

LINFOMA DE HODGKIN (LH). HISTORIA DE UN ÉXITO A LO LARGO DE 50 AÑOS

HODGKIN LYMPHOMA (HL) A SUCCESS STORY OVER 50 YEARS

José María Fernández-Rañada de la Gándara

Académico Correspondiente Honorario de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Linfoma de Hodgkin;
Quimioterapia
combinada;
Terapia adaptada;
Tratamientos
innovativos.

Keywords:

Hodgkin Lymphoma;
Combination
chemotherapy;
Adapted therapy;
Innovative
treatments.

Resumen

El linfoma de Hodgkin (LH) es un linfoma de origen B poco frecuente, que supone aproximadamente el 10% del total de los linfomas. El LH se compone de dos entidades distintas: por un lado, el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) constituido por las formas histológicas de predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y por el otro el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN). Durante los 50 últimos años, se pasó de la terapia monovalente con probabilidad de supervivencia 5-10% a los 5 años, a la quimioterapia combinada, y a un desarrollo terapéutico caracterizado por el intento de adaptar el tratamiento a una menor toxicidad manteniendo una alta probabilidad de cura aún en casos avanzados. Desde hace cerca de una centuria se observó el papel curativo de la radioterapia en pacientes con Hodgkin localizado. Recientemente, se han obtenido nuevos agentes como el brentuximab y anticuerpos PD1 que han mostrado su eficiencia en casos recidivantes y está siendo estudiada su incorporación a primera línea.

Así mismo, se comenta el papel del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tras quimioterapia de rescate en primera recaída o casos refractarios y la función del trasplante alogénico y del empleo de terapia de células T con receptor de Antígeno quimérico anti-CD30 en el linfoma de Hodgkin refractario o recidivante.

Abstract

Hodgkin Lymphoma (HL) is a rare B-origin lymphoma that accounts for approximately 10% of all lymphomas. HL is made up of two different entities: on the one hand, the Classical Hodgkin Lymphoma (CHL), consisting of the histological forms of predominantly lymphocytic, nodular sclerosis, mixed cellularity and lymphocytic depletion and, on the other, the Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). During the last 50 years, we have seen a move from a monovalent therapy - with a 5-10% survival probability at 5 years - to a combination chemotherapy and a therapeutic approach aimed at reducing the treatment toxicity while maintaining a high probability of cure even in advanced cases. The curative role of radiotherapy in patients with localized Hodgkin's lymphomas has been observed for about a century. New agents such as Brentuximab and PD-1 antibodies have recently proven to be efficient in recurrent cases and their incorporation to the first line is being studied.

Likewise, the role of autologous haematopoietic stem cell transplantation after salvage chemotherapy in first relapse and the role of allogeneic transplantation and the use of anti-CD30 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma are discussed.

INTRODUCCIÓN

El LH, antiguamente denominado enfermedad de Hodgkin, fue descrito por este autor en el primer tercio del XIX y su histología fue caracterizada también al final de esa centuria por Reed y Stenberg. El diagnóstico como ocurre en todos los linfomas debe

de realizarse por biopsia ganglionar, siendo imprescindible la obtención de una muestra adecuada. En ausencia de adenopatías superficiales, hoy puede recurrirse evitando la cirugía mayor a la biopsia dirigida por técnicas de imagen. En este sentido, el PET-TAC ofrece ventaja, no solo sirve para afinar el estadiaje, modificando en algunos casos el logrado históricamente con TAC, sino que también permite

Autor para la correspondencia

José María Fernández-Rañada de la Gándara
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jmranada@yahoo.es

la biopsia en áreas de mayor actividad metabólica. De esta manera, es más fácil asegurar el diagnóstico y no encontrarnos con un área de necrosis o fibrosis que si bien pueden ocurrir en cualquier linfoma, estos hallazgos son más comunes en el linfoma de Hodgkin. No es fiable la punción-aspiración. A lo largo del siglo XX se perfiló la clasificación histológica, distinguiéndose el LH clásico (LHC) con sus distintas formas: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica. Por otro lado, se individualizó el linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN). Así mismo, quedó claro el origen B folicular de las células de Stenberg y se conoció la alta expresión de PD-L1 y PD-L2 en la superficie de las células de Reed-Stenberg que protegen de la linfotoxicidad T.

Con fines de estadiaje junto a la historia clínica, el examen físico, los valores hematológicos, la velocidad de sedimentación, las pruebas de coagulación, el examen de la función renal y hepática, y la serología viral incluyendo hepatitis, HIV, EBV, si es factible extirpación ganglionar para biopsia y en casos seleccionados en ausencia de linfadenopatía periférica biopsia con aguja gruesa. El PET-TAC es la técnica de imagen imprescindible dado que puede modificar el estadio obtenido con el TAC histórico. Así mismo, dada su sensibilidad y especificidad que oscila del 88 al 100%, el PET-TAC ha sustituido en la mayoría de los casos a la biopsia de la médula ósea, que solamente se practica actualmente en algunos pacientes de edad que presentan citopenias de origen supuestamente central.

En cuanto al diagnóstico diferencial se refiere, para lo que debe recurrirse a un patólogo hemoexperto, hay que tener en cuenta algunas viriasis y distintos tipos de linfoma tales como, el linfoma B inclasificable con signos intermedios entre el LH clásico y el linfoma difuso B de células grandes, el linfoma difuso B de célula grande EBV+ no especificado, el linfoma anaplásico de célula grande, el linfoma T periférico con células Hodgkin similares y otras entidades como la úlcera mucocutánea EBV+ y los trastornos linfoproliferativos B polimórficos asociados en el contexto de inmunodeficiencia (1).

El LH (2) tiene una curva de incidencia bimodal, con aumento claro en adultos jóvenes entre 15-35 años y un segundo pico tras los 50 años de edad. El LH no es un tumor común y supone aproximadamente el 10% del conjunto de los linfomas. Desde el punto de vista clínico, la manifestación más común es la linfadenopatía localizada o diseminada, sobre todo supradiafragmática y con frecuente afectación del mediastino, más común en mujeres jóvenes con formas histológicas de esclerosis nodular. Por el contrario, los pacientes de más de 50 años, suelen presentar enfermedad extensa con ausencia de linfadenopatía periférica. Los pacientes pueden mostrar fiebre irregular, sudoración nocturna y pérdida de peso. Según la ausencia o presencia de estos datos clínicos, los enfermos son clasificados en A o B. El prurito aunque llamativo en ocasiones no se considera un criterio para discernir entre casos A o B. El LHPLN tiene ciertas características propias. No se visualizan células de Reed-Stenberg y si se observan

células grandes con núcleo lobulado conocidas como linfocitos. A diferencia del LHC, estas células son CD20+ y habitualmente CD30 negativas. Generalmente, el LHPLN se observa más frecuentemente en hombres mayores de 50 años, con linfadenopatía cervical, ausencia de afectación mediastínica y curso indolente asemejándose evolutivamente a los linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad y con propensión a recaídas tardías. La clasificación clínica internacionalmente aceptada para el LH fue emitida en la reunión de Ann Arbor con pequeñas modificaciones ulteriores, distinguiéndose 4 estadios, a su vez subclasificados en A o B dependiendo de la ausencia o presencia de síntomas sistémicos.

La causa del LH es desconocida. Se han descrito casos familiares, siendo mayor la probabilidad de padecer la enfermedad en hermanos y fundamentalmente en gemelos idénticos. Asimismo, se ha señalado el papel del virus Epstein Barr en la etiopatogénesis del LH. Se ha encontrado el genoma de este virus en tejido de pacientes con LH. También está bien documentada la relación entre inmunosupresión y desarrollo de LH, sobre todo en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los factores pronósticos para el LH avanzado han sido estudiados exhaustivamente, admitiéndose internacionalmente la clasificación emitida en 1998. Esta clasificación contempla 7 factores pronósticos independientes (3), presentes en el momento del diagnóstico (Tabla 1). Estos factores son: Sexo masculino, edad \geq 45 años, estadio IV, Hb $<$ 10.5 g/dl, Albúmina $<$ 4 g/dl, leucocitos (\geq 15.000/mm³), linfopenia ($<$ 600/mm³ y/o 8% del total). La supervivencia libre de progresión a 5 años oscila desde el 84% para los pacientes que no presentan ningún factor, al 42% de los que presentan 5 o más factores. El volumen del tumor basándose en la medida del mismo, siempre se ha valorado como factor pronóstico en el LH. Recientemente está siendo estudiada la importancia pronóstica del volumen tumoral metabólico, que a día de hoy no constituye una práctica clínica dada la ausencia de un método de medida estándar.

Los progresos desde el punto de vista terapéutico pueden calificarse de magníficos para el LH. Desde hace cerca de una centuria se conoce la capacidad curativa de la radioterapia en casos localizados. La quimioterapia monovalente con drogas como mostaza nitrogenada, ciclofosfamida o vinblastina fue introducida posteriormente y sus resultados fueron muy pobres con supervivencia de 5-10% a los 5 años. La quimioterapia combinada fue aplicada a partir de 1970 aproximadamente con la pauta MOPP (4, 5) que constituyó el prólogo del desarrollo de todos los avances conseguidos con la quimioterapia de combinación, básicamente con ABVD (6) y BEACOPP (7,8). Más recientemente se ha luchado por mantener o mejorar los resultados terapéuticos, intentando reducir la toxicidad del tratamiento. También hoy en día forman parte del armamentario terapéutico, algunos procedimientos de trasplante de progenitores hematopoyéticos, nuevas drogas y recientemente ensayos terapéuticos con los linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos CD30+ (LT-RAQ).

Tabla 1.- LH avanzado: Pronóstico (IPS)
LH avanzado: Pronóstico (IPS)
Sexo masculino
≥45 años
Estadio IV
Hb <10.5 g/dL
Albúmina < 4 g/dL
Leucocitos (≥15.000/mm ³)
Linfopenia
(<600/mm ³ y/o 8% del total)

DESARROLLO TERAPÉUTICO. EVOLUCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

El objetivo actualmente del tratamiento del LH es lograr la máxima eficacia con una menor toxicidad. Es factible actualmente la curación en más del 80% de los pacientes. En la Tabla 2 se observan los esquemas quimioterapéuticos que han sido más utilizados hasta fecha reciente.

El nacimiento de la quimioterapia combinada comenzó con el régimen MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona). Con esta pauta se conseguían cerca del 80% de remisiones completas y una supervivencia libre de enfermedad a 10 años aproximadamente del 50% (5). Con el curso del tiempo este régimen terapéutico se abandonó debido a su toxicidad, básicamente infertilidad y propensión a mielodisplasia y leucemia mieloide aguda secundaria.

Por ello, la pauta MOPP fue sustituida paulatinamente a partir de finales de la década de los 70 en el siglo pasado por la quimioterapia combinada ABVD (6) (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) que obtenía resultados similares, con una menor toxicidad. La tasa de infertilidad con ABVD y leucemia secundaria es extremadamente baja, dada la ausencia de agentes alquilantes en la combinación. Sin embargo, el perfil tóxico es distinto, emergiendo la toxicidad pulmonar por bleomicina y la miocardiopatía por adriamicina. Otros intentos posteriores con quimioterapia alternante MOPP/ ABVD o COPP/ ABVD no mejoraron los resultados obtenidos.

Hace aproximadamente 25 años el grupo alemán para el estudio del LH, desarrolló un nuevo esquema terapéutico denominado BEACOPP (8) (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) con el que se obtuvo la remisión completa en más del 90% de los

pacientes. Asimismo, este grupo desarrolló una variante con intensificación de las dosis de algunos de los fármacos empleados en el BEACOPP basal, el llamado BEACOPP escalado, cuyo papel en el tratamiento actual del LH comentaremos posteriormente. En síntesis, este esquema consigue en pacientes con LH avanzado un muy alto porcentaje de remisiones completas duraderas, a costa de una mayor toxicidad, tanto intensa mielodepresión con necesidad de hemoterapia sustitutiva, y mayor inmunosupresión con incremento de la susceptibilidad a la infección. Asimismo, se observó claramente, un aumento en la incidencia de leucemia aguda secundaria. La pregunta lógica ha sido ¿cuál es la mejor pauta para el tratamiento de primera línea ABVD o BEACOPP escalado en el LH avanzado?. Algunas comparaciones efectuadas entre ABVD y BEACOPP escalado señalan un beneficio en la supervivencia libre de progresión para este último esquema, no existiendo diferencias estadísticas en la supervivencia global, dadas las posibilidades de rescate con otras quimioterapias seguidas de autotrasplante y la emergencia de nuevos fármacos. El papel de ambas pautas de tratamiento ha obtenido una mayor clarificación con el empleo de las estrategias adaptadas a la respuesta.

Más recientemente ha sido modificada la pauta ABVD con la sustitución de bleomicina por brentuximab (A+AVD). Este esquema combina el brentuximab que es un monoclonal anti CD30 ligado a la monometil auristatina E con adriamicina, vinblastina y dacarbazina (9). No ha existido una ventaja notable de este programa terapéutico frente al ABVD. La toxicidad pulmonar de la pauta ABVD ha sido sustituida por la génesis de neuropatía periférica y neutropenias febriles, más comúnmente observadas con A+AVD. Actualmente ha sido introducido el nivolumab (10) y también se han publicado resultados preliminares del brentuximab vedotina en combinación con nivolumab (11).

Tabla 2.- Régimenes de quimioterapia para LH			
MOPP	Mecloretamina 6 g/m ² IV	Días 1 y 8	Ciclos de 28 días
	Vincristina 1.4 mg/m ² IV (2 mg máximo)	Días 1 y 8	
	Procarbazina 100 mg/m ² oral	Días 1-14	
	Prednisona 40 mg/m ² oral	Días 1-14 (ciclos 1 y 4)	
COPP	Ciclofosfamida 600 mg/m ² IV	Días 1 y 8	Ciclos de 28 días
	Vincristina 1.4 mg/m ² IV (2 mg máximo)	Días 1 y 8	
	Procarbazina 100 mg/m ² oral	Días 1-10	
	Prednisona 40 mg/m ² oral	Días 1-14	
ABVD	Adriamicina 25 mg/m ² IV	Días 1 y 15	Ciclos de 28 días
	Bleomicina 10 units/m ² IV		
	Vinblastina 6 mg/m ² IV		
	Dacarbazina 375 mg/m ² IV		
BEACOPPe	Bleomicina 10 units/m ² IV	Día 8	Ciclos de 21 días
	Etoposido 200 mg/m ² IV	Día 1-3	
	Adriamicina 35 mg/m ² IV	Día 1	
	Ciclofosfamida 1250 mg/m ² IV	Día 1	
	Vincristina 1.4 mg/m ² IV (2 mg máximo)	Día 8	
	Procarbazina 100 mg/m ² oral	Día 1-7	
	Prednisona 40 mg/m ² oral	Días 1-14	
A + AVD	Brentuximab vedotina 1.2 mg/kg IV	Días 1 y 15	Ciclos de 28 días
	Adriamicina 25 mg/m ² IV		
	Vinblastina 6 mg/m ² IV		
	Dacarbacina 375 mg/m ² IV		

ADAPTACIÓN DEL TRATAMIENTO AL ESTADÍO Y FACTORES PRONÓSTICOS

La elección de la terapia apropiada es fundamental para conseguir el objetivo prioritario de máxima eficacia, con mínima toxicidad. Para ello se debe tener presente la histología, el estadio clínico, la presencia/ausencia de síntomas constitucionales, existencia de enfermedad voluminosa y el número de factores pronósticos adversos en el momento del diagnóstico.

Es decisivo en la actualidad el PET-TAC precoz tras 2 ciclos de tratamiento que puede indicar una intensificación del mismo o una desescalada.

El PET-TAC precoz es predictivo de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global en pacientes con LH.

Vamos a considerar las distintas situaciones clínicas que pueden ocurrir y el tratamiento adecuado en cada uno de los casos.

Tabla 3.- LH localizado (estadio I-II): Pronóstico	
Favorable	
Desfavorable	
GHSg Masa mediastínica voluminosa ↑ VSG >50 mm/h: estadios A >30 mm/h: estadios B ≥ 3 áreas ganglionares afectas Afectación extranodal	EORTC Masa mediastínica voluminosa ↑ VSG >50 mm/h: estadios A >30 mm/h: estadios B ≥ 4 áreas ganglionares afectas Edad ≥50 años
GHSg: los estadios IIB con masa mediastínica voluminosa o enfermedad extranodal son considerados estadios avanzados.	

LH localizado (estadio I-II)

Dentro de los casos localizados existen pacientes con pronóstico favorable y desfavorable. En la Tabla 3 se exponen los criterios más comúnmente aceptados. Según el grupo alemán los factores desfavorables son la masa mediastínica voluminosa, la elevación de la velocidad de sedimentación, la presencia de 3 o más áreas ganglionares o la afectación extraganglionar. Para este grupo los estadios II-B con masa mediastínica voluminosa o enfermedad extraganglionar son considerados estadios avanzados. Según la EORTC los signos desfavorables son masa mediastínica voluminosa, elevación de la velocidad de sedimentación, 4 o más áreas ganglionares afectas y edad superior a 50 años.

En el LH localizado hay acuerdo generalizado a favor de un tratamiento combinado, ya que la asociación de la radioterapia a la quimioterapia mejora la supervivencia libre de enfermedad y en algunos casos la supervivencia global (12, 13). Hoy en día se acepta reducir el número de ciclos de quimioterapia y la extensión y dosis de la radioterapia en el tratamiento combinado sin modificación de los resultados clínicos, tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global y mejorando claramente la toxicidad.

En el estudio GHSg HD10 para el LH estadio localizado favorable con la inclusión de 1.370 pacientes y una media de seguimiento de 8 años se concluyó que la administración de 2 ciclos de ABVD y 20 Gy de radioterapia en campo afecto, producía similares resultados y menor toxicidad que otras pautas más agresivas con 4 ciclos de ABVD y 30 Gy en campo afecto (14).

Según los datos del estudio GHSg HD11 para LH localizado desfavorable (15), con 1.395 pacientes y 9 años de seguimiento, se mostró como mejor

tratamiento la administración de 4 ciclos ABVD + 30 Gy en campo afecto. La reducción de la dosis de radioterapia producía una menor supervivencia libre de progresión y la aplicación de BEACOPP basal en lugar de ABVD resultaba más tóxica. En el estudio posterior (16) GHSg HD14 para LH localizado desfavorable con 1.528 pacientes y 7 años de seguimiento comparando 4 ciclos ABVD + 30 Gy en campo afecto frente a 2 BEACOPP escalados + 2 ABVD + 30 Gy (2+2) en campo afecto, se concluyó que el 2 + 2 ofrecía a 5 años una mejor supervivencia libre de progresión, aunque igual supervivencia global, siendo mayor la toxicidad aguda (mielodepresión e inmunosupresión) y no existiendo diferencias en la incidencia de neoplasias secundarias, ni en la infertilidad, ni en la mortalidad.

Más modernamente se han efectuado varios estudios del tratamiento del LH localizado adaptado a la respuesta por diversos grupos: EORTC, UK-RAPID, GHSg que analizaremos de manera sintética (17,18, 19).

En los ensayos realizados por la EORTC con un número de pacientes importante y mediana de seguimiento cercana a los 5 años, se observa una mejor supervivencia libre de progresión con el esquema ABVD y radioterapia 30 Gy en campo afecto, especialmente en el LH localizado favorable. No se pudo demostrar la no inferioridad de la rama sin radioterapia. En el LH localizado sometido a tratamiento adaptado al PET, se obtuvo la mayor supervivencia libre de progresión utilizando BEACOPP escalado + radioterapia 30 Gy en campo afecto.

En los resultados del estudio realizado por UK-RAPID para LH localizado sometido a tratamiento adaptado PET-3 negativo no se demostró la no inferioridad de la rama sin radioterapia (20).

En el ensayo GHSG HD16 (21) para LH localizado favorable PET-2 negativo demostró para un gran número de pacientes el hecho de que la radioterapia no se puede omitir sin una pérdida relevante de control tumoral.

En el estudio GHSG HD17 (22) para LH localizado desfavorable PET-4 negativo se observó la no inferioridad de 2 BEACOPP + 2 ABVD sin radioterapia si PET-4 negativo siendo la supervivencia global similar a la población normal y convirtiéndose para este grupo 2+ 2 guiado por PET en el nuevo estándar para LH localizado desfavorable. Con respecto a los datos del mismo grupo para LH desfavorable según PET-4 y teniendo en cuenta la escala de Deauville solo el DS4 tiene un impacto pronóstico.

En síntesis (23), a la luz de los datos actuales, se puede resumir la terapia para el LH localizado favorable y desfavorable tal como se observa en la Tabla 4 y el tratamiento podría consistir en 2 cursos ABVD y 20 Gy en campo afecto. Otra opción terapéutica PET guiada en el LH localizado podría ser si el PET-2 es positivo escalar a BEACOPP y administrar 30 Gy de radioterapia en campo afecto.

En casos de LH localizado desfavorable la terapia podría consistir en 4 cursos ABVD y 30 Gy de radioterapia en campo afecto o bien opcionalmente 2 ciclos de ABVD y 2 ciclos de BEACOPP sin radioterapia en caso de PET-4 negativo.

LH avanzado

Independientemente del estadio clínico se debe tener en cuenta el índice pronóstico internacional, tal y como ha sido enunciado previamente. El curso del tiempo mostró que la pauta ABVD es más eficaz y menos tóxica que el MOPP (Tabla 5).

En el estudio GHSG HD15 se demostró que 6 cursos de BEACOPP escalado fueron superiores a 8, con mejor supervivencia global a 5 años y una supervivencia libre de progresión no inferior, y con menor mortalidad y reducción de la incidencia de leucemia aguda mieloide secundaria.

Se han analizado varias comparaciones en LH avanzado entre ABVD y BEACOPP. La mortalidad por linfoma fue ligeramente superior con ABVD en LH avanzado, siendo inferior la toxicidad. En cambio la mortalidad con el régimen BEACOPP fue inferior por LH y mayor por razones tóxicas, incluyendo mielodisplasia y leucemia aguda mieloide. La práctica de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) fue mayor, prácticamente el doble en los enfermos tratados con el régimen ABVD que en los sometidos a terapia con el BEACOPP (24,25, 26).

El estudio ECHELON 1 comparó en LH estadio III-IV la pauta ABVD frente a BV-AVD. Los resultados clínicos en cuanto a la supervivencia libre de progresión a 5 años fueron algo mejores con BV-AVD y fue

Tabla 4.- LH localizado: nuestra práctica actual	
Favorable	
ABVD x 2 + radioterapia local 20 Gy	
Opción PET guiada:	Si PET2+: escalar a BEACOPPesc x 2 y radioterapia local 30 Gy
Desfavorable	
4 ciclos ABVD + Radioterapia local 30Gy	
"2+2" sin Radioterapia si PET4-	
Según PET2 tras ABVD:	Si PET2+ (DS 4-5): escalar a BEACOPPesc x 2 y Radioterapia local 30Gy Si PET2- y se pretende omitir RT: aplicar ABVD x 4 adicionales

distinta la toxicidad. Se observó mayor neuropatía periférica y neutropenia febril mitigada por la aplicación de G-CSF con la pauta BV-AVD y mayor toxicidad pulmonar con el clásico ABVD (27).

Se han realizado varios ensayos de terapia adaptada según PET en LH avanzado: Bien con delección de drogas, bien con reducción de ciclos o alternativamente disminuyendo la intensidad del esquema terapéutico.

El ensayo RATHL en LH avanzado contempla el tratamiento inicial con ABVD y tras PET negativo a los 2 ciclos, aleatorización entre 4 ABVD o bien 4 AVD con delección de la bleomicina. Tanto la supervivencia global, como la supervivencia libre de progresión a 3 años fueron similares (28).

Los datos del estudio LYSA-ALHL en 2011 en LH avanzado mostraron la posibilidad tras un tratamiento inicial con BEACOPP escalado, de reducir el número de ciclos en caso de negatividad del PET precoz. La supervivencia libre de progresión a 5 años fue similar (29).

En el estudio GHSG HD18 para LH avanzado se examinó el BEACOPP escalado, 2 ciclos en un total

de 2.101 pacientes entre 18 y 60 años obrando a continuación según la positividad o negatividad del PET. Los PET positivos fueron tratados o bien con 6 ciclos de BEACOPP escalado o bien este mismo esquema con rituximab. Por otro lado, los PET negativos fueron sometidos a 4 ciclos de BEACOPP escalado (total 6) o bien solo a 2 más (total 4). Los resultados mostraron que con un PET-2 negativo se podía reducir a un total de 4 BEACOPP escalados sin perder eficacia (30,31). Fue intrascendente la aplicación del rituximab.

El resumen se muestra en la Tabla 6. En el LH avanzado el ABVD es el tratamiento electivo para los casos de bajo riesgo. Si el PET-2 es negativo se puede aplicar 4 ciclos más omitiendo la bleomicina. En caso de PET-2 positivo ascender a BEACOPP escalado administrando 4 ciclos. En casos de alto riesgo, definidos por estadio IV e IPSS alto en pacientes con menos de 60 años, se propone BEACOPP escalado y adaptación según PET-2, desescalando a ABVD administrando 4 ciclos o a BEACOPP escalado en total 4 ciclos. Si el PET-2 es positivo, se recomienda continuar con BEACOPP hasta 6 ciclos en total. Se aplicaría radioterapia a las lesiones residuales PET positivas después de la quimioterapia.

Tabla 5.- Tratamiento de LH avanzado	
ABVD: más eficaz y menos tóxico que MOPP	
BEACOPPesc x 8: A 10 años mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión que COPP/ABVD con mayor toxicidad hematológica e infecciosa, mayor incidencia de Síndrome mielodisplásico/Leucemia aguda mieloide secundaria	
BEACOPP escalado x 6: superior a BEACOPP escalado x 8 Mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión no inferior	

Tabla 6.- LH avanzado, nuestra práctica actual	
Bajo riesgo: ABVD	Si PET2-: 4 ciclos AVD Si PET2+: Administrar BEACOPPesc x 4
Alto riesgo (est IV, IPS alto) < 60 años: BEACOPPesc	Si PET2-: Desescalar a ABVD x 4 o a BEACOPPesc x 2 (4 total) Si PET2+: continuar BEACOPPesc (6 total)
Radioterapia solo si lesión residual PET + tras quimioterapia	

LH refractario o en recaída (LH R/R)

Cerca de un 10% de los pacientes no obtiene la remisión completa con el tratamiento de 1ª línea y entre un 10 y un 30% pueden sufrir una recaída. La mitad de los pacientes aproximadamente tienen la recaída en el primer año tras la terapia.

Como tratamiento de 2ª línea en el LHR/R la elección consiste en el empleo de una pauta de quimioterapia y en caso de quimiosensibilidad aplicación de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Es crítica en cuanto a la obtención de los resultados clínicos óptimos, la consecución de una remisión completa metabólica. A la quimioterapia de rescate puede añadirse el brentuximab, que es capaz de incrementar hasta en un 20% el número de remisiones completas metabólicas obtenidas y por tanto hacer propicio el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en un mayor número de pacientes. Los mejores resultados se obtienen cuando la recaída es tardía y el PET-2 es negativo, tras la aplicación de la terapia de rescate. En este caso, la probabilidad de curación ofrecida por el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos oscila entre el 50 y el 75%. La comparación entre quimioterapia de rescate y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, ofreció ventaja a este último procedimiento en lo que se refiere al periodo de tiempo libre de tratamiento, pero no en cuanto a la supervivencia global (32,33, 34,35, 36).

Una excepción bien reconocida es la recaída tardía, localizada y asintomática, en cuyo caso la aplicación de quimioterapia de rescate y la radioterapia local obtienen una posibilidad de curación

cercana al 50%, no siendo necesaria la práctica del trasplante autólogo.

Diversas quimioterapias han sido empleadas como tratamiento de rescate. Las pautas de tratamiento, con frecuencia incluyen platino, arabinosido de citosina, dexametasona y eventualmente otras drogas como etopósido, gemcitabina y vinorelbina. Entre ellas estos esquemas responden a los acrónimos de DHAP, ICE, ESHAP, GVD, y otros. No está demostrada la superioridad de una de ellas en concreto y cada equipo suele aplicar la que han utilizado más comúnmente, teniendo en cuenta la experiencia de cada grupo con el empleo de una pauta, incluyendo una colecta adecuada de progenitores hematopoyéticos para trasplante autólogo, en nuestro caso el esquema ESHAP. Habitualmente, se aplican 2 o 3 ciclos de quimioterapia de rescate y se efectúa un PET-TAC para tratar de documentar la respuesta metabólica completa. En caso de respuesta completa o parcial muy buena, lo que denota una exquisita quimiosensibilidad, se procede a la colecta de progenitores hematopoyéticos con el empleo de CSF-G. En raros casos, es necesario la utilización de plerixafor. Como terapia de acondicionamiento los regímenes más utilizados son BEAC (BCNU, etopósido, arabinosido de citosina, ciclofosfamida), BEAM (BCNU, etopósido, arabinosido de citosina y melfalan) y CBV (ciclofosfamida, BCNU, etopósido). Los casos con ausencia de quimiosensibilidad no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, sino que son susceptibles de tratamientos alternativos como otras quimioterapias de rescate y recientemente a terapias más innovativas. En la Tabla 7 se resumen algunos de los datos comentados en el manejo de los casos de LH R/R.

Tabla 7.- LH refractariedad/recaída (2ª línea)
El 5-10% de los pacientes no alcanzan la remisión completa y el 10-30% sufren una recaída. El 50% de las recaídas ocurren en los 12 primeros meses
El tratamiento de elección consiste en quimioterapia de rescate seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, si existe remisión completa metabólica
Acondicionamiento más empleados: BEAC, BEAM, CBV
La quimioterapia de rescate, seguida de trasplante autólogo ofrece una curabilidad del 50% a pacientes con remisión completa metabólica y recaídas tardías
Las recaídas tardías localizadas asintomáticas, pueden ser tratados con quimioterapia y radioterapia, no siendo necesario el trasplante autólogo

Se ha estudiado la consolidación con brentuximab tras trasplante autólogo en pacientes de alto riesgo (37), incluyendo como tales a los refractarios a la primera línea de tratamiento, los que han sufrido recaída precoz o los que mostraron enfermedad extraganglionar previa a la terapia de rescate. En síntesis, los datos conocidos, muestran que el brentuximab mejoró la supervivencia libre de progresión, incluso en pacientes con varios factores de riesgo. La recaída tras trasplante autólogo clásicamente ofrece una mediana de supervivencia cercana a los 2 años, que se amplía a 40 meses aproximadamente con el empleo de brentuximab y Anti PD-1.

Existe una amplia experiencia publicada con trasplante alogénico en LH, obviamente en enfermos con progresión tras diversos tratamientos. Se han utilizado diversos tipos de donantes: hermanos HLA idénticos, donantes no emparentados y donantes haploidénticos (38). A los 4 años la probabilidad de supervivencia libre de progresión está comprendida entre el 40 y el 50% aproximadamente. Se ha documentado un menor riesgo de enfermedad injerto contra huésped crónica y de recaída con el empleo de donantes haploidénticos y ciclofosfamida post- trasplante (39).

Se dispone una experiencia notable con Anti PD-1 en LH R/R, con respuestas con nivolumab (40,41) y pembrolizumab (42,43, 44) cercanas al 70%, siendo entre 16 y 27% de las mismas completas y con supervivencia libre de progresión algo superior al año. La combinación de brentuximab y nivolumab ha conseguido un 61% de respuestas completas con una supervivencia libre de progresión del 82% a los 21 meses.

La respuesta al tratamiento con Anti PD-1 en LH R/R es independiente del número de líneas de quimioterapia previa, del uso anterior de brentuximab y en caso de respuesta insuficiente a Anti PD-1 la quimioterapia concomitante o posterior puede aumentar la tasa de respuestas. Entre los efectos adversos destacan los cutáneos, hepáticos y neumonitis que impiden el tratamiento en una minoría de enfermos. La aplicación de

fármacos Anti PD-1 anterior o posterior a un trasplante alogénico, incrementa la severidad de la enfermedad injerto contra huésped, lo que supone un tremendo reto terapéutico. Las peculiaridades del tratamiento anti PD1 LH R/R se expresan en la Tabla 8.

Muy recientemente se han publicado resultados en linfomas tanto Hodgkin, como no Hodgkin, refractarios o recidivantes con un anticuerpo conjugado anti-CD25, el camidanlumab tesirina con respuestas inicialmente alentadoras predominantemente en el LH clásico, que requieren confirmación (45).

Dado el éxito del tratamiento con CD19 LT RAQ en el linfoma B difuso de células grandes, se está ensayando la terapia con LT RAQ anti-CD30 en pacientes con LH R/R. En un conjunto de 41 pacientes que habían recibido una media de 7 líneas de tratamiento, incluyendo brentuximab, anti PD1 y trasplante autólogo o alogénico y utilizando linfodepleción basada en fludarabina, se obtuvieron 59% de respuestas completas con supervivencia libre de progresión en el 36% de los casos. La toxicidad del procedimiento fue limitada, con síndrome de liberación de citoquinas grado I en 10 pacientes y ausencia de neurotoxicidad. Estos datos fueron obtenidos en un estudio realizado en 2 centros y probablemente ofrecen una nueva alternativa terapéutica (46).

LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR (LHPLN)

Es una variante de LH poco frecuente y distinto a LH clásico (47). Este linfoma supone el 5% aproximadamente de los casos de los LH. Desde el punto de vista histológico, las típicas células de Reed-Stenberg están ausentes y en cambio presente una población de células grandes con núcleo lobulado conocidos como células de linfocitocíticas. A diferencia del LH clásico estas células son CD20+ y son CD30-.

Tabla 8.- Peculiaridades del tratamiento AntiPD-1 en LH R/R

Respuestas independientes de número de líneas, brentuximab previo o refractariedad primaria. Puede existir un beneficio clínico con el uso continuado más allá de la progresión

Si respuesta insuficiente a antiPD1, la quimioterapia concurrente o posterior puede aumentar la tasa de respuestas. Mejores respuestas a mayor expresión PD-L1 en la inmunohistoquímica

Aumento de enfermedad injerto contra huésped tras alotrasplante

Su comportamiento remeda a los linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad, con un curso evolutivo indolente y propensión a las recaídas tardías. El LHPLN es más común en hombres, en general de mediana edad o mayores y habitualmente se presenta con enfermedad ganglionar en cuello y respeta el mediastino. Los síntomas constitucionales son raros, es decir en la mayoría de los casos el diagnóstico inicial se realiza en un estadio precoz de la enfermedad.

Desde el punto de vista terapéutico los estadios I-A se tratan con radioterapia local. En estadios intermedios de la enfermedad, se utiliza un tratamiento combinado quimioradioterápico. Habitualmente se preconiza 2 o 4 ciclos de ABVD, con 2 o 3 Gy de radioterapia según la enfermedad tenga criterios de forma localizada favorable o adversa. Los estadios avanzados se tratan con quimioterapia, bien ABVD o BEACOPP o tratamiento PET-2 adaptado y con un uso juicioso eventualmente de la radioterapia. Dada la positividad CD20 de las células tumorales, se asocia rituximab a los esquemas quimioterápicos. Ordinariamente las recaídas se tratan con quimioterapia de segunda línea asociada a anti-CD20 y eventualmente combinadas con radioterapia. En casos seleccionados, algunos pacientes pueden ser candidatos a quimioterapia de rescate seguida por trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2020;95:978-989.
2. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, et al. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Hematol.* 2019;184:45-59.
3. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1998;1506-1514.
4. Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination Chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's Disease. *Ann Inter Med.* 1970;73:881-895.
5. Devita VT Jr, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of Advanced Hodgkin's disease with Chemotherapy. *Ann Inter Med.* 1980;92:587-595.
6. Bonadonna G, Zucall R, Monfardini S, et al. Combination Chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36:252-259.
7. Reid JH, Marini BL, Nachar VR, et al. Contemporary treatment options for a classical disease: Advanced Hodgkin lymphoma. *Critical Rev Oncol.* 2020;148:1-13.
8. Engert A, Diehl C, Franklin J. et al. Escalated-Dose BEACOPP in the treatment of patients with Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. *J Clin Oncology.* 2009;27:4548-4554.
9. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016;128:1562-1566.
10. Armand P, Engert A, Younes A, 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 CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1428-1439.
11. Herrera AF, Moskowitz AJ, Barlett NL., et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:1183-1194.
12. Engert A, Franklin J, Eich T, et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's Lymphoma: Final results of the GHSG HD7 Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3495-3502.
13. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M., et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin Lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1188-1194.
14. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652.
15. Eich HT, Diehl V, Gørgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD11 Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-4206.
16. Tresckow BV, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in Early unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:907-913.
17. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M., et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin Lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1188-1194.
18. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-1927.
19. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1786-1794.
20. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:1598-1607.

21. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD 16 trial by the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2019;37:2835-2845.
22. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2021;22:223-234.
23. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term follow-Up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin Lymphoma: Update analysis of the German Hodgkin study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol* 2017;35:1999-2007.
24. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4548-4554.
25. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2012;379:1791-1799.
26. André MPE, Carde P, Viviani S, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med*. 2020;9:6565-6575.
27. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;8:410-421.
28. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT Scan in advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Eng J Med*. 2016;374:2419-2429.
29. Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:202-215.
30. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's Lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2017;390:2790-2802.
31. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP escalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin's Study Group. *Lancet Oncol* 2017;18:454-463.
32. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131:1689-1697.
33. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2002;359:2065-2071.
34. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018.131;1689-1697.
35. Constans M, Sureda A, Terol MJ, et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol* 2003.14;745-751.
36. Martínez C, Canals C, Sarina B, et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:2430-2434.
37. Moskowitz C, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1853-1862.
38. Martínez C, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation cyclophosphamide-based haploidentical transplantation as alternative to matched sibling or Unrelated donor transplantation for Hodgkin lymphoma: A registry study of the lymphoma working party of the European society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2021;35:3425-3432.
39. Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, et al. Lower Graft-versus-Host disease and Relapse Risk in Post-Transplant cyclophosphamide - Based haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2019;25:1859-1868.
40. Armand P, Engert A, Younes A, 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 CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1428-1439.
41. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131:1183-1194.
42. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134:1144-1153.
43. Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2019;134:22-29.
44. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22:512-524.

45. Hamadani M, Collins GP, Caimi PE, et al. Camidanlumab tesirine in patients with relapsed or refractory lymphoma: a phase 1, open-label, multicentre, dose-escalation, dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2021;8:433-445.
46. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T Cell therapy in relapsed an refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38;1-19.
47. Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2020;136:2987-2993.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:
Fernández-Rañada JM. Linfoma de hodgkin (LH). Historia de un éxito a lo largo de 50 años. *An RANM.* 2022;139(01): 88–99.
DOI: 10.32440/ar.2022.139.01.rev07
