamiento sobre otro o de la necesidad de revisar las decisiones a lo largo del tratamiento del cáncer. A la luz de estos y otros factores desconcertantes presentes en el tratamiento del cáncer, una revisión de la literatura sobre la toma de decisiones compartida reveló que, aunque los pacientes parecen apoyar la toma de decisiones compartida, los médicos son

relativamente menos entusiastas y menos propensos a adoptarla como estrategia de consulta (Clark 2009).

Estrategias para la implementación de la toma de decisiones compartida

Un enfoque orientado al paciente en la toma de decisiones compartida en el tratamiento del cáncer es necesario debido a la complejidad del tratamiento y a las graves implicaciones que las opciones de tratamiento para el paciente tendrán en sus resultados en términos de salud y calidad de vida. Además, la evidencia que respalda muchas decisiones respecto al tratamiento del cáncer es limitada o incompleta (Kane 2014). Los profesionales de enfermería se convierten en consejeros y asesores clave del paciente, en una práctica donde la toma de decisiones compartida es una posibilidad que va en aumento (Clark 2009) y desempeña un papel cada vez más importante en la atención y el tratamiento continuo de enfermedades a largo plazo, incluido el tratamiento del cáncer. En este papel dicho personal está bien posicionado para involucrar a los pacientes en la toma de decisiones compartida y ayudarles a tomar decisiones clínicas.

El proceso de toma de decisiones debe analizarse cuidadosamente. Los pacientes y sus cuidadores necesitan información sobre la decisión que se toma y la comprensión de esa información debe ser evaluada durante todo el proceso. Los pasos de la toma de decisiones compartida incluyen:

- Reconocer que una decisión puede o debe ser tomada e invitar al paciente (y al cuidador) a participar en el proceso
- Identificar los posibles planes de acción y opciones a seguir
- Revisar y enumerar los beneficios, el riesgo y otras características de cada opción de tratamiento proporcionando información equilibrada basada en la mejor evidencia médica
- Comparar las opciones e identificar la „mejor“ en función de la los objetivos y preocupaciones del paciente
- Facilitar la deliberación y la toma de decisiones al informar a los pacientes que tienen tiempo para considerar las opciones de tratamiento
- Autorización de la elección final
- Implementación de la elección (Kane 2014; Wexler 2012; Whitney 2008).

Supervivencia del cáncer

La supervivencia al cáncer comienza en el momento del diagnóstico inicial y abarca la experiencia de vivir con, durante y después de un diagnóstico de cáncer. Si bien se han producido enormes avances en la terapia multimodal para los linfomas, los supervivientes siguen en riesgo de padecer complicaciones que pueden persistir o desarrollarse años después de que se complete la terapia,

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

por lo que lograr una calidad de vida a largo plazo (CdV) en estos pacientes es un desafío continuo. Una encuesta de más de 900 supervivientes de linfoma reveló que, aunque la población experimentó excelentes resultados en la enfermedad, también sufrieron una gran cantidad de efectos secundarios tardíos y a largo plazo derivados del tratamiento, especialmente neuropatía periférica y fatiga (Frick 2018).

Debido a la secuela a largo plazo del tratamiento del linfoma, es importante que los pacientes entiendan y cumplan con los exámenes médicos y pruebas regulares. Para ser un participante activo en la atención de seguimiento, los pacientes deben sentirse cómodos para expresar sus preocupaciones sobre su estado de salud actual y futuro. Hacer una lista de preguntas y/o llevar un diario de salud personal puede ayudar a recordar los puntos de debate durante las visitas de seguimiento. Hacer que un familiar o amigo acompañe al paciente a las citas médicas es a menudo ventajoso ya que "cuatro oídos" son a menudo mejores que dos.

La autogestión (tomar decisiones que implican tomar el control de la salud y el bienestar) implica adoptar un papel activo en la gestión de la dieta, el ejercicio y el bienestar emocional. Alentar y apoyar a los supervivientes del cáncer a alcanzar y/o recuperar su capacidad para establecer metas que sean significativas para ellos puede aumentar su confianza en sí mismos, ayudarles a hacer frente a los efectos tardíos del linfoma o su tratamiento y posiblemente a mejorar su calidad de vida.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se define comúnmente como una evaluación subjetiva y multidimensional del paciente respecto a la forma en que la enfermedad y el tratamiento afectan a su funcionamiento y bienestar general (Cella 1995). En una revisión sistemática de la CVRS realizada por Roper et al (2009), los aspectos físicos, psicológicos, sociales/funcionales y espirituales de la CVRS pueden verse comprometidos durante meses o incluso años después de la finalización del tratamiento. En este análisis, la fatiga fue el problema más común en el aspecto físico de la CVRS y a este resultado pueden contribuir diferentes factores. La fatiga intensa, por ejemplo, fue significativamente mayor entre los supervivientes de 60 años o más en comparación con los supervivientes de HL más jóvenes y aquellos con menos años de educación reportaron mayor fatiga que aquellos con más años de educación (Roper 2009). Los hombres experimentan niveles más altos de fatiga que las mujeres (Norum 1996) y los niveles de energía se recuperan más tarde en pacientes diagnosticados con enfermedad más avanzada y que reciben terapia combinada que aquellos con enfermedad en estadio temprano y que reciben monoterapia (Fobair 1986).

En un estudio de pacientes con NHL, se vio que aquellos individuos que realizaron 150 minutos por semana o más de actividad física, de moderada a intensa, mejoraron su CdV en relación con la salud frente a aquellos que eran sedentarios (Bellizzi 2009). Estos autores también señalan

que algo de actividad física, especialmente en pacientes que corren riesgo de tener una CdV deficiente como resultado del tratamiento, proporciona un beneficio significativo en la CdV relacionada con la salud (Bellizzi 2009).

Los efectos a largo plazo del tratamiento en la CVRS pueden ser especialmente problemáticos para los supervivientes más jóvenes del linfoma debido a los efectos secundarios a más largo plazo de la radiación y la quimioterapia, especialmente por el uso de agentes alquilantes, que aumentan el riesgo de cánceres secundarios y enfermedades cardíacas (Roper 2009).

Este análisis también identificó otras alteraciones en la CVRS, incluyendo un menor interés en el sexo y pérdida de deseo sexual, alteraciones cognitivas, depresión y ansiedad durante el tratamiento y también muchos años después tras la finalización del tratamiento (Roper 2009).

Deterioro cognitivo

Los supervivientes de cáncer a menudo se refieren al "cerebro en quimio" para describir la dificultad de pensar claramente antes, durante y después del tratamiento del cáncer. Los profesionales de la salud utilizan términos como deterioro cognitivo relacionado con el tratamiento del cáncer, cambio cognitivo relacionado con el cáncer o deterioro cognitivo posterior a la quimioterapia para referirse a esta afección. Los cambios en la función cognitiva también pueden deberse a la terapia hormonal, la radiación y la cirugía.

Los efectos del cerebro en quimio varían en gravedad y pueden experimentarse como dificultades de concentración, de realizar múltiples tareas, comprensión o memoria. Para la mayoría de los pacientes, estos cambios se producen a corto plazo. Sin embargo, otros pueden tener alteraciones mentales a largo plazo o retardados.

El ejercicio, la meditación, el uso de una planificación diaria detallada, la escritura de notas de recordatorio y el ejercicio del cerebro haciendo rompecabezas u otras actividades de estimulación mental pueden ayudar a agudizar las habilidades mentales y gestionar mejor el cerebro en quimio.

Cambios emocionales

Hay una amplia gama de emociones, tanto negativas como positivas, experimentadas por los supervivientes de cáncer. Algunos de ellos sienten alivio, sensación de gratitud por estar vivos, miedo a la recaída, ira, culpa, depresión, ansiedad y aislamiento (ASCO 2017). Se debe animar a los pacientes a reconocer estos sentimientos y a hablar con el personal de enfermería, un trabajador social u otro miembro del equipo de atención médica. La incapacidad para hacer frente a estas emociones podría comenzar a afectar negativamente las actividades o relaciones diarias.

Sexualidad

Se pueden presentar alteraciones en la función sexual o en el impulso sexual causados por el cáncer y el tratamiento del cáncer. Los cambios físicos no

relacionados con la función sexual pueden provocar ciertos sentimientos respecto a la imagen o función corporal. La comunicación abierta y honesta sobre estos sentimientos con la pareja o con un consejero puede ayudar al paciente a reconocer y adaptarse a los cambios en la sexualidad y la intimidad.

Estrategias para hacer frente a los cambios en la CVRS

- Hablar con el equipo de atención médica
- Reconocer las emociones
- Mantener hábitos saludables como comidas nutritivas, hacer ejercicio regularmente, dormir lo suficiente
- Gestionar y reducir el estrés
- Reevaluar los patrones y prioridades antiguos
- Buscar apoyo espiritual
- Llevar un diario o blog
- Explorar nuevas formas de mejorar el bienestar emocional

Fecundidad y planificación familiar

Ciertas combinaciones de quimioterapia (por ejemplo, BEACOPP para HL) pueden causar infertilidad inmediata y permanente tanto en hombres como en mujeres (NCCN 2020a). La quimioterapia con agentes alquilantes también se asocia con la infertilidad, aunque se deben considerar los riesgos respecto a la fertilidad de cualquier agente quimioterapéutico (Corbitt 2018). En el momento del diagnóstico, se debe analizar los efectos conocidos y posibles del tratamiento sobre la fertilidad.

Los temas a considerar en la discusión con pacientes femeninos incluyen:

- Proporcionar educación sobre las opciones. Consultar pronto a un especialista en fertilidad. El tiempo disponible para tomar decisiones puede ser ajustado ya que el tratamiento para el linfoma puede tener que iniciarse rápidamente
- Lo ideal es que la recogida de óvulos se realice antes de iniciar el tratamiento. El coste de la preservación de óvulos y/o embriones es a menudo prohibitivo, por lo que lo más apropiado sería la derivación a un programa de ayuda adicional
- La necesidad de tomar decisiones sobre la planificación familiar futura puede afectar negativamente a la CdV; el paciente puede sentirse muy afectado por la pérdida de la opción de una planificación familiar natural (Corbitt 2018)

Los temas a considerar en la discusión con pacientes masculinos incluyen:

- Discutir las opciones para la crioconservación de esperma; considerar la opción de ser donante de esperma si la crioconservación no es posible
- Consultar al paciente/familia sobre las implicaciones financieras en atención a los honorarios del banco de esperma
- El estrés del diagnóstico y las decisiones rápidas sobre cuestiones de fertilidad pueden causar una carga indebida e intentos infructuosos de recolección de esperma
- Considerar los riesgos respecto a la fertilidad de cualquier agente de quimioterapia que se use (Corbitt 2018)

Atención de seguimiento

Seguimiento posterior al tratamiento

Los programas de seguimiento después de la finalización del tratamiento para los tipos agresivos de linfoma deben personalizarse y basarse en la edad del paciente, el estadio de la enfermedad y la modalidad del tratamiento inicial (NCCN 2020a). Se recomienda el seguimiento con un oncólogo y se debe coordinar con el médico de atención primaria, especialmente durante los primeros 5 años después del tratamiento para detectar una recurrencia. Los exámenes físicos generalmente se llevan a cabo con más frecuencia en el período inmediato después de la finalización del tratamiento y luego se van distanciando en los años posteriores. Por ejemplo, el examen físico, el historial y el análisis de laboratorio, incluidos el recuento completo de células sanguíneas VSG y la bioquímica sanguínea, deben realizarse cada 3 meses durante el primer semestre, cada 6 meses hasta el cuarto año y una vez al año a partir de entonces (Eichenauer 2018).

La prueba de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) debe realizarse al menos una vez al año si se administra radioterapia en el área del cuello.

A menudo se realizan pruebas de imágenes (TC) con mínima exposición del cuello, el pecho, el abdomen y la pelvis a los 6, 12 y 24 meses después de finalizar el tratamiento. No hay evidencias definitivas de que las imágenes PET rutinarias en pacientes en remisión completa sean ventajosas (NCCN 2020a; Eichenauer 2018; Tilly 2015).

Seguimiento a largo plazo

Aunque no existe un programa de cuidados estándar que se deba seguir después del tratamiento con intención curativa, es importante vigilar al paciente en busca de una recaída durante los primeros 5 años después del tratamiento. El seguimiento continuado a largo plazo también es necesario para detectar los efectos tardíos de la terapia, como los cánceres secundarios, las enfermedades cardiovasculares, el

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

hipotiroidismo y los problemas de fertilidad. La incidencia de estos efectos tardíos aumenta con un seguimiento más prolongado, aunque el riesgo puede ser menor con los regímenes de tratamiento actuales en comparación con los utilizados en el pasado.

Neoplasias malignas secundarias

El cribado del cáncer debe realizarse regularmente debido al mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias hematológicas y sólidas después del tratamiento. El seguimiento a largo plazo es importante, ya que las neoplasias malignas secundarias, especialmente los tumores sólidos, pueden desarrollarse más allá de los 10 años tras la finalización del tratamiento (NCCN 2020a). Parece haber una asociación entre el tipo de tratamiento del linfoma y el riesgo de cánceres secundarios. Los datos retrospectivos indican que tanto la dosis de radioterapia como el tamaño del campo, así como la intensidad de la quimioterapia, en particular los agentes alquilantes y el etopósido, se correlacionan con una mayor incidencia de neoplasias malignas secundarias (Swerdlow 2011). Se demostró que los antecedentes familiares de cáncer colorrectal, de pulmón o de mama aumentan el riesgo de segundos cánceres en comparación con los supervivientes sin antecedentes familiares (Sud 2017).

Tanto las neoplasias hematológicas como los tumores sólidos constituyen la mayor causa de mortalidad en los supervivientes a largo plazo del HL y estos supervivientes tienen un riesgo 13 veces mayor de desarrollar un segundo NHL primario (Shanbhag 2018). El riesgo de cáncer de mama femenino secundario inducido por radioterapia es particularmente alto en quienes recibieron radiación cuando eran menores de 30 años de edad, y la incidencia permanece durante décadas después de la finalización de la radioterapia (Shanbhag 2018).

La NCCN (NCCN 20202020a) recomienda realizar pruebas rutinarias de vigilancia para el cáncer de cuello uterino, colorrectal, endometrial, pulmón y próstata. El examen dermatológico anual puede ser especialmente importante en la población con HL debido al aumento del riesgo de cáncer de piel después de la radiación (ng 2014).

Las pacientes mujeres ≤ 40 años en el momento de la irradiación torácica o axilar deben hacerse una mamografía una vez al año a partir de los 8-10 años tras la radioterapia. Las personas ≤ 30 años deben someterse a una resonancia magnética de mama además de una mamografía (Eichenauer 2018). Se debe animar a estos pacientes a que realicen un autoexamen mensual de la mama.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular después del tratamiento del cáncer es la principal causa de muerte no relacionada con el cáncer en los supervivientes del linfoma de Hodgkin (Gupta 2015). La administración tanto de irradiación mediastínica como de antraciclina aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas, que pueden ser asintomáticas. En los pacientes sintomáticos, las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular, especialmente la enfermedad

relacionada con la administración de antraciclina, son arritmias o miocardiopatía, que pueden conducir a insuficiencia cardíaca congestiva. La cardiotoxicidad secundaria inducida por la radioterapia puede ocurrir más de 5 a 10 años después de la finalización del tratamiento, aunque los síntomas pueden ser evidentes en cualquier momento (NCCN 202020a).

La hipercolesterolemia y la hipertensión son factores que contribuyen a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Las recomendaciones son, por lo tanto, obtener una prueba de panel de lípidos para medir el nivel de colesterol total, el nivel de triglicéridos y los niveles de colesterol HDL y LDL dos veces al año y controlar regularmente la presión arterial y realizar un abordaje agresivo de cualquier factor de riesgo cardiovascular. La NCCN (2020a) recomienda una prueba de esfuerzo, ECO y/o un ultrasonido carotídeo a intervalos de 10 años después de que se haya completado el tratamiento. Se deben alentar medidas agresivas para reducir los factores de riesgo cardiovascular, como el fomento de una dieta equilibrada, la actividad física regular y el abandono del hábito de fumar (Lin 2019).

Toxicidad pulmonar

Las toxicidades pulmonares pueden surgir de forma aguda y subaguda durante el tratamiento (bleomicina o neumonitis inducida por radiación) y pueden llevar a una insuficiencia respiratoria crónica. Las dosis de irradiación en el área del mediastino por encima de 20 Gy aumentan drásticamente el riesgo de una disminución de la función pulmonar con el tiempo (armenio 2015). La toxicidad pulmonar inducida por la bleomicina (TPB) está bien documentada en pacientes con HL tratados con regímenes de quimioterapia que contienen bleomicina. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, dosis acumulada de bleomicina, irradiación pulmonar y antecedentes previos de enfermedad pulmonar. El TPB reduce significativamente la supervivencia general a los 5 años, especialmente en pacientes de 40 años o más. El uso de factores de crecimiento con quimioterapia puede aumentar la incidencia de TPB (Andersen 2019).

Hipotiroidismo

La función anormal de la tiroides se registra en aproximadamente el 50 % de los supervivientes a largo plazo que recibieron irradiación del cuello o del mediastino superior en el 90 % de los pacientes que experimentan hipotiroidismo (Ha 2014). La disfunción tiroidea se puede producir hasta 26 años después del tratamiento. Dos factores predicen el riesgo de hipotiroidismo: la dosis de radiación y el porcentaje de glándula tiroides expuesta. Los signos y síntomas del hipotiroidismo incluyen:

Fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, debilidad, disfunción cardíaca, dificultades cognitivas, depresión.

Las medidas que deben tomarse para vigilar el hipotiroidismo son la monitorización anual de la hormona estimulante de la tiroides y la tiroxina libre junto con un examen físico completo y la revisión del estado de salud del paciente.

Bibliografía

- Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, et al. The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocyte-colony stimulating growth factor. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:927-933
- Armenian SH, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:1592-600
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). *Cancer Survivorship*. 2017. Disponible en: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/cancer_survivorship.pdf. Visitado en septiembre de 2020
- BC Cancer. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index>. Visitado en septiembre de 2020
- Bellizzi KM, Rowland JH, Arora NK, et al. Physical activity and quality of life in adult survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:960-966
- Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Supportive Care in Cancer* 2008; 16:1243-1254
- Cancer Network. Managing CAR T-cell therapy in patients with hematologic malignancies. Disponible en: <https://www.cancernetwork.com/view/managing-car-t-cell-therapy-patients-hematologic-malignancies>. Visitado en septiembre de 2020
- Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol* 1995; 22(2Suppl 3):73-81
- Clark NM, Nelson BW, Valerio MA, et al. Consideration of shared decision making in nursing: a review of clinicians' perceptions and interventions. *Open Nurs J* 2009; 3:65-75
- Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al. Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Pain Symptom Manag* 2012; 44:168-180
- Corbitt N, Kendall T. Psychosexual aspects of management of acute leukemia. In: Emadi A and Karp JE (Eds). *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; páginas 273-278
- Derbyshire L, Thain CW. Managing chemotherapy induced anemia with darbepoetin alfa and other erythropoiesis stimulating agents: a nurse's perspective. *Nurs: Res Rev* 2013; 3:155-162
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2014; 121:951-959
- Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; páginas 116-119
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012. Disponible en: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf>. Visitado en noviembre de 2019
- Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, et al. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4:805-814
- Fraenkel L, McGraw S. What are the essential elements to enable patient participation in medical decision-making? *J Gen Intern Med* 2007; 22:614-619
- Frerichs W, Hahlweg P, Müller E, et al. Shared decision-making in oncology—a qualitative analysis of healthcare providers' views on current practice. *PLoS One* 2016; 11:e0149789. doi:10.1371/journal.pone.0149789
- Frick MA, Vachani CC, Hampshire MK, et al. Patient-reported survivorship care practices and late effects after treatment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *JCO Clin Ca Infor* 2018; DOI:10.1200/CCI.18.00015
- Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *European Journal of Cancer Care* 1996 5:8-23
- Gupta D, et al. Radiation-induced coronary artery disease: a second survivorship challenge? *Future Oncol* 2015;11(14):2017-20
- Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. *CNS Drugs* 2018; 32:1091-1101
- Ha CS, et al. ACR appropriateness criteria follow-up of Hodgkin lymphoma. *J Am Coll Radiol* 2014; 11:1026-33.e3
- Härter M, Müller H, Dirmaier J, et al. Patient participation and shared decision making in Germany – history, agents and current transfer to practice. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2011; 105:263-270
- Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374:2419-2429

Módulo IV: Tratamiento del paciente adulto con linfoma

- Johnston MP, Coward DD. Cancer-related fatigue: nursing assessment and management: Increasing awareness of the effect of cancer-related fatigue. *Am J Nurs* 2001; 101:19-22
- Kane H, Halpern MT, Squiers L, et al. Implementing and evaluating shared decision making in oncology practice. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:377-388
- Lin X, Corcoran S. Caring for survivors of Hodgkin lymphoma: an evidence-based review of common late effects of HL treatment. *Am J Nurs* 2019; 119:32-41
- Lymphoma Action. Disponible en: <https://lymphoma-action.org.uk/ask-expert-what-can-i-do-help-my-cancer-related-fatigue>. Visitado en septiembre de 2020
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:337-341
- Mayne Pharma. Apo-methotrexate tablet product monograph. Montreal, Quebec; 2003
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Versión 2.2020. Descargado de: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Visitado en septiembre de 2020.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Versión 1.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Visitado en septiembre de 2020
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2020c). Cancer-related Fatigue. Versión 2.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf. Visitado en noviembre de 2020
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Versión 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Visitado en noviembre de 2019
- Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014; 124:3373-3379
- Norum J, Wist EA. Quality of life in survivors of Hodgkin's disease. *Qual Life Res* 1996; 5:367-374
- ONS Voice. Nursing considerations for adverse events from CAT T-cell therapy. Disponible en <https://voice.ons.org/news-and-views/nursing-considerations-for-adverse-events-from-car-t-cell-therapy>. Visitado en septiembre de 2020
- Poirier P. Factors affecting performance of usual activities during radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34:827-834
- Ream E, Richardson A. From theory to practice: designing interventions to reduce fatigue in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26:1295-303
- Roper K, McDermott K, Cooley ME, et al. Health-related quality of life in adults with Hodgkin's disease: the state of the science. *Ca Nurs* 2009; 32:E1-E17
- Seattle Genetics Inc. ADCETRIS® full prescribing information. Bothell, Washington; January 2012
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:116-132
- Shepherd HL, Butow PN, Tattersall MH. Factors which motivate cancer doctors to involve their patients in reaching treatment decisions. *Patient Educ Couns*. 2011; 84:229-235.
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154:76-103
- Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K. Risk of second cancer in Hodgkin lymphoma survivors and influence of family history. *J Clin Oncol* 2017; 35:1584-1591
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: A collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4096-4104
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12: 29-36
- Thistlethwaite J, Evans R, Tie RN, et al. Shared decision-making and decision aids – a literature review. *Aust Fam Physician* 2006; 35:537-540
- Tilly H, da Silva G, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5):v116-v125
- Valenta S, De Geest S, Fierz K, et al. Perception of late effects among long-term survivors after haematopoietic stem cell transplantation: Descriptive analysis and validation of the Brief Illness Perception Questionnaire. A sub-study of the PROVIVO study. *European Journal of Oncology Nursing* 2017; 27:17-27
- Wexler R. Six Steps of Shared Decision Making (SDM) for Health Care Providers. Informed Medication Decisions Foundation. Disponible en: informedmedicaldecisions.org/wp-content/uploads/2012/02/Six_Steps_SDM_Language.pdf. Visitado en septiembre de 2020
- Whitney SM, Holmes-Rovner M, Grody H et al. Beyond shared decision-making: an expanded typology of medical decisions. *Med Decis Making* 2008; 28:699-705

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

Datos generales

- La decisión sobre si la terapia debe administrarse durante el embarazo es muy personal y se basa en el escenario clínico y en el deseo de los pacientes.
- La administración de quimioterapia durante el primer trimestre del embarazo está contraindicada debido a los efectos adversos para el feto. La quimioterapia durante el segundo trimestre es probablemente segura, aunque lo más seguro para la madre y el niño, siempre que la situación lo permita, es aplazar el tratamiento hasta el período posparto.
- Si bien se prevé que el número de casos de linfoma en personas mayores aumente constantemente, la presencia de comorbilidades, malnutrición y/o un estado funcional deficiente afectan al pronóstico, las consideraciones sobre el tratamiento, así como al logro de una remisión completa.
- A la luz de la cardiotoxicidad asociada con la doxorrubicina, se debe sustituir este agente por fármacos como gemcitabina, etopósido o una formulación liposómica de doxorrubicina en pacientes vulnerables de avanzada edad con comorbilidades.
- Los nuevos regímenes de terapia antirretroviral de tres fármacos han aumentado la **supervivencia global (SG)** en pacientes con linfoma asociado al VIH de <20 % a >80 %.
- El curso clínico del linfoma asociado al VIH es más agresivo, la enfermedad se propaga más y es menos sensible a la quimioterapia que en otros pacientes de linfoma; la inmunodeficiencia y la citopenia se ven exacerbadas por la administración de quimioterapia y el tratamiento aumenta el riesgo de infecciones oportunistas.
- Los agentes inmunosupresores utilizados después del trasplante de órganos sólidos o células madre disminuyen la cantidad y la calidad de los linfocitos T, lo que los hace incapaces de producir citocinas esenciales para la respuesta inmunitaria. Esta alteración de la función de los linfocitos T aumenta el riesgo de desarrollo de trastornos linfoproliferativos post-trasplante (TLPT).
- El tratamiento del TLPT, que puede implicar la reducción de las dosis de agentes inmunosupresores y la administración de quimioinmunoterapia, debe iniciarse lo antes posible, debido al riesgo de crecimiento rápido del tumor y fallo multiorgánico.

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

- A. Tratamiento del linfoma durante el embarazo
 - a. Consideraciones
 - b. Presentación clínica del linfoma en el embarazo
 - c. Diagnóstico y estadificación del linfoma en el embarazo
 - d. Consideraciones sobre el tratamiento en el embarazo
 - e. Abordaje terapéutico en pacientes embarazadas con linfoma de Hodgkin
 - i. Recién diagnosticado
 - ii. Recurrencia durante el embarazo
 - f. Abordajes terapéuticos para pacientes embarazadas con linfoma no hodgkiniano
 - g. Perspectivas futuras
- B. Pacientes mayores con linfoma
 - a. Consideraciones
 - b. Evaluación del paciente
 - i. Evaluación de la capacidad
 - ii. Evaluación de la fragilidad
 - iii. Evaluación de la calidad de vida
 - c. Pacientes mayores con linfoma de Hodgkin
 - i. Abordajes terapéuticos en pacientes con linfoma de Hodgkin
 - ii. Abordaje de los efectos secundarios relacionados con la enfermedad y el tratamiento
 - d. Pacientes mayores con linfoma no hodgkiniano
 - i. Diagnóstico y estadificación de pacientes mayores con linfoma difuso de linfocitos B grandes
 - ii. Diagnóstico y estadificación de pacientes mayores con linfoma de linfocitos T periférico
 - iii. Abordajes terapéuticos para pacientes mayores con linfoma no hodgkiniano
 - 1. Linfoma difuso de linfocitos B grandes
 - 2. Linfoma periférico de linfocitos T
 - e. Abordaje de los efectos secundarios relacionados con la enfermedad y el tratamiento
- C. Linfoma en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
 - a. Consideraciones
 - b. Abordajes terapéuticos para pacientes con linfoma asociado al VIH
- D. Trastornos linfoproliferativos post-trasplante (TLPT)
 - a. Consideraciones
 - b. Diagnóstico y presentación clínica
 - c. Consideraciones de tratamiento en el TLPT

Bibliografía

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

Tratamiento del linfoma durante el embarazo

Consideraciones

El cáncer diagnosticado durante el embarazo plantea problemas para el equipo médico y para el paciente. Las neoplasias malignas hematológicas son el segundo tipo más común de cáncer diagnosticado durante el embarazo después del cáncer de mama (Moshe 2017; Van Calsteren 2010). El linfoma de Hodgkin (HL) y el linfoma no hodgkiniano (NHL) representan aproximadamente el 6 % y el 5% del cáncer diagnosticado durante el embarazo, respectivamente (Amant 2015). El HL es mucho más común que el NHL durante el embarazo (Bachanova 2013).

El dilema respecto al tratamiento del linfoma durante el embarazo es lograr un equilibrio entre la administración de una terapia eficaz para la madre, al tiempo que se reduzca el riesgo de toxicidad para el feto (Pinnix 2017).

Para la paciente embarazada y su familia, un diagnóstico de linfoma plantea dilemas emocionales y éticos personales (Moshe 2017). Los efectos a corto o largo plazo del tratamiento pueden tener un efecto en el desarrollo fetal y en la fertilidad futura. Por lo tanto, el tratamiento de la mujer embarazada con linfoma debe realizarse bajo la dirección de un equipo multidisciplinario que incluya a un especialista en medicina materno-fetal, así como a profesionales de la salud capacitados para proporcionar apoyo psicosocial.

Presentación clínica del linfoma en el embarazo

Las mujeres embarazadas con linfomas agresivos pueden presentar una enfermedad en estadio avanzado debido al retraso en el diagnóstico, ya que hay similitudes en los síntomas clínicos del linfoma y el embarazo. Además, el embarazo mismo puede ocultar los síntomas y los hallazgos clínicos del linfoma.

Diagnóstico y estadificación del linfoma en el embarazo

Al igual que con otros pacientes, se debe realizar un análisis de la muestra de la biopsia de ganglio linfático para realizar el diagnóstico del HL o NHL (Pinnix 2017). Tanto la biopsia de ganglio linfático central como por escisión, así como la biopsia de médula ósea son factibles y se consideran seguras durante todas las etapas de la gestación (Weisz 2004; Andtbacka 2013). Los valores de laboratorio para la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR) o la lactato deshidrogenasa (LDH) pueden ser elevados debido a la gestación y no necesariamente a factores relacionados con la enfermedad. Los resultados de algunos estudios serológicos deben interpretarse con

precaución porque se puede producir una elevación de los marcadores debido a la gestación y no necesariamente a factores relacionados con la enfermedad.

En cuanto a las técnicas de imagen, el principio básico es restringir la estadificación radiológica al mínimo necesario para identificar enfermedades que amenacen seriamente el bienestar inmediato de la madre o el niño (Bachanova 2016). Se debe evitar la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET), especialmente durante las primeras etapas de gestación, o se deben reducir la dosis en el área abdominopélvica y se debe utilizar el blindaje abdominal debido a la exposición a la radiación del feto (Austin 2011). Los riesgos más altos para el feto debido a la radiación ocurren durante el primer trimestre del embarazo y con exposiciones a la radiación de más de 100 mGy (McCollough 2007). La ecografía abdominal puede ser útil para identificar la extensión y el tamaño de la afectación ganglionar retroperitoneal. La resonancia magnética (RM) sin gadolinio puede usarse si se requieren imágenes más detalladas (Bachanova 2016). Cualquier estudio diagnóstico que requiera imágenes debe administrarse en dosis inferiores a 5 cGy y cada caso debe considerarse individualmente teniendo en cuenta la exposición a la radiación del feto y los riesgos previstos asociados (Pinnix 2017).

Consideraciones sobre el tratamiento en el embarazo

Las consideraciones principales en la toma de decisiones sobre el tratamiento en esta población son:

- edad gestacional del feto en el momento del diagnóstico
- estadio y agresividad de la enfermedad
- presencia de síntomas potencialmente mortales (Pinnix 2017)

Con una quimioterapia adecuada y apropiada, las tasas de supervivencia de las pacientes embarazadas con NHL son similares a las de controles no embarazadas (Pinnix 2017).

El uso de quimioterapia durante el primer trimestre del embarazo se considera peligroso para el feto; la terapia sistémica administrada después del primer trimestre (si el aplazamiento del tratamiento no compromete el resultado materno) es probablemente segura y da lugar a resultados maternos y fetales aceptables (Pinnix 2016). En los pacientes de bajo riesgo, como los que tienen HL en estadio I, II e incluso III, y NHL de bajo grado, la terapia se puede aplazar hasta el final del primer trimestre o incluso más adelante en las etapas posteriores del embarazo si el paciente es monitoreado de cerca. El aplazamiento del tratamiento hasta después de que el bebé nazca es a menudo factible en aquellas mujeres diagnosticadas con linfoma durante el tercer trimestre.

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

La decisión sobre si la terapia debe administrarse durante el embarazo es muy personal y se basa en el escenario clínico y en el deseo de los pacientes (Kritharis 2016). Los objetivos del tratamiento del linfoma durante el embarazo se centran en los resultados maternos, los resultados fetales y los resultados obstétricos.

Resultados maternos: supervivencia global y supervivencia sin progresión

Resultados fetales: fallecimiento fetal, ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales, malformaciones y baja edad gestacional

Resultados obstétricos: parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), parto prematuro espontáneo, hemorragia posparto, preeclampsia, diabetes gestacional, endometritis y vía del parto (Kritharis 2016)

Hay otros problemas que se deben considerar en el tratamiento de la mujer embarazada con linfoma. En primer lugar, no se dispone de datos farmacocinéticos adecuados sobre los efectos de la quimioterapia en el embarazo. Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a la distribución, el metabolismo y la excreción de los agentes de quimioterapia administrados. Por último, debido a que la biodistribución de los agentes quimioterapéuticos puede verse afectada por el embarazo, puede ser necesario administrar dosis quimioterapéuticas más altas para lograr niveles sanguíneos óptimos (Moshe 2017).

No hay razones sólidas para administrar la radiación como monoterapia durante el embarazo y, debido a la incertidumbre con respecto a los efectos a largo plazo de la radiación en el feto, hay acuerdo general en que la radioterapia debe evitarse durante el embarazo (Moshe 2017; Pinnix 2016).

Abordajes terapéuticos en pacientes embarazadas con linfoma de Hodgkin (HL)

Recién diagnosticado

Por lo general, el HL se diagnostica inicialmente en la misma etapa de la enfermedad que en sus homólogas no embarazadas y los resultados en las mujeres diagnosticadas durante el embarazo no parecen ser peores que los de las mujeres pareadas por edad (Pinnix 2017).

Aunque ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) es un tratamiento estándar para el HL, debido al riesgo de teratogenicidad durante el primer trimestre se debe evitar la quimioterapia y especialmente la quimioterapia combinada (Moshe 2017). En el primer trimestre del embarazo la estrategia más recomendada es posponer la quimioterapia combinada con ABVD hasta el segundo trimestre del embarazo. Las estrategias para tratar con seguridad a estas mujeres hasta el segundo trimestre incluyen:

- administración de esteroides o
- vinblastina de un solo agente (Odelia 2017; Bachanova 2013)

Las mujeres con HL avanzado diagnosticadas en una etapa temprana del embarazo cuya afección requiera la intervención inmediata con terapia intensiva, deben comenzar la quimioterapia inmediatamente, siendo la interrupción del embarazo altamente recomendada. Las mujeres con HL en estadio temprano diagnosticadas en el primer trimestre pueden ser seguidas de cerca para identificar los signos de progresión de la enfermedad y comenzar la quimioterapia en el segundo trimestre.

Las mujeres con HL diagnosticadas en el segundo o tercer trimestre pueden ser tratadas con ABVD, ya que se considera relativamente seguro en esta población (Azim 2010). El tratamiento con escBEACOPP (dosificación escalada de bleomicina, etopósido, clorhidrato de doxorrubicina [Adriamicina], ciclofosfamida, vincristina [Oncovin], procarbazina y prednisona) se considera demasiado tóxico para el feto y, por lo tanto, no se recomienda durante el embarazo. Las complicaciones obstétricas fueron mayores en mujeres embarazadas con HL frente a mujeres no embarazadas que recibieron quimioterapia prenatal, y no se observaron diferencias en la supervivencia materna, lo que sugiere que la quimioterapia prenatal o el aplazamiento del tratamiento hasta el posparto en pacientes seleccionadas pueden ser considerados como se muestra en un estudio retrospectivo (Maggen 2019).

Dada la eficacia de la terapia sistémica, la radioterapia, especialmente la monoterapia con radiación, no se recomienda durante el embarazo. En los casos de efectos adversos de la enfermedad, como el síndrome de la vena cava superior o la compresión de la médula espinal, la radiación se puede considerar con extrema cautela y utilizando blindaje para reducir la exposición fetal (Pinnix 2017).

Recurrencia durante el embarazo

En las mujeres tratadas por linfoma mientras no están embarazadas, no parece haber un mayor riesgo de recaída asociada al embarazo después de la finalización del tratamiento (Weibull 2016) y hay muy pocos informes de casos de mujeres que recaigan durante el embarazo.

El tratamiento estándar en pacientes no embarazadas con enfermedad recidivante es quimioterapia basada en platino seguida de terapia de dosis altas y trasplante autólogo de células madre. Sin embargo, hay datos limitados sobre la seguridad de estos protocolos durante el embarazo. Por esta razón, una opción para las mujeres previamente tratadas para el linfoma y que ahora experimentan una recaída durante el embarazo es el tratamiento de nuevo con ABVD (Moshe 2017). Debido al riesgo generalmente más alto de recaer en los primeros 2 a

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

3 años después del diagnóstico, se sugiere que las mujeres retrasen el embarazo hasta después de los primeros 2 años tras la finalización de la terapia si es posible (Pinnix 2017).

Abordajes terapéuticos para pacientes embarazadas con linfoma no hodgkiniano (NHL)

Debido a que los linfomas no hodgkiniano, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), generalmente aparecen en etapas más tardías de la vida, rara vez aparecen durante el embarazo, afectando del 0,2 al 0,7 de cada 100.000 embarazos (NTP 2013). La quimioterapia durante el embarazo es a menudo necesaria en mujeres con un diagnóstico temprano de DLBCL, en una etapa avanzada, o en un subtipo agresivo (Hersey 2020).

En las mujeres embarazadas con NHL, se suele utilizar quimioterapia combinada con los regímenes más comunes que son estándar para el subtipo de linfoma en particular y la extensión de la enfermedad (Evens 2013). Estos incluyen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona) administrados durante el segundo y tercer trimestre, que se asocian con complicaciones maternas o detrimento fetal mínimos (Evens 2013). Además, los pacientes con escenarios clínicos de bajo riesgo (p. ej., NHL indolente, baja carga tumoral y/o diagnóstico gestacional tardío) pueden aplazar de forma segura la terapia hasta el parto (Evens 2013).

Perspectivas futuras

Los cambios fisiológicos normales que se producen durante el embarazo pueden influir en la farmacocinética y la farmacodinámica de los agentes quimioterapéuticos. Por lo tanto, es necesario realizar estudios farmacocinéticos en mujeres embarazadas que reciben quimioterapia. La secuenciación del genoma del ADN fetal libre presente en el plasma materno puede ser útil para el diagnóstico de cáncer en pacientes embarazadas asintomáticas. Esta tecnología también podría tener implicaciones para la detección temprana de tumores en mujeres que contemplan el embarazo después de la terapia.

Pacientes mayores con linfoma

Consideraciones

Se espera que el número de pacientes de edad avanzada con neoplasias hematológicas aumente continuamente, ya que estas entidades patológicas son enfermedades típicas de los ancianos, con una media de edad en el momento del diagnóstico inicial >70 años para la mayoría de los subtipos

comunes de linfoma, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL). Como aspecto positivo, el número de opciones de tratamiento ha aumentado drásticamente en los últimos años, desde mejores cuidados paliativos hasta el trasplante de células madre hematopoyéticas (Buske 2018).

Como cabría esperar, la presencia de comorbilidades, malnutrición y/o un estado funcional deficiente afectan al pronóstico, las consideraciones de tratamiento y el logro de una **remisión completa** (RC).

El tratamiento debe tener como objetivo la cura en todas las etapas de la enfermedad, prestando atención a las toxicidades graves relacionadas con el tratamiento, incluida la mortalidad relacionada con el tratamiento, especialmente para los pacientes frágiles. En la actualidad, sin embargo, los algoritmos de tratamiento basados en la evidencia y las recomendaciones para pacientes de edad avanzada con linfoma son poco frecuentes, en parte debido a la falta de inclusión de pacientes ancianos en los ensayos clínicos. Por lo tanto, el tratamiento en un paciente de edad avanzada con linfoma debe basarse en el riesgo y el pronóstico individual, con algoritmos de tratamiento personalizados basados en la integración de modelos ajustados por edad, incluida la esperanza de vida ajustada por edad y la evaluación del estado del paciente mediante evaluación geriátrica (Wildiers 2013).

Evaluación del paciente

Evaluación de la capacidad

De acuerdo con el consenso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sobre el linfoma en personas de edad avanzada (Buske 2018), la consideración de la capacidad en el paciente de edad avanzada debe incluir:

- El tipo de linfoma, ya que define el objetivo potencial del tratamiento
- El tratamiento, ya que define el riesgo de toxicidad
- El paciente, ya que las características individuales también contribuyen a la toxicidad y la esperanza de vida (Buske 2018)

Además, esta declaración de consenso recomienda el uso de una herramienta de valoración geriátrica para detectar deficiencias, no identificadas en las evaluaciones rutinarias, y para proporcionar una predicción de toxicidad grave relacionada con el tratamiento y la **supervivencia global** (SG). Entre los ejemplos de herramientas de valoración orientadas a la geriátrica se incluyen el cuestionario G8, una herramienta de detección sencilla, que incluye siete mini elementos de evaluación nutricional y la edad, y la escala de puntuación acumulativa de enfermedades en geriatría (CIRS-G), que resulta útil para cuantificar la comorbilidad. Una definición precisa de la capacidad

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

basada en puntuaciones de pruebas geriátricas y/o de comorbilidad sigue siendo difícil de lograr debido a las características individuales del paciente y las toxicidades relacionadas con el tratamiento (Tabla 1). Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar una evaluación de la historia clínica previa, un examen clínico completo con especial

atención a las comorbilidades y cualquier disfunción orgánica preexistente. Un equipo multidisciplinar que incorpore un oncólogo, especialistas relevantes y servicios de apoyo puede abordar mejor los desafíos que se encuentran durante el tratamiento de pacientes de edad avanzada.

Tabla 1. Criterios de la ESMO para definir la capacidad de los pacientes de edad avanzada

Paciente apto	La aplicación del tratamiento estándar, incluidos los abordajes con dosis más intensivas, no se asocia con un mayor riesgo de EA relacionados o no con el tratamiento en comparación con un paciente apto joven
Paciente vulnerable	Un alto riesgo de EA relacionados o EA no relacionados con el tratamiento al recibir el tratamiento estándar. Los pacientes vulnerables presentan un espectro continuo que va desde aquellos que están justo en el límite de no tolerar el tratamiento estándar hasta aquellos que están cerca de ser considerados enfermos terminales
Paciente terminal	Tiene una esperanza de vida corta (alrededor de 3 meses, debido al linfoma o comorbilidades) y, por lo tanto, no se beneficiará de ningún tratamiento contra el linfoma, sino solo de los mejores cuidados paliativos

EA, evento adverso; ESMO, Sociedad Europea de Oncología Médica
Fuente: Buske 2018

Evaluación de la fragilidad

Una evaluación de la fragilidad es beneficiosa para predecir el resultado. Cualquier método o instrumento utilizado para evaluar la fragilidad debe medir varios indicadores de fragilidad, como la comorbilidad, la salud psicológica, la calidad de vida actual, la carga de medicación, la salud física, la función cognitiva y el apoyo social (Böll 2019).

Evaluación de la calidad de vida

Además de las decisiones relativas a la eficacia del tratamiento frente a la toxicidad, se debe considerar el equilibrio entre la cantidad y la calidad de vida en los pacientes de edad avanzada. Se han probado varias herramientas que se utilizan habitualmente para este fin, como el MOS-SF36, el EORTC QLQ-C30 (validado en múltiples idiomas) y el QLQ-ELD14 (desarrollado para su uso en pacientes de edad avanzada).

Pacientes mayores con linfoma de Hodgkin (HL)

Los resultados clínicos han sido aceptables en pacientes de 60 a 70 años de edad con HL en estadio temprano, pero han sido pobres para los pacientes con enfermedad en estadio avanzado (Bachanova 2016). Los resultados en pacientes mayores de 70 años son particularmente malos, independientemente del estadio de la enfermedad. Esto se debe en parte a las comorbilidades, que pueden impedir el uso de tratamientos con dosis óptimas y/o agentes quimioterapéuticos con eficacia probada, como bleomicina o antraciclinas.

La elección de la modalidad e intensidad del tratamiento se basa en la estadificación inicial, generalmente con el uso de PET-TC y la clasificación en grupos de riesgo (Eichenauer 2018).

Abordajes terapéuticos en pacientes con linfoma de Hodgkin

Aproximadamente un tercio de todos los pacientes con primer diagnóstico de HL es mayor de 60 años (Björkholm 2018). Las tasas de supervivencia en pacientes mayores, de ≥ 60 años de edad, han sido históricamente más bajas que las tasas en pacientes más jóvenes. Curiosamente, la biología de la enfermedad en pacientes mayores con HL parece ser diferente de la de los pacientes más jóvenes, incluida una mayor incidencia de histología de celularidad mixta y enfermedad relacionada con el VEB, y los pacientes mayores a menudo presentan enfermedad en estadio avanzado.

En el estadio inicial favorable de la enfermedad, (estadios I-II), se acepta como estándar internacional el uso de dos ciclos de ABVD (Adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) seguidos de 20 Gy de radioterapia del campo involucrado (Engert 2010; Sasse 2017). Aunque este régimen se utiliza en pacientes de edad avanzada, se asocia con altas tasas de desviación del protocolo, menor intensidad de dosis y mayor toxicidad, lo que resulta en una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento en comparación con los pacientes más jóvenes (Böll 2013). Sin embargo, los datos retrospectivos indican una mejor supervivencia con tratamiento combinado en comparación con la monoterapia (Goyal 2016).

Entre los tratamientos alternativos para esta población recomendados por NCCN (2020a) se incluyen:

- CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), 4 ciclos + 30 Gy de radioterapia del campo involucrado
- VEPEMB (vinblastina, ciclofosfamida, prednisolona, procarbazona, etopósido, mitoxantrona y bleomicina) ± 30 Gy radioterapia del campo involucrado

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

En el HL en estadio inicial desfavorable. Generalmente se consideran cuatro ciclos de quimioterapia con ABVD seguidos de radioterapia localizada como estándar de atención en pacientes mayores (Böll 2018).

Para el HL avanzado, 2 ciclos de ABVD seguidos de regímenes de quimioterapia sin bleomicina (AVD), para reducir el riesgo de toxicidad pulmonar inducida por bleomicina, es una opción de tratamiento en esta población (Böll 2018, Eichenauer 2018).

Otros regímenes de tratamiento recomendados por la NCCN (2020a) para la enfermedad en estadio I-II desfavorable o en estadio III-IV incluyen:

- Brentuximab vedotina seguida de AVD
- Brentuximab vedotina + dacarbazina (DTIC)
- CHOP (6 ciclos) \pm 30 Gy radioterapia del campo involucrado
- PVAG (prednisona, vinblastina, doxorubicina, gemcitabina) \pm 30 Gy radioterapia del campo involucrado
- VEPEMB (vinblastina, ciclofosfamida, procarbazona, prednisona, etopósido, mitoxantrona, bleomicina) (6 ciclos) \pm 30 Gy radioterapia del campo involucrado

Los resultados en pacientes de edad avanzada que recaen o tienen enfermedad refractaria son, por lo general, pobres. No hay recomendaciones de tratamiento ampliamente aceptadas y es necesario un tratamiento individualizado.

Hay pocas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes identificados como frágiles. Los nuevos agentes no quimioterapéuticos, como brentuximab vedotina, posiblemente combinados con dacarbazina, pueden proporcionar beneficios sin aumentar el riesgo de toxicidad relacionada con el tratamiento en esta población (Böll 2019).

Abordaje de los efectos secundarios relacionados con la enfermedad y el tratamiento

La toxicidad pulmonar, específicamente la toxicidad pulmonar inducida por la bleomicina (TPB), es un tratamiento común después de la ABVD en pacientes de edad avanzada. El mayor riesgo de toxicidad grave es más probable que ocurra en pacientes mayores con HL que reciben más de dos ciclos de bleomicina (Böll 2019; Böll 2016).

Pacientes mayores con linfoma no hodgkiniano (NHL)

Diagnóstico y estadificación de pacientes mayores con linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL)

Si bien el DLBCL es una enfermedad curable, el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con DLBCL

no es satisfactorio, con una disminución de las tasas de supervivencia global observada con el aumento de la edad debido a factores comunes relacionados con la misma. Esta situación fisiológica hace difícil administrar regímenes de dosis intensas.

El trabajo de diagnóstico para los pacientes de edad avanzada con DLBCL que son aptos para tratamiento con intención curativa debe seguir las pautas de diagnóstico estándar utilizadas para los pacientes más jóvenes. Las investigaciones de diagnóstico incluyen:

- Análisis morfológicos e **inmunofenotípicos**
- Confirmación de un conjunto mínimo de marcadores IHQ de linfocitos B para el virus de Epstein-Barr (VEB) para detectar un posible DLBCL positivo para VEB
- Investigaciones hematológicas y bioquímicas de rutina, incluida la LDH
- Pruebas serológicas de detección de la hepatitis B y C y del VIH
- Estadificación mediante PET-TC; imágenes por RM si se sospecha afectación del sistema nervioso central
- Evaluación del electrocardiograma basal y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) si se considera la terapia con antraciclina
- Puntuación de riesgo según la edad

Diagnóstico y estadificación de pacientes mayores con linfoma de linfocitos T periférico

La media de edad de los pacientes que presentan linfoma de linfocitos T periférico es mayor de 60 años (Buske 2018). Mientras que los pacientes más jóvenes generalmente reciben tratamiento intensivo y trasplante, en los pacientes aptos de edad avanzada, el objetivo del tratamiento es inducir una respuesta completa con terapia de inducción. Para los pacientes vulnerables, el objetivo del tratamiento es controlar la enfermedad mediante regímenes adaptados al tratamiento de acuerdo con la insuficiencia de órganos diana y las condiciones comórbidas. Las medidas paliativas pueden ser las más apropiadas para proporcionar una calidad de vida razonable a los pacientes de edad avanzada con enfermedades terminales.

Procedimientos de diagnóstico:

- Biopsia por escisión para confirmar la histología
- Investigaciones de estadificación: imágenes de TC y PET-TC (más apropiado para personas de edad avanzada cuando se considera el tratamiento con intención curativa)
- Evaluación del electrocardiograma basal y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) si se considera la terapia con antraciclina

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

Abordajes terapéuticos para pacientes mayores con linfoma no hodgkiniano

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

Los pacientes aptos <80 años con enfermedad de novo deben recibir dosis completas de R-CHOP como tratamiento recomendado de primera línea: el objetivo del tratamiento en esta población debe ser curativo (Buske 2018). Los pacientes aptos >80 años sin comorbilidades deben recibir R-CHOP en dosis atenuada. Todos los pacientes mayores de 65 años deben recibir **factor estimulante de colonias de granulocitos** (G-CSF) de uso profiláctico, ya que la mayor incidencia de mortalidad relacionada con el tratamiento se produce en los dos primeros ciclos de tratamiento (Böll 2018).

En pacientes ancianos vulnerables con comorbilidades, especialmente cardíacas, la doxorubicina debe ser sustituida por medicamentos como gemcitabina, etopósido o una formulación liposómica de doxorubicina. En los casos en los que es evidente una carga tumoral alta, se recomienda una fase previa de esteroides para mejorar el rendimiento y disminuir el riesgo de **síndrome de lisis tumoral** (TLS). La radioterapia en sitios de enfermedad voluminosa puede ser beneficiosa.

En pacientes con enfermedad recidivante y aquellos generalmente aptos y <70 años de edad, se debe considerar el trasplante de células madre hematopoyéticas, combinado con un tratamiento de rescate adecuado mediante:

- Rituximab/dexametasona/dosis alta de citarabina/cisplatino (R-DHAP),
- Rituximab/etopósido/metilprednisolona/citarabina/cisplatino (R-ESHAP),
- Rituximab/gemcitabina/dexametasona/cisplatino (R-GDP) o
- Rituximab/ifosfamida/carboplatino/etopósido (R-ICE) (Buske 2018).

Para los pacientes en recaída y no aptos para trasplante, puede ser apropiada la dosis atenuada de R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE, o regímenes menos intensos como rituximab + gemcitabina + oxaliplatino (R-GemOx). También se pueden considerar quimioterapias de un solo agente como bendamustina o pixantrona.

Linfoma de linfocitos T periférico

El régimen CHOP se considera la elección de primera línea de tratamiento para pacientes de edad avanzada con linfomas de linfocitos T, aunque las remisiones pueden no ser duraderas (Buske 2018). La terapia de apoyo con factores de crecimiento puede permitir dosis más altas de quimioterapia. La quimioterapia atenuada seguida de radioterapia local puede ser un tratamiento apropiado

para los pacientes que presentan enfermedad en estadio temprano. La inscripción en ensayos clínicos ayuda a proporcionar a los pacientes las mejores opciones para recibir un tratamiento de vanguardia.

A diferencia de los linfomas de linfocitos B, el linfoma de linfocitos T periférico se caracteriza por una mayor incidencia de recaída temprana y enfermedad refractaria. La enfermedad recidivante/refractaria representa un pronóstico muy precario en el paciente de edad avanzada y los tratamientos posteriores están marcados por la aptitud del paciente para recibir un régimen de rescate con gemcitabina o agentes que contienen platino. Agentes novedosos como la monoterapia con brentuximab vedotina puede ser una opción para pacientes con linfoma de linfocitos T CD30+, la inscripción en un ensayo clínico puede ofrecer otras alternativas. El trasplante rara vez es una opción viable en esta población.

Linfoma en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Consideraciones

En pacientes con desregulación inmunitaria inducida por el VIH, está afectado el control inmunológico de ciertos oncovirus, como el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el poliovirus de células de Merkel, y las células infectadas por virus, lo que permite el desarrollo de cáncer (Yarchoan 2018). El linfoma asociado al SIDA generalmente se refiere al NHL de linfocitos B agresivo que se presenta en pacientes que tienen infección por el VIH.

La presencia del VIH también aumenta el riesgo del HL clásico, que no define el SIDA. En el HL asociado al VIH, la celularidad mixta es el tipo histológico más común, las células de Reed-Sternberg generalmente están infectadas con VEB y el microambiente tumoral tiene características únicas. El HL asociado al VIH generalmente ocurre a una edad avanzada, y los pacientes con frecuencia presentan síntomas B, compromiso de órganos y presentaciones inusuales como la enfermedad ósea monostótica (**Tabla 2**) (Yarchoan 2018). El HL asociado al VIH se presenta de manera agresiva, a menudo con compromiso extraganglionar o de médula ósea.

Aunque la incidencia del HL es 10 veces mayor en los pacientes con VIH que en la población general, la incidencia ha disminuido como consecuencia de un mejor tratamiento del VIH (Bachanova 2016, Shanbhag 2018).

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

Tabla 2. Ejemplos de trastornos linfoproliferativos fuertemente asociados con la infección por el VIH

Tipo de linfoma	Principales hallazgos diagnósticos inmunohistoquímico y molecular	Características únicas en pacientes con VIH
Linfoma de Hodgkin clásico	A menudo VEB+, células de Reed-Sternberg	La enfermedad extraganglionar se observa con frecuencia en pacientes con VIH, incluidas las presentaciones de la enfermedad ósea monostótica; la edad media es más alta que la del HL en la población general
Linfoma difuso de linfocitos B grandes	CD20+, puede tener translocación c-myc	El linfoma más común en pacientes con VIH; puede tener compromiso del SNC

SNC, sistema nervioso central; VEB, virus de Epstein-Barr; HL, linfoma de Hodgkin
Adaptado de: Yarchoan 2018

La estadificación del linfoma asociado al VIH debe incluir una evaluación de la afectación del SNC. El análisis citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede estar asociado con una tasa alta de falsos negativos; por lo tanto, la **citometría de flujo** del LCR es útil para evaluar la afectación leptomeníngea.

La **supervivencia global** de los pacientes con linfoma asociado al VIH ha aumentado de <20 %, antes de los regímenes de terapia antirretroviral de tres fármacos, a >80 % en la actualidad. Se han demostrado resultados de supervivencia similares a los de la población general en pacientes con linfomas asociados al VIH cuando esos pacientes reciben tratamiento con regímenes de dosis completa apropiados para el tipo histológico particular del linfoma. El trasplante de células hematopoyéticas es factible en pacientes con VIH con resultados de supervivencia similares a los reportados para la población general (Alvarnas 2016).

Debido a que la mayoría de los tumores asociados al VIH son causados por virus **oncogénicos** u otros agentes exógenos, son potencialmente prevenibles. El diagnóstico y el tratamiento tempranos del VIH con terapia antirretroviral de tres fármacos desempeñan un papel esencial en la reducción al mínimo del riesgo de desarrollar cánceres asociados al VIH.

La presentación clínica del linfoma asociado con el SIDA es muy diferente de la que se observa en pacientes no infectados por el VIH con linfoma. La persona infectada por el VIH con linfoma agresivo suele presentar una enfermedad en estadio avanzado que suele ser extraganglionar. Los sitios extraganglionares comunes incluyen:

- Médula ósea
- Hígado

- Meninges
- Tracto gastrointestinal

Los sitios inusuales de la enfermedad incluyen:

- Recto
- Corazón
- Vía biliar
- Encía
- Músculos

Abordajes terapéuticos para pacientes con linfoma asociado al VIH

En pacientes con linfoma asociado al VIH, el curso clínico es más agresivo y la enfermedad es más extensa y menos sensible a la quimioterapia que en otros pacientes con linfoma. La inmunodeficiencia y las citopenias, comunes en el momento de la presentación inicial, se ven exacerbadas por la administración de quimioterapia. El tratamiento del linfoma aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, lo que compromete aún más la administración de un tratamiento adecuado.

El tratamiento de pacientes con linfoma relacionado con el SIDA es un reto debido a la integración de la terapia apropiada para el estadio y el tipo histológico de la enfermedad con las limitaciones impuestas por la infección por el VIH. Además del tratamiento del cáncer, los componentes de una estrategia de tratamiento óptima incluyen:

- Terapia antirretroviral altamente activa
- Profilaxis para infecciones oportunistas
- Reconocimiento y tratamiento rápidos de infecciones

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

El tratamiento de los pacientes con VIH y linfoma es un reto por muchas razones (**Figura 1**). Los pacientes con VIH positivo e inmunodeficiencia subyacente tienen una reserva limitada de médula ósea, lo que compromete la provisión de medicamentos con una intensidad de dosis óptima. El riesgo de infección también puede conducir a una disminución de la dosis de medicamentos. Por último, la quimioterapia misma compromete el sistema inmunitario y aumenta la probabilidad de infección oportunista.

Desafíos

- Síndrome del VIH subyacente
- Estado inmunitario comprometido
- Múltiples interacciones de fármacos
- Edad avanzada del paciente en el momento del diagnóstico

Adaptado de: Bachanova 2016

Figura 1. Desafíos en el tratamiento de pacientes con linfoma asociado al VIH

Castillo y sus colegas (2015) utilizaron ABVD más terapia antirretroviral combinada para tratar a pacientes con HL clásico, en estadio avanzado y asociado al VIH y lograron tasas de supervivencia sin progresión a 5 años y de **supervivencia global** del 69 % y el 78 %, respectivamente. Se notificaron tasas muy buenas de **remisión completa** y tasas de supervivencia sin progresión a 2 años con BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) combinadas con radiación del campo involucrado en pacientes con HL asociado al VIH (Hentrich 2012). En estos pacientes, las infecciones oportunistas suelen ser la causa de mortalidad más común (Berenguer 2008; Tanaka 2007). Aunque el pronóstico para esta población ha mejorado, las tasas de curación siguen siendo inferiores a las obtenidas en pacientes sin infección por VIH (Bachanova 2016).

En los pacientes con VIH con DLBCL, se han utilizado los regímenes de R-CHOP (rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y EPOCH de dosis ajustada (etopósido, prednisona, vincristina y doxorubicina) con rituximab (R-EPOCH) para lograr una remisión efectiva (Hunter 2017).

El tratamiento integral de los pacientes con VIH y linfoma requiere la aportación de diversos miembros en un equipo multidisciplinar. El equipo terapéutico debe estar formado por un hematólogo/oncólogo, un especialista en VIH y otros especialistas, incluidos profesionales de la salud que trabajen en enfermedades infecciosas, gastroenterología y hepatología, neurología y psiquiatría/drogodependencia (Bachanova 2016).

Trastornos linfoproliferativos post-trasplante (TLPT)

Consideraciones

Los trastornos linfoproliferativos post-trasplante (TLPT) son un grupo heterogéneo de linfomas que son una de las complicaciones más graves del trasplante de órganos sólidos o del trasplante alogénico de células hematopoyéticas y son en gran parte inducidos por infección del virus de Epstein-Barr (VEB) (DeStefano 2018). El TLPT después del trasplante de órganos sólidos suele provenir del receptor, mientras que el TLPT después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) suele provenir del donante (NCCN 2020b).

La incapacidad del sistema inmunitario para lanzar una respuesta inmunitaria citotóxica contra el TLPT es multifactorial, y comprende factores iatrogénicos y fisiológicos (DeStefano 2018). Los agentes inmunosupresores disminuyen la cantidad y la calidad de los linfocitos T, lo que las hace incapaces de producir citocinas esenciales para la respuesta inmunitaria.

La incidencia del TLPT asociado a un órgano sólido o a un TCMH varía, oscilando entre el 0,1 % y el 20 % y aumenta con el número de factores de riesgo presentes (**Tabla 3**). El TLPT tras el trasplante de órganos sólidos también varía según el tipo de órgano trasplantado y después del TCH alogénico varía según el grado de compatibilidad del **antígeno leucocitario humano** (HLA) y la necesidad de un protocolo para el agotamiento de linfocitos T antes del trasplante. La presencia de síndromes linfoproliferativos indolentes previos al trasplante no parece aumentar el riesgo de TLPT (Strati 2016).

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

Tabla 3. Factores de riesgo para el desarrollo del TLPT

Después del trasplante de órganos sólidos	Después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)
Incompatibilidad en serología del VEB (receptor negativo, donante positivo) Tipo de órgano trasplantado (mayor riesgo para trasplantes multiórganos, intestinales, pulmonares, cardíacos/pulmonares) Intensidad de la inmunosupresión de inducción/tipo de inmunosupresión Uso de ATG o anti-CD3 MAB, inhibición de la calcineurina con tacrolimus como terapia inmunosupresora primaria Uso de azatioprina y nuevos agentes (belatacept) CMV activo	Aloinjertos no relacionados o incompatibles con HLA Uso de ATG o anticuerpo monoclonal anti-CD3 para prevenir o tratar la EICH Agotamiento de linfocitos T del aloinjerto Acondicionamiento de intensidad reducida Segundo trasplante

ATG, globulina anti-timocito; CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; EICH, enfermedad de injerto contra huésped; MAB, anticuerpo monoclonal
 Fuente: NCCN 2020; DeStefano 2018

Diagnóstico y presentación clínica

La presentación clínica del TLPT se caracteriza por una alta incidencia de enfermedad extraganglionar, que puede afectar al tracto gastrointestinal, a los aloinjertos sólidos y al sistema nervioso central. La histopatología y la inmunofenotipificación adecuadas son esenciales para establecer un diagnóstico.

Las pruebas diagnósticas deben incluir un examen físico, evaluación del estado de rendimiento, análisis de laboratorio (CBC, panel metabólico, medición de LDH sérica), posiblemente evaluación de médula ósea, información sobre antecedentes de tratamiento inmunosupresor y evolución del trasplante. Los estudios de imágenes recomendados son TC de tórax/abdomen/pelvis y/o PET/TC de cuerpo entero. Se debe evaluar la función cardíaca, así como realizar pruebas para detectar el virus de la hepatitis B (VHB) y el VEB. Un diagnóstico diferencial implica descartar el TLPT diferenciándolo de una infección aguda, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo del injerto o recaída de enfermedad maligna (DeStefano 2018).

Consideraciones sobre el tratamiento en el TLPT

El tratamiento dependerá del subtipo histológico de la enfermedad (se han identificado 6 subtipos) y debe ser personalizado (NCCN 2020b). El TLPT es relativamente raro. Por lo tanto, hay poca evidencia clínica disponible sobre el tratamiento óptimo y, por lo tanto, es muy recomendable la inscripción en un ensayo clínico. El objetivo del tratamiento es estimular la destrucción directa o mediada por el sistema inmunitario de los linfocitos transformados (DeStefano 2018). El tratamiento debe iniciarse lo antes posible debido al riesgo de crecimiento rápido del tumor y de fallo multiorgánico. La participación de un equipo multidisciplinario en la toma de decisiones y la aplicación del tratamiento es muy recomendable.

El tratamiento estándar del TLPT relacionado con el trasplante de órganos sólidos y el TLPT relacionado con el TCMH se muestra en la **Figura 2**. La reducción de la inmunosupresión a menudo no es factible con el TLPT relacionado con el TCMH debido al riesgo de enfermedad de injerto contra huésped y rechazo al injerto.

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

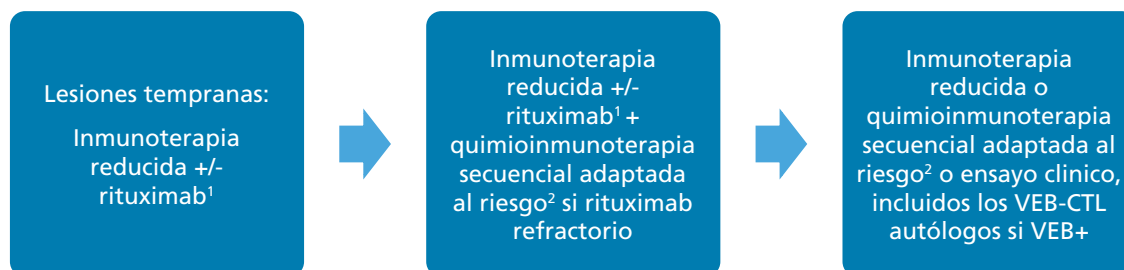


Figura 2a.

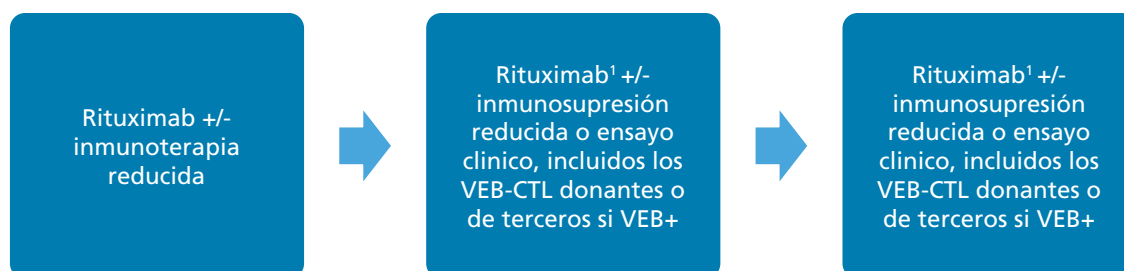


Figura 2b.

Figura 2. Recomendaciones terapéuticas para el TLPT relacionado con el trasplante de órganos sólidos (a) y el TLPT relacionado con el trasplante de células madre hematopoyéticas (b) ¹Rituximab solo debe usarse para TLPT CD20+; ² R-CHOP. Se recomienda la inscripción en un ensayo clínico para todos los pacientes con TLPT; CTL, linfocito T citotóxico; VEB, virus de Epstein-Barr. Adaptado de: DeStefano 2018

El retrasplante después del diagnóstico y tratamiento del TLPT es factible en pacientes seleccionados con TLPT después de un trasplante de órgano sólido. Se recomienda un tiempo de espera de al menos un año desde el tratamiento del TLPT hasta el retrasplante.

Los cuidados paliativos en esta población incluyen medidas profilácticas para prevenir el síndrome de lisis tumoral, profilaxis antibiótica y apoyo del factor de crecimiento mieloide para pacientes que reciben quimioterapia (DeStefano 2018).

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

Bibliografía

- Alvarnas JCra, Le Rademacher J, Want Y, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood* 2016; 128:1050-1058
- Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373:1824-1834
- Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:689-696
- Austin LM, Frush DP. Compendium of national guidelines for imaging the pregnant patient. *Am J Roentgenol* 2011; 197:W737-W746
- Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:110-121
- Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly pregnant and HIV-infected. *Semin Hematol* 2016; 53:203-208
- Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8:211-217
- Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47:422-428
- Björkholm M, Weibull CE, Eloranta S, et al. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma – a population-based study from Sweden. *Eur J Haematol* 2018; 101:106-114
- Böll B, Görge H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haematol* 2019; 184:82-92
- Böll B, Görge H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHS) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127:2189-2192
- Böll B, Görge H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013; 31:1522-1529
- Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncol* 2018; 29:544-562
- Castillo JJ, Bower M, Bruhlmann J, et al. Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study. *Cancer*. 2015; 121:423-31
- Eichenaur DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363:640-652
- Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31:4132-4139
- Goyal G, Kanmanthareddy A, Go RS, et al. Treatment trends and outcomes in early-stage Hodgkin lymphoma in elderly: A national Cancer Data Base analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34:7536
- Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4117-23
- Hersey AE, Giglio P, Kurt H, et al. Diffuse large B-cell lymphoma during third-trimester pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2020; 135:383-386
- Hunter NB, Vogt S, Ambinder RF. Treatment of HIV-associated lymphomas: the latest approaches for optimizing outcomes. Disponible en: <https://www.cancernetwork.com/view/treatment-hiv-associated-lymphomas-latest-approaches-optimizing-outcomes>. Visitado en agosto de 2020
- Kritharis, A, Walsh WP, Evens AM. Managing Lymphoma during Pregnancy, Chapter 14. In: *Managing Cancer during Pregnancy*. Ed. HA Azim Jr. Springer International Publishing Switzerland 2016
- Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematology* 2019; 6:e551-e561
- McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *Radiographics* 2007; 27:909-917
- Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol* 2017; 99:385-391

Módulo V: Tratamiento de linfomas en situaciones clínicas especiales

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Versión 2.2020. Descargado de: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Visitado en septiembre de 2020.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Versión 1.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Visitado en septiembre de 2020
- National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. NTP Monogr 2013: i-214
- Odelia A, Erel J, Chava P, et al. Continuing dilemmas in the management of lymphoma during pregnancy: review of a 10-point case based questionnaire. *Int J Clin Oncol*. 2017; 22:190-199
- Pinnix CC, Andraos TY, Milgrom S, Fanale MA. The management of lymphoma in the setting of pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12:251-256
- Pinnix CC, Osborne EM, Chihara D, et al. Maternal and fetal outcomes after therapy for Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma diagnosed during pregnancy. *JAMA Oncol* 2016; 2:1065-1069
- Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2017; 35:1999-2007
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:116-132
- Strati P, Gharaibeh KA, Leung N, et al. Solid organ transplant in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukaemia. *Br Journal Haemat* 2016; 174:162-165
- DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br Soc Haemat* 2018; 182:330-343
- Tanaka PY, Pessoa VP Jr, Pracchia LF, Buccheri V, Chamone DA, Calore EE. Hodgkin lymphoma among patients infected with HIV in post-HAART era. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007; 7:364-368
- Van Calsteren K, Heyns L, Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010; 28:683-689
- Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, et al. Pregnancy and the risk of relapse in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34:337-344
- Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:889-902
- Wildiers H, Mauer M, Pallis A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer–Alliance for Clinical Trials in Oncology–International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3711–3718
- Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med* 2018; 378:1029-1041

Glosario de términos*

Término	Definición
Agente estimulante de la eritropoyesis	Fármaco que estimula la médula ósea para producir glóbulos rojos (eritrocitos).
Alopecia	Falta o pérdida de cabello en las zonas del cuerpo donde por lo general se encuentra el cabello. La alopecia puede ser un efecto secundario de la quimioterapia y la radiación.
Anemia	Afección en la que el nivel de hemoglobina y, por lo general, el número de glóbulos rojos (eritrocitos) se encuentra por debajo de los valores normales.
Anticuerpo monoclonal	Tipo de proteína producida en el laboratorio que puede unirse a sustancias del cuerpo; desarrollada para unirse a una sola sustancia.
Antígeno 6-quimérico (Linfocitos T-CAR)	Terapia que se basa en la manipulación genética de los linfocitos T de un paciente para generar una respuesta contra un antígeno de la superficie de las células leucémicas, conocida comúnmente como CD19.
Antígeno leucocitario humano (HLA)	Conjunto de genes que codifica las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en humanos. Estas proteínas de la superficie de las células son responsables de la regulación del sistema inmunitario.
Azotemia	Nivel anormalmente alto de urea o de otros compuestos que contienen nitrógeno en sangre. Se analiza mediante el nivel de nitrógeno ureico en sangre (BUN).
Calidad de vida (CdV)	Percepción de un individuo respecto a su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones.
Caracterización genómica Perfil genético	Método analítico utilizado para evaluar los genes y la forma en que estos interactúan entre sí y con el entorno. Puede ser útil para identificar la predisposición genética a ciertas enfermedades o su respuesta al tratamiento.
Cariotipo	Análisis de los cromosomas de las células leucémicas.
Célula linfoide	Cualquiera de las células responsables de la producción de inmunidad mediada por células o anticuerpos, incluidos linfocitos, linfoblastos y células plasmáticas.
Células madre hematopoyéticas	Células madre que pueden transformarse en otras células sanguíneas en un proceso llamado hematopoyesis.
Células neoplásicas	Células cancerosas o malignas.
Células progenitoras	Célula biológica que, como una célula madre, tiende a diferenciarse en un tipo concreto de célula, pero ya es más específica que una célula madre y es impulsada a diferenciarse en su célula "diana".
Cistitis por radiación	Inflamación del revestimiento de la vejiga causada por la radioterapia dirigida a la pelvis, incluida la vejiga. Los síntomas pueden desaparecer después de que se detiene la radioterapia.
Citogenética	Estudio de la estructura y función de los cromosomas.
Citometría de flujo	Método analítico utilizado para detectar, identificar y contabilizar células concretas en función de las características físicas y/o marcadores denominados antígenos de la superficie celular o del interior de las células que son únicos para ese tipo de célula.
Citomorfoloía	Morfología (forma) de las células.
Citoquímica	Bioquímica de las células, especialmente la de las macromoléculas responsables de la estructura y función celular; también describe un proceso de identificación del contenido bioquímico de las células.
Coagulación intravascular diseminada (CID)	Trastorno en el que se desarrollan pequeños coágulos de sangre por todo el torrente sanguíneo, bloqueando pequeños vasos sanguíneos. El aumento de la coagulación elimina las plaquetas y los factores de coagulación necesarios para controlar las hemorragias; causa un exceso de sangrado.

Término	Definición
Dermatitis por radiación	Afección cutánea que es un efecto secundario común de la radioterapia. La piel afectada se vuelve dolorosa, roja, con picazón y ampollas.
Enfermedad definitiva del SIDA	Ciertas enfermedades graves y potencialmente mortales que padecen personas VIH positivas se llaman enfermedades "definitivas del SIDA". Cuando una persona contrae una de estas enfermedades, se le diagnostica la fase avanzada de la infección por el VIH conocida como SIDA.
Enfermedad residual	Calidad de las células malignas que permanecen tras la administración de un tratamiento. Para determinarlas, se pueden utilizar diferentes técnicas específicas de laboratorio.
Enfermedad residual mínima/medible (MRD)	Enfermedad que permanece tras la aplicación del tratamiento.
Exosoma	Vesículas extracelulares que se liberan de las células tras la fusión de un compartimento intermedio endocítico, el cuerpo multivesicular, con la membrana plasmática. Esto libera vesículas intraluminales al medio extracelular y las vesículas liberadas de este modo son los exosomas. Los exosomas de las células cancerosas pueden ser potentes mediadores que promueven la supervivencia de células cancerosas y las metástasis.
Extravasación vesicante	Fuga de ciertos fármacos llamados vesicantes fuera de una vena hacia el tejido que la rodea. Los vesicantes causan ampollas y otras lesiones del tejido que pueden ser graves y pueden causar necrosis tisular.
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)	Glucoproteínas que promueven la producción de leucocitos (principalmente granulocitos como los neutrófilos), en respuesta a la infección; estimula las células madre en la médula ósea para producir más de estos leucocitos en particular.
Fatiga	Cansancio extremo a pesar de dormir lo suficiente; interfiere con la capacidad de realizar las actividades diarias.
Fenotipo	Conjunto de características observables de un individuo que resulta de la interacción de su genotipo con el entorno.
Gen supresor de tumores	Tipo de gen que produce una proteína llamada proteína supresora de tumores que ayuda a controlar el crecimiento celular. Las mutaciones (cambios en el ADN) en los genes supresores de tumores pueden causar cáncer. También se denomina antígeno.
Genoma/Genómica	Estudio completo del ADN.
Hibridación fluorescente in situ (FISH)	Prueba que utiliza tintes fluorescentes especiales que se acoplan a genes específicos o partes de determinados cromosomas. FISH identifica la mayoría de los cambios cromosómicos (como translocaciones) que son visibles bajo un microscopio en pruebas citogenéticas convencionales, así como algunos cambios demasiado pequeños para ser vistos con dichas pruebas. Puede usarse con sangre periférica o proveniente de la médula ósea o tejidos, como muestras de ganglios linfáticos.
Inmunofenotipificación	Clasificación de las células leucémicas según las sustancias (antígenos) en su superficie. Las células leucémicas pueden tener diferentes antígenos dependiendo del tipo de célula en la que se originó la leucemia y la madurez de la célula.
Inmunohistoquímica	Método de laboratorio que utiliza anticuerpos para identificar la presencia de ciertos antígenos en una muestra de tejido. Los anticuerpos suelen estar vinculados a una enzima o a un tinte fluorescente. Después de que los anticuerpos se unen al antígeno, la enzima o el tinte se activa y el antígeno se puede ver con un microscopio. Se utiliza para diagnosticar o diferenciar tipos de cáncer.
Inmunosupresión	Supresión del sistema inmunitario y de la capacidad de combatir infecciones y otras enfermedades.

Término	Definición
Leucocitos	Glóbulo sanguíneo producido en la médula ósea y que se encuentra en la sangre periférica y el tejido linfático; las células forman parte del sistema inmunitario. Los tipos son granulocitos, monocitos y linfocitos.
Leucocitosis	Aumento del número de leucocitos en la sangre, especialmente durante una infección.
Leucopenia	Reducción del número de leucocitos, que son la principal defensa del organismo contra la infección.
Linfedema	Acumulación anormal de líquido linfático en los tejidos que causa hinchazón. Puede ocurrir en un brazo o pierna si los vasos linfáticos están bloqueados, dañados o extirpados quirúrgicamente.
Linfoblasto	Linfocito indiferenciado modificado con alteración de la morfología celular. Hace referencia a células inmaduras, que normalmente se diferencian para formar linfocitos maduros. En la leucemia linfoblástica aguda (LLA) este término hace referencia a las células leucémicas malignas, precursoras de los linfocitos que se multiplican sin control.
Linfocitos citolíticos naturales	Linfocitos capaces de unirse a ciertas células tumorales y células infectadas por virus sin la estimulación de antígenos, y destruirlas mediante la inserción de gránulos que contienen perforina.
Localización extramedular	Situado o que se produce fuera de la médula espinal o el bulbo raquídeo.
Macrófago	Un tipo de glóbulo blanco que rodea y destruye los microorganismos, elimina las células muertas y estimula la acción de otras células del sistema inmunitario.
Mieloblasto	Célula madre hipopotente que se diferencia en los efectores de la serie de granulocitos; se encuentra en la médula ósea.
Mielosupresión	Enfermedad en la que la actividad de la médula ósea disminuye, lo que se traduce en un menor número de eritrocitos, plaquetas y neutrófilos.
Mucositis/estomatitis	Complicación del tratamiento del cáncer, quimioterapia/radioterapia, en la que el revestimiento del sistema digestivo se inflama. A menudo se muestra en forma de inflamación o irritación de las membranas mucosas de la boca.
Nadir	El punto más bajo. Puede hacer referencia, por ejemplo, al hemograma más bajo tras la quimioterapia o la concentración más baja de un fármaco en el cuerpo.
Neutrocitopenia	Reducción del número de granulocitos, que son glóbulos blancos, y constituyen la principal defensa contra la infección.
Oncogén	Gen que ha mutado (cambiado) de un gen que participa en el crecimiento celular normal. Los oncogenes pueden causar el crecimiento de las células cancerosas. Las mutaciones de los genes que se convierten en oncogenes pueden ser hereditarias o causadas por la exposición a sustancias ambientales que causan cáncer.
Pancitopenia	Reducción del número de eritrocitos, trombocitos y granulocitos.
Protooncogén	Gen que participa en el crecimiento normal de las células. Las mutaciones en un protooncogén pueden hacer que se convierta en un oncogén, lo que puede causar el crecimiento de células cancerosas.
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Técnica de laboratorio utilizada para crear varias copias de un segmento de ADN; es muy precisa y puede usarse para amplificar, o copiar, una diana concreta de ADN a partir de una mezcla de moléculas de ADN.
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todos los signos de cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado. También se llama remisión completa.
Respuesta metabólica completa	Resultado obtenido mediante imágenes PET-TC con FDG que demuestra la desaparición de la actividad metabólica tumoral en lesiones diana y no diana, marcada por una disminución del valor de captación estandarizado del tumor hasta el nivel del tejido normal circundante.

Linfomas en adultos

Término	Definición
Síndrome de lisis tumoral (SLT)	Enfermedad que se produce cuando se destruyen rápidamente un gran número de células cancerosas, liberando su contenido en la sangre.
Supervivencia global (SG)	Tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico o el inicio del tratamiento en que los pacientes diagnosticados con la enfermedad siguen vivos; se utiliza en ensayos clínicos para medir la eficacia de un tratamiento.
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo durante y después del tratamiento contra el cáncer durante el cual un paciente convive con la enfermedad sin que empeore. Utilizado en ensayos clínicos para evaluar la eficacia del tratamiento.
Supervivencia sin enfermedad	Concepto utilizado para describir el período de tiempo tras un tratamiento satisfactorio durante el cual no hay signos ni síntomas de enfermedad.
Terapia con inmunconjugados	Tratamiento que utiliza una sustancia inmunitaria, como un anticuerpo monoclonal, que está químicamente vinculado a una sustancia que destruye células, como una toxina, un radioisótopo o un fármaco. La sustancia inmunitaria se dirige hacia determinados tipos de células y la sustancia vinculada elimina las células seleccionadas sin dañar a otras.
Terapia inmunosupresora	Supresión del sistema inmunitario causada deliberadamente mediante fármacos o radiación, con frecuencia para la preparación del trasplante de células madre hematopoyéticas.
Terapia mieloablata	Administración de altas dosis de quimioterapia (en la mayoría) que destruye las células de la médula ósea, incluidas las células cancerosas. Reduce el número de células sanguíneas normales en la médula ósea y puede causar efectos secundarios graves.
Trasplante alogénico de células hematopoyéticas	Procedimiento por el que las células madre de un donante genéticamente compatible, pero no idéntico, se transfunden a un receptor.
Trasplante autólogo de células madre	Procedimiento en el que se recogen, almacenan y posteriormente se infunden las células madre a una misma persona.
Trombocitopenia	Enfermedad en la que el número de trombocitos en la sangre es inferior a lo normal; puede causar hematomas y hemorragias con facilidad en las heridas o sangrado de las membranas mucosas.
Tuberculosis miliar	Innumerables y pequeños nódulos pulmonares de 1-4 mm dispersos por los pulmones.
Xerostomía	Sequedad en la boca que se produce cuando no hay saliva suficiente. Puede ser causada por algunos tipos de quimioterapia y radiación dirigida a la cabeza/cuello.

*Los términos reunidos en este glosario no son necesariamente específicos de la leucemia aguda. Algunos términos hacen referencia a conceptos generales del diagnóstico, tratamiento y abordaje del cáncer y otras enfermedades o afecciones.

Recursos	
Recursos web para profesionales de la salud	
American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer Survivorship Compendium asco.org/survivorship	Herramientas prácticas y recursos para ayudar a los profesionales de la salud de atención oncológica a mejorar los servicios para los pacientes que han completado el tratamiento curativo o que han pasado a la terapia de mantenimiento o profiláctica. Los temas tratados incluyen asesoramiento sobre fertilidad, abordaje de los efectos psicosociales del cáncer, preocupaciones financieras, así como orientación sobre dieta y ejercicio
BC Cancer www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-Recursos/cancer-drug-manual/drug-index#g-content	Información concisa y actualizada sobre los medicamentos utilizados en oncología. También proporciona información al paciente sobre los mismos
Cancer Research UK www.cancerresearchuk.org/	Proporciona información sobre síntomas, factores de riesgo, estadísticas de incidencia, tratamiento y ensayos para el linfoma no hodgkiniano
Recursos web para pacientes, familias y profesionales de la salud	
American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Amplia fuente de información para pacientes con cáncer y sus cuidadores
American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer Survivorship Compendium www.cancer.net/survivorship	Información sobre qué esperar tras completar el tratamiento, cómo abordar los efectos tardíos del tratamiento, cómo sobrellevar la vida después del cáncer y cómo lidiar con una recaída
Centers for Disease Control and Prevention Cancer Survivors: www.cdc.gov/cancer/survivors/index.htm	Información sobre diferentes temas para pacientes y supervivientes, cuidadores de enfermos cáncer y profesionales médicos
Facebook	Existen varios grupos de pacientes que resultan útiles, como „Living with follicular lymphoma” (Vivir con linfoma folicular)
Journey Forward https://www.journeyforward.org/category/cancer/	Información para supervivientes de cáncer sobre la vida después del tratamiento del cáncer, autocuidado después del cáncer, abordaje de los síntomas del cáncer/tratamiento
Livestrong https://www.livestrong.org/	Diferentes herramientas y recursos para ayudar a lidiar con los desafíos de un diagnóstico de cáncer
Lymphoma Coalition www.lymphomacoalition.org/	Una red mundial de grupos de pacientes de linfoma; proporciona una base de datos completa con recomendaciones de grupos de apoyo locales
Lymphoma Association www.lymphomas.org.uk/	Se especializa en proporcionar información y apoyo a cualquier persona afectada por el linfoma (es decir, pacientes, familia, cuidadores, amigos). Los servicios de este sitio web interactivo incluyen una línea de ayuda, una amplia gama de literatura gratuita para pacientes, información sobre grupos de apoyo locales y recursos educativos
Lymphoma Action www.lymphoma-action.org.uk/	Proporciona información bibliográfica y apoyo a los pacientes con linfoma y tiene un programa de "amigos" que pone en contacto a pacientes recién diagnosticados con pacientes que ya hayan tenido un diagnóstico similar (en el Reino Unido)
Lymphoma Information Network www.lymphomainfo.net/	Ofrece información completa al paciente sobre el linfoma y su tratamiento
Lymphoma Research Foundation www.lymphoma.org/	Ofrece una amplia gama de programas educativos y publicaciones gratuitas para personas con linfoma, incluyendo guías específicas de la enfermedad y hojas informativas específicas de la enfermedad y del tratamiento

Recursos

Recursos web para pacientes, familias y profesionales de la salud

Leukemia & Lymphoma Society www.lls.org	Ofrece materiales educativos online y programas en la web
National Cancer Institute (NCI) Office of Cancer Survivorship https://cancercontrol.cancer.gov/ocs	Amplia fuente de información sobre la supervivencia al cáncer para supervivientes y cuidadores, profesionales de la salud, investigadores y defensores
National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/	Amplia fuente de guías prácticas para profesionales de la salud. Pautas para los pacientes con cáncer destinadas a ayudarles a hablar con sus médicos sobre las mejores opciones de tratamiento para su enfermedad

Recursos específicos de cada país

Macmillan Cancer Support www.macmillan.org.uk	Ofrece apoyo médico, psicológico y financiero a los pacientes diagnosticados de cáncer (en el Reino Unido)
Ho/noho (organización Suiza) www.lymphome.ch	Organización suiza que tiene como objetivo crear conciencia sobre el linfoma y proporcionar información y apoyo a los pacientes y sus familias
French Lymphome Espoir www.francelymphomeespoir.fr/	Asociación francesa de pacientes con linfoma que pretende ayudar e informar sobre la enfermedad y el tratamiento
Deutsche Leukämie & Lymphom Hilfe e.V. www.leukaemie-hilfe.de/startseite.html	Organización alemana dedicada a brindar apoyo, incluida educación, a los pacientes con leucemia y linfoma
Patiëntenvereniging voor Lymfomen www.lymfklierkanker.be/nl/	Organización que ofrece apoyo a los pacientes y a la familia proporcionándoles información sobre el linfoma y su tratamiento (en holandés). La organización ofrece sesiones informativas, simposios, reuniones de pacientes y trabaja con hematólogos en diferentes hospitales universitarios de Bélgica

Estos recursos son apenas una selección de lo que hay disponible.



Este folleto ha contado con el apoyo de Celgene / Bristol Myers Squibb Company, Incyte, Mundipharma Medical Company, Janssen-Cilag AG, Roche Pharma AG Switzerland y Takeda Pharma AG.



Fecha de preparación: 04.2021.

Copyright© 2021, Grupo de personal de enfermería y profesionales sanitarios de hematología

Todos los derechos reservados