










# Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: desde una perspectiva molecular, diagnóstica y terapéutica

*Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: from a molecular, diagnostic and therapeutic perspective*

 Juan Pablo Garcés Ortega MD<sup>1</sup>,  Jorge Rafael González Bracho MD<sup>2</sup>,  Rina Elizabeth Ortiz Benavides MD<sup>3</sup>,  Jember Javier Quijije Castro MD<sup>4</sup>,  Julio Ignacio Pacuruco Cajas MD<sup>4</sup>,  Erika Gabriela Vázquez Maita MD<sup>4</sup>,  Diego Patricio Pañi Riera MD<sup>5</sup>,  Diana Estefanía Peralta Sumba Lcda<sup>6</sup>,  Diana Patricia González Ortiz MD<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Médico cardiólogo-ecografista. Médico tratante cardiólogo Hospital Homero Castanier Crespo.

<sup>2</sup>Médico General. Hospital Juan Pablo II de Sijan. Provincia de Catamarca. Argentina.

<sup>3</sup>Dra. en medicina y cirugía UCACUE 2016. Máster en Endocrinología Avanzada, egresada Doctorado en metabolismo humano. Directora de Carrera Medicina Universidad Católica de Cuenca.

<sup>4</sup>Médico general. Azogues.

<sup>5</sup>Médico general Universidad de Cuenca.

<sup>6</sup>Enfermera hospital básico san francisco de Tenguel-Ecuador.

<sup>7</sup>Médico general. Biblian- Ecuador.

\*Autor de correspondencia: Juan Pablo Garcés Ortega, Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cantón Azogues. Provincia del Cañar. República de Ecuador. Teléfono: 099 270 6890 Correo electrónico: [juanpgarces23@hotmail.com](mailto:juanpgarces23@hotmail.com)

Received/Recibido: 01/28/2020 Accepted/Aceptado: 02/26/2021 Published/Publicado: 05/11/2021. DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5041145>

## Resumen

Los linfomas son un conjunto heterogéneo de neoplasias malignas integrado por más de 100 entidades que derivan de células precursoras o maduras de los linajes linfocíticos B, T y NK. A nivel mundial, estas neoplasias afectan entre 3 a 6 personas por cada 100.000 habitantes, representando el quinto cáncer más común y la quinta causa de muerte por cáncer. Tradicionalmente se han clasificado en dos grandes grupos, linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH). Gracias a los avances tecnológicos en áreas como la inmunología y la genética, se han identificado diferentes mecanismos a través de los cuales las células neoplásicas linfocíticas logran evadir la vigilancia antitumoral, alterar los puntos de control inmunológicos y acondicionar su microambiente tumoral, garantizando de esta forma su perpetuación. El diagnóstico inicial de linfoma, partiendo de los hallazgos clínicos e identificación de factores de riesgo, debe ser con-

firmado a través de la realización de una biopsia de ganglio linfático. Entre las estrategias terapéuticas de primera línea, se encuentra la quimio-radioterapia, aunque durante los últimos años se han desarrollado diferentes terapias biológicas como la inmunoterapia, que han resultado ser efectivas en el control de la enfermedad. Debido a que los mecanismos patogénicos de la linfomagénesis tienen implicaciones importantes para el diagnóstico y el tratamiento clínico, en esta revisión se sintetiza información actual sobre los procesos fisiopatológicos subyacente a estas neoplasias, se resume las nociones básicas sobre su abordaje diagnóstico y se presenta evidencia sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos de primera y segunda línea usados actualmente.

**Palabras clave:** *linfomagénesis, quimioterapia, inmunoterapia, linfoma Hodgkin, linfomas no Hodgkin.*

## Abstract

Lymphomas are a heterogeneous set of malignancies, which have more than 100 entities that are derived from precursor or mature cells of the B, T, and NK lymphocytic lineages. Worldwide, these neoplasms affect between 3 to 6 people per

100,000 inhabitants, representing the fifth most common cancer and the fifth leading cause of cancer death. Traditionally they have been classified into two large groups, Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). Moreover,

due to technological advances in areas such as immunology and genetics, different mechanisms have been identified through which lymphocytic neoplastic cells manage to evade antitumor surveillance, alter immunological checkpoints and condition their tumor microenvironment, thus guaranteeing its perpetuation. The initial diagnosis of lymphoma, based on clinical findings and identification of risk factors, must be confirmed by performing a lymph node biopsy. Chemo-radiotherapy is one of the first-line therapeutic strategies, although in recent years different biological therapies such as immunotherapy have been developed, which have proven to be effective in controlling the disease. Because the pathogenic mechanisms of lymphomagenesis have important implications for diagnosis and clinical treatment, this review synthesizes current information on the pathophysiological processes underlying these neoplasms, summarizes the basic notions about their diagnostic approach, and presents evidence on the efficacy and safety of currently used first and second line treatments.

**Key words:** *lymphomagenesis, chemotherapy, immunotherapy, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphomas.*

## Introducción

Los linfomas son un grupo amplio y heterogéneo de neoplasias malignas linfocíticas con características histopatológicas y de respuesta a tratamiento específicas, en donde las células malignas se diseminan hacia los ganglios linfáticos, la médula ósea y, frecuentemente, a otros órganos y tejidos. Estas células malignas se originan a partir de subconjuntos de linfocitos B, linfocitos T y células asesinas naturales (NK) detenidas en diferentes etapas de maduración<sup>1</sup>.

Tradicionalmente, los linfomas han sido clasificados en dos grandes grupos, linfomas de Hodgkin (LH) y linfomas no Hodgkin (LNH), los que a su vez, están subclasificados en función del tipo celular y de los hallazgos histopatológicos. No obstante, existen otras formas de clasificar a los linfomas, que están basadas en las características clínicas, moleculares, genéticas, morfológicas e inmunofenotípicas de las neoplasias. Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un sistema de clasificación consensuado cuya última actualización fue realizada en el 2017, en donde se categorizan a más de 100 entidades definidas o provisionales, basándose tanto en la agresividad, en el pronóstico como en el estado de diferenciación y origen celular de la neoplasia<sup>2-4</sup>.

Los linfomas representan el quinto cáncer más común y la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, afectando de 3 a 6 personas por cada 100.000 habitantes cada año. Del total de linfomas diagnosticados, aproximadamente un 90% son LNH mientras que el restante 10% se corresponde a los LH, los cuales solo se presentan en 3 de cada 100.000 personas. Estas neoplasias son mayormente diagnosticadas en los mayores de 60 años de edad, aunque el LH también se caracteriza por ser frecuentes en adolescentes y jóvenes.

Por su parte, la incidencia de LNH incrementa con la edad, siendo mayor en hombres y en caucásicos. Además, en el hemisferio occidental, los linfomas derivados de los linfocitos B representan más del 80% de los casos observados<sup>1,5</sup>.

La variedad de subtipos de linfomas es un reflejo de los mecanismos moleculares y celulares subyacentes al proceso patogénico de estas neoplasias, los cuales se han ido dilucidando gracias a los avances tecnológicos logrados durante los últimos años en las áreas de inmunología, hematología, genética y cáncer, así como a la invención de nuevos métodos diagnósticos. La mayoría de los conocimientos sobre los mecanismos patogénicos detrás de la linfomagenesis, se han obtenido a partir de estudios moleculares y genómicos en los linfomas de células B, por lo que gran parte de los procesos descritos son propios de estas neoplasias. No obstante, actualmente se han caracterizado a nivel genómico la mayoría de los subtipos más comunes de linfomas de linfocitos B y T<sup>6,7</sup>.

En relación al abordaje terapéutico, actualmente se considera a la quimioterapia y a la radioterapia como estrategias de primera línea, aunque con el pasar de los años, algunas terapias biológicas como la inmunoterapia o la terapia regenerativa, han ganado relevancia clínica gracias a su eficacia, seguridad y menor tasa de toxicidad<sup>8-10</sup>. Partiendo del hecho de que los mecanismos patogénicos de la linfomagenesis tienen implicaciones importantes para el diagnóstico y el tratamiento clínico, en esta revisión se sintetiza información actual sobre los procesos fisiopatológicos subyacente a estas neoplasias, se resume las nociones básicas sobre su abordaje diagnóstico y se presenta evidencia sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos de primera y segunda línea usados en la actualidad.

## LINFOMAGENESIS: MECANISMOS PATOGENICOS DEL LINFOMA

Desde el punto de vista patogénico, los linfomas se originan de manera similar a otras neoplasias, es decir, a partir de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que derivan en mutaciones que promueven la malignización de las células<sup>11</sup>. En el caso de los linfomas, estas mutaciones del material genético tienen lugar en los diferentes estadios de maduración de los linfocitos B, linfocitos T y NK, siendo la evasión de la respuesta anti-tumoral uno de los mecanismos que ha ganado relevancia durante los últimos años<sup>12</sup>.

En este sentido, es conocido el papel fundamental que tiene el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo 1 y 2 en la presentación de antígenos a células T citotóxicas para la vigilancia inmunitaria tumoral, por lo que es de esperarse que mutaciones en genes relacionados a este complejo estén asociados al desarrollo de linfomas<sup>13</sup>. Así, deleciones del gen de la  $\beta$ 2-microglobulina han sido identificados en LH y en el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), siendo esta mutación la responsable de la falta de expresión del CMH tipo 1 en la superficie celular de las células neoplásicas, ya que el gen de la  $\beta$ 2-microglobulina codifica una subunidad necesaria para su ensamblaje<sup>14,15</sup>.

Otra forma de evasión de la vigilancia inmunitaria, es la mutación del gen que codifica a CD58 –también identificada en

el LH y el LDCBG-, un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas que actúa como ligando para el receptor CD2 expresado en linfocitos T y NK, cuya función es la de mediar la citotoxicidad contra células neoplásicas por parte de los linfocitos T citotóxicos y NK <sup>16,17</sup>.

Asimismo, algunas alteraciones cromosómicas como las deleciones, variación en el número de copias, reordenamientos estructurales y fusiones de genes, han sido descrito como responsables de la linfomagenesis. Así, en algunos tipos de linfomas se han identificado reordenamientos estructurales cromosómicos y variaciones en el número de copias de genes de ligandos de los receptores de muerte celular programada (PD-L) 1 y 2 (genes *Pd-1* y *PDCD1LG2*) <sup>18,19</sup>. Igualmente, se han reportado que en ciertos linfomas hay una sobreexpresión de *Pd-1* y una regulación negativa en la expresión de antígeno leucocitario humano de clase II, hallazgos que se corresponden con la fusión de genes del transactivador CII-TA del CMH de clase II <sup>20</sup>. También se ha descrito deleciones en 3' regiones no traducidas (UTR) de *Pd-1* y *PDCD1LG2*, y la microinversión que desplaza la 3'-UTR de *Pd-1* interrumpiendo la secuencia codificante de *PDCD1LG2* <sup>21</sup>. Además, se ha descrito una marcada elevación de las transcripciones aberrantes de PD-L1 originada por variaciones estructurales que alteran la región 3'-UTR del gen PD-L1 <sup>22</sup>.

La respuesta inmune anti-tumoral en algunos tipos de linfomas también puede ser modulada a nivel transcripcional, a partir de la expresión de ciertos oncogenes que afectan la función de algunos factores de transcripción críticos en este proceso, y que a su vez, regulan a la baja la actividad del regulador inmune innato CD47 y de la proteína del punto de control inmune adaptativo PD-L1, lo que induce una supresión de la respuesta inmune y mejora las condiciones del microambiente tumoral que favorece su crecimiento tumoral. Así, la disminución en la expresión de los genes *Cd47* y *Pd-1*, se debe a la desregulación de factores de transcripción como el MYC <sup>23</sup> o del factor de transcripción STAT3. En este sentido, mientras MYC regula directamente la transcripción de CD47 y de PDL1, la tirosina quinasa oncogénica nucleofosmina-quinasa del linfoma anaplásico (NPM-ALK) a través de STAT3, solo media la transcripción de PD-L1 <sup>24</sup>.

Ahora bien, la desregulación de las vías de señalización de los receptores de antígenos, también juegan un papel importante en el proceso de linfomagenesis. En este sentido, algunos tipos específicos de linfomas de células B, tal como es el caso del LDCBG, se caracterizan por la señalización activa crónica del receptor antigénico de los linfocitos B (RCB), mediada por una activación aberrante de la vía del factor nuclear-kappa beta (NF-κB) <sup>25</sup>. Por su parte, otros tipos de linfomas como el linfoma de Burkitt, se caracterizan por la activación tónica del RCB, la cual es mediada por la vía de señalización PI3-K a través de mecanismos que dependen de la quinasa SYK-, por la inactivación de PTEN y por mutaciones adquiridas de TCF3 <sup>26</sup>. Así, la activación crónica de RCB es dependiente del antígeno, mientras que su activación tónica es independiente del antígeno.

Por su parte, en las neoplasias de linfocitos T se han descrito mutaciones en los genes *PLCG1*, *CD28*, elementos *PI3K*,

*CTNMB1* y *CARD11*, los cuales codifican componentes de la vía de señalización de los receptores de linfocitos T <sup>27</sup>. Asimismo, en este grupo de linfomas es común observar mutaciones en la GTPasa *RHOA*, mutaciones de activación que involucran al factor de intercambio de guanina (GEF) *VAV1* y *KRAS*, y mutaciones en los genes *FYN* y *LCK* que también afectan indirectamente a las GTPasas de las familias Ras y Rho <sup>28,29</sup>. Finalmente, en las neoplasias de células T maduras se han identificado mutaciones en los genes *JAK1*, *JAK3*, *STAT3* y *STAT5B*, comprometiendo de esta forma la vía de señalización de JAK/STAT <sup>30,31</sup>.

Asimismo, aunque el rol de la desregulación del espliceosoma en la patogénesis del linfoma aún no está completamente clara, reciente evidencia señala que las mutaciones adquiridas de genes que codifican proteínas o ARN espliceosomales se asocian a los procesos oncogénicos linfoides. En este sentido, estudios han reportado mutaciones somáticas recurrentes en *SF3B1*, gen que codifica una subunidad de la ribonucleoproteína nuclear pequeña (snRNP) espliceosomal U2, en pacientes con leucemia linfocítica crónica <sup>32-34</sup>. Estas mutaciones podrían implicar retención de intrones, alteraciones en la transcripción de pre-ARNm normal y omisión de exón, lo que propicia inestabilidad genómica.

Otra alteración importante en la patogénesis del linfoma, es la proteólisis desregulada. Los componentes del complejo NF-κB, y los factores de transcripción oncogénicos JUN, KLF5 y MYC, son regulados proteolíticamente por FBXW1 (βTrCP) y FBXW7α, las cuales son ligasas SCF E3 de tipo cullin-RING <sup>35</sup>. Mutaciones en los genes *FBXW1* y *FBXW7* han sido identificadas en distintos tipos de linfomas, las cuales ocasionan alteraciones en los factores de transcripción previamente mencionados, llevando a la activación de subsecuentes vías de señalización celular que favorecen al proceso de linfomagenesis <sup>36-38</sup>. De manera similar, se ha evidenciado la alteración en la regulación proteolítica de dos proteínas que regulan las modificaciones epigénéticas, BMI1 y EZH2, las cuales son degradadas gracias a la ubiquitina ligasa E3 βTRCP (39). Así, la EZH2 es una histonemetiltransferasa que media la represión génica, y la mutación somática de su gen, induce a la sobreexpresión y alteración de su actividad enzimática, lo cual se ha identificado como eventos comunes en la patogénesis del linfoma <sup>40,41</sup>.

Finalmente, la reprogramación metabólica celular es otro de los componentes fisiopatológicos necesarios para el desarrollo de linfomas. En este sentido, se ha demostrado que en algunos linfomas de células B, las células neoplásicas se caracterizan por obtener energía a partir de la fosforilación oxidativa, canalizando la mayor parte del piruvato hacia las mitocondrias, donde la cadena de transporte de electrones muestra una mayor actividad, alta producción de ATP y de oxidación de ácidos grasos; mientras que otras células neoplásicas se caracterizan por el alto flujo glicolítico <sup>42</sup>. En estas células, la reprogramación metabólica hacia el efecto Warburg parece estar mediado por la tirosina quinasa oncogénica NPM-ALK, utilizando como sustrato a una isoforma de piruvato quinasa específica del tumor, PKM2 <sup>43</sup>. En efecto, distintos estudios demostraron que esta tirosina quinasa on-



cogénica regulaba el metabolismo sintético de varias macromoléculas, aumentando de esta forma la biomasa al redirigir intermediarios glucolíticos<sup>44-46</sup>.

## DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA

Debido a la ausencia de programas de cribado para la identificación oportuna de linfomas, este tipo de neoplasia suele ser diagnosticado en estadios tardíos. De ahí que, ante la presencia de adenopatías crónicas y otros signos o síntomas sugerentes de algún tipo de neoplasia, es importante la identificación en el paciente de antecedentes personales, familiares o de factores de riesgos comúnmente asociados a linfomas, para posteriormente indicar la realización de estudios paraclínicos que permitan la confirmación del diagnóstico, así como la estadificación de la neoplasia y la prognosis del paciente<sup>9,47,48</sup>.

### Factores de riesgo asociados a linfomas

La identificación de factores de riesgo y antecedentes personales/familiares, resultan pasos importantes en el abordaje del paciente con linfadenopatías, ya que permitirían orientar su etiología, y en consecuencia, sospechar el diagnóstico de un linfoma. Con respecto a factores sociodemográficos, se ha descrito que en las personas mayores de 60 años, caucásicas y que viven en países desarrollados, es más frecuente el desarrollo de LNH, mientras que el riesgo de LH pareciera ser mayor en individuos jóvenes y de la tercera edad, en aquellos provenientes de países occidentales y del norte de Europa, con estatus socioeconómico alto y del sexo masculino<sup>49,50</sup>.

Entre los factores de riesgos no modificables, se encuentran las etiologías inflamatorias, infecciosas y genéticas. En este sentido, algunas enfermedades inflamatorias como la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, la enfermedad celíaca, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, se han vinculado a un mayor riesgo de linfoma, ya sea por el uso crónico de fármacos inmunosupresores o por causas propias de la enfermedad<sup>51-53</sup>.

Por su parte, ha sido ampliamente documentado que algunos procesos infecciosos se asocian a un riesgo incrementado de linfoma, lo cual puede ser explicado a través de tres mecanismos inmunológicos: estimulación antigénica crónica, transformación directa de linfocitos e inmunosupresión. Así, la infección por *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci* o *Campylobacter jejuni*, produce una estimulación antigénica crónica que ha derivado en el desarrollo de diferentes subtipos de LNK. Mientras que, la infección por el virus Epstein-Barr, pareciera inducir la transformación directa de linfocitos que da lugar al linfoma de Burkitt, LH y LNH. Asimismo, la inmunosupresión inducida por la infección por HIV –también observada en el trasplante de órganos-, ha sido asociada a una variedad de neoplasias linfocíticas<sup>54,55</sup>.

En relación a los antecedentes familiares, se ha reportado que la historia familiar de un subtipo específico de linfoma incrementa el riesgo de desarrollo de ese mismo subtipo en el individuo. Además, el riesgo de desarrollo de linfoma es de 3,1 veces y 1,7 mayor en los familiares de primer grado de pacientes con LH y LNH, respectivamente<sup>56,57</sup>.

Entre los factores de riesgo modificables, se ha identificado que la obesidad, el hábito tabáquico actual o anterior, la exposición crónica a plaguicidas o a radiación nuclear y el uso de implantes mamarios, se correlacionan significativamente con la aparición de linfomas<sup>58-62</sup>.

### Presentación Clínica

Usualmente, los linfomas suelen presentarse clínicamente como adenopatías indoloras persistente o recurrentes, aunque en algunos tipos de linfomas, los pacientes no presentarían inflamación ganglionar detectable al examen físico. Es importante resaltar que las adenopatías no son exclusivas de las neoplasias linfocíticas, pues una variedad de enfermedades infecciosas y procesos no infecciosos –incluyendo las metástasis-, también pueden cursar con adenopatías agudas o crónicas, dolorosas o indoloras, de manera que deben tomarse en cuenta los diagnósticos diferenciales<sup>5,63</sup>.

La evolución de las adenopatías puede variar en función del tipo del linfoma, siendo rápidamente progresivas en las formas más agresivas, mientras que en los subtipos indolentes, la adenomegalia puede ser intermitente en el curso de varios años. Las cadenas ganglionares linfáticas del cuello, axila e ingle, suelen ser las más afectadas por los linfomas, aunque en el caso de los LH lo común es encontrar ganglios linfáticos supradiafragmáticos, mientras que en los LNH, dependiendo del subtipo, pueden encontrarse en el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, la piel o cualquier otra parte del cuerpo<sup>63,64</sup>.

Manifestaciones localizadas a algunos sistemas del organismo, como tos, dificultad respiratoria, dolor abdominal, prurito crónico, dolor y alteración de la sensibilidad, así como algunos síntomas sistémicos como astenia, fiebre, pérdida de peso inexplicable y sudores nocturnos, pueden presentarse en estadios avanzados de enfermedad<sup>65</sup>. Estas manifestaciones pueden ser explicadas en parte, por la compresión estructural del tumor en crecimiento ocasionada por los linfomas de alto grado, pudiendo originar el síndrome de la vena cava, compresión epidural maligna de la médula espinal o derrame pericárdico maligno, presentándose así como emergencias oncológicas<sup>66</sup>. Además, también puede explicarse por la capacidad de los linfomas de diseminarse, por vía hematogena o por invasión directa, a sitios extraganglionares como médula ósea, hígado, bazo y pulmones<sup>5,67</sup>. Aunque los síndromes paraneoplásicos son raros en el linfoma, se ha descrito la dermatomiositis y polimiositis en el LNH, mientras que en el LH, además de estas dos complicaciones, también se ha descrito la degeneración cerebelosa paraneoplásica<sup>68</sup>.

### Confirmación del diagnóstico y estadificación.

Ante la sospecha de linfoma, el diagnóstico inicial debe ser confirmado a través de la realización de una biopsia de ganglio linfático abierta. El tipo específico de linfoma se identifica a través de estudios de morfología celular, inmunohistoquímica y citometría de flujo, los cuales detectan biomarcadores antigénicos, celulares y proteicos que permiten un diagnóstico preciso<sup>65</sup>. En el caso específico de los LH, es necesario identificar la célula de Reed-Sternberg maligna para poder

confirmar el diagnóstico. Estas células, que se originan a partir de las células B del centro folicular, suelen estar rodeadas por células linfocíticas, por histiocitos y eosinófilos normales<sup>69</sup>. Entre los tipos de biopsias comúnmente realizadas en estos pacientes, se encuentra la biopsia escisional e incisional, sin embargo, en algunos casos se puede practicar una biopsia mínimamente invasiva guiada, bien sea con agujas finas o gruesas, aunque estas suelen ser desaconsejadas porque la arquitectura del ganglio linfático es extremadamente importante para el diagnóstico<sup>5,64</sup>.

Cuando el diagnóstico de linfoma ya ha sido confirmado por biopsia, deben realizarse estudios complementarios que permitirán la estadificación del linfoma, y por ende, el valor pronóstico del paciente. La batería de exámenes complementarios incluye análisis sanguíneos (hematología completa, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, niveles de lactato deshidrogenasa); estudios de imagen como radiografías, tomografías computarizadas (TC), resonancia magnéticas, ultrasonido y tomografía por emisión de positrones (TEP), además de biopsia de médula ósea y punción lumbar -para análisis del líquido céfalo raquídeo-, pueden ser realizados para evaluar la extensión o diseminación del linfoma<sup>2-4,70,71</sup>.

Partiendo de los hallazgos obtenidos en estas pruebas, es posible determinar el estadio del linfoma, y por tanto, la prognosis del paciente. Inicialmente fue desarrollado el sistema de estadificación de Ann Arbor tanto para el LH como para el LNH<sup>72</sup>. Posteriormente, el sistema de clasificación de Lugano surge como fruto de la incorporación de los resultados tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (TEP-TC) al sistema de Ann Arbor, agregando dos nuevas categorías para el LH basadas en síntomas: A (ausencia de síntomas) y B (presencia de fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos)<sup>70</sup>. Es importante mencionar que algunos tipos específicos de linfomas tienen sus propios sistemas de estadificación y pronóstico<sup>73</sup>.

## ABORDAJE TERAPEUTICO DEL LINFOMA

### *Enfoque tradicional: terapéutica de primera línea.*

De forma tradicional, el abordaje terapéutico del linfoma está basado en el uso de quimioterapia sola o conjunto con radioterapia<sup>74</sup>, existiendo evidencia clínica que soporta la preferencia del uso de la terapia combinada. Al respecto, una revisión sistemática que incluyó 1388 pacientes con LH en etapas tempranas, reportó que en los sujetos que recibieron quimioterapia más radioterapia, la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en comparación a los que solo recibieron quimioterapia. Además, cuando evaluaron la mortalidad relacionada a infecciones, a cáncer secundarios y a enfermedades cardíacas, no encontraron evidencia de diferencias significativas entre el uso combinado de quimio- y radioterapias vs el uso de quimioterapia sola<sup>75</sup>.

Asimismo, debido a las complicaciones graves a largo plazo, locales o sistémicas, asociadas a la radioterapia, algunos expertos desaconsejan su uso como monoterapia<sup>76</sup>. En este sentido, el cáncer de mama o de pulmón, el cáncer secundario en la región irradiada, el hipotiroidismo, o la cardiotoxi-

cidad, son solo algunas de las complicaciones a largo plazo asociadas a la radioterapia; mientras que a corto plazo se le ha asociado algunas manifestaciones generales como cefaleas, náuseas, vómitos, dermatitis o astenia<sup>74,77,78</sup>.

De manera similar, la quimioterapia también está asociada al desarrollo de otras neoplasias y a peores resultados posterior a su aplicación, complicaciones que parecieran ser más notables en los pacientes mayores de 60 años, por lo que ciertos agentes quimioterapéuticos han sido desaconsejados en este grupo etario<sup>76</sup>. Así, entre las compilaciones a corto plazo de las quimioterapias en LH se encuentra las náuseas/vómitos, fatiga, alopecia, neuropatía, toxicidad pulmonar, anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia; mientras que la cardiotoxicidad (insuficiencia cardíaca), aumento del riesgo de infarto de miocardio, neuropatía, fibrosis pulmonar, esterilidad / infertilidad, leucemia mieloide aguda y neoplasias malignas secundarias raramente sólidas de mama, pulmón y piel, son algunas de las complicaciones a largo plazo más comunes de esta terapias<sup>76,77,79</sup>.

Por su parte, los agentes quimioterapéuticos empleados en los LNH también han reportado complicaciones a corto plazo como insuficiencia cardíaca, estreñimiento, hiperglucemia, neuropatías y reactivación de la infección por hepatitis B, mientras que entre sus efectos secundarios a largo plazo se han reportado la mielosupresión, miocardiopatías, neuropatía y algunos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva<sup>80-82</sup>.

Ahora bien, el manejo terapéutico de los linfomas varía en función del subtipo, sin embargo, para efectos prácticos puede ser dividido en base a si la neoplasia a abordar se trata de un LH o de un LNH. En este sentido, se han diseñado regímenes que combinan diferentes agentes quimioterapéuticos que son administrados simultánea o escaladamente a través de diferentes ciclos, los cuales han dado muy buenos resultados en cuanto a eficacia, pero que también han demostrado tener varios efectos tóxicos a corto y largo plazo<sup>81,82</sup>. Por esta razón, con el objetivo de disminuir su toxicidad, algunas de las estrategias de tratamiento para LH han sido adaptadas con TEP-TC, de manera que al aplicar los criterios de Deauville, se pueda personalizar y orientar el tratamiento en cada paciente, determinando quienes necesitan un tratamiento más agresivo o en quienes puede practicarse el descalonado seguro<sup>83,84</sup>.

El tratamiento tradicional para el LH consiste en distintos esquemas que combinan diferentes agentes quimioterapéuticos, los cuales han demostrado ser efectivos en la remisión de la enfermedad y en el aumento en la supervivencia de los pacientes (10,85). Entre estos esquemas (Tabla 1) se encuentra el ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), el de BEACOPP escalonado (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) o el de Stanford V (doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina, prednisona)<sup>86-91</sup>. De todos ellos, un estudio arrojó que tomando en cuenta la eficacia, toxicidad y el costo, el régimen de desescalamiento adaptado por TEP que comienza con BEACOPP y luego cambia a ABVD según corresponda, es la estrategia

más recomendable para los pacientes con LH en estadios avanzados<sup>85</sup>. No obstante, aunque las estrategias adaptadas con TEP-TC se consideran estándar en la actualidad, el abordaje inicial terapéutico debe ser debatido y revaluado continuamente<sup>92,93</sup>.

Por su parte, si bien el tratamiento específico de los LNH varía dependiendo de los hallazgos histopatológicos, todas las estrategias actuales de primera línea se basan en la quimioterapia (Tabla 2). Así, tradicionalmente es administrada la estrategia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), la cual puede estar acompañada o no con el rituximab, un anticuerpo monoclonal específico para linfocitos B (R-CHOP), aunque existen otros regímenes como el R-CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona + rituximab) y el EPOCH-R (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina + rituximab), que también han demostrado ser igual de efectivos que CHOP en el manejo de las neoplasias linfocíticas no hodgkinianas, aunque con más efectos tóxicos<sup>94-98</sup>.

### Enfoque complementario o alternativo: terapéutica de según línea.

Resulta importante mencionar que, además de la quimioterapia y radioterapia, existen otras opciones de tratamiento para los pacientes con linfomas, tales como la inmunoterapia, la terapia con células madres, e inclusive, la cirugía o esplenectomía podrían estar indicadas en algunos casos particulares<sup>99-101</sup>. En este sentido, la inmunoterapia y la terapia regenerativa son las opciones de elección cuando las estrategias de primera línea han fracasado, ya sea por una respuesta refractaria o por recidivas<sup>102</sup>.

Así, la inmunoterapia anticancerígena en el manejo de linfomas, está basada principalmente en el desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos, los cuales mejoran sig-

nificativamente la tasa de respuesta y la supervivencia de los pacientes (Tabla 3). Entre estos agentes se encuentra el agonista de CD20 rituximab<sup>103,104</sup>, los bloqueadores de PD-1, pidilizumab<sup>105,106</sup>, nivolumab<sup>107,108</sup>, pembrolizumab<sup>109,110</sup>, atezolizumab<sup>111</sup>; y urelumab, un agonista de CD137<sup>112,113</sup>. Todos estos agentes mejoran la actividad antitumoral de los linfocitos B, T y/o de las NK. Usualmente, estas terapias biológicas son utilizadas en combinación con agentes quimioterapéuticos, aunque algunos estudios han señalado que la inmunoterapia por sí sola, debería ser considerada con estrategia de primera línea en pacientes con linfoma indolente y linfoma de células del manto<sup>114</sup>.

En relación al uso de la terapia regenerativa, diferentes estudios clínicos han demostrado la utilidad del trasplante alogénico o autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH) en algunos tipos de linfoma, específicamente en aquellos con tendencias a ser más recidivantes o refractarios (Tabla 3)<sup>115-117</sup>. En este sentido, el TCMH se recomienda emplearlo una vez se consiga la remisión parcial o total del linfoma, posterior a la administración de alta dosis de quimioterapia, aunque pareciera conseguirse mejores resultados al ser empleados conjuntamente<sup>118,119</sup>.

Finalmente, existen otros agentes anti-cancerígenos que también han resultado ser efectivos contra algunos tipos de linfomas, aunque usualmente son administrados conjuntamente a la quimioterapia y/o inmunoterapia con el propósito de potenciar sus efectos. Entre este grupo heterogéneo de fármacos se encuentra el agente alquilante bendamustina<sup>120</sup>, los inmunomoduladores talidomida y lenalidomida<sup>121</sup>, inhibidores de quinasas como el idelalisib, ibrutinib, el inhibidor proteosómico bortezomib<sup>122</sup>, y el brentuximab vedotin<sup>123,124</sup>, un fármaco que combina un agente antineoplásico químico y un anticuerpo monoclonal.

Tabla 1. Estrategias quimioterapéuticas tradicionales en linfomas Hodgkin.

Autores (REF)	Estrategia	Muestra	Linfoma	Resultados
Fermé y col. (2017) (86)	ABVD BEACOPP + radioterapia	808 pacientes	Estadios tempranos de LH	La administración de 4 ciclos de ABVD seguido de radioterapia resultó en un alto control de la neoplasia. El régimen BEACOPP resultó ser más tóxico que ABVD, aunque fueron similarmente eficaces.
Mondello y col. (2020) (87)	ABVD vs BEACOPP escalado	397 pacientes	Estadios avanzados de LH	Las estrategias ABVD y BEACOPP son igualmente efectivas a largo plazo. ABVD es una opción terapéutica eficaz y menos tóxica. BEACOPP tiene un mejor control inicial del tumor.
Casasnovas y col. (2019) (88)	BEACOPP* ABVD*	823 pacientes	Estadios avanzados de LH	El descalado del régimen BEACOPP a ABVD demostró ser efectivo y menos tóxico. La estadificación de la PET permitió un seguimiento preciso del tratamiento por lo que podría considerarse como una estrategia de rutina en el abordaje de LH.
Johnson y col. (2016) (89)	ABVD**	1214 pacientes	Estadios avanzados de LH	El descalado de ABVD a AVD demostró ser igual de efectivo que el régimen ABVD continuo, aunque AVD se asoció con menos efectos tóxicos pulmonares.
Mou y col. (2020) (90)	Stanford V + radioterapia	129 pacientes	Estadios tempranos de LH	La terapia combinada del régimen Stanford V + radioterapia resultó ser efectivo en el control del linfoma, logrando remisiones duraderas.
Weil y col. (2020) (91)	Stanford V + radioterapia	168 pacientes	Estadios tempranos de LH	El régimen Stanford V combinado con radioterapia resultó ser igual de efectivo que los regímenes ABVD y BEACOPP.

\*Adaptados con TEP

\*\*Adaptados con TEP-TC

**Leyenda:** **ABVD:** doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina; **BEACOPP:** bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona; **Stanford V:** doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina, prednisona; **TEP:** tomografía de emisión de positrones; **TC:** tomografía computarizada; **LH:** linfoma Hodgkin

**Tabla 2. Estrategias quimioterapéuticas tradicionales e inmunoterapéuticas en linfoma no Hodgkin.**

Autores (REF)	Estrategia	Muestra	Linfoma	Resultados
Luminari y col. (2018) (94)	R-CVP R-CHOP	504 pacientes	Linfoma folicular	Tanto el régimen R-CVP o R-CHOP mostraron resultados favorables en el control del linfoma folicular en estados avanzados.
Walewski y col. (2019) (95)	R-CVP R-CHOP	250 pacientes	LNH indolentes	Tras 5 años de seguimiento, los regímenes inmunoterapéuticos R-CVP y R-CHOP mostraron eficacias similares, aunque R-CVP resultó ser menos tóxico para el paciente.
Bartlett y col. (2019) (96)	EPOCH-R R-CHOP	491 pacientes	Linfoma difuso de células B grandes	El régimen R-CHOP presentó mejor eficacia y menos efectos tóxicos en comparación a la estrategia EPOCH-R con dosis ajustadas.
Zhang y col. (2018) (97)	EPOCH-R	31 pacientes	Linfoma difuso de células B grandes	El régimen EPOCH-R a dosis reducida fue efectivo en pacientes ancianos con Linfoma B difuso de células grandes en estadios avanzados, con efectos tóxicos aceptables.
Dunleavy y col. (2018) (98)	EPOCH-R	53 pacientes	Linfoma difuso de células B grandes	La estrategia EPOCH-R con dosis ajustadas produjo una remisión duradera en pacientes con linfomas agresivos de células B

**Leyenda:** CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; CVP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona; EPOCH: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina; R: rituximab; LNH: linfoma no Hodgkin

**Tabla 3. Inmunoterapias y terapia de trasplante de células madre hematopoyéticas en linfoma.**

Agente / Trasplante	Anticuerpo	Autores (REF)	Muestra	Linfoma	Resultados
Anticuerpo monoclonal agonista de CD20	Rituximab	Le Gouill y col. (2017) (103)	240 pacientes	Linfoma de células del manto	La administración con rituximab después del TACMH prolongó la supervivencia libre de eventos, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general.
		Bachy y col. (2019) (104)	1018 pacientes	Linfoma folicular	La terapia con rituximab después de la inmunoterapia de inducción mejora la supervivencia libre de progresión a largo plazo.
Anticuerpo monoclonal anti-PD1	Pidilizumab	Armand y col. (2013) (105)	66 pacientes	Linfoma difuso de células B grandes	Esta es la primera demostración de actividad clínica del bloqueo de PD-1 en pacientes con TACMH.
		Westin y col. (2014) (106)	32 pacientes	Linfoma folicular recidivante	La combinación pidilizumab + rituximab es efectiva y bien tolerada en pacientes con linfoma folicular recidivante.
	Nivolumab	Cheson y col. (2020) (107)	46 pacientes	LH sin tratar	La aplicación de nivolumab + brentuximab vedotin fue activa y bien tolerada en pacientes mayores con LH sin tratar.
		Armand y col. (2018) (108)	243 pacientes	LH clásico	Su administración produjo buenos y duraderos resultados reportados en pacientes tratados con TACMH fallido.
	Pembrolizumab	Chen y col. (2017) (109)	210 pacientes	LH clásico refractario	La administración de pembrolizumab se asoció con altas tasas de respuesta y un perfil de seguridad aceptable.
		Armand y col. (2019) (110)	30 pacientes	LH clásico	Pembrolizumab mostró buenos resultados y una mejora en la supervivencia libre de progresión en pacientes con LH refractario con TACMH.
Atezolizumab	Geoerger y col. (2019) (111)	115 pacientes	LH y LNH	Se reportó una buena tolerancia, aunque su actividad fue restringida.	
Anticuerpo monoclonal agonista de CD137	Urelumab	Timmerman y col. (2020) (112)	60 pacientes	Linfomas de células B refractarios o recidivantes	Urelumab solo o en combinación con rituximab demostró una buena actividad y una seguridad manejable en el linfoma de células B.
		Segal y col. (2017) (113)	346 pacientes	LH y LNH	La administración de urelumab presentó un perfil de seguridad y una actividad farmacodinámica aceptables.
Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	-	Dodero y col. (2017) (115)	121 pacientes	Linfomas de células B refractarios o recidivantes	La aplicación de TCMH mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de recaídas.
	-	Herrera y col. (2018) (116)	78 pacientes	LNH de células B	El TCMH produce una remisión duradera de la enfermedad.

**Leyenda:** PD1: muerte celular programada 1; TCMH: trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas; TACMH: trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; LH: linfoma Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin.



Los linfomas son un conjunto heterogéneo de neoplasias malignas que derivan de células precursoras o maduras de los linajes linfocíticos B, T y NK. Estas neoplasias surgen como consecuencia de una variedad de mutaciones genéticas que comprometen a los puntos de control inmunológicos, y a los componentes estructurales o bioquímicos de distintas vías de señalización celular fundamentales para la vigilancia antitumoral. Así, la activación tónica o crónica de RCB, la disrupción de la señalización del receptor de linfocitos T, la proteólisis desregulada, las alteraciones en la regulación epigenética y del espliceosoma, y la transformación metabólica, son algunos de los mecanismos patogénicos que le permiten a las células neoplásicas linfocíticas evadir la respuesta inmunológica, y facilitar el microambiente idóneo que perpetúa su supervivencia.

Para el diagnóstico de los linfomas en aquellos pacientes con clínica sugerente, es necesario la identificación de los factores de riesgo que permitan sospechar su presencia, de manera que se pueda indicar oportunamente la realización de una biopsia de ganglio linfático abierta que confirme su diagnóstico. Estudios inmunohistoquímicos deben ser realizados para la identificación específica del subtipo, mientras que estudios complementarios de imagen permitirán la estadificación del linfoma y el valor pronóstico del paciente. Partiendo de esto, se decide el tipo de terapia más apropiada a emplearse, siendo la quimioterapia sola o combinada con radioterapia, las estrategias de elección. No obstante, debido a la creciente evidencia sobre la seguridad y efectividad en el fomento o mantenimiento de la remisión de distintos linfomas, la inmunoterapia y la terapia con células madres, se están posicionando como posibles estrategias terapéuticas de primera línea, ya sea solas o combinadas con quimioterapia.

## Referencias

- Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4ª ed. Vol. 2. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
- Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol*. mayo de 2017;10(5):405–15.
- Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol*. marzo de 2017;10(3):239–49.
- Satou A, Bennani NN, Feldman AL. Update on the classification of T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol*. octubre de 2019;12(10):833–43.
- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. agosto de 2020;95(8):978–89.
- Jaffe E, Arber D, Campo E, Quintanilla-Fend L, Orazi A. *Hematopathology*. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
- Elenitoba-Johnson KSJ, Lim MS. New Insights into Lymphoma Pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 24 de enero de 2018;13:193–217.
- 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.
- Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 1 de enero de 2020;101(1):34–41.
- Reid JH, Marini BL, Nachar VR, Brown AM, Devata S, Perissinotti AJ. Contemporary treatment options for a classical disease: Advanced Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. abril de 2020;148:102897.
- Peters JM, Gonzalez FJ. The Evolution of Carcinogenesis. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 1 de octubre de 2018;165(2):272–6.
- Amarnath S, Mangus CW, Wang JCM, Wei F, He A, Kapoor V, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med*. 30 de noviembre de 2011;3(111):111ra120.
- Krawczyk M, Reith W. Regulation of MHC class II expression, a unique regulatory system identified by the study of a primary immunodeficiency disease. *Tissue Antigens*. marzo de 2006;67(3):183–97.
- Easterfield AJ, Bradley JA, Bolton EM. Complementary DNA sequences encoding the rat MHC class II RT1-Bu and RT1-Du alpha and beta chains. *Immunogenetics*. agosto de 2003;55(5):344–50.
- Dersh D, Phelan JD, Gumina ME, Wang B, Arbuckle JH, Holly J, et al. Genome-wide Screens Identify Lineage- and Tumor-Specific Genes Modulating MHC-I- and MHC-II-Restricted Immunosurveillance of Human Lymphomas. *Immunity*. 12 de enero de 2021;54(1):116–131. e10.
- Schneider M, Schneider S, Zühlke-Jenisch R, Klapper W, Sundström C, Hartmann S, et al. Alterations of the CD58 gene in classical Hodgkin lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. octubre de 2015;54(10):638–45.
- Challa-Malladi M, Lieu YK, Califano O, Holmes AB, Bhagat G, Murty VV, et al. Combined genetic inactivation of  $\beta$ 2-Microglobulin and CD58 reveals frequent escape from immune recognition in diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell*. 13 de diciembre de 2011;20(6):728–40.
- Twa DDW, Chan FC, Ben-Neriah S, Woolcock BW, Mottok A, Tan KL, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 27 de marzo de 2014;123(13):2062–5.
- Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 28 de octubre de 2010;116(17):3268–77.
- Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, Rui L, Kawahara M, Farinha P, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 17 de marzo de 2011;471(7338):377–81.
- Chong LC, Twa DDW, Mottok A, Ben-Neriah S, Woolcock BW, Zhao Y, et al. Comprehensive characterization of programmed death ligand structural rearrangements in B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 1 de septiembre de 2016;128(9):1206–13.
- Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. 16 de junio de 2016;534(7607):402–6.
- Casey SC, Tong L, Li Y, Do R, Walz S, Fitzgerald KN, et al. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1. *Science*. 8 de abril de 2016;352(6282):227–31.
- Marzec M, Zhang Q, Goradia A, Raghunath PN, Liu X, Paessler M,



- et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 de diciembre de 2008;105(52):20852–7.
25. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 7 de enero de 2010;463(7277):88–92.
  26. Battistella M, Romero M, Castro-Vega L-J, Gapihan G, Bouhidel F, Bagot M, et al. The High Expression of the microRNA 17-92 Cluster and its Paralogs, and the Downregulation of the Target Gene PTEN, Is Associated with Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma Progression. *J Invest Dermatol*. junio de 2015;135(6):1659–67.
  27. Vallois D, Dobay MPD, Morin RD, Lemonnier F, Missiaglia E, Juillard M, et al. Activating mutations in genes related to TCR signaling in angioimmunoblastic and other follicular helper T-cell-derived lymphomas. *Blood*. 15 de septiembre de 2016;128(11):1490–502.
  28. Palomero T, Couronné L, Khiabani H, Kim M-Y, Ambesi-Impiomato A, Perez-Garcia A, et al. Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. *Nat Genet*. febrero de 2014;46(2):166–70.
  29. Chiba S, Enami T, Ogawa S, Sakata-Yanagimoto M. G17V RHOA: Genetic evidence of GTP-unbound RHOA playing a role in tumorigenesis in T cells. *Small GTPases*. 2015;6(2):100–3.
  30. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, Weit N, Westermann A, Fink A-M, et al. Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer*. 15 de junio de 2013;119(12):2258–67.
  31. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, Morilla R, Dearden C, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. *Blood*. 15 de diciembre de 1991;78(12):3269–74.
  32. Rossi D, Brusca A, Spina V, Rasi S, Khiabani H, Messina M, et al. Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness. *Blood*. 22 de diciembre de 2011;118(26):6904–8.
  33. Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, Jares P, Bassaganyas L, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 11 de diciembre de 2011;44(1):47–52.
  34. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 29 de diciembre de 2011;365(26):2497–506.
  35. Busino L, Millman SE, Scotto L, Kyrtasous CA, Basrur V, O'Connor O, et al. Fbxw7 $\alpha$ - and GSK3-mediated degradation of p100 is a pro-survival mechanism in multiple myeloma. *Nat Cell Biol*. 4 de marzo de 2012;14(4):375–85.
  36. Sahasrabudhe AA, Elenitoba-Johnson KSJ. Role of the ubiquitin proteasome system in hematologic malignancies. *Immunol Rev*. enero de 2015;263(1):224–39.
  37. Welcker M, Orian A, Jin J, Grim JE, Grim JA, Harper JW, et al. The Fbw7 tumor suppressor regulates glycogen synthase kinase 3 phosphorylation-dependent c-Myc protein degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 de junio de 2004;101(24):9085–90.
  38. Sahasrabudhe AA, Elenitoba-Johnson KSJ. The role of aberrant proteolysis in lymphomagenesis. *Curr Opin Hematol*. julio de 2015;22(4):369–78.
  39. Sahasrabudhe AA, Chen X, Chung F, Velusamy T, Lim MS, Elenitoba-Johnson KSJ. Oncogenic Y641 mutations in EZH2 prevent Jak2/ $\beta$ -TrCP-mediated degradation. *Oncogene*. 22 de enero de 2015;34(4):445–54.
  40. Béguelin W, Popovic R, Teater M, Jiang Y, Bunting KL, Rosen M, et al. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. *Cancer Cell*. 13 de mayo de 2013;23(5):677–92.
  41. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet*. febrero de 2010;42(2):181–5.
  42. Caro P, Kishan AU, Norberg E, Stanley IA, Chapuy B, Ficarro SB, et al. Metabolic signatures uncover distinct targets in molecular subsets of diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell*. 16 de octubre de 2012;22(4):547–60.
  43. McDonnell SRP, Hwang SR, Rolland D, Murga-Zamalloa C, Basrur V, Conlon KP, et al. Integrated phosphoproteomic and metabolomic profiling reveals NPM-ALK-mediated phosphorylation of PKM2 and metabolic reprogramming in anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 8 de agosto de 2013;122(6):958–68.
  44. Hitosugi T, Zhou L, Elf S, Fan J, Kang H-B, Seo JH, et al. Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth. *Cancer Cell*. 13 de noviembre de 2012;22(5):585–600.
  45. Shim H, Dolde C, Lewis BC, Wu CS, Dang G, Jungmann RA, et al. c-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24 de junio de 1997;94(13):6658–63.
  46. Hitosugi T, Fan J, Chung T-W, Lythgoe K, Wang X, Xie J, et al. Tyrosine phosphorylation of mitochondrial pyruvate dehydrogenase kinase 1 is important for cancer metabolism. *Mol Cell*. 23 de diciembre de 2011;44(6):864–77.
  47. Nixon S, Bezverbnaya K, Maganti M, Gullane P, Reedijk M, Kuruvilla J, et al. Evaluation of Lymphadenopathy and Suspected Lymphoma in a Lymphoma Rapid Diagnosis Clinic. *JCO Oncol Pract*. enero de 2020;16(1):e29–36.
  48. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am*. marzo de 2008;46(2):175–98, vii.
  49. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. noviembre de 2006;15(11):2069–77.
  50. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. mayo de 2015;15(5):531–44.
  51. Pezoulas VC, Exarchos TP, Tzioufas AG, De Vita S, Fotiadis DI. Predicting lymphoma outcomes and risk factors in patients with primary Sjögren's Syndrome using gradient boosting tree ensembles. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. julio de 2019;2019:2165–8.
  52. Yadlapati S, Efthimiou P. Autoimmune/Inflammatory Arthritis Associated Lymphomas: Who Is at Risk? *BioMed Res Int*. 2016;2016:8631061.
  53. Tvarůzková Z, Pavlová S, Doubek M, Mayer J, Pospíšilová S. [Lymphoproliferative disease in patients with autoimmune and inflammatory diseases: significance of antigenic stimulation and inflammatory processes]. *Cas Lek Cesk*. 2011;150(3):161–8.

54. Coghill AE, Hildesheim A. Epstein-Barr virus antibodies and the risk of associated malignancies: review of the literature. *Am J Epidemiol.* 1 de octubre de 2014;180(7):687–95.
55. Suarez F, Lecuit M. Infection-associated non-Hodgkin lymphomas. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* noviembre de 2015;21(11):991–7.
56. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, Olsen JH, Tryggvadottir L, Sundquist K, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood.* 22 de octubre de 2015;126(17):1990–5.
57. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood.* 12 de noviembre de 2015;126(20):2265–73.
58. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *The Oncologist.* 2010;15(10):1083–101.
59. Kamper-Jørgensen M, Rostgaard K, Glaser SL, Zahm SH, Cozen W, Smedby KE, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* septiembre de 2013;24(9):2245–55.
60. Leon ME, Schinasi LH, Lebailly P, Beane Freeman LE, Nordby K-C, Ferro G, et al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol.* 1 de octubre de 2019;48(5):1519–35.
61. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 23 de abril de 2014;11(4):4449–527.
62. Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, Rakszawski KL, Potochny JD, Mackay DR, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 1 de diciembre de 2017;152(12):1161–8.
63. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 1 de diciembre de 2016;94(11):896–903.
64. Wang H-W, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* enero de 2019;184(1):45–59.
65. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 12 de mayo de 2011;117(19):5019–32.
66. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician.* 1 de junio de 2018;97(11):741–8.
67. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* agosto de 2015;90(8):1152–63.
68. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 22 de mayo de 2014;123(21):3230–8.
69. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, Laumen H, Korbjuhn P, Anagnostopoulos I, et al. Hodgkin and reed-sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood.* 15 de febrero de 2000;95(4):1443–50.
70. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de septiembre de 2014;32(27):3059–68.
71. Godfrey J, Leukam MJ, Smith SM. An update in treating transformed lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* septiembre de 2018;31(3):251–61.
72. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 30 de septiembre de 1993;329(14):987–94.
73. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* marzo de 2020;95(3):316–27.
74. Torok JA, Wu Y, Chino J, Prosnitz LR, Beaven AW, Kim GJ, et al. Chemotherapy or Combined Modality Therapy for Early-stage Hodgkin Lymphoma. *Anticancer Res.* mayo de 2018;38(5):2875–81.
75. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 27 de abril de 2017;4:CD007110.
76. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. Hodgkin lymphoma guideline [Internet]. [citado 11 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)
77. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de noviembre de 2011;29(31):4096–104.
78. Filippi AR, Levis M, Parikh R, Hoppe B. Optimal Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma: Risk Adapting, Response Adapting, and Role of Radiotherapy. *Curr Oncol Rep.* mayo de 2017;19(5):34.
79. Edwards-Bennett SM, Jacks LM, Moskowitz CH, Wu EJ, Zhang Z, Noy A, et al. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* marzo de 2010;21(3):574–81.
80. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trnety M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol.* mayo de 2006;7(5):379–91.
81. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. B-cell lymphomas guideline [Internet]. [citado 11 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)
82. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. T-cell lymphoma [Internet]. [citado 11 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)
83. Zaucha JM, Chauvie S, Zaucha R, Biggii A, Gallamini A. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Rev.* julio de 2019;77:44–56.
84. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* agosto de 2017;44(Suppl 1):97–110.

85. Vijenthira A, Chan K, Cheung MC, Prica A. Cost-effectiveness of first-line treatment options for patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a modelling study. *Lancet Haematol.* febrero de 2020;7(2):e146–56.
86. Fermé C, Thomas J, Brice P, Casasnovas O, Vranovsky A, Bologna S, et al. ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. agosto de 2017;81:45–55.
87. Mondello P, Musolino C, Dogliotti I, Bohn J-P, Cavallo F, Ferrero S, et al. ABVD vs BEACOPP escalated in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Results from a multicenter European study. *Am J Hematol.* septiembre de 2020;95(9):1030–7.
88. Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* febrero de 2019;20(2):202–15.
89. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 23 de junio de 2016;374(25):2419–29.
90. Mou E, Advani RH, von Eyben R, Rosenberg SA, Hoppe RT. Long-Term Outcomes of Patients With Early Stage Nonbulky Hodgkin Lymphoma Treated With Combined Modality Therapy in the Stanford V Trials (the G4 and G5 Studies). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 de diciembre de 2020;
91. Weil CR, Qian Y, Von Eyben R, Daadi SE, Corbelli KS, Rosenberg SA, et al. Long-term outcomes of patients with unfavorable stage I-II classic Hodgkin lymphoma treated with Stanford V chemotherapy and limited field irradiation. *Leuk Lymphoma.* octubre de 2020;61(10):2428–34.
92. Reid JH, Marini BL, Nachar VR, Devata S, Perissinotti AJ. PET-guided, BEACOPPescalated therapy in advanced Hodgkin lymphoma. *Lancet Oncol.* abril de 2019;20(4):e188.
93. Lynch RC, Advani RH. Risk-Adapted Treatment of Advanced Hodgkin Lymphoma With PET-CT. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2016;35:e376-385.
94. Luminari S, Ferrari A, Manni M, Dondi A, Chiarenza A, Merli F, et al. Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de marzo de 2018;36(7):689–96.
95. Walewski J, Paszkiewicz-Kozik E, Michalski W, Rymkiewicz G, Szpila T, Butrym A, et al. First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4. *Br J Haematol.* marzo de 2020;188(6):898–906.
96. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Front-line Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de julio de 2019;37(21):1790–9.
97. Zhang W-H, Li G-Y, Ma Y-J, Li Z-C, Zhu Y, Chang J, et al. Reduced-dose EPOCH-R chemotherapy for elderly patients with advanced stage diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* octubre de 2018;97(10):1809–16.
98. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, Caimi PF, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol.* diciembre de 2018;5(12):e609–17.
99. Onisâi M, Vlădăreanu A-M, Nica A, Spînu A, Găman M, Bumbea H, et al. Splenectomy in Lymphoproliferative Disorders: A Single Eastern European Center Experience. *Med Kaunas Lith.* 27 de diciembre de 2019;56(1).
100. Klausen U, Jørgensen NGD, Grauslund JH, Holmström MO, Andersen MH. Cancer immune therapy for lymphoid malignancies: recent advances. *Semin Immunopathol.* enero de 2019;41(1):111–24.
101. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* junio de 2017;12(3):217–26.
102. von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *Semin Hematol.* julio de 2016;53(3):180–5.
103. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 28 de septiembre de 2017;377(13):1250–60.
104. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de noviembre de 2019;37(31):2815–24.
105. Armand P, Nagler A, Weller EA, Devine SM, Avigan DE, Chen Y-B, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de noviembre de 2013;31(33):4199–206.
106. Westin JR, Chu F, Zhang M, Fayad LE, Kwak LW, Fowler N, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* enero de 2014;15(1):69–77.
107. Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, Lee HJ, Advani RJ, Christian B, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* noviembre de 2020;7(11):e808–15.
108. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II Check-Mate 205 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de mayo de 2018;36(14):1428–39.
109. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de julio de 2017;35(19):2125–32.
110. Armand P, Chen Y-B, Redd RA, Joyce RM, Bsai J, Jeter E, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood.* 4 de julio de 2019;134(1):22–9.
111. Geoerger B, Zwaan CM, Marshall LV, Michon J, Bourdeaut F, Casanova M, et al. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours, non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin

- lymphoma (iMATRIX): a multicentre phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* enero de 2020;21(1):134–44.
112. Timmerman J, Herbaux C, Ribrag V, Zelenetz AD, Houot R, Neelapu SS, et al. Urelumab alone or in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* mayo de 2020;95(5):510–20.
  113. Segal NH, Logan TF, Hodi FS, McDermott D, Melero I, Hamid O, et al. Results from an Integrated Safety Analysis of Urelumab, an Agonist Anti-CD137 Monoclonal Antibody. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de abril de 2017;23(8):1929–36.
  114. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de abril de 2019;37(12):984–91.
  115. Doderio A, Patriarca F, Milone G, Sarina B, Miceli R, Iori A, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed/Refractory B Cell Lymphomas: Results of a Multicenter Phase II Prospective Trial including Rituximab in the Reduced-Intensity Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* julio de 2017;23(7):1102–9.
  116. Herrera AF, Rodig SJ, Song JY, Kim Y, Griffin GK, Yang D, et al. Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* marzo de 2018;24(3):514–20.
  117. Izumi K, Kanda J, Nishikori M, Arai Y, Ishikawa T, Yoshioka S, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation for DLBCL: a multi-center study from the Kyoto Stem Cell Transplantation Group. *Ann Hematol.* diciembre de 2019;98(12):2815–23.
  118. Huang W-R, Liu D-H. Peripheral T-cell Lymphomas: Updates in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Chin Med J (Engl).* 5 de septiembre de 2018;131(17):2105–11.
  119. Schmitz N, Lenz G, Stelljes M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-cell lymphomas. *Blood.* 19 de julio de 2018;132(3):245–53.
  120. Zaja F, Ferrero S, Stelitano C, Ferrari A, Salvi F, Arcari A, et al. Second-line rituximab, lenalidomide, and bendamustine in mantle cell lymphoma: a phase II clinical trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica.* mayo de 2017;102(5):e203–6.
  121. Stevens WBC, Bakunina K, Cuijpers M, Chamuleau M, Beeker A, Fijnheer R, et al. HOVON110/ReBeL Study: Results of the Phase I Part of a Randomized Phase I/II Study of Lenalidomide, Rituximab With or Without Bendamustine in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. *HemaSphere.* febrero de 2020;4(1):e325.
  122. Evens AM, Hong F, Habermann TM, Advani RH, Gascoyne RD, Witzig TE, et al. A Three-Arm Randomized Phase II Study of Bendamustine/Rituximab with Bortezomib Induction or Lenalidomide Continuation in Untreated Follicular Lymphoma: ECOG-ACRIN E2408. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 de septiembre de 2020;26(17):4468–77.
  123. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 25 de enero de 2018;378(4):331–44.
  124. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECH-ELON-1 study. *Blood.* 5 de marzo de 2020;135(10):735–42.