

El linfoma de linfocitos B de alto grado (LLBAG) es una nueva categoría de linfoma no hodgkiniano (LNH) introducida en 2008 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Este tipo de linfoma es agresivo (crecimiento rápido) y se puede agrupar en dos subtipos:

- **Linfoma difuso de linfocitos B grandes/Linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2 (LDLBG/LLBAG-MYC/BCL2).** Este subtipo se caracteriza por cambios permanentes (mutaciones) llamadas traslocaciones en las partes del ADN que contienen información de las proteínas *MYC* y *BCL2*. Esta categoría incluye la mayoría de los LNH anteriormente conocidos como linfomas de doble y triple impacto.
- **LLBAG, no especificado (NE).** Este subtipo incluye los linfomas de linfocitos B agresivos con características mixtas de otros tipos de linfomas de linfocitos B, como el LDLBG, el linfoma de Burkitt (LB), linfomas de linfocitos B grandes que aparecen en blastoides y linfomas que no tienen traslocación *MYC* y *BCL2*.

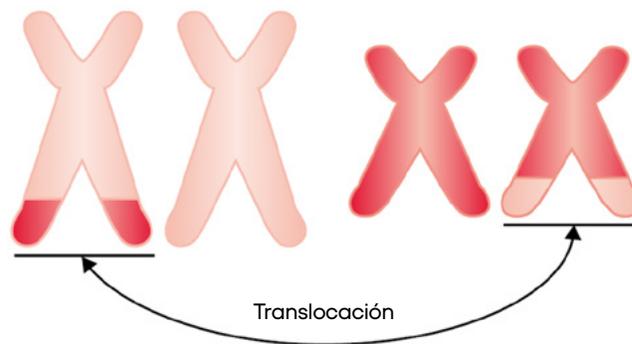


Figura 2: Ejemplo de translocación, en la que un cromosoma (estructura formada por ADN y proteínas que se encuentran en el interior de la célula) se rompe y parte de este se vuelve a unir a otro cromosoma.

Las células cancerosas en el LLBAG pueden verse similares a la leucemia linfoblástica de linfocitos B o linfoma (LLB-B) y LDLBG. Debido a esto, es importante que un hematopatólogo (médico especializado en diagnosticar las enfermedades de la sangre examinando las células y tejidos) realice una revisión. Los signos y síntomas del LLBAG también pueden ser similares a los del LDLBG y el LB. Entre estos, se encuentran las siguientes:

- Hinchazón rápida e indolora en el cuello, las axilas o la ingle provocada por el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Para algunos pacientes, la inflamación puede ser dolorosa.
- Sudores nocturnos.
- Fiebre.
- Pérdida de peso sin causa aparente.
- Fatiga (cansancio extremo).
- Pérdida del apetito.
- Falta de aliento.
- Dolor.

Para obtener más información sobre el diagnóstico y los síntomas del LLBAG, consulte la Guía Comprender el linfoma y el LLC en la página web de la Fundación (visite lymphoma.org/publications).

Opciones de tratamiento

El LLBAG es tratable, pero generalmente tiene mayor probabilidad de presentar recidiva (regrese luego del tratamiento) que el DLBAG. Estos linfomas suelen tratarse con *quimioinmunoterapia*, que consiste en quimioterapia (fármacos que detienen el crecimiento de las células cancerosas o las destruyen) combinada con *inmunoterapia* (fármacos que utilizan el sistema inmunitario del organismo para combatir el cáncer), como *anticuerpos monoclonales* (proteínas fabricadas en el laboratorio que se unen a marcadores de la superficie de las células cancerosas y ayudan al organismo a combatir el cáncer). Las regímenes habituales de quimioinmunoterapia son:

- **DA-EPOCH-R** (dosis ajustada de etopósido/VP16 [VePesid, Toposar, Etopophos], prednisona [Deltasone y otros], vincristina [Oncovin y otros], ciclofosfamida [Cytosan, Neosar] y doxorubicina/ hidroxidaunorrubicina [Rubex, Adriamycin PFS] además del anticuerpo monoclonal rituximab [Rituxan]). Los anticuerpos monoclonales son proteínas producidas en el laboratorio que se unen a las células cancerosas y ayudan al sistema inmunitario a destruirlas.
- **R-Hyper-CVAD/MA** (rituximab más ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona [Decadron y otros], alternando con dosis altas de metotrexato [Mexate y otros] y citarabina o dosis altas de Ara-C [Cytosar-U, Tarabine PFS]).
- **R-CODOX-M/R-IVAC** (rituximab más ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y metotrexato, alternando con rituximab más ifosfamida [Ifex], etopósido y citarabina).
- **RCHOP** (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).
- **Pola-RCHP** (polatuzumab, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona).
- **R-mini-CHOP** (rituximab y dosis reducidas de CHOP) en pacientes de edad avanzada o frágiles.
- **Las terapias biosimilares** (una terapia biológica [molécula que se crea dentro de células vivas] que sigue el modelo de una terapia biológica existente o de un producto de referencia ya aprobado por la FDA) pueden ser una opción para los pacientes que toman rituximab (Rituxan). Estos incluyen rituximab-abbs y rituximab-pvvr. Para obtener más información sobre los biosimilares, consulte la publicación *Tratamientos con biosimilares* en el sitio web de la Fundación (lymphoma.org/publications)

Las opciones de tratamiento para los pacientes con LLBAG que presentan recidiva o *resistencia* (no responden al tratamiento) pueden incluir:

- Trasplante de células madre (TCM, el paciente recibe quimioterapia o radioterapia en dosis altas para eliminar las células hematopoyéticas o las células madre y después recibe células madre sanas para restablecer el sistema inmunitario y la capacidad de la médula ósea para fabricar nuevas células sanguíneas):
 - *TCM autógeno* (se utilizan las células del propio paciente para la transfusión).
 - *TCM alógeno* (los pacientes reciben células madre de un donante).
- Terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) (una forma especial de inmunoterapia que utiliza los propios glóbulos blancos del paciente, modificados en un laboratorio, dirigidos al cáncer):

- Las terapias de linfocitos T-CAR más frecuentes para el LLBAG son isocabtagene maraleucel (Breyanzi), tisagenlecleucel (Kymriah) y axicabtagene ciloleucel (Yescarta).
- Para más información sobre los trasplantes de células madre y la terapia de linfocitos T-CAR, consulte la publicación *Comprender la terapia celular* en el sitio web de la Fundación (visite lymphoma.org/publications).
- Inmunoterapia:
 - Conjugados anticuerpo-fármaco (CAF), consisten en un anticuerpo monoclonal unido a un fármaco quimioterapéutico. El anticuerpo monoclonal del CAF reconoce y se une a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Una vez que el CAF se encuentra en el interior de la célula, el quimioterapéutico se separa del CAF y destruye la célula cancerosa al actuar sobre la multiplicación celular. Los CAF habituales para el tratamiento del LLBAG son loncastuximab tesirina (Zynlonta) y polatuzumab (Polivy).
 - Anticuerpos monoclonales como tafasitamab (Monjuvi) en combinación con lenalidomida.
 - Anticuerpos biespecíficos:
 - Los anticuerpos biespecíficos reconocen dos antígenos diferentes, que pueden estar en la misma o en dos células diferentes. Son utilizados para tratar el linfoma se denominan “inductores de linfocitos T” y actúan al unir las células cancerosas a las células inmunitarias sanas.

En comparación con el DLBAG, el LLBAG puede presentar un mayor riesgo de recidiva en *el sistema nervioso central* (SNC; el cerebro y la médula espinal) del paciente. Para reducir este riesgo, algunos pacientes con LLBAG pueden recibir fármacos quimioterapéuticos adicionales para tratar el SNC además de uno de los regímenes quimioterapéuticos descritos anteriormente. Los tratamientos del SNC pueden incluir metotrexato o citarabina, que se administran por vía intravenosa (como un líquido que se infunde directamente en una vena), a través de una *punción lumbar* (punción raquídea) o ambos. La punción lumbar es un procedimiento en el que se introduce una pequeña aguja en la espalda, se extrae un poco de líquido cefalorraquídeo y se inyecta quimioterapia directamente en el *líquido cefalorraquídeo* que rodea el SNC.

Tratamientos en investigación

Actualmente se están estudiando muchos tratamientos nuevos (también denominados fármacos en investigación) y terapias combinadas (se administran dos o más fármacos a la vez) para el tratamiento de pacientes con LLBAG. Los resultados de estos estudios clínicos pueden mejorar o cambiar el *tratamiento de referencia* actual (el tratamiento adecuado que es ampliamente utilizado por los profesionales de la salud y aceptado por los expertos médicos). En la tabla a continuación se indican algunos de estos medicamentos en investigación a los que se puede acceder a través de un estudio clínico. Para obtener más información sobre los estudios clínicos, consulte la publicación *Entendiendo los estudios clínicos para el linfoma* en el sitio web de la Fundación (visite lymphoma.org/publications).

Es importante recordar que la investigación científica está en constante evolución. Las opciones de tratamiento pueden cambiar a medida que se descubren nuevos tratamientos y se mejoran los actuales. Por lo tanto, es importante que los pacientes consulten a su médico o a la Fundación para conocer las novedades del tratamiento que puedan haber aparecido recientemente.

Tabla 1: Tratamientos en investigación para el LLBAG en estudios clínicos de fase 2 o 3..

Agente (medicamento)	Clase (Tipo de tratamiento)
Bromuro de sepantronio (SepB)	Terapia dirigida; inhibidor de supervivencia
Devimistat (CPI-613)	Terapia dirigida; inhibidor de enzimas mitocondriales
Polatuzumab vedotina (Polivy)	Inmunoterapia, conjugado anticuerpo-fármaco; anti-CD79b
Nivolumab (Opdivo)	Inmunoterapia; inhibidor del punto de control inmunitario; anti-PD-1
Glofitamab	Inmunoterapia; anticuerpos biespecíficos anti-CD20 y anti-CD3
NoTafasitamab (Monjuvi)	Inmunoterapia, anticuerpo monoclonal, anti-CD19
Retifanlimab	Inmunoterapia; inhibidor del punto de control inmunitario; anti-PD-1
Zanubrutinib (Brukinsa)	Terapia dirigida; inhibidor de BTK
Orelabrutinib	Terapia dirigida; inhibidor de BTK
Acalabrutinib (Calquence)	Terapia dirigida; inhibidor de BTK
E7777	Inmunoterapia; proteína de fusión
Pembrolizumab (Keytruda)	Inmunoterapia; inhibidor del punto de control inmunitario; anti-PD-1
Ontopacept (TTI-621)	Inmunoterapia; proteína de fusión
Maplirpacept (TTI-622)	Inmunoterapia; proteína de fusión
Varlilumab (CDX-1127)	Inmunoterapia; anticuerpo monoclonal, anti-CD27
Mosunetuzumab (Lunsumio)	Inmunoterapia; anticuerpo biespecífico, anti-CD20 y anti-CD3.
Toripalimab	Inmunoterapia; inhibidor del punto de control inmunitario; anti-PD-1
CRC01	Inmunoterapia; tratamiento con linfocitos T-CAR, anti-CD19
Lenalidomida (Revlimid)	Inmunoterapia; medicamento inmunomodulador
Inotuzumab ozogamicin (Besponsa)	Inmunoterapia; conjugado anticuerpo-fármaco; anti-CD22
Epcoritamab (GEN3013)	Inmunoterapia; anticuerpo biespecífico, anti-CD20 y anti-CD3
Relmacabtagene autoleucel	Inmunoterapia; tratamiento con linfocitos T-CAR, anti-BCMA

BCMA, antígeno de maduración de linfocitos B; BTK, cinasa de Bruton; CAR, receptor de antígeno quimérico; LLBAG: linfoma de linfocitos B de alto grado; PD-1: proteína 1 de muerte celular programada.

Estudios clínicos

Los estudios clínicos son esenciales para identificar medicamentos eficaces y determinar las mejores dosis para el tratamiento de pacientes con linfoma. Los pacientes interesados en participar en un estudio clínico deben consultar la hoja informativa *Entendiendo los estudios clínicos para el linfoma* en el sitio web de la Fundación (visite lymphoma.org/publications), hablar con su médico o ponerse en contacto con la Línea de Ayuda de la Fundación para una búsqueda individualizada de estudios.

Seguimiento

Los pacientes con LLBAG deben visitar a su médico con regularidad. Durante estas visitas, es posible que se soliciten pruebas médicas (como análisis de sangre y tomografías computarizadas [TC] y por emisión de positrones [TEP]) para evaluar la necesidad de tratamiento adicional.

Algunos tratamientos pueden causar efectos secundarios a largo plazo (aparecen durante el tratamiento y continúan **durante** meses o años) o tardíos (aparecen solo meses, años o décadas **después** de haber finalizado el tratamiento). Pueden variar en función de los siguientes factores:

- Duración del tratamiento (cuánto duró el tratamiento).
- Frecuencia del tratamiento (con qué frecuencia se administró el tratamiento).
- Tipo de tratamiento administrado.
- Edad y sexo del paciente.
- Estado general de salud del paciente en el momento del tratamiento.

El médico controlará estos efectos secundarios durante el seguimiento. Cuanto más tiempo el paciente se mantenga en *remisión* (sin signos ni síntomas), más disminuirá la frecuencia de las visitas necesarias.

Se recomienda a los pacientes y a sus cuidadores acompañantes que conserven copias de todas las historias clínicas. Esto incluye los resultados de las pruebas, así como información sobre los tipos, cantidades y período de todos los tratamientos recibidos. Las historias clínicas son importantes para hacer un seguimiento de los efectos secundarios del tratamiento o de las posibles recidivas de la enfermedad. La premiada aplicación móvil de la Fundación, Focus On Lymphoma (lymphoma.org/mobileapp) y el *Plan de cuidados del linfoma* (lymphoma.org/publications) pueden ayudar a los pacientes a administrar esta documentación.

Plan de cuidados del linfoma

Mantener su información en un solo lugar puede ayudarlo a sentirse más organizado y en control. También facilita buscar información relacionada con su atención y ahorra un tiempo valioso. El documento del Plan de cuidados del linfoma de la Fundación organiza la información sobre el equipo de atención médica, el régimen de tratamiento y el seguimiento. También puede realizar un seguimiento de los exámenes de salud y cualquier síntoma que experimente para hablar con su proveedor de atención médica durante futuras citas. Se puede acceder al documento del Plan de cuidados del linfoma visitando linfoma.org/publications.

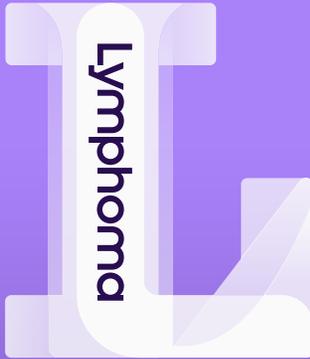
Programas educativos para pacientes

La Fundación también ofrece diversas actividades educativas, como reuniones en vivo y seminarios web para personas que deseen aprender directamente de expertos en linfoma. Estos programas proporcionan a la comunidad de linfoma información importante sobre el diagnóstico y tratamiento del linfoma, así como información sobre estudios clínicos, avances en investigación y cómo tratar o afrontar la enfermedad. Estos programas están diseñados para satisfacer las necesidades de los pacientes con linfoma desde el momento del diagnóstico hasta la supervivencia a largo plazo. Para consultar nuestro cronograma de próximos programas, visite lymphoma.org/programs.

Línea de ayuda

El personal de la Línea de ayuda de la Fundación está disponible para responder sus preguntas generales sobre el linfoma y la información sobre el tratamiento, así como para brindar apoyo individual y referencias para usted y sus seres queridos. Las personas también pueden solicitar servicios de intérprete al llamar. La Fundación también ofrece un programa de apoyo entre pares llamado Red de Apoyo del Linfoma e información sobre estudios clínicos a través de nuestro Servicio de información sobre estudios clínicos. Si desea obtener más información sobre cualquiera de estos recursos, visite nuestro sitio web en lymphoma.org, comuníquese con la Línea de ayuda de la Fundación al (800) 500-9976 o por correo electrónico a helpline@lymphoma.org.

Para obtener información en español, visite lymphoma.org/es.



Research Foundation

Investigación. Comunidad. Curar.

Línea de ayuda

(800) 500-9976

helpline@lymphoma.org

lymphoma.org

lymphoma@lymphoma.org



Revisor médico:

Leo I. Gordon, MD, FACP

Co-Chair

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
of Northwestern University

Kristie A. Blum, MD

Co-Chair

Emory University School of Medicine

Jennifer E. Amengual, MD

Columbia University

Carla Casulo, MD

University of Rochester Medical Center

Alex Herrera, MD

City of Hope

Shana Jacobs, MD

Children's National Hospital

Patrick Connor Johnson, MD

Massachusetts General Hospital

Manali Kamdar, MD

University of Colorado

Ryan C. Lynch, MD

University of Washington

Peter Martin, MD

Weill Cornell Medicine

Neha Mehta-Shah, MD, MSCI

Washington University School
of Medicine in St. Louis

M. Lia Palomba, MD

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Pierluigi Porcu, MD

Thomas Jefferson University

Sarah Rutherford, MD

Weill Cornell Medicine

Financiado a través de subvenciones de:

Genentech
A Member of the Roche Group

Biogen

MERCK

AstraZeneca

Lymphoma Research Foundation publica la serie de hojas informativas *Entendiendo el Linfoma y la LLC* con el propósito de informar y educar a los lectores. Los datos y las estadísticas se obtuvieron utilizando la información publicada, incluidos datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER). Debido a que el cuerpo y la respuesta al tratamiento de cada persona son diferentes, ninguna persona debería autodiagnosticarse o comenzar un tratamiento médico sin antes consultar a su médico. El revisor médico, la institución del revisor médico y la Fundación no son responsables de la atención o el tratamiento médico de ninguna persona.

© 2024 Lymphoma Research Foundation Última actualización en mayo de 2024