



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“LINFOMA NO HODGKIN Y TERAPIA BIOLÓGICA”

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DANIELA LORENA BARROS NARVÁEZ

DIRECTOR: DRA. MARÍA ISABEL LEÓN PESANTEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“LINFOMA NO HODGKIN Y TERAPIA BIOLÓGICA”

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DANIELA LORENA BARROS NARVÁEZ

DIRECTOR: DRA. MARÍA ISABEL LEÓN PESANTEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Daniela Lorena Barros Narvárez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107095291**. Declaro ser el autor de la obra: **“Linfoma no Hodgkin y terapia biológica”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 19 de julio de 2024

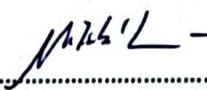
F:

Daniela Lorena Barros Narvárez
C.I. 0107095291

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "LINFOMA NO HODGKIN Y TERAPIA BIOLÓGICA" realizado por **DANIELA LORENA BARROS NARVÁEZ** con documento de identidad No. **0107095291**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 19 de julio de 2024

F: 
.....
Dra. María Isabel León Pesantez
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi madre, Dra. Susana Narváez, quién ha sido mi inspiración, apoyo y fortaleza durante estos 5 años de carrera.

A mi tío Pablo Narváez, quién, aunque se encuentra lejos siempre me brinda palabras de aliento para alcanzar mis sueños.

A todos los doctores, compañeros de mi madre, quienes desde pequeña me motivaron a seguir la carrera de Medicina.

A mi abuelo Rubén Narváez que me cuida y guía desde el cielo.

Finalmente, para una persona cercana que está pasando por esta enfermedad, que pueda ganar la batalla contra el cáncer.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios por permitirme culminar esta etapa de mi vida con muchos momentos de alegría y darme la sabiduría necesaria durante el transcurso de la carrera.

A mi madre, por ser la persona que siempre me demostró apoyo durante estos 5 años.

A mis docentes por brindarme todos los conocimientos necesarios para mi formación médica.

A mis amigos, especialmente a Esteban Maldonado, Samantha García, Tatiana Guaita y Alexis Arias gracias por su amistad sincera, los momentos compartidos y por las palabras de aliento brindadas en los momentos más difíciles.

1. RESUMEN

El linfoma no Hodgkin (LNH) pertenece a un grupo de neoplasias malignas con origen en los tejidos linfoides, primordialmente en los ganglios linfáticos. El LNH tiene diferentes subtipos, mismos que poseen su propia epidemiología, etiología, características tanto clínicas como genéticas, entre otras. El LNH es la sexta causa más frecuente de muerte relacionada con el cáncer en Estados Unidos después del cáncer de mama, próstata, vejiga, colorrectal y pulmón, esta revisión tuvo como finalidad describir la eficacia de la terapia biológica en el LNH. Se utilizaron 10 artículos donde se encontró que los anticuerpos monoclonales y la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) tienen una tasa de respuesta global (ORR) (54,7-91%), una respuesta completa (17,2-69%) y una supervivencia libre de progresión muy significativa. Se ha demostrado que existe una eficacia al utilizar las diferentes terapias biológicas en el LNH, principalmente el uso del anticuerpo monoclonal conocido como rituximab en el linfoma difuso de células B en CD 20 + y CAR-T en LNH recidivantes. En relación a los efectos adversos de la terapia biológica los más frecuentes son: neutropenia, anemia, trombocitopenia y leucopenia y linfopenia.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales, CAR-T y Linfoma no Hodgkin

2. ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) belongs to a group of malignant neoplasms originating in lymphoid tissues, primarily in the lymph nodes. NHL has different subtypes, including epidemiology, etiology, and clinical and genetic characteristics. NHL is the sixth most common cause of cancer-related death in the United States after breast, prostate, bladder, colorectal, and lung cancer; this review aims to describe the efficacy of biological therapy in NHL. Ten articles were used where monoclonal antibodies and chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR-T) were found to have an overall response rate (ORR) (of 54.7-91%), a complete response (17.2-69%) and a highly significant progression-free survival. It has been shown that there is efficacy in using different biological therapies in NHL, mainly using the monoclonal antibody known as rituximab in CD 20+ diffuse B-cell lymphoma and CAR-T in relapsed NHL. Biological therapy's most frequent adverse effects are neutropenia, anemia, thrombocytopenia, leukopenia, and lymphopenia.

Keywords: monoclonal antibodies, CAR-T, and non-Hodgkin's lymphoma.

ÍNDICE

CONTENIDO

1. RESUMEN	7
2. ABSTRACT.....	8
3. INTRODUCCIÓN	10
4. MÉTODOLOGÍA	12
5. DESARROLLO DEL TRABAJO	13
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19
8. GLOSARIO	22
9. ANEXOS	23

3. INTRODUCCIÓN

El Linfoma es considerado como una neoplasia maligna linfocítica con respuesta a un tratamiento en específico. Puede presentar una diseminación de células malignas principalmente a los ganglios linfáticos, así como a la médula ósea, otros tejidos u órganos del cuerpo humano. Existen dos tipos de linfomas: el primero conocido como Linfoma de Hodgkin (LH), y el segundo denominado Linfoma no Hodgkin (LNH), siendo este el tipo más común (1).

El LNH tiene diferentes subtipos, mismos que poseen su propia epidemiología, etiología, características: clínicas, genéticas, entre otras (2). En cuanto a los subtipos, se menciona que los más comunes son: Linfoma difuso de células B grandes (30%), linfoma folicular (20%) y el resto de subtipos tienen una frecuencia menor al 10%. El LNH constituye la sexta causa de mortalidad en Estados Unidos después del cáncer de mama, próstata, vejiga, colorrectal y pulmón (3).

Existen diferentes etiologías para el LNH como: infecciones (virales o bacterianas), factores ambientales, tratamientos previos como radioterapia, quimioterapia, entre otras. Los pacientes con LNH podrían presentar síntomas B, es decir, fiebre $>38^{\circ}$ y pérdida de peso involuntaria mayor al 10%, considerados como factores pronósticos fundamentales dentro del LNH. Los síntomas B se encuentran en el 47% de los linfomas agresivos (4). Esta patología se presenta principalmente en pacientes de 45-55 años, incrementando de manera gradual desde los 50 años. El LNH de inmunofenotipo B aparece en pacientes adultos mientras que el de inmunofenotipo T suele presentarse en pacientes pediátricos (5).

Según la Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) para el año 2020 se diagnosticaron alrededor de 544 352 nuevos casos a nivel mundial (6). De acuerdo con la Sociedad Española

de Oncología Médica (SEOM) en el 2020 la incidencia era de 12,3 y 10,8 casos en el sexo masculino y femenino, respectivamente (4).

Según la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) menciona que para el 2022 habrían alrededor de 80.479 personas diagnosticadas con LNH entre niños y adultos y una mortalidad de 20.250 personas (7). Por otro lado, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ecuador en el año 2012 registró una mortalidad de 107,9/100.000 habitantes (8). En Quito, el LNH representa el tercer tipo de cáncer más frecuente en varones y el sexto en mujeres. Su incidencia y mortalidad han aumentado consecutivamente por lo que se considera necesario realizar diferentes análisis para lograr controlar esta patología (9).

La primera línea de tratamiento para LNH se basa en quimioterapia y radioterapia; sin embargo, con el paso de los años la terapia biológica ha demostrado ser muy eficaz para el manejo de esta patología (1). Este tipo de terapia moviliza el sistema inmunitario para lograr una respuesta inmunitaria antitumoral eficaz. Hay dos tipos de inmunoterapias para el LNH: la terapia basada en células CAR-T y la terapia basada en anticuerpos monoclonales (10).

Es así que, esta revisión tuvo como finalidad describir la eficacia de la terapia biológica en el LNH, ya que al haber informes limitados sobre esta patología en nuestro país es necesario emplear diferentes tratamientos para mejorar la sobrevida de los pacientes (1,9).

4. METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Revisión bibliográfica de tipo narrativa.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en PUBMED en la cual se buscó artículos que se encontraban en el idioma inglés y español, con un periodo de tiempo de 5 años (2017-2022), donde se identificaron revisiones bibliográficas y sistemáticas, metaanálisis, artículos originales y ensayos clínicos, asimismo, se excluyeron casos clínicos, tesis, artículos incomprensibles o incompletos.

Se realizó la búsqueda en la base de datos utilizando los términos DeCS, los estudios que informan sobre la terapia biológica del Linfoma No Hodgkin, se identificaron en la base de datos utilizando los términos de búsqueda “lymphoma, non Hodgkin” AND “antibodies monoclonal; “lymphoma non Hodgkin” AND “CAR-T”. Se emplearon los operadores booleanos “AND”, “OR”, “NOT” para lograr realizar la investigación.

Se seleccionaron en total 10 estudios realizados en humanos, mismos que se encontraban únicamente en fase III.

5. DESARROLLO DEL TRABAJO

De acuerdo con Tan et al (11), la terapia biológica tiene varias ventajas en comparación con la terapia antitumoral tradicional, debido a que interviene en la prolongación de la supervivencia libre de progresión, pero, también puede presentar varias reacciones adversas que podrían ser muy graves. Los autores mencionan que la CAR-T es un tratamiento biológico eficiente para algunas enfermedades incluida el linfoma de células B grandes.

Leonard et al (12), afirmó que el uso de rituximab (anticuerpo monoclonal) administrado con lenalidomida fue más eficaz en pacientes con LNH recurrente ya que la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 39,4 meses frente al uso exclusivamente de rituximab que fue de 14,1 meses. Asimismo, Morschhauser et al (13), mencionan la combinación de rituximab y lenalidomida, principalmente en el linfoma folicular (LF). En este estudio hubo una ORR frente a este tratamiento del 86% y del 92% en pacientes que utilizaron rituximab y el régimen CHOP y una SLP a los 3 años de 77% y 78% respectivamente, llegando a la conclusión de que es necesario utilizar rituximab. Por otro lado, Nowakowski et al (14), concluyó que al agregar lenalidomida no mejoró la eficacia de rituximab y CHOP. Según los autores, los efectos adversos más comunes de los 3 estudios son: neutropenia y reacciones cutáneas (12–14) (*Tabla I*).

Pfreundschuh (15), menciona que en pacientes con LF de edad avanzada se ha utilizado como monoterapia al rituximab, sin embargo, el autor refiere que un estudio alemán realizado en pacientes con LNH de células T el uso de alemtuzumab (anti-CD52) junto con el régimen CHOP tuvo una mejor efectividad por lo que concluye que la inmunoterapia tiene una mayor utilidad en comparación con la quimioterapia sola. De acuerdo con Bachy et al (16), mencionan que aproximadamente la mitad de pacientes con LF que reciben mantenimiento con

rituximab cada 8 semanas por 2 años posterior a la respuesta a la inducción con inmunoterapia tendrá una SLP a los 10 años de 51,1%, asimismo, afirman que la mejoría de la sobrevida libre de progresión, asociada con el mantenimiento con rituximab no se relaciona con el sexo, edad, respuesta a la inducción o régimen de inmunoterapia.

Murayama et al (17), en un estudio en fase 3 realizado de igual manera en Japón en pacientes con Linfoma difuso de células B grandes en recaída/refractario donde se utilizó la combinación de bendamustina y rituximab comprobaron que la tasa de respuesta general fue del 76,3%, mientras que la tasa de respuesta completa fue de 47,7%. Gracias al uso de esta terapia se logró una disminución en el tamaño de la lesión diana en un 92.1% de casi todos los pacientes (35/38). Asimismo, Flinn et al (18), después de analizar dos grupos, el primero utilizando duvelisib y rituximab y el segundo grupo duvelisib acompañado de bendamustina y rituximab en pacientes con Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), obteniendo una ORR de 78,3% y 62,5% respectivamente.

Desde otro punto de vista, Hill et al (19), asegura que el uso de bendamustina y rituximab es el tratamiento de primera línea para el LF, sin embargo, después de realizar una investigación consideraron que es más conveniente el rituximab de mantenimiento, después de que el paciente haya recibido quimioterapia (R-CHOP) ya que se concluyó que presenta menos efectos adversos en comparación bendamustina más rituximab.

Para el Linfoma difuso de células B grandes Sehn et al (20), mostraron una eficacia similar entre los anticuerpos monoclonales obinutuzumab y rituximab en combinación con CHOP, ya que se obtuvo una ORR de 81,4% y 80,1% y una SLP a los 5 años de 63,8% y 62,2%. Los efectos adversos más frecuentes en este estudio fueron: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neumonía. Por otra parte, Davies et al (21), afirma que para el LF es mejor

el uso de obinutuzumab antes que rituximab, ya que el primero demostró una SLP a los 3 años del 80% frente a 73,3% (*Tabla 1*).

Matsuki y Younes (22), afirman que el uso de rituximab en el LNH de células B ha demostrado tener una tasa de supervivencia y de respuesta muy significativa en los pacientes, pero también confirman que todavía existen casos de recidiva en pacientes con DLBCL después de utilizar este tratamiento, por lo que los autores confirman que se puede utilizar terapias con inhibidores de moléculas pequeñas y anticuerpos monoclonales.

Por otro lado, Horwitz et al (23), mencionó en un estudio realizado en pacientes con linfoma de células T periféricas para CD30 se utilizó brentuximab vedotin más quimioterapia, donde se encontró una ORR de 83% y una SLP de 48,2 meses. Asimismo, en otro estudio en pacientes con linfoma cutáneo de células T, Horwitz et al (24), corroboran que el uso de brentuximab vedotin es más eficaz en relación con la quimioterapia sola. Los eventos adversos presentados en ambos estudios son: neutropenia, diarrea, constipación, alopecia, pirexia, vómito, fatiga, anemia y neuropatía periférica (23,24) (*Tabla 1*).

Chong y Porter (25), también mencionan que el uso de rituximab y algunas otras opciones como quimioterapia, radioterapia, corticoides podrían ser utilizadas como una “terapia puente” ayudando a la persistencia y expansión de los CAR-T que es considerada una de las terapias biológicas para el LNH. Por el contrario, Gauthier et al (26), alude que la terapia de células T tiene una gran eficacia frente a las neoplasias malignas de células B recidivantes/refractarias, pero no logran obtener respuestas a largo plazo en la mayoría de pacientes por lo que se suele considerar una segunda infusión de esta terapia para poder mejorar los resultados.

En otro estudio realizado por Zheng et al (27), en un paciente con LF se utilizó la terapia CAR-T dirigido a CD-22 donde se demostró que esta terapia salvó la vida del paciente, pero, después de esto el paciente presentó de manera inmediata metástasis a nivel pulmonar por lo que se le decidió administrar un inhibidor de PD-1 en combinación con radioterapia (RT) aumentando la supervivencia libre de progresión de paciente a más de 15 meses.

Goto et al (28), después de realizar un estudio en Japón con tisagenlecleucel, que es una célula T CAR de segunda generación, demostró que la ORR fue del 77.8%, donde la respuesta completa fue del 55.6% y la respuesta parcial fue de 22.2% por lo que se concluyó que el uso de esta nueva terapia es eficaz en pacientes con linfoma de células B grandes que se encuentran en una recidiva. Los efectos secundarios más significativos en este estudio fueron: anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia (*Tabla 1*). De igual manera, Liu y Barta (29), confirman que la terapia CAR-T es eficaz en pacientes con DLBCL que se encuentran en recidiva.

Ying et al (30), también menciona el uso de relmacabtagene en el linfoma de células B grandes en recaída/refractario. Los autores realizaron un estudio en China obteniendo una ORR a los 3 meses de 60,3% y una baja tasa de efectos adversos donde se encontraron: leucopenia, neutropenia, pirexia, linfopenia, anemia y trombocitopenia. Por otra parte, Wang et al (31), comprobaron la efectividad de KTE-X19 en el linfoma de células del manto en recaída o refractario. Al analizar los resultados observaron un ORR de 85% y una SLP a los 12 meses de 61%, sin embargo, esta terapia presentó eventos adversos de grado 3, entre los cuales tuvimos: neutropenia, trombocitopenia, anemia e infecciones (*Tabla 1*).

En contraste con la terapia biológica, los autores Imber y Yahalom (32), comentan que las neoplasias malignas linfoides generalmente son radiosensibles por lo que se considera que es

necesaria la utilización de radioterapia de manera temprana y como tratamiento único en el LNH. Sin embargo, al igual que otros autores comparten la idea de que es necesario que esta terapia sea combinada con otras terapias. Además, como se conoce, la radioterapia se sigue considerando como el estándar de atención para los diferentes LNH, principalmente los que se encuentran localizados.

Según Hadi et al (33), la radioterapia proporcionó una sobrevida global y una sobrevida libre de progresión muy significativa en el LNH. En relación al tema de recaídas posterior a la RT, los autores comentan que para evitar esto se podría de igual manera agregar alguna de las terapias sistémicas ya mencionadas y a su vez prolongar la sobrevida libre de progresión de los pacientes con esta enfermedad. Uno de los temas que más preocupa sobre la RT es la toxicidad de la misma y los efectos adversos que puede presentar, sin embargo, los autores afirman que la RT en el LNH ha demostrado ser bien tolerada y no ha presentado ninguna reacción adversa de gravedad.

6. CONCLUSIONES

Se ha demostrado que existe una eficacia al utilizar las diferentes terapias biológicas en el LNH, principalmente el uso del anticuerpo monoclonal conocido como rituximab, en el linfoma difuso de células B, que en combinación con el régimen CHOP, utilizado en quimioterapia ha sido muy eficaz en el tratamiento de LNH. Por otro lado, el uso de los CAR-T también han corroborado una gran eficacia en LNH recidivantes. Sin embargo, diferentes autores han afirmado que se debería utilizar las diferentes terapias biológicas en combinación con las terapias sistémicas para mejorar tanto la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión de los pacientes con LNH. Al tener en cuenta que los tipos de LNH más frecuentes son el linfoma folicular y el linfoma difuso de células B, es necesario conocer que el principal anticuerpo monoclonal empleado en ambos tipos según diversos autores es el rituximab, pero debería estar acompañado de algún otro medicamento como: lenalidomida. En relación a los efectos adversos de la terapia biológica, se ha llegado a la conclusión de que los diferentes medicamentos han provocado aparentemente las mismas reacciones en los pacientes con LNH, entre las más comunes tenemos: neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia y linfopenia. Además de lo mencionado, los pacientes también pueden presentar otras reacciones adversas como: diarrea, estreñimiento, fatiga, pirexia, alopecia, reacciones cutáneas, mialgias, espasmos musculares, náuseas y vómitos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega JPG, Bracho JRG, Benavides REO, Castro JJQ, Cajas JIP, Maita EGV, et al. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: desde una perspectiva molecular, diagnóstica y terapéutica. Arch Venez Farmacol Ter. 2021;40(3):310-21.
2. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 22 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
3. Singh R, Shaik S, Negi BS, Rajguru JP, Patil PB, Parihar AS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. J Fam Med Prim Care. abril de 2020;9(4):1834-40.
4. Provencio M. Linfomas no Hodgkin [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. [citado 22 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?start=1>
5. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Islas PE, Bates-Martín RA, et al. Generalidades sobre linfomas. Rev Hematol. 28 de noviembre de 2018;19(4):174-88.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. mayo de 2021;71(3):209-49.
7. American Cancer Society. Key Statistics for Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html>
8. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Linfoma de Hodgkin en adultos. Guía de Práctica Clínica-2017. [Internet]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/06/Linfoma-de-Hodgkin-en-Adultos-ilovepdf-compressed.pdf>
9. Cueva P, Tarupi W, Caballero H. Cancer incidence and mortality in Quito: information to monitor cancer control policies. Colomb Médica [Internet]. 2022 [citado 26 de septiembre de 2022];53(1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/283/28371551001/html/>
10. Bezombes C, Pérez-Galán P. Immunotherapies in Non-Hodgkin's Lymphoma. Cancers. 20 de julio de 2021;13(14):3625.
11. Tan S, Li D, Zhu X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. abril de 2020;124:109821.
12. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de mayo de 2019;37(14):1188-99.
13. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 6 de septiembre de 2018;379(10):934-47.

14. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de abril de 2021;39(12):1317-28.
15. Pfreundschuh M. Age and Sex in Non-Hodgkin Lymphoma Therapy: It's Not All Created Equal, or Is It? *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2017;37:505-11.
16. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 11 de noviembre de 2019;37(31):2815.
17. Murayama K, Kiguchi T, Izutsu K, Kameoka Y, Hidaka M, Kato H, et al. Bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2022;101(5):979-89.
18. Flinn IW, Cherry MA, Maris MB, Matous JV, Berdeja JG, Patel M. Combination trial of duvelisib (IPI-145) with rituximab or bendamustine/rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1325-34.
19. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance Rituximab or Observation after Frontline Treatment with Bendamustine-Rituximab for Follicular Lymphoma. *Br J Haematol*. febrero de 2019;184(4):524-35.
20. Sehn LH, Martelli M, Trněný M, Liu W, Bolen CR, Knapp A, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 6 de junio de 2020;13(1):71.
21. Davies A, Kater AP, Sharman JP, Stilgenbauer S, Vitolo U, Klein C, et al. Obinutuzumab in the treatment of B-cell malignancies: a comprehensive review. *Future Oncol Lond Engl*. agosto de 2022;18(26):2943-66.
22. Matsuki E, Younes A. Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. junio de 2016;17(6):31.
23. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 19 de enero de 2019;393(10168):229-40.
24. Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, Whittaker S, Duvic M, Kim YH, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data. *Blood Adv*. 14 de diciembre de 2021;5(23):5098-106.
25. Chong EA, Porter DL. Immunotherapy with cells. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 4 de diciembre de 2020;2020(1):590-7.

26. Gauthier J, Bezerra ED, Hirayama AV, Fiorenza S, Sheih A, Chou CK, et al. Factors associated with outcomes after a second CD19-targeted CAR T-cell infusion for refractory B-cell malignancies. *Blood*. 21 de enero de 2021;137(3):323-35.
27. Zheng W, Xue Q, Sha X, Wang Y, Wang Y, Liu J, et al. Successful PD-1 inhibitor treatment in a patient with refractory transformed follicular lymphoma who failed to respond to CAR-T cell therapy: a case report and literature review. *Cancer Biol Ther*. 2 de diciembre de 2021;22(10-12):537-43.
28. Goto H, Makita S, Kato K, Tokushige K, Fujita T, Akashi K, et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(9):1736-43.
29. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(5):604-16.
30. Ying Z, Yang H, Guo Y, Li W, Zou D, Zhou D, et al. Relmacabtagene autoleucel (relmacel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. *Cancer Med*. 31 de diciembre de 2020;10(3):999-1011.
31. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2 de abril de 2020;382(14):1331-42.
32. Imber BS, Yahalom J. Radiotherapy for non-Hodgkin lymphomas: 2020 State of the Art and New Frontiers. *Cancer J Sudbury Mass*. 2020;26(3):217-30.
33. Hadi I, Schummer A, Dreyling M, Eze C, Bodensohn R, Roengvoraphoj O, et al. Effectiveness and tolerability of radiotherapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: a monocenter analysis. *Sci Rep*. 19 de noviembre de 2021;11:22586.

8. GLOSARIO

LNH: Linfoma no Hodgkin

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

ACS: American Cancer Society

OMS: Organización Mundial de la Salud

DLBCL: Linfoma difuso de células B grandes

LF: Linfoma Folicular

9. ANEXOS

Tabla 1. *Estudios seleccionados para describir la eficacia de la terapia biológica y sus efectos adversos*

<i>Autor/Año</i>	Título del artículo	N° pacientes	ORR	RC	RP	SLP	Efectos Secundarios
<i>Leonard J et al (12). 2019</i>	Aumento: Un estudio de fase III de lenalidomida más rituximab versus placebo más rituximab en el linfoma indolente en recaída o refractario.	358	78% vs 53% (P < 0,0001)	34% vs 18% (P= 0,001)	-	39, 4 meses vs 14, 1 meses (P < 0,001)	Neutropenia Diarrea Estreñimiento Tos Fatiga Pirexia Leucopenia Anemia Cefalea Trombocitopenia
<i>Morschhauser F et al (13). 2018</i>	Rituximab más lenalidomida en el linfoma folicular avanzado no tratado.	1030	86% vs 92%	48% vs 53% (P= 0,13)	-	3 años: 77% vs 78%	Reacciones cutáneas Diarrea Erupción cutánea Dolor abdominal Mialgia Espasmos musculares.
<i>Nowakowski G et al(14). 2021</i>	Robusto: Un estudio de fase III de lenalidomida más R-CHOP versus placebo más R-CHOP en pacientes sin tratamiento previo con linfoma difuso	570	91% (P= 1.00)	69% vs 65% (P= 0,29)	-	2 años: 67% vs 64% (P= 0,29)	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia febril Linfopenia

	de células B grandes tipo ABC						Estreñimiento Náusea Pirexia Alopecia Fatiga
<i>Sehn L et al (20). 2020</i>	Un estudio de fase III aleatorizado, abierto, de obinutuzumab o rituximab más CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes sin tratamiento previo: análisis final de GOYA.	1418	81,4% vs 80,1%	33,9% vs 35,4%	-	5 años: 63,8% vs 62,2% (P= 0,48)	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia Neumonía
<i>Davies A et al (21). 2022</i>	Obinutuzumab en el tratamiento de neoplasias malignas de células B: una revisión exhaustiva.	-	84%	58,5%	-	3 años: 80% (P= 0,001)	-
<i>Horwitz S et al (23). 2018</i>	Brentuximab vedotin con quimioterapia para el linfoma de células T periféricas positivas para CD30: un ensayo de fase 3 global, doble ciego, aleatorizado.	452	83% vs 72% (P= 0.0032)	68% vs 56% (P= 0.0066)	15% vs 16%	48,2 meses vs 20,8 meses (P= 0,0110)	Neutropenia Diarrea Estreñimiento Alopecia Pirexia Vómito Fatiga Anemia
<i>Horwitz S et al (24). 2021</i>	Estudio fase 3 aleatorizado Alcanza de brentuximab vedotin vs	128	54,7% vs 12,5% (P <0,001)	17,2% vs 1,6% (P= 0,002)	-	16,7 meses vs 3,5 meses (P <0,001)	Neuropatía periférica

	elección del médico en linfoma cutáneo de células T: datos finales.						
<i>Goto H et al</i> (28). 2020	Eficacia y seguridad de tisagenlecleucel en pacientes adultos japoneses con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario.	17	77,8%	55,6%	22,2%	29 a 550 días	Anemia ↓ recuento de neutrófilos ↓ recuento de GB ↓ recuento de linfocitos ↓ recuento de plaquetas
<i>Ying Z et al</i> (30) 2020	Tratamiento con relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T para adultos con linfoma de células B grandes en recaída/refractario fuertemente pretratado en China.	58	60,3% (P <0,001)	51,7%	-	7,0 meses	Leucopenia Neutropenia Pirexia Linfopenia Anemia Trombocitopenia
<i>Wang M et al</i> (31). 2020	Terapia de células T con CAR KTE-X19 en linfomas de células del manto en recaída o refractario.	74	85%	59%	-	12 meses: 61%	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Infecciones

ORR: Tasa de respuesta global; **RC:** Respuesta completa; **RP:** Respuesta parcial; **SLP:** Sobrevida libre de progresión; **GB:** Glóbulos blancos.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Daniela Lorena Barros Narváz portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107095291**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Linfoma no Hodgkin y terapia biológica”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **19 de julio de 2024**

F:

Daniela Lorena Barros Narváz
C.I. **0107095291**