

Linfoma de Hodgkin: Una Historia de Éxito en Oncología Moderna

El linfoma de Hodgkin (HL) es una neoplasia maligna de linfocitos B maduros que representa aproximadamente 10% de todos los linfomas diagnosticados cada año. Casi todos los casos diagnosticados corresponden al tipo clásico (cHL), aunque existe un segundo subtipo conocido como linfoma de Hodgkin de predominio nodular linfocítico (NLPHL). Este último, si bien comparte algunas semejanzas morfológicas con el cHL, guarda una mayor relación biológica con el linfoma no Hodgkin de linfocitos B de crecimiento lento.

El linfoma de Hodgkin clásico representa una de las historias de éxito más notables de la oncología moderna. Antes de la aparición de la radioterapia de campo extendido a mediados del siglo XX, esta enfermedad afectaba principalmente a personas jóvenes y tenía una letalidad muy alta. La introducción de la radioterapia permitió curar a algunos pacientes con enfermedad en etapa temprana, y posteriormente, la incorporación de la quimioterapia múltiple en la década de 1970 mejoró significativamente las tasas de curación, tanto en pacientes con enfermedad temprana como en etapa avanzada. Actualmente, las tasas de curación superan el 85%, lo que representa un logro extraordinario en el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, este éxito terapéutico ha traído consigo nuevos desafíos. La principal dificultad actual en el tratamiento del HL es la toxicidad tardía relacionada con el tratamiento, que incluye una tasa elevada de neoplasias malignas secundarias y enfermedad cardiovascular. Estos efectos adversos a largo plazo han llevado a que los estudios clínicos actuales se centren en reducir al mínimo este riesgo mientras se conserva la eficacia del tratamiento, buscando un equilibrio óptimo entre curación y calidad de vida a largo plazo.

Epidemiología, Etiología y Características Patológicas

Datos Epidemiológicos Clave

El linfoma de Hodgkin proviene de linfocitos B y su incidencia se mantiene relativamente estable. En 2020, se diagnosticaron 8,480 casos nuevos en Estados Unidos. La enfermedad es más frecuente en personas caucásicas que en las de raza negra, y afecta más a los varones que a las mujeres. Se observa una distribución bimodal característica con respecto a la edad en el momento del diagnóstico, con un pico de incidencia máxima en la tercera década de la vida y otro en la novena década.

Existen cuatro subtipos distintivos de linfoma de Hodgkin clásico que se diferencian por sus rasgos histopatológicos: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y escaso en linfocitos. Los pacientes más jóvenes diagnosticados en Estados Unidos padecen principalmente la variedad de esclerosis nodular. Los ancianos, los pacientes infectados por VIH y quienes residen en países del tercer mundo suelen presentar las formas de celularidad mixta o de disminución linfocitaria. En conjunto, los tipos con esclerosis nodular y celularidad mixta componen casi 95% de los casos.

Factores de Riesgo y Etiología Viral

La infección por VIH es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de HL. Además, se ha sugerido un vínculo importante entre la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) y el linfoma de Hodgkin. La proliferación monoclonal u oligoclonal de células infectadas con EBV se detecta en 20% a 40% de los pacientes con HL, lo que ha llevado a proponer que este virus tiene una función etiológica en la enfermedad, aunque el asunto no se ha resuelto de forma definitiva.

La oncogénesis viral parece tener una importancia mayor en el cHL relacionado con VIH: el EBV puede detectarse en casi todos los casos de cHL relacionado con VIH, en comparación con solo 33% de los casos de cHL sin relación con VIH. Las células de Reed-Sternberg (HRS) expresan la proteína transformadora de EBV conocida como proteína 1 de membrana latente (LMP-1), y los genomas de EBV de múltiples sitios de enfermedad en el mismo paciente son episómicas y clonales, lo que sugiere que el EBV tiene una participación directa en el origen del linfoma.

Célula de Reed-Sternberg

Célula diagnóstica del cHL: grande, con abundante citoplasma y núcleos bilobulados y múltiples. Positiva para PAX-5, expresa CD15 (85%) y CD30 (100%), pero con expresión baja o ausente de otros antígenos de linfocitos B como CD19 y CD20.

Microambiente Tumoral

Las células HRS representan menos de 1% del tumor total. La mayor parte está conformada por infiltrado inflamatorio circundante de linfocitos policlonales, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas, fibroblastos y colágeno.

Mecanismo de Evasión Inmunitaria

97% de las células HRS aloja alteraciones genéticas en el locus PD-L1 en el cromosoma 9p24.1, resultando en expresión excesiva de PD-L1. Este mecanismo permite a la célula HRS evitar la destrucción inmunitaria y contribuye a la supresión inmunitaria generalizada.

Presentación Clínica, Diagnóstico y Estadificación

La mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico se presenta con linfadenopatía palpable no sensible. En la mayoría de los casos, estos ganglios linfáticos están localizados en el cuello, región supraclavicular y axilas. Más de 50% de los pacientes presenta adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico, que a veces constituyen la primera manifestación del proceso. No es frecuente que el linfoma de Hodgkin clásico comience a dar síntomas originados por una localización subdiafragmática, salvo en los varones ancianos.

Un tercio de los pacientes se presenta con fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, conocidos como síntomas "B". En ocasiones, el HL puede producir fiebre de origen desconocido, forma de manifestación más frecuente en los ancianos con enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta y localización abdominal. En casos excepcionales, la fiebre dura días o semanas y, después de un intervalo afebril, vuelve a aparecer, patrón conocido como fiebre de Pel-Ebstein. A veces, el HL se presenta con manifestaciones inusuales que incluyen prurito intenso e inexplicable, trastornos cutáneos como eritema nodoso y atrofia ictiosiforme, degeneración cerebelar paraneoplásica y otros efectos distantes en el sistema nervioso central, síndrome nefrótico, anemia hemolítica inmunitaria y trombocitopenia, hipercalcemia, y dolor en ganglios linfáticos con la ingestión de alcohol.

01

Historia Clínica y Exploración Física

Preguntar sobre síntomas "B", revisar diagnósticos concomitantes que pudieran modificar el tratamiento. Examinar sitios accesibles periféricos de ganglios linfáticos, tamaño del hígado y el bazo.

02

Pruebas de Laboratorio

Biometría hemática completa con cuenta diferencial, velocidad de eritrosedimentación (ESR), química sanguínea que refleje la función de los órganos principales incluyendo albúmina sérica, pruebas para VIH y virus de hepatitis.

03

Estudios de Imagen

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada (CT) se usan para la estadificación y son más exactas que la biopsia de médula ósea para valorar la afectación medular.

04

Confirmación Diagnóstica

El diagnóstico se confirma cuando un hematopatólogo experto estudia una muestra de biopsia suficiente. El diagnóstico diferencial incluye procesos inflamatorios, mononucleosis infecciosa, linfomas no Hodgkin y otras neoplasias.

Sistema de Estadificación y Factores Pronósticos

La estadificación del cHL se basa en datos anatómicos por la propensión de la enfermedad a pasar de un grupo de ganglios linfáticos al siguiente, a menudo contiguo al primero. Se utiliza la clasificación de Ann Arbor. Los pacientes se estratifican con base en la presencia de enfermedad temprana (etapa I o II) o enfermedad avanzada (etapa III o IV). Las personas con enfermedad en etapa temprana tienen mejor pronóstico en general, pero se clasifican en grupo favorable o desfavorable con base en diversos factores que incluyen enfermedad voluminosa, número de regiones ganglionares afectadas, aumento de ESR (mayor de 30 si hay síntomas "B"; mayor de 50 si no hay síntomas "B") y edad.

El pronóstico en la enfermedad avanzada se predice mejor con base en la International Prognostic Score (IPS), que adjudica un punto para cada uno de los siguientes factores: sexo masculino, edad avanzada (mayor de 45 años), enfermedad en etapa IV, albúmina sérica menor de 4 g/100 mL, hemoglobina menor de 10.5 g/100 mL, recuento de leucocitos mayor de 15,000/ μ L, y recuento de linfocitos menor de 600/ μ L o menos de 8% del recuento de leucocitos. La supervivencia sin progresión a los cinco años varía de 88% para pacientes sin factores de riesgo, a 62% para los que tienen cuatro o más factores, aunque muy pocas personas tienen múltiples factores de riesgo.

Estrategias de Tratamiento y Manejo de Complicaciones

La gran mayoría de pacientes con linfoma de Hodgkin se cura con quimioterapia sola o con una combinación de quimioterapia y radioterapia. El régimen de quimioterapia más usual en Estados Unidos es ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina). Para enfermedad en etapa temprana con riesgo bajo o favorable, cuatro a seis ciclos de ABVD sola, sin radioterapia, resulta en supervivencia sin progresión y general de 88% a 92% y 97% a 100%, respectivamente, a los cinco a siete años. Para la enfermedad con perfil de riesgo desfavorable, las opciones terapéuticas son cuatro ciclos de ABVD seguidos de radioterapia en el campo afectado o seis ciclos de ABVD sola.

Los pacientes con enfermedad en etapa avanzada no se benefician con la adición de radioterapia después de la respuesta completa a la quimioterapia sola, y deben tratarse solo con quimioterapia. El régimen usado con más frecuencia es ABVD por seis ciclos. Se han desarrollado fármacos nuevos para el tratamiento, incluyendo el anticuerpo conjugado brentuximab vedotin, que es un anticuerpo contra CD30 conjugado con el inhibidor de microtúbulos monometilauristatina E (MMAE). Los inhibidores del punto de verificación inmunitario como pembrolizumab y nivolumab, que actúan en el eje PD-1/PD-L1, tienen tasas muy altas de respuesta y se asocian a respuestas duraderas en enfermedad recidivante.



Quimioterapia de Salvamento

Para pacientes con enfermedad recidivante, se administran regímenes como ICE o GND para documentar sensibilidad y lograr máxima reducción tumoral.



Trasplante Autólogo

En pacientes que responden completamente o casi completamente, el trasplante autólogo de médula ósea puede curar a más de la mitad de ellos.



Terapias Innovadoras

Brentuximab vedotin, inhibidores del punto de control inmunitario y linfocitos T CAR CD30 ofrecen nuevas opciones para enfermedad resistente.

Complicaciones a Largo Plazo y Supervivencia

Debido a la tasa muy alta de curaciones que se obtienen en personas con HL, el principal objetivo de la investigación clínica actual son las complicaciones a largo plazo. En algunas series donde los pacientes estaban en las primeras fases del proceso, la mayoría de los fallecimientos se debió a las complicaciones tardías del tratamiento y no al propio linfoma de Hodgkin. Los efectos secundarios tardíos más graves son las segundas neoplasias malignas y las lesiones cardíacas.



10%

Riesgo de Leucemia Aguda

En los primeros 10 años después de quimioterapia combinada con fármacos alquilantes y radioterapia, especialmente con regímenes tipo MOPP y BEACOPP.



15%

Síndrome de Lhermitte

Observado en personas que se han sometido a radiación del tórax, manifestándose como sensación de "descarga eléctrica" en extremidades inferiores con flexión del cuello.



5%

Linfoma Nodular con Predominio Linfocítico

Representa menos del 5% de los casos de HL, con características distintas y evolución clínica diferente del cHL.

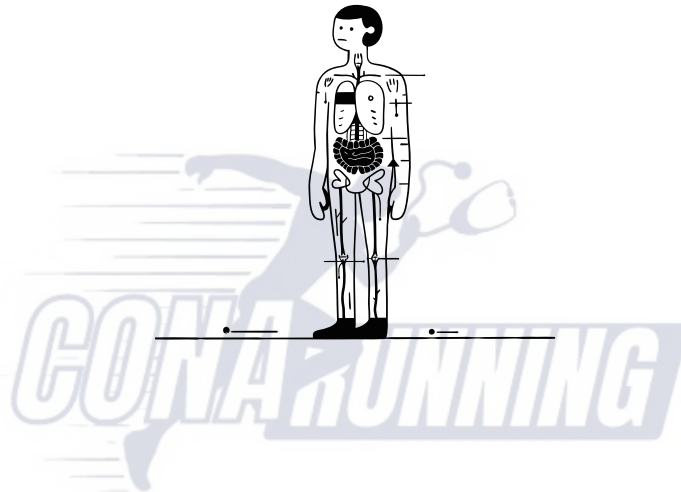
La radiación del mediastino acelera las coronariopatías, y hay que recomendar a los enfermos que reduzcan al mínimo los factores de riesgo coronario, como el hábito de fumar y las concentraciones altas de colesterol. La radioterapia cervical aumenta el riesgo de aterosclerosis carotídea, apoplejía y enfermedad tiroidea, incluido el cáncer. La radioterapia del tórax supone un alto riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo y debe medirse de manera periódica la tirotrópina para diagnosticar el proceso antes de que comience a dar síntomas. La infertilidad es una preocupación importante para los pacientes que se someten a tratamiento para HL. Los regímenes de quimioterapia que contienen alquilantes causan infertilidad permanente en casi todos los varones, mientras que el riesgo en las mujeres depende de la edad. La infertilidad es muy rara después del tratamiento con ABVD.

Linfomas No Hodgkin: Introducción

Los linfomas no Hodgkin (NHL) son cánceres de linfocitos B, T y NK maduros. Se distinguen del linfoma de Hodgkin (HL) por la identificación de la célula de Reed-Sternberg (RS) y por sus características biológicas y clínicas.

Si en 80% a 85% de los pacientes con HL remite el linfoma mediante quimioterapia, con o sin radioterapia, el pronóstico y la evolución natural del NHL tienden a ser más variables. Estas malformaciones pueden clasificarse en NHL de linfocitos B o T/NK, maduros (B-NHL o T/NK-NHL) según sea que el linfocito canceroso sea B, T o NK, respectivamente.

En cada categoría existen linfomas que proliferan con gran rapidez y actividad y linfomas menos malignos o de lenta evolución.



Epidemiología y Etiología

77K

Casos nuevos en 2020

En Estados Unidos, representando 4% de todos los cánceres nuevos

10x

Mayor incidencia

Comparado con el linfoma de Hodgkin

72%

Supervivencia a 5 años

En caucásicos (63% en estadounidenses de raza negra)

En Estados Unidos se diagnosticaron en el año 2020 más de 77,000 casos nuevos de NHL, cerca de 4% de todos los cánceres nuevos en varones y mujeres, que ocupó el séptimo lugar en frecuencia como causa de muerte por neoplasias en ambos géneros. La incidencia es casi 10 veces mayor que la del linfoma de Hodgkin.

Hay un pequeño predominio de varones a mujeres y una mayor incidencia en individuos caucásicos en comparación con estadounidenses de raza negra. La incidencia aumenta de forma constante con el envejecimiento, en particular después de los 40 años, pero los linfomas figuran entre los cánceres más comunes en adolescentes y adultos jóvenes.

La incidencia de NHL casi se ha duplicado en los últimos 20 a 40 años y continúa en aumento a razón de 1.5% a 2%. Los pacientes con inmunodeficiencia primaria y secundaria están predispuestos a padecer linfomas no Hodgkin, incluidos los pacientes infectados de VIH, individuos sometidos a trasplante de órgano y enfermos con deficiencias inmunitarias hereditarias y trastornos autoinmunitarios.

Distribución Geográfica y Factores de Riesgo

Variaciones Geográficas

La incidencia de NHL y los perfiles de expresión de los diversos subtipos difieren en términos geográficos y entre grupos de edad.

- Los linfomas de linfocitos T son más frecuentes en Asia que en los países occidentales
- El linfoma folicular (FL) aparece con mayor frecuencia en los países occidentales
- El linfoma angiocéntrico de linfocitos T nasales/NK es más frecuente en el sureste asiático y en algunas partes de Hispanoamérica
- El linfoma vinculado con HTLV-1 se observa en especial en el sur de Japón y el Caribe

En varios estudios se ha demostrado que el contacto con las sustancias químicas usadas en la agricultura se vincula con una incidencia más alta de linfomas no Hodgkin. En familiares de primer grado con NHL, con linfomas de Hodgkin o leucemia linfocítica crónica (CLL), se ha observado un mayor riesgo de NHL. En estudios efectuados con grandes bases de datos, casi 9% de los pacientes con linfoma o CLL tuvo un familiar de primer grado con un trastorno linfoproliferativo.

Factores de Riesgo

La aparición de los linfomas no Hodgkin se ha atribuido a varios factores ambientales:

- **Agentes infecciosos:** EBV, HTLV-1, VIH, Helicobacter pylori, virus de hepatitis C
- **Productos químicos:** Sustancias usadas en la agricultura
- **Inmunodeficiencia:** Primaria y secundaria
- **Tratamientos previos:** Pacientes tratados de linfoma de Hodgkin
- **Factores hereditarios:** Mayor riesgo en familiares de primer grado

Agentes Infecciosos Asociados con NHL



Virus de Epstein-Barr (EBV)

Relacionado con el linfoma de Burkitt en África central y linfomas no Hodgkin de gran malignidad en pacientes inmunodeprimidos. La mayor parte de los linfomas primarios en el SNC se observan con infección por EBV.



Helicobacter pylori

Favorece el desarrollo de linfomas MALT del estómago. Los pacientes tratados con antibióticos para erradicar H. pylori experimentan un retroceso del linfoma MALT.



HTLV-1

Infecta a los linfocitos T y lleva directamente al desarrollo del linfoma de linfocitos T adultos (ATL) en un pequeño porcentaje de pacientes infectados. La mediana de edad de pacientes con ATL es de casi 56 años.



VIH

La infección por VIH predispone a la aparición de linfomas no Hodgkin de linfocitos B muy malignos. El mecanismo puede consistir en una sobreexpresión de la interleucina 6 por parte de los macrófagos infectados.



Virus de Hepatitis C

Se ha vinculado con la aparición y evolución del linfoma linfoplasmacítico y el linfoma de la zona marginal (MZL) del bazo.



Virus Herpético Humano 8

Se vincula con linfomas con derrame primario en las personas infectadas por el VIH y con la enfermedad de Castleman multicéntrica.

Otros agentes infecciosos incluyen especies de *Borrelia* (linfomas MALT de la piel en Europa), *Chlamydia psittaci* (linfomas MALT de los ojos) y *Campylobacter jejuni* (linfomas MALT del intestino delgado).

Inmunología y Desarrollo de Linfocitos B

Todas las células linfoides proceden de un mismo progenitor hematopoyético que produce las líneas celulares linfoide, mieloide, eritroide, monocítica y megacariocítica. A través de una activación ordenada y sucesiva de varios factores de transcripción, las células evolucionan en primer lugar hacia la línea linfoide y luego producen los linfocitos B y T.

Alrededor de 90% de todos los linfomas procede de los linfocitos B. Una célula se vuelve "comprometida" para desarrollarse y transformarse en linfocito B cuando expresa el factor PAX5 de transcripción de la línea maestra B, lo cual culmina al final en un programa de transcripción que da origen a la reconfiguración de sus genes inmunoglobulínicos.

Proceso de Maduración

Este proceso abarca la recombinación cromosómica y la hipermutación somática para crear un gen inmunoglobulínico que es singular y particular de ese linfocito B. Casi todos los linfomas de linfocitos B surgen después de la recombinación y la hipermutación somática del gen de inmunoglobulina, lo cual hace que haya cambio de clases y maduración de afinidad propios de la inmunoglobulina madura, respectivamente.

Esto sugiere que es precisamente la naturaleza proclive al error de tales fenómenos genéticos el factor que contribuye a la oncogénesis. Sin duda, la frecuencia de translocaciones cromosómicas que originan la activación de un oncogén o la activación de un gen oncosupresor en NHL de linfocitos B puede ser el resultado de dichos procesos normales que se tornan anormales.

- ❑ Las funciones fundamentales de los factores de transcripción MYC y BCL6 y la proteína BCL2 antiapoptótica en el proceso de desarrollo de los linfocitos B explica por qué los genes que las codifican muestran casi siempre mutación en los linfomas de linfocitos B.

Anormalidades Genéticas en NHL

Los cánceres de células linfoides se acompañan de anomalías genéticas recurrentes que incluyen las translocaciones cromosómicas y las mutaciones genéticas que en parte pueden ser resultado del desarrollo aberrante de inmunoglobulinas o TCR.

Linfoma de Burkitt

Translocación $t(8;14)(q24;q32)$

Involucra el protooncogén MYC y el gen IgH

Linfoma Folicular

Translocación $t(14;18)(q32;q32)$

Involucra el protooncogén BCL2 y el gen IgH

Linfoma de Células del Manto

Translocación $t(11;14)(q13;q32)$

Involucra la ciclina D1 (CCND1) y el gen IgH

ALCL

Translocación $t(2;5)(p23;q35)$

Involucra los genes ALK y NPM1

Perfil Génico y Nuevas Tecnologías

El perfil génico obtenido con el empleo de tecnología de configuraciones permite la valoración simultánea de la expresión de millares de genes. Esta técnica ofrece la posibilidad de identificar nuevos genes de importancia patológica en los linfomas, la detección de perfiles de expresión génica con importancia diagnóstica o pronóstica y la definición de nuevos objetivos terapéuticos.

Los buenos resultados iniciales con esta tecnología contra linfomas incluyen la identificación de subtipos no reconocidos con anterioridad de DLBCL cuyos perfiles de expresión génica se asemejan a los de las células foliculares o de centro germinativo B (GCB) o linfocitos B activados de sangre periférica (ABC). Los individuos con un linfoma que tiene un perfil de linfocitos B de expresión génica propia de centro germinativo tienen un pronóstico mucho mejor que aquellos cuyo linfoma sigue un perfil similar al observado en los linfocitos B activados de sangre periférica.

Estudio del Paciente y Estadificación

Evaluación Inicial

Cualquiera que sea el tipo de neoplasia linfoide maligna, el estudio que debe iniciarse en el paciente comprende:

- **Anamnesis detallada** y exploración física minuciosa
- **Biometría hemática completa**
- **Química sanguínea** y pruebas de función hepática
- **Electroforesis de proteínas séricas**
- **β 2-microglobulina sérica** y lactato deshidrogenasa (LDH)
- **Biopsia de médula ósea** (según indicación)
- **Punción lumbar** (en casos de alto riesgo de afectación del SNC)
- **Pruebas de VIH, hepatitis B y C**

Estudios de Imagen

El aspecto histológico del linfoma y el cuadro clínico inicial establecen los estudios de imagen que deben solicitarse:

- **CT de tórax, abdomen y pelvis:** Para estadificación y valoración de linfadenopatía en linfomas de escasa malignidad
- **PET-CT con FDG:** Muy sensible para identificar sitios ganglionares y extraganglionares afectados por NHL. Útil en linfomas muy malignos (BL, DLBCL, linfoma plasmablastico, NHL maligno de linfocitos T)
- **MRI:** Útil para detectar afectación de huesos, médula ósea y SNC

❏ La intensidad de la avidéz de FDG (SUV) guarda relación con la agresividad histológica y puede ser útil ante sospecha de transformación de un linfoma indolente en otro agresivo difuso.

Sistema de Estadificación de Ann Arbor

El sistema de Ann Arbor elaborado en 1971 en relación con HL se adaptó para la estadificación del NHL. Este sistema se orienta más bien al número de sitios con tumores (ganglionares y extraganglionares), el sitio y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos o B.

Este sistema basado en aspectos anatómicos es menos útil en casos de NHL que se disemina en forma amplia, no de modo gradual y ordenado. La mayoría de los pacientes de NHL para el momento del diagnóstico tiene ya la enfermedad en etapa avanzada.

Índice Pronóstico Internacional (IPI)

El **International Prognostic Index (IPI)** es quizá el mejor instrumento para anticipar los resultados. Dicho índice se elaboró con base en el análisis de más de 2,000 pacientes con NHL de gran malignidad tratados con un régimen a base de antraciclinas.



Edad

≤ 60 años frente a > 60 años



LDH sérica

≤ normal frente a > normal



Estado funcional

0 o 1 frente a 2-4



Estadio

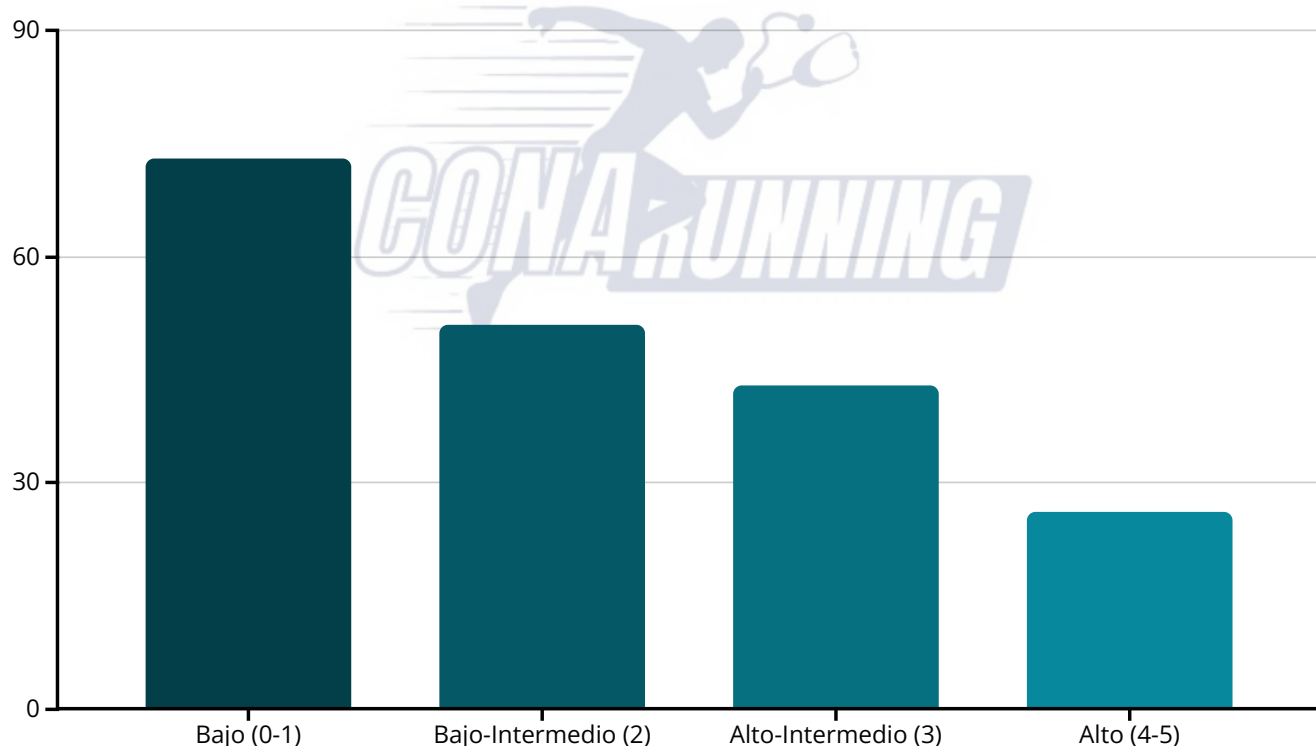
I-II contra III-IV



Afectación extraganglionar

≤ 1 sitio frente a > 1 sitio

Cada factor de riesgo se califica con un punto y después se realiza la suma de tal modo que se definen cuatro grupos de riesgo: riesgo bajo (0 o 1); bajo-intermedio (2); alto-intermedio (3), y alto (4-5).



Otros Índices Pronósticos

El **índice pronóstico del linfoma folicular (FLIPI)** es un modelo similar de predicción de FL, obtenido del análisis de más de 4,000 pacientes. Se identificaron como variables independientes del pronóstico: la edad > 60 años, enfermedad en estadios III/IV, presencia > 4 ganglios afectados, mayor concentración sérica de LDH y cifra de hemoglobina < 12 g/100 mL.

También se han elaborado para MCL y linfoma de linfocitos T periféricos (PTCL), IPI específicos de enfermedades que son similares.

Linfoma de Burkitt y Linfoma Difuso de Linfocitos B Grandes

Linfoma de Burkitt

El linfoma o leucemia de Burkitt es una enfermedad infrecuente de adultos en Estados Unidos (< 1% de los linfomas no Hodgkin), pero constituye cerca del 30% de los linfomas no Hodgkin en los niños. Es una de las neoplasias de proliferación más rápida y su tiempo de duplicación es < 24 h.

Formas Clínicas

- **Endémica (africana):** Tumor en el maxilar inferior o huesos de la cara
- **No endémica:** Cuadro inicial de tipo abdominal con enfermedad masiva
- **Por inmunodeficiencia:** Afecta a los ganglios linfáticos

El BL tiene un predominio por el género masculino y se observa típicamente en personas < 35 años de vida. Se acompaña de translocación que abarca MYC en el cromosoma 8q24 en > 95% de los casos.

Tratamiento

El BL posee una quimiosensibilidad extrema. Se conocen varios regímenes intensivos eficaces quimioterápicos en combinación, todos los cuales incorporan dosis grandes de ciclofosfamida. Son indispensables las medidas profilácticas para proteger al SNC. **Cabe esperar curación en 80-90% de los pacientes tratados de manera expedita y correcta.**

Linfoma Difuso de Linfocitos B Grandes (DLBCL)

El DLBCL es el subtipo histológico más frecuente de linfoma no Hodgkin y representa cerca del 33% de los casos. Es un poco más frecuente en caucásicos y varones y la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 64 años.

Características

- Solo 30% a 40% de los pacientes se encuentra en estadio I o II al recibir atención primera
- Casi 40% de los pacientes muestra síntomas "B"
- 50% de los enfermos una mayor concentración de LDH
- Hasta 40% sufre afectación de sitios extraganglionares

Subtipos Moleculares

La expresión de CD10 y BCL6 es consistente con el origen del tumor en centros germinativos (GCB), en tanto que la expresión de MUM1 corresponde al subtipo de linfocito B activado o no GC (ABC).




Tratamiento

El régimen **R-CHOP** (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) mejoró la supervivencia y constituye la quimioterapia regular de primera línea. En promedio, cabe esperar que 60% a 65% de los pacientes con DLBCL remita con tal esquema.

Linfomas Indolentes: Folicular y de Zona Marginal

Linfoma Folicular

Los linfomas foliculares ocupan el segundo lugar en frecuencia entre las entidades de NHL en Estados Unidos y Europa y comprenden hasta 22% de este tipo de neoplasias en el mundo y cuando menos 30% de estas malformaciones diagnosticadas en Estados Unidos.

		
Diagnóstico	Presentación	Tratamiento
Tumor formado por linfocitos pequeños hendidos y linfocitos grandes, con crecimiento de aspecto folicular. > 85% tienen t(14;18) e hiperexpresan BCL2	Adenopatías indoloras de aparición reciente. Participación de muchas zonas ganglionares. Casi ningún paciente muestra elevación de LDH o síntomas B	Muy sensible a quimioterapia y radioterapia, aunque no curativo. Observación en enfermedad asintomática. BR o R-CHOP cuando está indicado

El FL es muy sensible a la quimioterapia y la radioterapia, aunque ambas modalidades no son casi nunca curativas de modo definitivo, salvo en la fase incipiente de la enfermedad. Muchos de los pacientes se diagnostican en forma casual o en una fase en que el linfoma no induce síntomas ni signos de deficiencias funcionales orgánicas. Innumerables estudios han indicado que tratar a las personas con enfermedad asintomática no mejora la supervivencia, en comparación con un programa de observación detenida, y se reserva el tratamiento para la enfermedad sintomática activa o la disfunción de órganos.

Linfoma de la Zona Marginal

El NHL más común de linfocitos B de baja malignidad ocupa el segundo lugar en frecuencia. Se subdivide en tres tipos principales:

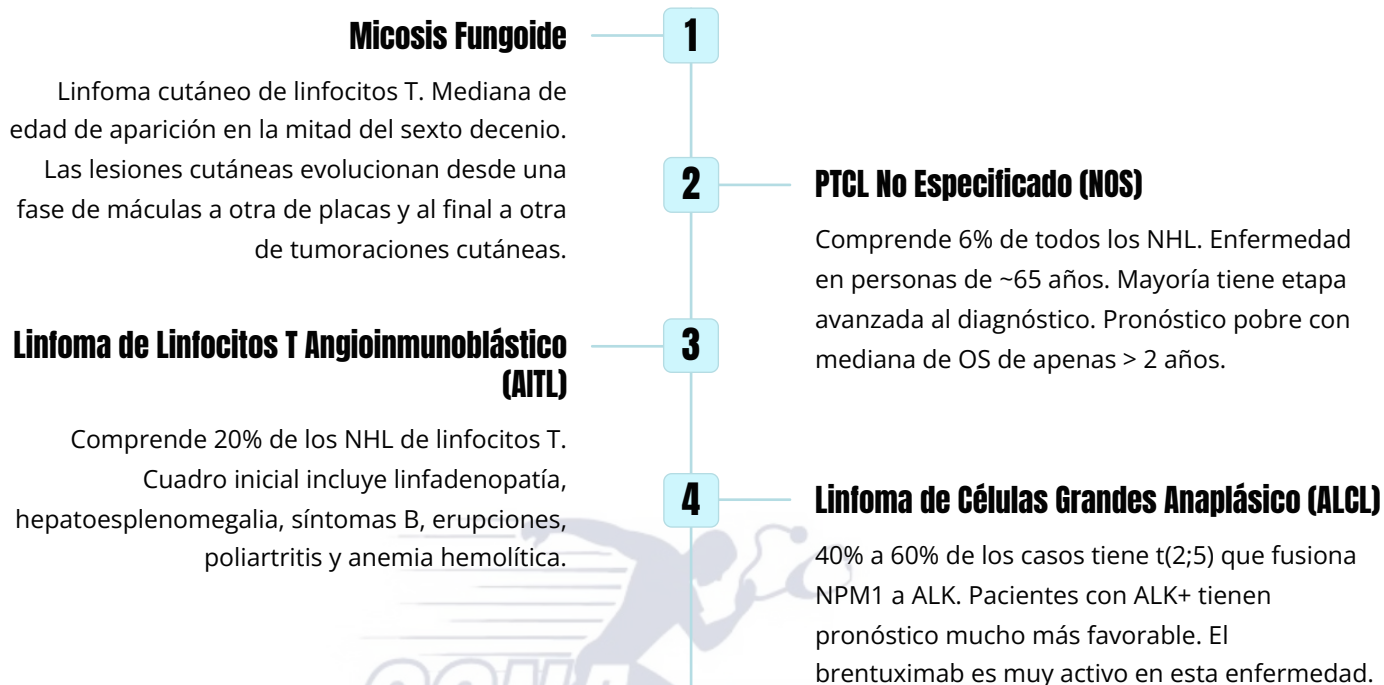
MZL Esplénico Enfermedad de ancianos caucásicos. Cuadro inicial incluye linfocitosis con o sin citopenias y esplenomegalia. La esplenectomía es un recurso razonable para pacientes seleccionados.	MZL Ganglionar Muy similar al FL en términos clínicos. El ibrutinib es muy activo en esta enfermedad y es una buena opción terapéutica para MZL ganglionar en recaída.	Linfoma MALT MZL de tejido extraganglionar que afecta más a menudo al estómago. Se acompaña de estados de inflamación crónica secundarios a enfermedades autoinmunitarias o infecciones crónicas.
--	--	---

El linfoma MALT es un MZL de tejido extraganglionar que afecta más a menudo al estómago, aunque otros sitios comunes son la piel, glándulas salivales, pulmones, intestino delgado, anexos oculares, mamas, vejiga, tiroides, duramadre y membrana sinovial. Se acompaña de estados de inflamación crónica secundarios a enfermedades autoinmunitarias o infecciones crónicas por microorganismos como Helicobacter pylori (estómago), Borrelia burgdorferi (piel), Chlamydia psittaci (conjuntiva), Campylobacter jejuni (intestino), y virus de la hepatitis C.

Linfomas de Células T y Perspectivas Futuras

Trastornos de Linfocitos T Maduros (Periféricos)

Los trastornos de linfocitos T maduros comprenden linfomas cutáneos, como la mucosis fungoide y el linfoma de linfocitos T periféricos (PTCL). Los NHL de linfocitos T son mucho más raros que los de linfocitos B y hay menos conocimientos de su biología y tampoco gran adelanto en los tratamientos.



Avances Terapéuticos Recientes

Terapias con Células CAR-T

Los linfocitos T con receptor quimérico para antígenos (células CAR-T) ofrecen una opción de curación potencial. Esta modalidad utiliza los linfocitos T obtenidos en un paciente, modificados por medios genéticos para expresar a un receptor que se une a un antígeno de superficie expresado en las propias células tumorales del enfermo.

Se ha aprobado el uso de células CAR-T anti-CD19 para tratar el DLBCL recidivante/resistente después de la institución de dos tratamientos sistémicos. Las cifras de respuestas de la modalidad con células CAR-T supera el 80% y más de la mitad de los pacientes logra una respuesta completa.

En promedio, muchos pacientes con linfomas indolentes viven 15 a 20 años, cifra que aumenta de forma constante gracias a los mayores conocimientos de la genética y el microentorno del linfoma, y el número cada vez mayor de fármacos y tratamientos estudiados contra la enfermedad. El objetivo aún no alcanzado es todavía el de obtener información con estas técnicas en un tiempo clínicamente útil y desarrollar tratamientos curativos para todos los subtipos de NHL.

Nuevos Fármacos Dirigidos

Los fármacos orales de acción más particularizada han mostrado actividad en diversos linfomas:

- **Ibrutinib:** Inhibidor de BTK, activo en MCL, MZL y otros linfomas
- **Venetoclax:** Antagonista de BCL2
- **Lenalidomida:** Activa en FL y otros linfomas
- **Inhibidores de PI3K:** Idelalisib, duvelisib, copanlisib
- **Tazemetostat:** Inhibidor de EZH2, aprobado para FL
- **Anticuerpos bioespecíficos:** Dirigidos contra CD20 y CD3