

Puntos clave

- El linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) es uno de varios subtipos de linfoma no Hodgkin de células B. La mayoría de los tipos de linfoma de células del manto se originan en la zona del manto, en el interior de un ganglio linfático.
- La enfermedad generalmente comienza con el agrandamiento de los ganglios linfáticos; puede diseminarse hacia otros tejidos como la médula ósea, el hígado y el tubo gastrointestinal. Otras zonas que pueden verse afectadas son la piel, las glándulas lagrimales (las glándulas que producen las lágrimas), los pulmones y el sistema nervioso central (SNC).
- En casi todos los casos, el linfoma de células del manto se caracteriza por la sobreexpresión de la ciclina D1, una proteína que estimula la proliferación celular. La sobreexpresión de la ciclina D1 generalmente es provocada por una reordenación (translocación) entre los cromosomas 11 y 14, o t(11;14).
- Se emplean varias combinaciones de quimioterapia con la adición de rituximab (Rituxan®) para el tratamiento primario del linfoma de células del manto. Es posible que el rituximab también se emplee, solo o en combinación con otros fármacos, como tratamiento de mantenimiento.
- En los últimos años, se han aprobado cuatro medicamentos para tratar la enfermedad en casos de recaída o resistencia al tratamiento. Dichos medicamentos son el acalabrutinib (Calquence®), el bortezomib (Velcade®), la lenalidomida (Revlimid®) y el ibrutinib (Imbruvica®).
- Un autotrasplante de células madre es una opción para el tratamiento de los pacientes con linfoma de células del manto en su primera remisión completa. El tratamiento con un alotrasplante de células madre estándar, o con un alotrasplante de células madre de intensidad reducida, puede resultar beneficioso para algunos pacientes. Esta decisión se realiza tomando en cuenta el estado de salud general del paciente y la disponibilidad de un donante de células madre compatible.
- Se están llevando a cabo muchos ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de posibles nuevos medicamentos y combinaciones de medicamentos.

Introducción

Linfoma es el nombre general de muchos subtipos relacionados de cáncer que surgen a partir de un tipo de glóbulo blanco denominado “linfocito”. El linfoma se divide en dos categorías principales: linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (HL y NHL respectivamente, por sus siglas en inglés). El linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) es uno de aproximadamente 70 subtipos diferentes de linfoma no Hodgkin. Es importante saber el subtipo de la enfermedad porque el enfoque del tratamiento se basa en el subtipo. Para obtener más información gratuita sobre los subtipos de linfoma no Hodgkin, consulte el librito de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) titulado *Linfoma no Hodgkin*.

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

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

Información sobre el linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto es el resultado de un cambio maligno (canceroso) de un linfocito B en el interior de un ganglio linfático. Dentro del ganglio linfático hay regiones denominadas centros germinales, que se forman para reaccionar ante sustancias extrañas al organismo, por lo general una proteína, denominada “antígeno”. Los antígenos estimulan una respuesta inmunitaria cuando se ingieren, se inhalan o entran en contacto con la piel o las membranas

mucosas. Dentro de los centros germinales, los linfocitos B producen anticuerpos, que son proteínas empleadas por el sistema inmunitario para neutralizar a las bacterias, virus o antígenos. Los anticuerpos ayudan al organismo a combatir los invasores que causan enfermedades en las personas. La mayoría de los tipos de linfoma de células del manto se originan en linfocitos B que no han pasado a través de un centro germinal; en vez de eso, se encuentran en el borde exterior del folículo de un ganglio linfático, denominado zona del manto. Estos linfocitos B transformados (las células producidas por el linfoma), que se han proliferado y multiplicado en forma descontrolada, se acumulan y ocasionan el agrandamiento de los ganglios linfáticos. A veces, cuando estos ganglios linfáticos se agrandan mucho, pueden denominarse “tumores”. Las células del linfoma de células del manto pueden entrar en los conductos linfáticos y el torrente sanguíneo, y luego diseminarse hacia otros ganglios linfáticos, tejidos u órganos, tales como la médula ósea, el hígado y el tubo gastrointestinal.

Se estimó que habría unos 72,240 casos nuevos de linfoma no Hodgkin diagnosticados en los Estados Unidos en 2017. Los pacientes con linfoma de células del manto representan aproximadamente el 4 por ciento de todos los pacientes con linfomas y aproximadamente el 6 por ciento de todos los casos nuevos de linfoma no Hodgkin en los Estados Unidos. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores; la edad promedio en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años. Se diagnostica más a menudo en hombres que en mujeres (razón de 2:1).

Alrededor del 85 por ciento de los pacientes con linfoma de células del manto presentan una lesión genética característica que afecta el cromosoma 11 y el cromosoma 14. Esto se denomina “translocación recíproca” y se abrevia como t(11;14). Esta translocación se produce cuando segmentos cortos de los cromosomas 11 y 14 se desprenden e intercambian posiciones. El intercambio ocurre en el lugar del gen de la ciclina D1, en el cromosoma 11, y en el lugar de un gen que controla la formación de moléculas de anticuerpos, en el cromosoma 14. La translocación entre los cromosomas 11 y 14, o t(11;14), desencadena la producción excesiva de la ciclina D1, una proteína que provoca la división y proliferación de las células tumorales. Por lo general, la ciclina D1 no se expresa en los linfocitos sanos. La producción excesiva de la proteína ciclina D1 da lugar a la acumulación de una gran cantidad de células del linfoma de células del manto.

La mayoría de los pacientes con la enfermedad presentan la translocación t(11;14), lo que provoca la expresión anormal de la ciclina D1. No obstante, se han identificado algunos casos de la enfermedad sin presencia de t(11;14) ni exceso de ciclina D1. En cambio, estos pacientes parecen tener una sobreexpresión de otras proteínas, ya sea la ciclina D2 o D3.

La sobreexpresión del factor de transcripción denominado SOX11 se observa en casi todos los casos de linfoma de células del manto, independientemente de la presencia de un exceso de ciclina D1. La sobreexpresión de SOX11 posiblemente resulte útil para diferenciar los casos de linfoma de células del manto sin sobreexpresión de ciclina D1 de los otros tipos de linfomas de células B. Esto se ha convertido en un marcador diagnóstico para la enfermedad y aún es objeto de investigación.

Signos, síntomas y complicaciones

En la mayoría de los pacientes con linfoma de células del manto, la enfermedad afecta múltiples ganglios linfáticos y otros lugares del cuerpo. Estos lugares pueden incluir el bazo, la médula ósea y la sangre, los ganglios linfáticos de la garganta (amígdalas y adenoides), el hígado o el tubo gastrointestinal (estómago o colon). Otros lugares que pueden verse afectados son la piel, las glándulas lagrimales, los pulmones y el sistema nervioso central.

Los pacientes con esta enfermedad pueden presentar pérdida del apetito y de peso; fiebre; sudores nocturnos; náuseas y/o vómitos; indigestión, dolor o distensión abdominal; sensación de “saciedad” o molestias debido al agrandamiento de las amígdalas, el hígado o el bazo; presión o dolor en la zona lumbar que a menudo se extiende hacia una o ambas piernas; o fatiga a causa de la anemia.

Las complicaciones que comúnmente se observan debido a la progresión de la enfermedad pueden incluir:

- Deficiencias de células sanguíneas o citopenias (neutropenia, la deficiencia de glóbulos blancos; anemia, la deficiencia de glóbulos rojos; y/o trombocitopenia, la deficiencia de plaquetas). Estas deficiencias son provocadas por la proliferación de las células del linfoma en la médula ósea que desplazan a las células sanguíneas normales, disminuyendo así la producción de células sanguíneas.
- Complicaciones gastrointestinales, pulmonares o del sistema nervioso central (SNC). Debido a que la enfermedad es extraganglionar (se presenta en órganos fuera de los ganglios linfáticos), pueden desarrollarse múltiples pólipos en el intestino delgado del tubo gastrointestinal a causa de la proliferación de las células del linfoma.
- Leucocitosis, o cantidad elevada de glóbulos blancos, si la enfermedad se presenta en las arterias y venas (sangre periférica), provocando así una fase leucémica de la enfermedad.

Diagnóstico

Los pacientes con un posible diagnóstico de linfoma deben asegurarse de que el subtipo haya sido correctamente identificado. El tratamiento adecuado depende de saber el subtipo específico. Cada paciente debería ser evaluado por

un hematólogo-oncólogo, un médico que se especializa en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin.

La evaluación inicial de un paciente con diagnóstico reciente de linfoma de células del manto debería incluir:

- Examen físico con especial atención a las zonas de los ganglios linfáticos
- Evaluación del estado funcional del paciente, es decir, la capacidad del paciente de realizar ciertas actividades de la vida cotidiana sin la ayuda de otras personas
- Presencia de síntomas de linfoma

Las pruebas de laboratorio deberían incluir:

- Un hemograma (conteo sanguíneo completo o CBC, por sus siglas en inglés) con fórmula leucocitaria y perfil metabólico completo
- Una medición de la deshidrogenasa láctica en suero (LDH, por sus siglas en inglés)

Los linfomas se diagnostican mediante el análisis del tejido afectado, obtenido por medio de una biopsia quirúrgica, por lo general de un ganglio linfático. Es importante saber que la cantidad de células obtenidas mediante la aspiración con aguja fina (FNA, por sus siglas en inglés) NO es suficiente para establecer un diagnóstico. El hematopatólogo, un médico que se especializa en el análisis de tejidos y el diagnóstico de enfermedades, analizará las proteínas que se encuentran en la superficie de las células. El análisis inmunohistoquímico (IHC, por sus siglas en inglés) es una prueba empleada para identificar estas proteínas. La prueba consiste en aplicar un marcador químico a las células con el fin de examinarlas al microscopio. Se puede utilizar otra prueba, denominada “citometría de flujo”, para evaluar las proteínas de la superficie en las células del linfoma. Se establece el diagnóstico de linfoma de células del manto si el análisis del tejido muestra que las células de linfoma:

- Tienen marcadores de células B en su superficie, por ejemplo, el cúmulo de diferenciación 20 (CD20)
- Tienen una sobreexpresión de la proteína ciclina D1 dentro de las células
- Presentan una translocación entre los cromosomas 11 y 14, o t(11;14)
- Sobreexpresan el factor de transcripción SOX11

También es posible que se realicen pruebas de diagnóstico por imágenes del cuerpo para determinar la extensión de la enfermedad.

Un hematopatólogo determinará si la enfermedad es de tipo común, el que se encuentra en la mayoría de los pacientes, o es una variante rara de la enfermedad. Hay cuatro variantes

reconocidas de formas celulares en el linfoma de células del manto, entre ellas, la variante de células pequeñas, la clásica, la pleomórfica y la blástica. En la variante blástica, las células son más grandes y crecen y se dividen más rápidamente; son más agresivas y más difíciles de tratar. Esta variante de la enfermedad puede estar presente al momento del diagnóstico o puede desarrollarse con el tiempo. La variante pleomórfica de la enfermedad está asociada con un pronóstico menos favorable (el término pronóstico se refiere a la predicción del curso futuro de la enfermedad y las probabilidades de supervivencia).

Estadificación

Estadificación se refiere a la determinación de la extensión (etapa) de la enfermedad, cuánto se ha diseminado el cáncer y dónde está ubicado. La estadificación permite a los médicos establecer un pronóstico y adaptar el tratamiento según el caso individual del paciente, a fin de disminuir los posibles efectos tóxicos de la terapia.

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

- Un hemograma (para evaluar la concentración de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) y perfil bioquímico.
- Una aspiración y biopsia de médula ósea con inmunofenotipificación por citometría de flujo, con el fin de determinar si la enfermedad se ha extendido más allá de los ganglios linfáticos, hasta la médula ósea.
- Estudios de imagenología, entre ellos, una tomografía computarizada (CT scan, en inglés) del tórax, abdomen y pelvis, o una tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET scan, en inglés) para determinar la actividad metabólica de la enfermedad. Estas pruebas de imagenología se usarán para determinar si la enfermedad está presente en los ganglios linfáticos profundos, en el hígado, en el bazo o en otras partes del cuerpo.
- Análisis para determinar los niveles de proteínas específicas en la sangre, en especial mediciones de la deshidrogenasa láctica (una proteína que se encuentra en la mayoría de las células) y la beta₂-microglobulina, ya que son marcadores indirectos de la extensión y tasa de progresión de la enfermedad. La deshidrogenasa láctica se encuentra en la sangre cuando una célula está dañada. Un nivel elevado de deshidrogenasa láctica en suero puede ser un indicio de cáncer u otro problema de salud. Cuando el alto nivel está relacionado con un cáncer, puede indicar una diseminación amplia del mismo.
- Una evaluación del tubo gastrointestinal, lo cual indicará si hay síntomas asociados con esta zona o si se empleará un régimen terapéutico que consiste en dosis intensivas.

- Una evaluación del líquido cefalorraquídeo, que solamente está indicado si el paciente presenta síntomas neurológicos, la variante blástica de la enfermedad o un nivel alto de Ki-67. Como marcador de proliferación celular, Ki-67 indica la tasa de proliferación de las células malignas. Un valor alto correspondiente al índice Ki-67 está asociado con desenlaces clínicos desfavorables en los pacientes con linfoma de células del manto.

La mayoría de los pacientes tienen la enfermedad en etapa III o IV en el momento en el que se completa el proceso de estadificación (vea la Figura 1 a la derecha).

Para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio y de imagenología, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Información sobre las pruebas de laboratorio y de imágenes*.

Factores pronósticos y planificación del tratamiento

Con el fin de optimizar la eficacia del tratamiento, los médicos determinan el pronóstico de los pacientes para poder identificar a aquellos que se beneficien de una opción alternativa de tratamiento y a aquellos que tal vez necesiten una terapia menos agresiva. Los índices pronósticos ayudan a los médicos a desarrollar estrategias de tratamiento con base en los factores de riesgo particulares del paciente.

El Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma de Células del Manto (MIPI, por sus siglas en inglés) es el sistema pronóstico más ampliamente utilizado por los médicos con el fin de planificar el tratamiento. Varios factores clínicos influyen en el pronóstico del linfoma de células del manto. El MIPI se desarrolló en función de cuatro factores independientes evaluados al momento del diagnóstico: la edad, el estado funcional (la capacidad de llevar a cabo las actividades de la vida cotidiana), el nivel de deshidrogenasa láctica y el conteo de glóbulos blancos (vea la Tabla 1 a continuación).

Índice simplificado del MIPI

| Puntos (de 0 a 3 por factor pronóstico) | Edad | Estado funcional: ECOG | Nivel de LDH | Conteo de WBC: 10 ⁹ /L |
|---|-------|------------------------|--------------|-----------------------------------|
| 0 | < 50 | 0-1 | < 0.67 | < 6.70 |
| 1 | 50-59 | | 0.67-0.99 | 6.70-9.99 |
| 2 | 60-69 | 2-4 | 1.00-1.49 | 10.00-14.99 |
| 3 | ≥ 70 | | ≥ 1.50 | ≥ 15.00 |

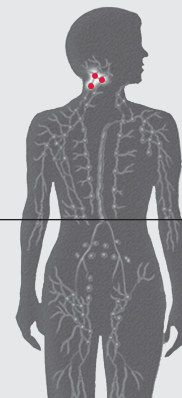
Siglas en inglés y su significado en español: ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este; LDH: deshidrogenasa láctica en suero; WBC: glóbulos blancos.

Tabla 1. La escala de estado funcional del ECOG es una evaluación del nivel de funcionamiento del paciente en cuanto a su capacidad de cuidarse a sí mismo, llevar a cabo las actividades cotidianas y su capacidad física. La deshidrogenasa láctica es una proteína que se encuentra en la mayoría de las células. Un nivel alto de deshidrogenasa láctica es un signo de daño celular.

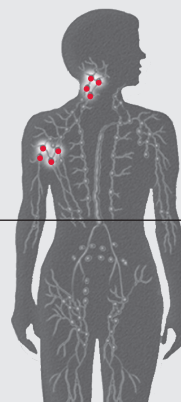
Figura 1. Etapas del linfoma

ETAPA I

Una región de ganglios linfáticos o un solo órgano.



Diafragma



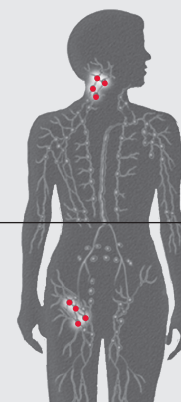
Diafragma

ETAPA II

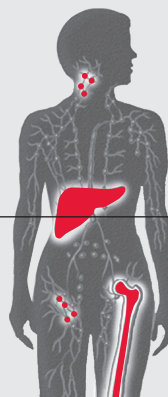
Dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma.

ETAPA III

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



Diafragma



Diafragma

ETAPA IV

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

La edad y el estado funcional son factores correspondientes a la posible tolerancia a la quimioterapia, mientras que la deshidrogenasa láctica en suero y el conteo de glóbulos blancos (WBC, en inglés) son indicadores indirectos de la actividad de la enfermedad.

Se le asigna al paciente de 0 a 3 puntos por cada factor pronóstico que corresponda en su caso, y los puntos se suman hasta un máximo de 11. El paciente figura en la categoría de riesgo bajo, riesgo intermedio o riesgo alto según la cantidad de puntos asignados al número de factores presentes. Los pacientes con 0 a 3 puntos figuran en la categoría de riesgo bajo, aquellos con 4 a 5 puntos figuran en la categoría de riesgo intermedio y aquellos con 6 a 11 puntos figuran en la categoría de riesgo alto. Una modificación del MIPI también incluye el índice de proliferación (Ki-67), si se dispone de esta medición.

Se han sugerido varios otros factores como posibles marcadores pronósticos importantes. Estos factores incluyen anomalías genéticas específicas detectadas mediante los perfiles de expresión génica; la presencia de enfermedad residual mínima (MRD, por sus siglas en inglés); el tipo de células del linfoma de células del manto; el conteo absoluto de monocitos (AMC, por sus siglas en inglés) en la sangre periférica al momento del diagnóstico; y el nivel de beta₂-microglobulina.

El equipo de profesionales encargados de su tratamiento puede consistir en más de un especialista. Es importante que usted hable con los miembros de este equipo sobre todas las opciones de tratamiento, incluyendo las terapias nuevas que se están evaluando en ensayos clínicos. Para obtener más información sobre cómo escoger a un médico o un centro de tratamiento, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Selección de un especialista en cáncer de la sangre o de un centro de tratamiento*.

Tratamiento

La decisión de iniciar el tratamiento depende de varios factores, entre ellos:

- La edad del paciente
- El estado físico del paciente
- La presencia de síntomas
- La categoría de riesgo del paciente según el MIPI
- El índice de proliferación
- La variante de la enfermedad según la forma celular
- Otros factores, aún desconocidos (anomalías genéticas)

Tratamiento de los pacientes con una puntuación baja en el MIPI, o pacientes asintomáticos mayores y débiles. Por lo general, el linfoma de células del manto se considera un tipo agresivo de linfoma no Hodgkin (de progresión rápida), y la mayoría de los pacientes con este tipo de linfoma recibe tratamiento tras el diagnóstico y la estadificación. Sin embargo, en el caso de una pequeña cantidad de pacientes con linfoma de células del manto de progresión lenta (de baja malignidad), que por lo demás se encuentran en buen estado de salud, es posible que los médicos recomienden un período de observación atenta, denominada “espera vigilante”.

El médico querrá programar consultas con estos pacientes cada 2 o 3 meses y realizar pruebas de imagenología cada 3 a 6 meses. También es posible que se emplee este enfoque de “observar y esperar” en el caso de pacientes que tienen una puntuación baja en el MIPI, un valor bajo en el índice de proliferación y una forma celular no blástica o pleomórfica. En el caso de los pacientes con linfoma de células del manto de baja malignidad, la terapia se iniciará cuando los síntomas sean evidentes, cuando haya signos de progresión de la enfermedad (p. ej., agrandamiento de los ganglios linfáticos) o cuando uno de los marcadores pronósticos (p. ej., el índice de proliferación o la morfología celular) indique un pronóstico desfavorable. Los pacientes que presentan síntomas al momento del diagnóstico no son candidatos adecuados para el enfoque de espera vigilante.

Hay varias opciones de tratamiento disponibles. El régimen terapéutico más comúnmente empleado ha sido la terapia basada en antraciclina conocida como R-CHOP, que consiste en rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), Oncovin® (vincristina) y prednisona. El rituximab es un anticuerpo monoclonal que se dirige a las células que tienen el antígeno CD20, incluyendo las células del linfoma de células del manto, y las destruye. Varios estudios recientes muestran que los pacientes tratados con quimioterapia en combinación con rituximab presentan una tasa más alta de respuesta inicial que la que podrían lograr los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En el caso de pacientes débiles, a los que no es posible administrar tratamientos intensivos, se dispone de varias terapias menos intensivas, entre ellas, el rituximab solo así como la combinación denominada CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona,) el clorambucilo, la cladribina o la talidomida, por lo general en combinación con rituximab.

Los análogos de purinas, tales como la fludarabina (Fludara®), también se han empleado para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto. Se ha demostrado que la eficacia de la fludarabina mejora cuando se combina con ciclofosfamida y rituximab. El clorambucilo (Leukeran®), administrado como monofármaco por vía oral,

puede ser una buena opción para pacientes débiles de edad avanzada o pacientes con comorbilidades serias. También es posible que los médicos ofrezcan opciones de tratamiento con regímenes menos agresivos, tales como dosis bajas de bendamustina (Bendeka®) en combinación con rituximab, o “B+R”, y recientemente se ha demostrado que estas son igual de eficaces que R-CHOP, con menos problemas de toxicidad.

Tratamiento de pacientes jóvenes en buen estado físico. En el caso de los pacientes en buen estado físico y generalmente más jóvenes, el tratamiento preferido consiste en un régimen basado en citarabina, por lo general seguido de un autotrasplante de células madre. A pesar de que no hay un tratamiento estándar ampliamente aceptado, se dispone de varios enfoques de tratamiento. Entre ellos se incluyen:

- R-Hiper-CVAD, que consiste en la adición de rituximab a 6 a 8 ciclos de Hiper-CVAD, alternado con dosis altas de citarabina y metotrexato. Este régimen intensivo y eficaz puede aumentar las tasas de respuesta, pero también puede causar efectos secundarios más serios. Por este motivo, suele reservarse para los pacientes más sanos y por lo general más jóvenes.

Se han desarrollado diversas variaciones de la quimioterapia estándar R-CHOP para su uso en diferentes partes del mundo.

- La FDA aprobó el uso de bortezomib (Velcade®) en una combinación denominada VcR-CAP, que consiste en Velcade (bortezomib), rituximab, ciclofosfamida, Adriamycin (doxorubicina) y prednisona, para los pacientes con linfoma de células del manto que no han recibido ningún tratamiento previo para la enfermedad.
- El Grupo Nórdico para el Estudio del Linfoma ha sido pionero en el desarrollo de un protocolo que emplea Maxi-R-CHOP (dosis un poco más altas de CHOP) seguido de dosis altas de citarabina, un fármaco que muchos médicos creen es esencial para el tratamiento del linfoma de células del manto. Tras la quimioterapia se realiza un autotrasplante de células madre. Este protocolo, que se ha usado en varios centros, parece dar resultados muy favorables.
- Otro régimen terapéutico empleado es el R-DHAP, que consiste en rituximab, dexametasona, dosis altas de ara-C (citarabina) y platino (cisplatino), seguido en algunos casos de R-CHOP y consolidado en ambos casos con un autotrasplante de células madre.
- Más recientemente, la administración de una terapia de mantenimiento con rituximab durante varios años ha mejorado el tiempo de vida que tiene el paciente sin progresión de la enfermedad, y también ha mejorado la supervivencia.

Tratamiento de pacientes mayores en buen estado físico. En el caso de los pacientes mayores en buen estado físico sin enfermedades coexistentes importantes y de aquellos que no son candidatos a un trasplante, la combinación de bendamustina (Bendeka®) y rituximab, o B+R, puede ofrecer una alternativa al tratamiento estándar con el régimen R-CHOP y debería considerarse como una opción para el tratamiento inicial (de primera línea). Un estudio de la combinación de los medicamentos bendamustina y rituximab demostró que es más eficaz y menos tóxica que el régimen CHOP. Vea las Tablas 2 y 3.

Algunos medicamentos empleados en el tratamiento del linfoma de células del manto

| Quimioterapia |
|---|
| Bortezomib (Velcade®) |
| Carmustina |
| Cisplatino (Platinol®) |
| Citarabina (ara-C) |
| Cladribina (Leustatin®) |
| Clorhidrato de bendamustina (Bendeka®) |
| Clorhidrato de gemcitabina (Gemzar®) |
| Clorhidrato de procarbazona (Matulane®) |
| Doxorrubicina (Adriamycin®, Rubex®) |
| Etopósido (Etopophos®) |
| Fludarabina (Fludara®) |
| Ifosfamida (Ifex®) |
| Metotrexato |
| Pentostatina (Nipent®) |
| Vincristina (Oncovin®) |
| Inmunomodulador |
| Lenalidomida (Revlimid®) |
| Esteroides |
| Dexametasona |
| Metilprednisolona (Medrol®, Depo-Medrol®, Solu-Medrol®) |
| Prednisona |
| Terapia dirigida |
| Rituximab (Rituxan®) |
| Ibrutinib (Imbruvica®) |
| Acalabrutinib (Calquence®) |
| Zanubrutinib (Brukinsa™) |

Tabla 2. Esta tabla enumera algunos de los medicamentos que se emplean comúnmente en el tratamiento del linfoma de células del manto, tanto en casos de diagnósticos nuevos de la enfermedad como en casos de pacientes con tratamiento previo.

Regímenes de quimioterapia para el linfoma de células del manto

| Régimen | Características |
|---|--|
| R-CHOP | <ul style="list-style-type: none"> • Contiene rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), Oncovin® (vincristina) y prednisona • Se administra por un máximo de 6 ciclos • Cada ciclo dura 21 días |
| R-CHOP/ D-HAP | <ul style="list-style-type: none"> • Régimen de 4 ciclos; cada ciclo dura 21 días • Los ciclos 1 al 4 constan de R-DHAP: rituximab, dexametasona, dosis altas de ara-C (citarabina), platino (cisplatino) • Si el paciente no está en remisión completa, antes de realizar el autotrasplante de células madre, hay que administrar 4 ciclos de R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), Oncovin (vincristina) y prednisona |
| VcR-CAP | <ul style="list-style-type: none"> • Régimen de 8 ciclos; cada ciclo dura 21 días • Consta de Velcade (bortezomib), rituximab, ciclofosfamida, Adriamycin (doxorubicina) y prednisona |
| Protocolo del Grupo Nórdico para el Estudio del Linfoma | <ul style="list-style-type: none"> • Régimen de 6 ciclos; cada ciclo dura 21 días • El ciclo 1 consta de maxi-CHOP: dosis más altas de ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), Oncovin (vincristina) y prednisona • Los ciclos 3 y 5 constan de maxi-CHOP con rituximab • Los ciclos 2 y 4 constan de rituximab y dosis altas de citarabina • El ciclo 6 consta de dosis altas de citarabina con rituximab, más rituximab y la movilización de células madre |
| R-hiperCVAD | <ul style="list-style-type: none"> • Régimen de 8 ciclos; cada ciclo dura 21 días • Los ciclos 1, 3, 5 y 7 constan de rituximab, ciclofosfamida, vincristina, Adriamycin (doxorubicina) y dexametasona • Los ciclos 2, 4 y 6 constan de rituximab, dosis altas de metotrexato y citarabina |
| R-hiperCVAD modificado | <ul style="list-style-type: none"> • Se administra por un máximo de 6 ciclos; cada ciclo dura 28 días • Se administra solo a personas mayores de 65 años • No se administra metotrexato ni citarabina • Se administra un tratamiento de mantenimiento con rituximab semanalmente durante 4 semanas y luego se repite cada 6 meses durante 2 años |
| BR | <ul style="list-style-type: none"> • Consta de bendamustina y rituximab • Se administra por un máximo de 6 ciclos; cada ciclo dura 28 días |
| RCHOP/ RICE | <ul style="list-style-type: none"> • Régimen de 6 o 7 ciclos; cada ciclo dura 21 días • Los primeros 4 ciclos constan de R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), Oncovin (vincristina) y prednisona • Entonces, los pacientes pueden recibir 2 o 3 ciclos de RICE: rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido |
| Cladribina + rituximab | <ul style="list-style-type: none"> • Se administra por un máximo de 6 ciclos • Cada ciclo dura 28 días |
| CALGB 59909 | <ul style="list-style-type: none"> • Consta de una serie de tratamientos • 2 o 3 ciclos de R-M-CHOP: rituximab, metotrexato, ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorubicina), Oncovin (vincristina) y prednisona • 1 ciclo de etopósido, citarabina y rituximab • 1 ciclo de dosis altas de carmustina, etopósido y ciclofosfamida seguido de un autotrasplante de células madre • Mantenimiento con rituximab semanalmente |

Tabla 3. Combinaciones de medicamentos quimioterapéuticos comúnmente empleados en casos de nuevos diagnósticos del linfoma de células del manto; pueden emplearse en conjunto con un autotrasplante de células madre.

Tratamiento de tipos agresivos de linfoma de células del manto. Para los tipos más agresivos de linfoma de células del manto, si la enfermedad se ha extendido al sistema nervioso central (SNC), pueden administrarse medicamentos directamente en el líquido del conducto raquídeo. Este procedimiento se denomina “terapia intratecal” (IT, por sus siglas en inglés). También puede administrarse de forma profiláctica en el caso de pacientes que presentan un alto riesgo de progresión al SNC.

Trasplantes de células madre. Los resultados del tratamiento con quimioterapia convencional han sido decepcionantes. El objetivo del autotrasplante de células madre es mejorar la respuesta a la terapia de inducción y prolongar la remisión de la enfermedad. En un autotrasplante de células madre, se extraen, almacenan y congelan las células madre del propio paciente. Como preparación para el trasplante, el paciente recibe un tratamiento intensivo con dosis altas de quimioterapia y/o radioterapia. Luego, las células extraídas vuelven a infundirse al cuerpo del paciente.

Cuando se emplea durante la primera remisión completa, el tratamiento con dosis altas de quimioterapia en conjunto con un autotrasplante de células madre ha producido tasas altas de remisión clínica para los pacientes con linfoma de células del manto. Esto puede ser una opción para los pacientes jóvenes, en buen estado físico, sin síntomas y con pocos o ningún problema médico coexistente. Un autotrasplante en conjunto con combinaciones de anticuerpos monoclonales en la fase de inducción, incluyendo combinaciones de anticuerpos monoclonales y quimioterapia, puede dar lugar a una remisión de mayor duración en estos pacientes. Los resultados de investigaciones recientes sugieren que este procedimiento, seguido de un tratamiento de mantenimiento con rituximab, puede mejorar la supervivencia sin progresión de la enfermedad. Algunos pacientes mayores que están en buen estado físico también son posibles candidatos al autotrasplante de células madre. La combinación de dosis altas de quimioterapia y un autotrasplante de células madre es más eficaz cuando se usa como terapia de primera línea, en las primeras etapas de la enfermedad, que en casos de recaída y resistencia al tratamiento.

Un alotrasplante de células madre consiste en infundir al paciente las células madre de un donante, luego de administrarle dosis altas de quimioterapia o radioterapia. Este tipo de trasplante está condicionado por el estado físico general del paciente, las indicaciones médicas y la disponibilidad de un donante adecuado. No existe una edad límite específica para los trasplantes de células madre. Un alotrasplante de células madre es la única opción posiblemente curativa para los pacientes con linfoma de células del manto. Sin embargo, conlleva un mayor riesgo de efectos secundarios y complicaciones graves en comparación con un autotrasplante.

Un alotrasplante de intensidad reducida, para el cual se emplean dosis menores de quimioterapia o radioterapia, es una posible opción en el caso de los pacientes mayores. Para obtener más información, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Efectos secundarios del tratamiento. Los efectos secundarios dependerán de varios factores, entre ellos, el tipo y las dosis de los medicamentos, y la edad y las afecciones médicas coexistentes del paciente. Las terapias pueden producir fiebre o escalofríos, fatiga, náuseas, pérdida del apetito, úlceras bucales, neuropatía periférica (hormigueo, ardor, adormecimiento o dolor en las manos o los pies), cambios en los conteos de células sanguíneas, infección, sarpullido, vómitos, diarrea, falta de aliento, inflamación, caída temporal de cabello y otros efectos secundarios.

Es importante manejar los efectos secundarios. Si tiene alguna inquietud en cuanto a los posibles efectos secundarios, hable con los miembros del equipo de profesionales encargados de su tratamiento para obtener ayuda. La mayoría de los efectos secundarios pueden manejarse sin disminuir la eficacia de su tratamiento. De hecho, el manejo agresivo de los efectos secundarios a menudo mejora los resultados del tratamiento. La mayoría de los efectos secundarios son temporales y se resuelven una vez completado el tratamiento. Sin embargo, algunos son duraderos y pueden aparecer años después de completar el tratamiento. Ejemplos de los efectos secundarios tardíos que pueden presentarse en los pacientes son la aparición de otro tipo de cáncer, una enfermedad cardíaca, niveles bajos de hormonas tiroideas (hipotiroidismo) e infertilidad.

Para obtener más información sobre los medicamentos, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Efectos secundarios de la farmacoterapia* y la página web de la FDA con información para el consumidor en www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/default.htm (en inglés). Vea también la sección titulada *Tratamientos en fase de investigación* en la página 9.

Tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en casos de recaída o resistencia al tratamiento

En algunos pacientes, la enfermedad reaparece tras una remisión, lo que constituye una recaída. Además, en algunos pacientes, la enfermedad no responde al tratamiento inicial, lo que constituye resistencia al tratamiento del linfoma de células del manto. No existe una terapia estándar para los pacientes que presentan una recaída o resistencia al tratamiento, pero hay varias opciones de tratamiento disponibles.

Los siguientes fármacos han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del linfoma de células del manto en casos de recaída y resistencia al tratamiento. Entre ellos se incluyen:

- El acalabrutinib (Calquence®), de administración oral, que está aprobado para el tratamiento de adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.
- El bortezomib (Velcade®), de administración intravenosa (IV) o subcutánea (inyección debajo de la piel), que está aprobado para los pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento.
- El ibrutinib (Imbruvica®), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) de administración oral, que está aprobado para los pacientes con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa. Se ha demostrado que el ibrutinib es un medicamento muy bien tolerado, con toxicidad mínima.
- El zanubrutinib (Brukinsa™), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), se administra por vía oral y está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.
- La lenalidomida (Revlimid®), un agente inmunomodulador de administración oral, que está aprobado para los pacientes con linfoma de células del manto en casos de recaída o progresión de la enfermedad tras dos terapias previas, una de las cuales incluyó el bortezomib.

El tratamiento que consiste en lenalidomida con la adición de rituximab ha logrado mejores resultados que el uso de lenalidomida como monofármaco en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento. Este tratamiento se tolera bien. Las combinaciones de bortezomib y/o lenalidomida también pueden ser eficaces para los pacientes con linfoma de células del manto que presentan resistencia al tratamiento. Sin embargo, dependiendo de la gravedad de la enfermedad del paciente, puede haber alternativas a los medicamentos quimioterapéuticos, p. ej., regímenes basados en bendamustina, gemcitabina o fludarabina. En determinados casos, un alotrasplante de células madre puede ser una alternativa.

Se han estudiado varios regímenes de inmunquimioterapia en pequeños ensayos para pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento. Entre ellos se incluyen: rituximab, gemcitabina y oxaliplatino; rituximab, fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona; y bendamustina y rituximab.

Siempre es recomendable que los pacientes que presentan una recaída o resistencia al tratamiento de la enfermedad se inscriban en ensayos clínicos. Si no se dispone de protocolos

en investigación, los alotrasplantes de células madre han dado los mejores resultados para los pacientes que son candidatos a trasplantes. En el caso de pacientes que no son candidatos a trasplantes, se considera que el ibrutinib es el monofármaco más eficaz.

Además, hay varios otros medicamentos nuevos en fase de investigación para pacientes con linfoma de células del manto en casos de recaída y resistencia al tratamiento. Para obtener más información, vea la sección titulada *Tratamientos en fase de investigación*, a continuación.

Tratamientos en fase de investigación

Hay nuevos enfoques prometedores en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento del linfoma de células del manto, muchos de ellos apoyados por los programas de investigación de LLS, que tienen como objetivo aumentar la tasa de remisión y descubrir una cura para esta enfermedad.

Ensayos clínicos. Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, llamados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar. Los ensayos clínicos están diseñados cuidadosamente y además son evaluados por profesionales clínicos e investigadores expertos para asegurar el mayor nivel posible de seguridad y exactitud científica.

La participación en un ensayo clínico que se realiza con cuidado tal vez ofrezca la mejor opción de tratamiento disponible. La participación de pacientes en ensayos clínicos previos ha permitido el desarrollo de las terapias con las que contamos hoy en día.

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles por teléfono al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes sobre cómo consultar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una buena opción de tratamiento en su caso. Los Especialistas en Información realizarán búsquedas personalizadas de ensayos clínicos para los pacientes, sus familiares y los profesionales médicos. En casos apropiados, también se ofrece orientación personalizada sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados.

Enfoques en fase de investigación. Existen ensayos clínicos para pacientes con diagnóstico reciente y para pacientes que presentan una recaída o resistencia al tratamiento de la enfermedad. Hay varios enfoques que están en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto.

Entre las clases de terapias y medicamentos novedosos en fase de investigación se incluyen:

- **Inhibidores de PI3K.** Estos inhibidores constituyen un tipo de terapia dirigida que bloquea las señales que activan el proceso de crecimiento y multiplicación

celular. La vía de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K, por su abreviatura en inglés) regula la proliferación y supervivencia celular. El inhibidor de PI3K llamado idelalisib (Zydelig®), que ha producido respuestas prometedoras en pacientes que presentan una recaída del linfoma de células del manto, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) y del linfoma no Hodgkin de baja malignidad en casos de resistencia al tratamiento. Este fármaco, administrado en combinación con quimioterapia, anticuerpos monoclonales y otros medicamentos nuevos, se está evaluando para su uso en pacientes con linfoma de células del manto que han recibido múltiples tratamientos previos.

- **Inhibidores de mTOR.** Estos fármacos demoran o inhiben la progresión del linfoma de células del manto al disminuir la expresión celular de la ciclina D1 y otras proteínas importantes responsables de la proliferación de las células cancerosas. El bloqueo de la actividad de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) en el linfoma de células del manto tiene efectos antiproliferativos y, a veces, causa la muerte celular. Se ha demostrado que dichos medicamentos, administrados solos o en combinación con otras terapias, presentan actividad clínica en el linfoma de células del manto. Algunos ejemplos de esta clase de inhibidores en fase de investigación son:
 - El **temsirolimus (Torisel®)**, que se emplea en casos de recaída del linfoma de células del manto. El temsirolimus se está evaluando en varios estudios como terapia de combinación en conjunto con una quimioterapia convencional (monofármaco o combinación), agentes inmunomoduladores (p. ej., la lenalidomida), anticuerpos monoclonales (p. ej., el rituximab), agentes alquilantes (p. ej., la bendamustina) e inhibidores del proteasoma (p. ej., el bortezomib) para el linfoma de células del manto en pacientes sin tratamiento previo y en casos de recaída o resistencia al tratamiento.
 - El **everolimus (Afinitor®)**, un medicamento que bloquea la proliferación del cáncer al interrumpir el suministro de sangre a las células cancerosas. Este fármaco se está estudiando en pacientes con linfoma de células del manto en etapa avanzada, resistente al tratamiento o en recaída. También se está estudiando en combinación con otros medicamentos, tales como la lenalidomida, el bortezomib y la combinación de bendamustina y rituximab, para pacientes cuya enfermedad está en recaída.
- **Inhibidores del ciclo celular.** Estos medicamentos interfieren con el proceso de división celular que permite el crecimiento de los tumores.

- o El **palbociclib (Ibrance®)** es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDK 4/6, en inglés) que disminuye la proliferación de las células tumorales y hace que las células del linfoma de células del manto que son resistentes a ibrutinib sean sensibles a los inhibidores de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K, en inglés). Se está estudiando en ensayos clínicos como monofármaco y en combinación con otros medicamentos, tales como el bortezomib y el ibrutinib, para pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento.
- o El **abemaciclib (Verzenio™)** es un inhibidor las quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en fase de estudio que también ha mostrado actividad clínica en pacientes con linfoma de células del manto que han recibido múltiples tratamientos previos.
- o El **flavopiridol (Alvocidib)** es un pan-inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (pan-CDK inhibitor, en inglés) que se está estudiando en combinación con la fludarabina y el rituximab, tanto para los pacientes con diagnóstico reciente de linfoma de células del manto como para aquellos con tratamiento previo. El prefijo “pan” significa que es capaz de inhibir la mayoría de las quinasas dependientes de ciclinas. Otra combinación en fase de estudio en ensayos consiste en flavopiridol y bortezomib para el tratamiento de pacientes que presentan una recaída de la enfermedad, y los datos preliminares muestran que es segura y bien tolerada.
- **Inmunomoduladores.** Estos medicamentos regulan el funcionamiento del sistema inmunitario y pueden disminuir la tasa de crecimiento y multiplicación de las células cancerosas. La **lenalidomida (Revlimid®)** es un inmunomodulador que ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento. Este medicamento puede administrarse si el tratamiento inicial no da resultados. Se está estudiando como monoterapia y en combinación con rituximab y/u otros fármacos en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento.
- **Inhibidores del proteasoma.** Estos medicamentos afectan las vías celulares bloqueando la actividad de las enzimas necesarias para la proliferación y la supervivencia de las células. El **bortezomib (Velcade®)**, que también puede detener el crecimiento de las células cancerosas al bloquear el flujo sanguíneo al tumor, se está estudiando en combinación con rituximab y, además, con algunas combinaciones de medicamentos quimioterapéuticos, tanto en pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo como en casos de resistencia al tratamiento. El **carfilzomib (Kyprolis®)**, que está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, es objeto de investigación en estudios clínicos como monoterapia y como terapia de combinación para pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento. El carfilzomib tiene como objetivo bloquear la autoreparación de las células cancerosas, lo que puede ocasionar la muerte celular.
- **Inhibidores de HDAC.** Los fármacos denominados inhibidores de la “histona deacetilasa” (HDAC, por sus siglas en inglés) pertenecen a una clase de medicamentos que producen una reacción química en las células tumorales, impidiendo así que se dividan. Un ejemplo es el medicamento **vorinostat (Zolinza®)**, que ha dado resultados prometedores en casos de diagnósticos nuevos de la enfermedad, para pacientes sin tratamiento previo, especialmente cuando se emplea en combinación con otros fármacos, tales como el rituximab y la cladribina. Otro ejemplo es el **abexinostat**, que está en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad en pacientes con tratamiento previo.
- **Inhibidores de BTK.** Estos inhibidores bloquean la actividad de una proteína denominada tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), lo cual puede prevenir la proliferación de células B malignas. El medicamento **ibrutinib (Imbruvica®)** se emplea para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström y ha sido aprobado para el tratamiento del linfoma de células del manto en pacientes con tratamiento previo. Actualmente se encuentra en fase de investigación en muchos ensayos clínicos para el tratamiento del linfoma de células del manto en casos de recaída o resistencia al tratamiento, en combinaciones que incluyen: ibrutinib y el inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDK 4/6, en inglés), palbociclib; ibrutinib y bortezomib; ibrutinib y carfilzomib; e ibrutinib y lenalidomida.
- **Inhibidores de BCL-2.** El **venetoclax (Venclexta™)** se emplea para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica que han recibido tratamiento previo. El medicamento funciona al unirse a una proteína, denominada proteína 2 del linfoma de células B (BCL-2, por sus siglas en inglés), que puede encontrarse en las células producidas por algunos tipos de leucemia y linfoma. El bloqueo de esta proteína puede facilitar la muerte de las células cancerosas o hacer que sean más sensibles a otros medicamentos. Este fármaco ha mostrado una actividad clínica prometedora como monofármaco en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento, con pocos efectos secundarios tóxicos aparte de aumentar el riesgo del síndrome de lisis tumoral.

- **Anticuerpos monoclonales.** Estos son medicamentos inmunoterapéuticos diseñados para dirigirse a proteínas específicas en las células cancerosas, lo que minimiza el daño a las células sanas. Algunos se administran y actúan solos, mientras que a otros se les acoplan medicamentos quimioterapéuticos, toxinas o sustancias radiactivas para dirigirlos a las células malignas. El anticuerpo anti-CD20 llamado **obinutuzumab (Gazyva®)** está en fase de estudio para su uso en pacientes con linfoma de células del manto que han recibido múltiples tratamientos previos, incluyendo a algunos pacientes cuya enfermedad es resistente al tratamiento con rituximab. El conjugado de anticuerpo y medicamento llamado **polatuzumab vedotin** (una combinación de la toxina monometil auristatina E con el anticuerpo monoclonal anti-CD79B) ha dado resultados prometedores en estudios iniciales de pacientes con linfoma de células del manto en casos de recaída y resistencia al tratamiento.
- **Medicamentos que combinan un agente alquilante y un antimetabolito.** Estos medicamentos dañan el ADN de las células cancerosas, lo que ocasiona su muerte. La **bendamustina (Bendeka®)** está aprobada por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin de células B de baja malignidad en casos de progresión en un plazo de 6 meses a partir del tratamiento con otros medicamentos anticancerosos. Se está estudiando como monofármaco y en combinación con rituximab en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o resistente al tratamiento. También se está estudiando en combinación con rituximab y lenalidomida como tratamiento de primera línea para pacientes mayores de 65 años.
- **Tratamiento de mantenimiento con rituximab.** El término tratamiento de mantenimiento se refiere a un tratamiento administrado para mantener al paciente en remisión y prevenir una recaída de la enfermedad. En el caso de los pacientes que reciben un tratamiento inicial con rituximab más quimioterapia y luego un tratamiento de mantenimiento con rituximab, es posible que su remisión sea de mayor duración que la que se lograría si no continuaran con rituximab. La terapia de mantenimiento con rituximab también puede prolongar el tiempo que la enfermedad se mantiene controlada en pacientes que, debido a su estado físico, no pueden tolerar un tratamiento agresivo de primera línea o que no son candidatos a un trasplante de células madre. El rituximab actualmente se encuentra en fase de investigación en las siguientes situaciones:
 - Como opción de monofármaco para el tratamiento de mantenimiento tras una quimioterapia de combinación, para prolongar la duración de la respuesta en pacientes con linfoma de células del manto recurrente o resistente al tratamiento
 - En combinación con lenalidomida como tratamiento de mantenimiento para pacientes mayores con la enfermedad
- **Trasplante de células madre de intensidad reducida.** Este tipo de alotrasplante, también denominado alotrasplante no mieloablatoivo, en el que se emplea una terapia de acondicionamiento menos intensiva como preparación para el trasplante de las células del donante, se está comparando con el alotrasplante estándar en ensayos clínicos del linfoma de células del manto. Según los datos de algunos estudios, se han observado desenlaces clínicos favorables a largo plazo en pacientes que presentan una recaída o resistencia a tratamientos previos para la enfermedad.
- **Radioinmunoterapia (RIT).** Este es un tipo de terapia dirigida que combina la capacidad de la radioterapia de matar las células cancerosas con la capacidad de la inmunoterapia de dirigir el tratamiento con precisión, para llevar dosis letales de radiación directamente a las células cancerosas. En la radioinmunoterapia, se adhieren isótopos radiactivos (moléculas radiactivas) a anticuerpos monoclonales, que se unen a las células cancerosas. Esta terapia lleva una dosis alta de radiación directamente a las células cancerosas, lo que minimiza los efectos tóxicos en el tejido normal. La eficacia de los anticuerpos monoclonales mejora cuando estos se combinan con un isótopo radiactivo, tal como en el caso del **itrio-90-ibritumomab tiuxetán (Zevalin®)**. El Zevalin está en fase de estudio en varios ensayos, solo y/o en combinación con otros fármacos, tales como el bortezomib, para el tratamiento del linfoma de células del manto en casos de diagnósticos nuevos, así como de recaídas de la enfermedad.
- **Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T-Cell therapy, en inglés).** Este tipo de inmunoterapia consiste en la modificación por ingeniería genética de las propias células inmunitarias del paciente, de modo que reconozcan a los tumores cancerosos y los ataquen. Este enfoque de tratamiento ha mostrado resultados muy prometedores en pacientes con cáncer de la sangre. Las células T del paciente están modificadas para producir receptores en su superficie denominados receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés). Estos receptores reconocen y se unen a un objetivo específico que se encuentra en las células cancerosas. En un ensayo clínico en curso, los investigadores están estudiando la función que cumple la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos anti-CD19 en pacientes con linfoma de células del manto agresivo, en recaída o resistente al tratamiento, que tienen un pronóstico desfavorable después de haber agotado todas las demás opciones de tratamiento.

Resultados del tratamiento

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

La mediana de duración de la remisión, según la mayoría de los estudios, es de 1.5 a 3 años, y la mediana de supervivencia general es de 3 a 6 años con la quimioterapia estándar. Sin embargo, en el caso de los pacientes jóvenes tratados con un régimen intensivo de quimioterapia de inducción, seguido de un alotrasplante de células madre, es probable que la mediana de supervivencia exceda los 10 años. En el caso de los pacientes de edad avanzada, los resultados no son tan favorables, pero el uso de rituximab como tratamiento de mantenimiento tras la administración del régimen de quimioterapia ha dado lugar a mejoras en cuanto a la supervivencia.

Con la aprobación reciente de bortezomib, lenalidomida e ibrutinib, se han logrado avances en el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en casos de recaída y resistencia al tratamiento. Actualmente, se están incorporando estos fármacos a las terapias de primera línea, lo cual debería mejorar aún más las tasas de respuesta y la supervivencia general de los pacientes.

Los investigadores continúan buscando terapias que puedan prolongar las remisiones y la supervivencia de los pacientes con linfoma de células del manto. Los datos sobre los resultados no pueden indicar el resultado del tratamiento para ninguna persona en particular. Hable con su médico para obtener más información.

Agradecimiento

Por su revisión de la versión en inglés de esta hoja informativa, titulada *Mantle Cell Lymphoma*, y sus importantes aportes al material presentado en esta publicación, LLS agradece a:

Luhua (Michael) Wang, MD

Profesor del Departamento de Linfoma y Mieloma
Director del Programa de Excelencia en el Tratamiento del Linfoma de Células del Manto
Codirector de la División de Ensayos Clínicos
Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas (The University of Texas MD Anderson Cancer Center)
Houston, TX

Estamos aquí para ayudar

LLS es la organización voluntaria de salud más grande del mundo dedicada a financiar las investigaciones, la educación y los servicios al paciente relacionados con el cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas regionales por todo Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la oficina más cercana a su comunidad, visite nuestro sitio web en www.LLS.org/chapterfind (en inglés) o comuníquese con:

The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200

Rye Brook, NY 10573

Comuníquese con un Especialista en Información al (800) 955-4572

Correo electrónico: infocenter@LLS.org

LLS ofrece información y servicios en forma gratuita a los pacientes y las familias afectadas por el cáncer de la sangre. Las secciones a continuación resumen varios recursos que están a su disposición. Use esta información para:

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

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información de LLS son enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre y las opciones de tratamiento. Algunos Especialistas en Información hablan español, y se ofrecen servicios de interpretación a pedido. Para obtener más información:

- Llame al (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
- Envíe un correo electrónico a infocenter@LLS.org
- Visite www.LLS.org/especialistas
Esta página web incluye un resumen de los servicios que ofrecen los Especialistas en Información y un enlace para iniciar una sesión de conversación (chat) con un miembro de este equipo (en inglés).

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

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede acceder a estas publicaciones por

Internet en www.LLS.org/materiales, o llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información. Se le pueden enviar copias impresas por correo sin costo.

Programas educativos por teléfono/Internet.

LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono/Internet para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información.

Comunidad de LLS. Esta ventanilla única virtual es el sitio para comunicarse con otros pacientes y recibir la información y los recursos más recientes en relación con el cáncer de la sangre. Puede compartir sus experiencias con otros pacientes y cuidadores y obtener apoyo personalizado del personal capacitado de LLS. Para inscribirse, visite www.LLS.org/community (en inglés).

Sesiones de conversación (chats) semanales por Internet. Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/chat (en inglés).

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

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

Para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana a su comunidad, llame a un Especialista en Información al (800) 955-4572, o visite www.LLS.org/chapterfind (en inglés).

Ensayos clínicos. Hay nuevos tratamientos en proceso de desarrollo para los pacientes. LLS ayuda a los pacientes a obtener información sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a los tratamientos ofrecidos en estos estudios de investigación médica. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información de LLS que puede ayudar a realizar búsquedas de ensayos clínicos según el diagnóstico y las necesidades de tratamiento del paciente. En casos apropiados, también se ofrece orientación personal sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados.

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

Otros Recursos

Instituto Nacional del Cáncer (The National Cancer Institute o NCI)

(800) 422-6237

www.cancer.gov/espanol

El NCI, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud, es un centro nacional de recursos para la información y educación sobre todos los tipos de cáncer, incluyendo el linfoma de células de manto. El NCI también ofrece una herramienta de búsqueda de ensayos clínicos, el Registro PDQ® de Ensayos Clínicos sobre el Cáncer, disponible en www.cancer.gov/clinicaltrials (en inglés), que los pacientes con esta enfermedad pueden usar para realizar búsquedas de ensayos clínicos correspondientes al subtipo específico que tienen.

Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network o NCCN)

www.nccn.org (en inglés)

Consulte las pautas de práctica clínica actuales de la NCCN en www.nccn.org para ver los tratamientos del linfoma de células del manto que se están empleando y que tienen las mayores probabilidades de ser incluidos en la cobertura de las compañías de seguros médicos. El sitio web está en inglés, pero algunas publicaciones de las pautas de la NCCN están disponibles en español en www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx.

Referencias bibliográficas

- Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015;125(1):48-55.
- Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:1256-1269.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) Cancer Statistics Review, 1975-2014. *Government Bulletin* Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, basado en la presentación de datos SEER de noviembre de 2016, publicado en el sitio web de SEER en abril de 2017. Actualizada el 28 de junio de 2017. Consultada el 11 de noviembre de 2017.
- Jeong T, Chi H, Kim M, et al. Prognostic relevance of the Ki-67 proliferation index in patients with mantle cell lymphoma. *Blood Research*. 2016;51(2):127-132.
- Kumar A. Novel agents in mantle cell lymphoma. *Current Oncology Reports*. 2015;17:34. doi:10.1007/s11912-015-0460-2.
- Lowry F. Cure for mantle cell lymphoma within reach, says expert. *Medscape Medical News*. 19 de enero de 2016. <http://www.medscape.com/viewarticle/857424>. Consultada el 19 de julio de 2017.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology (versión 3.2017). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Consultada el 19 de julio de 2017.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Patients. Mantle cell lymphoma (versión 1.2016). <https://www.nccn.org/patients/guidelines/nhl-mantle/files/assets/common/downloads/files/mantlecell.pdf>. Consultada el 11 de noviembre de 2017.
- Nikolaides L. FDA grants priority review of acalabrutinib for second-line treatment of MCL. *Hematology News*. August 2, 2017. <http://www.mdedge.com/hematologynews/article/143823/lymphoma-plasma-cell-disorders/fda-grants-priority-review>. Consultada el 11 de noviembre de 2017.
- Vose J. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(12):806-813.

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