

TESIS DOCTORAL



Departamento de Medicina Interna Facultad de Medicina,
Universidad de Málaga

MORTALIDAD, EVENTOS CARDIOVASCULARES Y SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LINFOMA DE HODGKIN

AUTOR:

VÍCTOR A. NAVARRO PÉREZ


DIRECTOR:

EMILIO ALBA CONEJO



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Víctor Antonio Navarro Pérez

 <http://orcid.org/0000-0002-9856-7771>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



A mis padres y mi hermana,
por su ejemplo y
su apoyo incondicional.



Departamento de Medicina Interna

Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

D. EMILIO ALBA CONEJO, Profesor Titular del Departamento de Medicina Interna en Oncología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

INFORMA: Que **D. VICTOR A. NAVARRO PÉREZ**, ha obtenido y estudiado, bajo nuestra dirección, el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada: **“MORTALIDAD, EVENTOS CARDIOVASCULARES Y SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LINFOMA DE HODGKIN”**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo los que suscriben revisado la presente Tesis y estando conformes para ser juzgada a fin de que opte al grado de **DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Málaga**.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expiden el presente en Málaga, a 1 de septiembre de 2015.

Fdo: Emilio Alba Conejo



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Agradecimientos

El llevar a cabo esta tesis y la finalización de la misma supone parte de un proceso de formación que inicié al empezar mi residencia en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga dentro del departamento de Oncología Médica. Estos años han supuesto para mí un crecimiento personal y profesional, afrontando nuevos retos y aprendiendo nuevas cosas. Por todo ello quiero agradecer a todas las personas y compañeros de trabajo que han estado cada día apoyándome durante toda esta etapa.

En primer lugar agradecer al *Dr. Emilio Alba Conejo* y al *Dr. Antonio Rueda Domínguez*, ya que la idea original de este proyecto sobre el Linfoma de Hodgkin ha sido suya. Les agradezco además su apoyo durante todos estos años.

Además quiero mostrar mi agradecimiento al *Dr. Emilio Alba Conejo* y al *Dr. Alfonso Sánchez* del departamento de Oncología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, gracias a los cuales mi vocación investigadora ha tenido un apoyo incondicional durante mi período de formación en oncología médica.

Al *Dr. David Olmos Hidalgo*, la *Dra. Cristina Quero* y la *Dra. Bella Isabel Pajares*, que despertaron mi interés e iniciaron mi vocación por aprender más sobre la enfermedad de Hodgkin. A la *Dra. Casilda Llacer* por su apoyo incondicional.

Para finalizar recordar y agradecer con el mayor énfasis a todos nuestros pacientes y sus familias, por su ejemplo diario.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	12
1. Historia de la enfermedad de Hodgkin.....	14
2. Epidemiología y factores de riesgo	15
2.1 Factores socioeconómicos.....	15
2.2 Factores genéticos y HLA.....	16
2.3 Infecciones	17
2.4 Factores ocupacionales.....	18
2.5 Inmunodeficiencias	18
3. Patogenia del Linfoma de Hodgkin.....	18
3.1 Clasificación histológica	19
3.1.1 Linfoma Hodgkin Clásico	19
3.2 Inmunofenotipo	23
3.2.1 Linfoma Hodgking Clásico	24
3.2.2 Linfoma Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular.....	25
4. Diagnóstico y Estadificación.....	26
4.1 Clínica y diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin.....	26
4.2 Diagnóstico diferencial	27
4.2.1 Linfoma T periférico	27
4.2.2 Linfoma B rico en células T-rico en histiocitos	27
4.2.3 Linfoma primario mediastínico de células grandes B (LCGBM)	28
4.2.4 Linfoma anaplásico de células grandes	29
4.2.5 Linfadenopatía reactiva viral por EBV	29
4.3 Sistema de estadificación	30
4.3.1 Clasificación de Ann Arbor modificada por Cotswolds.....	30
4.3.2 Recomendaciones para la estadificación del LH.....	33
5. Factores pronósticos.....	37
5.1 Factores pronósticos en estadios iniciales	38
5.2 Factores pronósticos en estadios avanzados.....	39
6. Fundamentos del Tratamiento del Linfoma de Hodgkin.....	40
6.1 Desarrollo de la radioterapia en el linfoma de Hodgkin.....	41
6.2 Campos de irradiación.....	42
6.3 Desarrollo de la quimioterapia en el linfoma de Hodgkin	43



7. Tratamiento del Linfoma Hodgkin.....	49
7.1 Tratamiento del Linfoma Hodgkin clásico.....	49
7.1.1 Enfermedad localizada	50
7.1.2 Enfermedad extendida.....	68
7.2 Linfoma Hodgkin nodular de predominio linfocítico nodular	75
7.3 Criterios de evaluación de la respuesta al tratamiento	81
7.3.1 Criterios de respuesta	81
7.3.2 Papel del PET/TAC.....	83
7.4 Seguimiento tras fin de tratamiento.....	89
8. Mortalidad y efectos secundarios a largo plazo	89
8.1 Segundas Neoplasias	90
8.2 Enfermedades cardiovasculares	91
8.3 Hipotiroidismo	92
8.4 Mielosupresión.....	93
8.5 Toxicidad pulmonar	93
9. Tratamiento de la enfermedad en recaída o refractaria	94
9.1 Linfoma de Hodgkin Clásico	94
9.1.1 Transplante de médula osea	95
9.1.2 Quimioterapia e inhibidores m-tor en segunda línea.....	97
9.1.3 Nuevas dianas: Anti CD 30.....	98
9.1.4 Radioterapia y tratamientos combinados	99
9.1.5 Recomendaciones de las guías clínicas	99
9.2 Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.....	101
HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	104
1 Hipótesis.....	106
2 Objetivos	107
2.1 Primarios	107
2.2 Secundarios	107
MATERIAL Y METODOS.....	108
1. Diseño del estudio	110
2. Pacientes.....	110
2.1 Estadificación del paciente.....	111
2.2 Tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin	112
2.3 Evaluación durante el tratamiento y seguimiento	114
3. Selección de pacientes y recogida de datos.....	115
3.1. Bases de datos de pacientes.....	115

3.2 Recogida de datos.....	116
4. Métodos estadísticos	118
4.1. Análisis univariante de las variables	119
4.2. Análisis de la supervivencia	119
RESULTADOS	120
1. Características de la serie	122
1.1 Selección de la serie	123
1.2 Datos demográficos y epidemiológicos	123
1.3 Subtipos histológicos.....	123
1.4 Estadios al diagnóstico.....	124
1.5 Regiones ganglionares afectas.....	125
1.6 Enfermedad de bulky	126
1.7 Afectación extraganglionar	127
2. Tratamiento de los casos de Linfoma de Hodgkin	127
3. Eficacia del tratamiento y supervivencia.....	129
3.1 Resultados de los pacientes de la serie	129
3.1.1 Datos de la tasa de respuestas obtenidas	129
3.1.2 Análisis de las recidivas/progresiones.....	129
3.1.3 Supervivencia libre de progresión.....	130
3.1.4 Evolución de las recidivas.....	133
3.1.5 Supervivencia Global (SG)	133
3.1.6 Supervivencia causa específica (SCE)	136
4. Análisis de factores pronósticos.....	139
4.1 Supervivencia libre de progresión.....	139
4.1.1 Análisis univariante.....	139
4.1.2 Análisis multivariante	143
4.2 Supervivencia Global (SG)	143
4.2.1 Análisis univariante.....	143
4.2.2 Análisis multivariante.....	147
4.3 Supervivencia Causa Especifica (SCE).....	148
4.3.1 Análisis univariante.	148
4.3.2 Análisis multivariante.....	153
5. Eventos tardíos y causas de muerte.....	154
5.1 Causas de muerte.....	154
5.2 Eventos tardíos	155

6. Linfoma de Hodgkin en pacientes VIH positivo.....	156
7. Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN)	157
DISCUSIÓN	158
1. Características de la serie histórica	162
2. Resultados del tratamiento	163
3. Causas de muerte y eventos tardíos.....	165
4. Factores pronósticos en el Linfoma de Hodgkin tratado con ABVD.....	166
CONCLUSIONES	170
BIBLIOGRAFÍA	174

INTRODUCCIÓN



1. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia hematológica que se origina en los linfocitos B y que va a afectar al sistema ganglionar linfático y órganos linfoides.

La primera descripción fue por Thomas Hodgkin¹, quien publica sus hallazgos en el estudio necrópico de 7 pacientes (6 de las autopsias realizadas por él) en 1832.

Años más tarde, Sir Samuel Wilks en 1856 publicó un estudio sobre la amiloidosis, en la que hablaba de una variedad donde se observaba un aumento de los ganglios linfáticos y del tamaño del bazo. En 1878 Greenfield publica una serie de dibujos histológicos sobre esta enfermedad, destacando unas células gigantes que con anterioridad Billroth, Vichow y Langhans habían descrito². Algún tiempo después, en 1896, Carl Sternberg tras la realización de sus trabajos describió dichas células gigantes con una histología característica que en principio fue clasificado como una forma atípica de tuberculosis. Finalmente, en 1902 Dorothy Reed concluyó que estas células gigantes descritas previamente formaban parte del cuadro morfológico de la enfermedad de Hodgkin, denominándose desde entonces y hasta hoy células de Reed-Sternberg.

En cuanto al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, este ha presentado una evolución prometedora basándose en numerosos logros a lo largo de la historia³. El primer abordaje se basó en la aplicación de radioterapia a dosis bajas⁴. Entre los años 1950⁵ y hasta la mitad de los sesenta esta estrategia fue la única opción terapéutica con intención curativa⁶.

Con el fin de la Segunda Guerra Mundial se inició el tratamiento con quimioterapia aplicada a la enfermedad. En 1946 Goodman⁷ y Gilman⁸ usaron la mostaza nitrogenada observando la actividad de ésta en la Enfermedad de Hodgkin. No fue hasta los años sesenta con el desarrollo de nuevos esquemas de poliquioterapia como el MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbina y prednisona) cuando se consiguió obtener los primeros pacientes curados en estadios avanzados y con respuestas duraderas⁹.

Finalmente destacar entre los años 80 y 90 uno de los últimos avances más relevantes en la lucha contra la enfermedad, el desarrollo por Bonadonna¹⁰ del esquema de poliquimioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), un

tratamiento eficaz¹¹ y con una toxicidad menor que el MOPP, considerándose en nuestros días un esquema de referencia a aplicar en los pacientes afectos de linfoma de Hodgkin¹².

2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad infrecuente. Se estima que en el año 2014 unas 9190 personas serán diagnosticadas en los Estados Unidos y que 1180 fallecerán por la enfermedad¹³. En Europa la incidencia de LH es de 2.3 y la mortalidad de 0.4 casos /100000/año.

La mayoría de los pacientes van a ser diagnosticados entre los 15 y 30 años, con otro pico que aparece desde los 55 años en adelante, aunque el diagnóstico de estos pacientes en edades más avanzadas podría obedecer a un error en el diagnóstico de la enfermedad¹⁴. Además se ha observado que es infrecuente la aparición de LH en niños o ancianos de países occidentales, con tan solo un 5% de los casos en menores de 15 años y un 5 % en mayores de 70 años.

2.1 Factores socioeconómicos

Aún no está definida de un modo claro la asociación entre factores socioeconómicos y familiares en el LH¹⁵. Se ha observado que en países subdesarrollados el riesgo de LH en clases socioeconómicas bajas y familias numerosas con malas condiciones higiénicas está incrementado¹⁶. Por otra parte se ha descrito que en países occidentales los pacientes adolescentes y adultos jóvenes con mayor nivel socioeconómico tienen un aumento en el diagnóstico del subtipo esclerosis nodular. Por el contrario, el subtipo celularidad mixta es más frecuente en pacientes jóvenes con niveles socioeconómicos más bajos.

2.2 Factores genéticos y HLA

La predisposición genética juega un papel relevante en la patogénesis de LH con aproximadamente un 1% de los pacientes con historia familiar de LH. La importancia de los factores genéticos en la etiología de LH ha sido sugerida en estudios poblacionales. Goldin estudió el riesgo de desarrollar LH en familiares de pacientes afectados de LH en un estudio realizado en población danesa y sueca, concluyendo que existía un incremento en el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad, sobre todo en familiares de pacientes con menos de 40 años, varones y hermanos (un riesgo incrementado de 3-7 veces para el desarrollo de la enfermedad). Además observaron en la población sueca que existía una asociación con mayor riesgo de desarrollar leucemia linfocítica crónica y linfomas no Hodgkin¹⁷.

Los estudios en biología molecular han sido cruciales para el avance en la comprensión de los factores genéticos y riesgo del LH. La respuesta inmunitaria a las infecciones podría estar condicionada por variaciones genéticas en la región de la clase II del antígeno leucocitario humano (HLA), de modo que algunos loci incrementarían la susceptibilidad para el desarrollo de LH.¹⁸ Se ha observado que el HLA está asociado con el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin familiar y esporádica. Estudios casos-control sugieren que el subtipo HLA II predisponen a linfoma de Hodgkin subtipo esclerosis nodular esporádico. Para determinar si esta predisposición también afecta a los casos familiares, se investigaron los HLA tipo II DRB1, DQA1, DQB1, DRB3, DRB4, and DRB5 en 100 miembros de 16 familias con al menos 2 casos de LH, observándose la asociación con LH en particular para los haplotipos DRB1*1501-DQA1*0102 DQB1*0602¹⁹.

En un análisis del genoma en 393 pacientes con LH subtipo esclerosis nodular se encontraron numerosos polimorfismos en la región 6p21.32, que estaba enriquecida con genes asociados con función inmunitaria, asociándose también con alto riesgo de LH²⁰.

2.3 Infecciones

Al describir inicialmente la enfermedad de Hodgkin ya existía la sospecha de una posible relación con una etiología infecciosa, entre otros hallazgos por manifestarse con frecuencia la aparición clínica de adenopatías y fiebre en el diagnóstico de la enfermedad²¹. MacMahon postuló la posibilidad de que la enfermedad de Hodgkin podría estar causada por un agente infeccioso²². Las primeras evidencias de que este agente fuera una infección por el virus Epstein-Barr (EBV) fueron los hallazgos en la detección de un elevado número de anticuerpos contra los antígenos del EBV en pacientes con LH en comparación con los pacientes con otros tipos de linfoma²³. Distintos trabajos epidemiológicos permiten formular la hipótesis de una posible relación causal entre la mononucleosis infecciosa producida por el EBV y el LH²⁴.

Basándonos en estudios serológicos, los datos muestran hasta un 30% de casos con LH que presentan DNA positivo para VEB, lo que implicaría una relación del virus con la enfermedad o bien otra explicación alternativa a este hecho sería una situación de inmunosupresión asociada a LH²⁵. Al estudiar la incidencia de LH en poblaciones de pacientes daneses y suecos a los que se les realizó la serología para EBV, con un total de 38.555 pacientes se observó que aquellos con serologías positivas tenían un incremento en el riesgo relativo de LH de 4, con un tiempo de incubación medio desde la mononucleosis hasta el desarrollo de LH con serología EBV positiva de 4,1 años²⁶.

La incidencia de EBV positivo en LH varía según el subtipo histológico. En el LH de predominio linfocítico nodular es infrecuente, en torno al 15 %, en comparación con el LH clásico donde alcanza hasta un 52%²⁷, siendo más frecuente en los subtipos de celularidad mixta seguido del subtipo esclerosis nodular²⁸. No obstante, el mecanismo exacto del desarrollo de LH por la infección de EBV es desconocido.

También se han observado anticuerpos contra otros tipos de virus, como el herpesvirus 6, observándose un incremento de estos anticuerpos en pacientes con LH²⁹, aunque dichos anticuerpos tenían una mayor concentración en pacientes con EBV negativo frente a los casos con EBV positivo³⁰.

La asociación con el virus VIH también ha sido descrita, existiendo un aumento en la incidencia de LH en pacientes VIH positivos con respecto a los negativos. Los casos de

LH asociados a VIH son en su mayoría pacientes con serologías positivas para EBV, apareciendo principalmente en estadios avanzados. Se ha estimado un aumento del riesgo de LH en pacientes VIH positivos con respecto a la población general de hasta 10 veces. A pesar de todo esto, aun no tenemos la información suficiente para establecer el mecanismo entre la infección VIH y el desarrollo del LH.

2.4 Factores ocupacionales

Dentro de los factores ocupacionales asociados con LH, destacan algunos estudios que han descrito un aumento del riesgo entre los trabajadores de la madera³¹.

Por otra parte, también se ha descrito un mayor riesgo entre los trabajadores expuestos a sustancias químicas como pesticidas, plásticos, clorofenoles y ácido fenólico, empleados de la industria del algodón y trabajadoras de peluquerías³².

2.5 Inmunodeficiencias

Los estados de inmunosupresión parecen que están relacionados en el desarrollo de LH.³³ En pacientes con trasplante alogénico de medula ósea el riesgo de LH esta incrementado 5-6 veces, un hecho que podría tener relación con la sobre estimulación en la inmunidad celular y la exposición al VEB³⁴. En cuanto a las inmunodeficiencias primarias, se ha observado que la prevalencia del LH esta incrementada en enfermedades como la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la inmunodeficiencia variable común.

3. PATOGENIA DEL LINFOMA DE HODGKIN

El linfoma de Hodgkin (LH) se caracteriza por su composición celular donde las células neoplásicas constituyen una pequeña proporción con menos de un 1% de células de Hodgkin y de Reed-Stemberg (HRS), en comparación con el predominio de células

inflamatorias no neoplásicas. Este grupo de células inflamatorias formado por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas, podría sugerir que en la patogenia de la enfermedad existe una reacción inmunitaria que tendría una gran relevancia³⁵.

Podemos definir 5 subtipos de LH según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁶: esclerosis nodular (EN), celularidad Mixta (CM), depleción linfocítica (DL), rico en linfocitos (RL) y linfoma Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN), este último considerado como una entidad distinta en cuanto a características clínicas y tratamiento. De este modo, una de las diferencias más importantes en esta nueva clasificación con respecto a previas es la de establecer 2 entidades distintas de LH: el LH clásico donde se englobarían los 4 subtipos descritos previamente³⁷ y el LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN) o paragranuloma nodular que va a representar aproximadamente el 5 % de todos los casos de Hodgkin, afectando sobre todo a varones y presentándose en estadios localizados, con lenta evolución y frecuentes recaídas que responden sucesivamente al tratamiento, de tal manera que recuerdan la evolución de un linfoma no Hodgkin de bajo grado³⁸.

3.1 Clasificación histológica

3.1.1 Linfoma Hodgkin Clásico

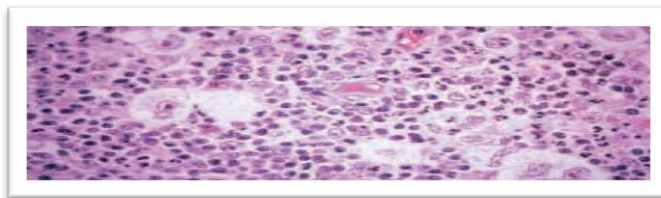
Se establecen cuatro subtipos, siendo el subtipo de esclerosis nodular el más frecuente (60-80%), seguido por el de celularidad mixta (20-25%), variante clásica rica en linfocitos (5%) y depleción linfocítica (<5%)³⁹.

A. Esclerosis Nodular

Este subtipo es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes aunque puede aparecer a cualquier edad. Se va a caracterizar por su afectación mediastínica y supradiaphragmática. Desde un punto de vista histológico se observa un patrón parcialmente nodular con presencia de bandas fibrosas y áreas difusas. Posee dos peculiaridades, la primera es la presencia de la célula lacunar, que va a presentar un

núcleo multilobulado y pequeños nucléolos con un abundante citoplasma que al retraerse en el tejido fijado en formol da un espacio de “laguna” y de ahí proviene su nombre(Fig. 1). La segunda es la existencia de una fibrosis reactiva de la cápsula que forma bandas de colágeno dividiendo el tejido linfoide en nódulos⁴⁰. El componente neoplásico inflamatorio se constituye por linfocitos T, histiocitos, neutrófilos y eosinófilos⁴¹. También se observa necrosis con células neoplásicas alrededor. Existe una variante de EN, la forma sincitial, donde se pueden ver agregados de células lacunares y cuyo pronóstico no parece ser distinto, aunque algunos autores sugieren que la presencia de abundantes células neoplásicas con depleción del componente no tumoral se asocia a estadios más avanzados y masas de localización mediastínica de gran tamaño⁴². Basándonos en el número y atipias de las células tumorales, podemos hablar de 2 grados de EN. El grado II se solaparía con las variantes deplecionadas de linfocitos y EN sincitial⁴³.

Figura 1. Tinción con hematoxilina-eosina. Variante esclerosis nodular con células lacunares sobre un característico infiltrado inflamatorio con eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas, e histiocitos.



B. Celularidad Mixta

Representan el 15-30% de los casos de LH, siendo el segundo más frecuente y apareciendo a cualquier edad. No suelen afectar al mediastino, pero sí al bazo y a ganglios abdominales⁴⁴. Tienen un infiltrado polimorfo con histiocitos, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas y linfocitos además de presentar zonas pequeñas de necrosis. Son necesarias para el diagnóstico las células RS que pueden ser binucleadas

(clásicas), o multinucleadas (fig. 2), con eosinófilos que simulan inclusiones víricas con nucléolos grandes.

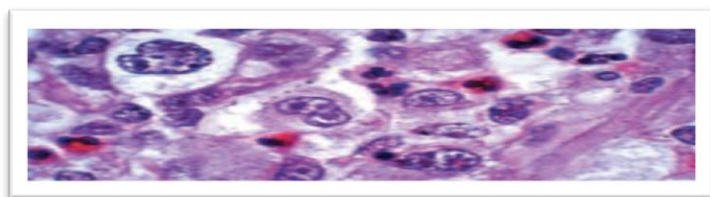


Figura. 2. Tinción con hematoxilina-eosina Variante celularidad mixta observándose células de HRS sobre un infiltrado con eosinófilos, células plasmáticas, linfocitos y células mononucleares.

En ocasiones los subtipos CM y EN pueden aparentar una enfermedad de Castleman ya que pueden afectar áreas focales interfoliculares de ganglios linfáticos con hiperplasia folicular y cambios involutivos.

C. LH clásico rico en linfocitos

Es infrecuente, representando el 6% de los LH, apareciendo sobre todo en varones de edad media. Desde un punto de vista histológico se caracteriza por células neoplásicas de tipo lacunar o clásico con un componente no neoplásico mayoritariamente de linfocitos. Es poco frecuente la existencia de un patrón de crecimiento vagamente nodular, con centros germinales en los nódulos y células neoplásicas en el manto de los folículos y en las áreas interfoliculares. En estos casos tendremos que realizar un diagnóstico diferencial con el subtipo de predominio linfocítico nodular⁴⁵.

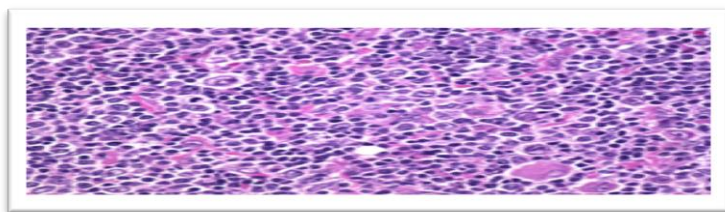


Figura. 3 Tinción con hematoxilina-eosina Variante celularidad rico en linfocitos, se observan células de Hodgkin e infiltrado de linfocitos.

D. Depleción Linfocítica

Es el menos frecuente (1%) con tendencia a casi desaparecer con la aplicación de técnicas modernas de diagnóstico⁴⁶. Aparece sobre todo en pacientes VIH + y población anciana. Desde un punto de vista histológico presenta múltiples células neoplásicas sarcomatosas, con poco componente no neoplásico⁴⁷. Clínicamente se caracterizan por hepatoesplenomegalia y afectación de medula ósea así como otras localizaciones extraganglionares, teniendo un pronóstico generalmente malo con respuestas inadecuadas al tratamiento, entre otras cuestiones debido posiblemente a la falta de respuesta linfocítica efectiva contra las células neoplásicas que son mayoritarias con respecto a las reactivas. Además los errores de clasificación de los pacientes han podido contribuir a este mal pronóstico. Existen 2 tipos de variantes: reticular y fibrosis difusa⁴⁸.

La variante reticular tiene células malignas pleomórficas que se disponen en nidos por lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial con el LNH inmunoblastico. En el tipo fibrosis difusa aparecen CRS bizarras difíciles de identificar por el componente fibrótico, con proliferación de fibroblastos, bandas de tejido fibroso y necrosis. Es importante no confundirlo con el histiocitoma maligno fibrótico, debiéndose realizar marcadores inmunohistoquímicos para diferenciarlos, siendo CD15 y CD30 negativos en el caso del histiocitoma maligno a diferencia del subtipo depleción linfocítica donde son positivos. No obstante, es difícil en ocasiones distinguir entre el LH y LNH. En el caso de los linfomas compuestos constituidos por 2 variantes histológicas diferentes podemos observar ambas de modo simultáneo⁴⁹.

Algunos autores como Wickert, utilizando técnicas de PCR en células de cada tipo de linfoma, observaron un origen clonal común para el LH de depleción linfocítica y linfoma B de células grandes, hallazgos que indicaban la dificultad de una clara delimitación entre estas entidades.

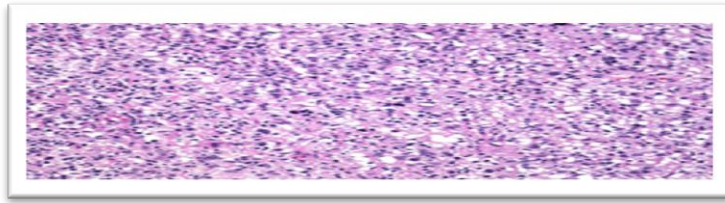


Figura 4. Tinción con hematoxilina-eosina Variante depleción linfocítica, con células de HRS y un fondo de eosinófilos, neutrófilos y macrófagos.

3.2 Inmunofenotipo

Las neoplasias malignas hematopoyéticas presentan un espectro morfológico muy amplio. Hace más de 30 años se reconoció que las células linfoides pertenecían a distintos subgrupos, expresando diferentes antígenos de superficie y citoplasmáticos, lo que permitió el inicio de los estudios de inmunofenotipo⁵⁰.

Al principio se realizaron técnicas de inmunología celular muy costosas y complejas⁵¹ y posteriormente en los años 80 se produjo el desarrollo, caracterización y distribución comercial de distintos anticuerpos poli y monoclonales que permitían la detección de antígenos asociados con el linaje celular, los cuales eran utilizados con técnicas de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica en cortes congelados⁵².

Posteriormente desarrollaron anticuerpos capaces de detectar antígenos en el tejido que era fijado e incluido en parafina. Todos estos avances han permitido llevar a cabo el estudio del inmunofenotipo cuya utilidad en muchas ocasiones es imprescindible para poder realizar el diagnóstico definitivo del LH, mejorando la eficacia diagnóstica entre 10% al 45% para los tipos más frecuentes de linfomas⁵³. En el caso del LH, las técnicas inmunofenotípicas que ayudan a definir las células neoplásicas han permitido realizar un diagnóstico más preciso facilitándonos detectar gran número de casos que probablemente antes permanecían desapercibidos.

3.2.1 Linfoma Hodgking Clásico

El inmunofenotipo característico de células HRS en LH clásico es: CD15, CD30 positivo, CD45/45RB (ACL) negativo. El CD20 es positivo solo en 20% de los casos y sería un marcador específico de linaje en las células de RS. En aquellos casos en que no encontramos positividad para CD 30 y CD 15 así como si la expresión CD 20 no es intensa, debemos replantear nuestro diagnóstico para diferenciarlo de un posible LHPLN o bien un linfoma no Hodgkin B de células grandes rico en células T. También se ha observado que entre el 40-50% de los casos las células neoplásicas van a expresar la proteína latente de membrana (LMP-1) codificada por el VEB (fig. 5).



Figura. 5. Expresión de la proteína latente de membrana (LMP-1) codificada por el VEB

CD15 va a reaccionar con antígenos presentes en neutrófilos maduros, monocitos y subgrupos de células T. Es un reconocido marcador de las células RS en el LH clásico, siendo positivo hasta en un 80% de casos aunque este porcentaje de positividad difiere entre las distintas series debido posiblemente a las variaciones técnicas. No se va a expresar en LHPLN ni en la mayoría de los linfomas no Hodgkin con la excepción de algunos linfomas anaplásicos de células grandes sobre todo cutáneos y algunos linfomas T periféricos.

CD30 va a reconocer una proteína de activación, miembro de la familia del factor de necrosis tumoral. En el tejido linfoide normal hay células CD30 positivas, que pueden ser inmunoblastos grandes o bien linfocitos pequeños activados, que se localizan en el borde de los centros germinales de los folículos o entre ellos. El CD30 se expresa en la célula de RS en un 90% de casos de LH clásico, con su patrón característico de membrana y paranuclear⁵⁴.

Algunos antígenos de linaje B también pueden encontrarse en células HRS como son el CD79a, el CD 20 mencionado con anterioridad y el PAX-5 que se expresa hasta en un 90% de casos⁵⁵. Otras características inmunofenotípicas en LH clásico son la falta de expresión de los factores de transcripción OCT-2 y BOB-1.

3.2.2 Linfoma Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular

El fenotipo característico es: CD20 y CD45/RB positivos. EMA es positivo hasta en el 60% y bcl-2 positivo en 100%. Además encontramos un fondo de linfocitos B, CD57 positivos.

CD45 son un conjunto de proteínas tirosín-fosfatasa que se expresan prácticamente en todas las células hematolinfoides y sus precursores. Existen varios subgrupos: CD45 RA que identifica sobre todo algunas células B, CD45 RO sobre todo células T, mieloides y un subgrupo de células B y CD45 RB que es un marcador pan-leucocito. Se expresa la mayoría de linfomas no Hodgkin, siendo positivo hasta en el 97% de linfomas de células B y en el 90% de linfomas T⁵⁶.

CD 20 es un antígeno B de membrana que es adquirido tardíamente en estadios pre B de maduración y permanece en las células en el resto de su vida madura. Se pierde en la etapa de diferenciación terminal de células B a células plasmáticas. Es positivo en 90 % del LHPLN.

En definitiva, la inmunohistoquímica es una herramienta de gran utilidad que nos va a facilitar el diagnóstico del LH. Sin embargo no debemos olvidar que con un estudio morfológico rutinario puede ser suficiente para realizar un diagnóstico certero y no es imprescindible en los casos típicos utilizar estas técnicas.

4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

4.1 Clínica y diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin

La manifestación clínica inicial más habitual de la enfermedad de Hodgkin es el aumento de tamaño progresivo no doloroso de los ganglios linfáticos periféricos. El área ganglionar más común afectada es la cervical-supraclavicular con un porcentaje que oscila del 60-80% y siendo frecuente la afectación intratorácica que habitualmente es detectada a través de una radiografía, donde encontramos una masa mediastínica hasta en el 60% de los casos. Menos habitual es la afectación del bazo que ocurre en el 30-50% de casos e infradiaphragmática aislada en menos del 10% de los pacientes⁵⁷.

Otros síntomas consecuencia del crecimiento tumoral son el dolor a nivel torácico, disnea y tos así como complicaciones del tipo síndrome de vena cava superior que suelen asociarse con la presencia de enfermedad de bulky a nivel de mediastino⁵⁸. En ocasiones encontramos derrame pleural o pericárdico sin que exista infiltración tumoral de los tejidos.

Una forma de debut de la enfermedad es a través de síntomas generales, como fiebre inexplicada superior a 38° C, sudación nocturna y pérdida superior al 10% del peso corporal previo en los últimos 6 meses (síntomas B), que ocurren en aproximadamente en el 25% de pacientes al diagnóstico y que se consideran un factor de mal pronóstico. También pueden presentar prurito generalizado que a veces precede a la aparición de las adenopatías. Síntomas clásicos menos frecuentes de la enfermedad son el Signo de Hoster 2-5% (dolor de los ganglios afectados tras ingesta de alcohol) y la fiebre de Pel-Ebstein (fiebre cíclica que dura 3-5 días, de predominio vespertino, seguida de un período equivalente sin fiebre, con ciclos que se pueden repetir durante meses de forma constante).

A la exploración física es importante determinar la existencia de adenopatías, que suelen ser duras, rodaderas, indoloras y asimétricas. La presencia de esplenomegalia se da en la mitad de los pacientes y en el 5% existe afección hepática. La forma habitual de diseminación es la vía linfática, extendiéndose en un primer momento a los territorios linfáticos adyacentes para luego, a su vez, diseminarse hacia zonas contiguas

a éstos. Este patrón ordenado de difusión es característico de la enfermedad de Hodgkin a diferencia del resto de linfomas.

Referente al diagnóstico, este debe ser realizado a través de una biopsia ganglionar de un ganglio completo. El patólogo deberá realizar un análisis morfológico y completar el estudio con técnicas de inmunohistoquímica si así lo requiere el caso.

4.2 Diagnóstico diferencial

Para establecer de un modo concluyente que estamos ante una enfermedad de Hodgkin, se debetener en cuenta en el diagnóstico diferencial una serie de entidades según:

4.2.1 Linfoma T periférico

A diferencia del LH, los linfomas T periféricos aparecen en mayores de 60 años, manifestándose como una linfadenopatía generalizada y habitualmente con afectación de médula ósea, bazo e hígado⁵⁹. Morfológicamente y a diferencia del LH, existe una atipia celular difusa. Podemos encontrarnos con linfocitos B, eosinófilos e histiocitos epitelioides, numerosos en la variante linfoepitelial por lo que puede ser difícil de distinguir del LHCM. Además hasta en el 60% de los casos pueden ser CD30 y CD15 positivos lo que hace más difícil poder distinguirlo del LH⁶⁰.

4.2.2 Linfoma B rico en células T-rico en histiocitos

Suele manifestarse en varones a partir de los 40 años presentándose como una linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y menos frecuentemente con infiltración de médula ósea y hepatomegalia⁶¹. En su morfología, la arquitectura ganglionar es difusa con < 10% de células neoplásicas que emulan centroblastos; tienen nucléolos pequeños en un entorno rico en linfocitos pequeños. El inmunofenotipo es T CD3/CD5 positivo. Este cuadro histológico es muy parecido al del LHPLN, siendo imprescindible distinguirlos al ser 2 entidades distintas en cuanto a tratamiento y pronóstico, por lo que

es importante el uso de técnicas de inmunohistoquímica que permitan apoyar el diagnóstico. Las células neoplásicas en el linfoma B rico en células T-rico en histiocitos son además positivas para marcadores B (CD20 / CD79a / PAX-5) y BCL-6 y también pueden serlo para BCL-2, EMA y excepcionalmente para CD 30, mientras que son negativas para CD15 y EBV⁶¹. El inmunofenotipo de las células neoplásicas es poco útil si queremos diferenciarlo del LHPLN ya que no existen diferencias, aunque el estudio del entorno celular puede dar información que nos oriente hacia uno u otro tipo de linfoma. El CD20 presenta un patrón nodular con numerosas células B en el LHPLN además de células dendríticas foliculares que son positivas para CD21/CD35 y numerosas células CD57 + en áreas que están alrededor de las células B formando rosetas. También existe expresión de PD1(NAT-105) en las células T que forman “rosetas” en el LHPLN, un hecho que también ocurre ocasionalmente en el linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos⁶².

De este modo, la positividad PD-1 en las células T nos ayuda para diferenciar el LHPLN del linfoma B rico en células T-rico en histiocitos, donde el entorno celular está formado principalmente por linfocitos T y la presencia de células positivas para CD57 es infrecuente además de no haber rosetas PD-1 positivas o células CD21/CD35 positivas^{60,62}.

4.2.3 Linfoma primario mediastínico de células grandes B (LCGBM)

Al igual que en el LHEN donde la afectación mediastínica es frecuente, el LCGBM se presenta como una masa mediastínica que va a dar con frecuencia metástasis a nivel del sistema nervioso central, hígado, ovarios, riñón, intestino y glándulas suprarrenales⁶³. Morfológicamente podemos ver una fibrosis que da lugar a compartimentos celulares. Además hay muchas células neoplásicas de gran tamaño que presentan un núcleo irregular con abundante citoplasma y en ocasiones son muy parecidas a las células de Reed Stenberg con un inmunofenotipo tipo B, siendo positivas para CD-20 / CD79a, IRF4/MUM1 y CD23, y negativas para CD15. También expresan CD 30 hasta en un 80% por lo que se debe tener la precaución de no diagnosticar de forma errónea un LH clásico⁶⁴. En estudios moleculares se ha

observado mutaciones somáticas en la región variable de los genes de Ig en el LDCGBM. Estos linfomas van a expresar Bcl-6 y la metaloproteinasa de membrana CD10 que representan antígenos asociados a células de centro germinal.

4.2.4 Linfoma anaplásico de células grandes

Histológicamente presentan características comunes al LH clásico por lo que debemos prestar atención para no realizar un diagnóstico erróneo. El linfoma anaplásico de células grandes presenta ganglios donde encontramos invasión sinusoidal por células irregulares que pueden presentar características similares a las células de Reed Stemberg, con núcleos polimorfos y con gran cantidad de citoplasma, pero a diferencia de éstas, son más pequeñas sin presentar halos perinucleares y con nucléolos menos prominentes. Ya que el LH no suele afectar a sinusoides hasta no haber infiltración de la zona parafolicular, la existencia de infiltración sinusoidal nos orienta más al linfoma anaplásico de células grandes. Las de éste son CD45, antígenos T (CD3 /CD45RO/CD43/CD2/CD5/CD4), CD30 y antígeno epitelial de membrana positivos, mientras que CD8 suele ser negativo, aunque se han descrito casos positivos. No obstante algunos linfomas anaplásicos de células grandes pueden presentarse con una morfología semejante al LH, pero gracias a la inmunohistoquímica podemos diferenciarlos. La positividad para CD20 o CD15 excluye al linfoma anaplásico de células grandes. Los casos positivos para CD20 pueden ser un LH o linfoma difuso de células grandes B variante anaplásica, y en los CD45, antígenos T y EMA positivos nos orientan más hacia un linfoma anaplásico de células grandes⁶⁵.

4.2.5 Linfadenopatía reactiva viral por EBV

Habitualmente acontece en pacientes jóvenes y se va a manifestar por la presencia de fiebre, faringoamigdalitis y linfadenopatía. En la exploración física podemos encontrar hepatoesplenomegalia y petequias palatinas. Histológicamente el ganglio presenta una arquitectura conservada, con expansión paracortical donde encontramos células linfoides y células plasmáticas así como eosinófilos y macrófagos dando un aspecto moteado típico de las infecciones víricas⁶⁶. También pueden observarse células de

características similares a las células Reed-Stenberg. Con las técnicas de inmunohistoquímica encontramos positividad para CD45, CD20 y el CD 15 es negativo, lo que nos permite diferenciarlo del LH clásico. Además con la inmunohistoquímica podemos ver el EBV, pero este hecho no es útil ya que es algo que aparece frecuentemente en el LH clásico⁶⁷.

4.3 Sistema de estadificación

Se basa en el sistema de clasificación de Ann Arbor, establecido tras la reunión en Ann Arbor, Michigan, en el año 1971, donde el Comité de Clasificación y Estadaje de la Enfermedad de Hodgkin, constituido por expertos de USA, Reino Unido, Alemania y Francia establecieron este nuevo sistema que reemplazó la antigua clasificación de Rye de 1965⁶⁸. Posteriormente, en el año 1989, en la reunión de Costwolds en Reino Unido se establecieron una serie de modificaciones que se aplican en la actualidad⁶⁹.

4.3.1 Clasificación de Ann Arbor modificada por Cotswolds

Instaurada en el año 1971, concluyó las clasificaciones anteriores de Vera Peters y de Rye, y a diferencia de éstas, tenía en cuenta las localizaciones extraganglionares. Cataloga los pacientes según el número de regiones linfáticas afectadas así como si éstas se localizan por encima o debajo del diafragma. Es importante conocer las regiones ganglionares linfáticas, ya que dentro de una misma región pueden concurrir varios ganglios afectos y esto no implicaría afectación de varias áreas y por tanto un cambio en el estadio de la enfermedad. Si por ejemplo existe afectación de adenopatías supraclaviculares y además ganglios cervicales ipsilaterales, mantendremos la categoría I. La presencia de síntomas sistémicos continuó clasificándose según A (ausencia de síntomas B) o B (presencia de fiebre recurrente, sudoración nocturna no explicada por otra situación y pérdida de más del 10% de peso 6 meses antes del diagnóstico).

La clasificación de Ann Arbor establece un estadio clínico y anatomopatológico según los hallazgos encontrados en la laparotomía. En la clasificación anatomopatológica se

utiliza subíndices que se correlacionan con los órganos afectados, añadiendo el signo según exista afectación de la enfermedad a dicho órgano, y que se colocará a continuación de la cifra romana que indica el estadio⁶⁸.

En la reunión de 1989 en Costwolds se reevaluó la clasificación de Ann Arbor emitiéndose nuevas recomendaciones. Se introdujo el sufijo X para mencionar enfermedad ganglionar de gran volumen o Bulky, definida por la presencia de masa ganglionar que alcanza los 10 cm o bien en mediastino cuando ocupa un tercio o más del diámetro torácico en D5-D6. También se introduce el sufijo para reflejar el número de zonas ganglionares afectas considerando los ganglios hiliares como independientes de los mediastínicos, así como el sufijo U (unconfirmed/uncertain) para la remisión completa incierta ante la existencia de masas residuales. Además se estableció el papel de la tomografía axial computerizada (TAC) para el estudio de presencia de enfermedad a nivel del abdomen⁶⁹.

Tras la conferencia de Cotswolds han aparecido numerosos avances diagnósticos y terapéuticos en el LH, que han ido incorporándose en la práctica clínica diaria, entre otros el uso de la tomografía por emisión de positrones con 18- fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), que ha tenido un papel muy relevante a la hora de evaluar la respuesta tras fin del tratamiento así como para el estadiaje de la enfermedad⁷⁰.

Tabla 1. Clasificación Ann Arbor/Cotswolds

Clasificación por estadios de Ann Arbor/Cotswolds
<p>Estadio I Afectación de una única región ganglionar o una única estructura linfóide (bazo, timo, anillo de Waldeyer) (I) Afectación de una única y «limitada» localización extralinfática (I-E)</p>
<p>Estadio II Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) Afectación limitada y por contigüidad (a partir de una zona ganglionar afecta) de una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E) Debe indicarse el número de localizaciones ganglionares con un dígito en subíndice: II4; II3...</p>
<p>Estadio III Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden acompañarse de afectación extralinfática localizada (III-E) Se distingue: Estadio III-1 Afectación esplénica o de ganglios hiliares hepáticos o esplénicos, celiacos o portales Estadio III-2 Afectación de ganglios para aórticos, iliacos o Mesentéricos</p>
<p>Estadio IV Afectación diseminada de uno o más órganos extra linfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos Debe indicarse en subíndice las iniciales de los órganos afectados (M: médula ósea; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel)</p>
<p>Criterio «masa abultada (bulky)» Anadir la letra X Cualquier masa ganglionar ≥ 10 cm, medible por exploración física o medios de imagen En mediastino (Rx simple de tórax): el diámetro máximo de la masa es $\geq 1/3$ del diámetro del tórax medido a la altura de D5-D6</p>
<p>Síntomas A: asintomático B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso > 10% del peso corporal en los 6 meses previos</p>

4.3.2 Recomendaciones para la estadificación del LH

Las guías clínicas actuales se basan en las recomendaciones de Ann Arbor modificada por Cotswolds pero con la inclusión de nuevas recomendaciones basadas en los avances científicos acontecidos en los últimos años que nos han permitido mejorar la estadificación de la enfermedad y el pronóstico.

A. Anamnesis y Exploración Física: prestar atención a los antecedentes personales del paciente, dándole especial importancia a la comorbilidad, que será relevante a la hora de la selección del tratamiento individualizado. Por otra parte, se debe recoger la presencia de síntomas como astenia, intolerancia al alcohol y prurito. La detección de síntomas B va a tener un valor pronóstico y terapéutico. En la exploración física es importante determinar la detección de adenopatías, determinando el tamaño de las mismas y el número de estaciones ganglionares afectas. Además debemos valorar la presencia de esplenomegalia y hepatomegalia midiendo en centímetros el tamaño desde el reborde costal.

B. Pruebas de laboratorio: las guías de la NCCN recomiendan la realización de un hemograma completo, VSG, LDH, albúmina, estudio de la función renal y hepática. La ESMO incluye además el estudio de la función tiroidea (TSH) así como la determinación de serologías para la hepatitis B, C y el VIH.

C. Pruebas radiológicas: las principales guías clínicas recomiendan la realización de una radiografía de tórax y completar el estudio con un TAC donde se incluyan los niveles cervical, torácico, abdominal y pélvico. El uso de la gammagrafía con Galio 67 ha ido siendo sustituida por otras técnicas que han ido adquiriendo mayor relevancia en los últimos años como la tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), útil tanto en el estadiaje de la enfermedad como a la hora de evaluar la respuesta tras el tratamiento.

En un estudio retrospectivo de 2002 con pacientes diagnosticados de linfoma (19 pacientes con linfoma de Hodgkin y 31 con linfoma no Hodgkin) se comparó el FDG-PET con la gammagrafía con Galio 67 y con en el estadiaje convencional. Se observó que el uso del PET y la gammagrafía con Galio 67 consiguieron incrementar el estadio hasta en un 14% de los pacientes (n=7) lo que implicó que un 18 % de pacientes por FDG-PET y un 14% con Galio tuvieran un tratamiento distinto. Las conclusiones de

este trabajo fueron la mayor capacidad por parte del FDG-PET para la detección de la enfermedad siendo incluso superior a la gammagrafía con galio 67 ⁷¹.

En otro trabajo que también estudió el papel del FDG-PET para la estadificación de pacientes con linfoma, se llevaron a cabo FDG-PET, TAC y gammagrafía con Galio a 51 pacientes con diagnóstico de linfoma (38 LH y 13 LNH). Los resultados fueron la detección de 126 estaciones ganglionares afectadas por FDG-PET y 81 con la gammagrafía con Galio 67 , con un aumento del estadio por PET en 13 pacientes en comparación con la gammagrafía. La concordancia entre el PET y el TAC fue del 93%. En 7 pacientes se detectaron 10 localizaciones positivas por PET y negativas por TAC, comprobándose mediante biopsia la positividad de una de ellas y en el resto se negativizaron tras el tratamiento y posterior reevaluación con un nuevo PET⁷².

Nauman et al investigaron el uso del PET para evaluar las masas residuales de 58 casos de linfomas, de los que habían 43 pacientes con linfoma de Hodgkin y 15 no-Hodgkin. Con un seguimiento medio de 35 meses, los pacientes en los que el PET fue positivo tuvieron una mayor tasa de recaídas con respecto a los negativos según del 62,5% y 4 % respectivamente. En cuanto a los falsos positivos, en los pacientes con LH se observaron un 7%, contribuyendo a estos resultados entre otras causas el desarrollo de procesos infecciosos⁷³.

Otros autores han estudiado el papel del PET a la hora de predecir la duración de la respuesta tras tratamiento de intensificación en pacientes con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TAMO). En uno de los estudios en 60 pacientes diagnosticados de LH y linfoma no Hodgkin, se realizó un PET previo al TAMO, observándose 30 pacientes con respuesta completa por PET, de los cuales 25 permanecieron sin evidencia de enfermedad durante 1510 días. En comparación, 30 tuvieron un PET positivo, de los cuales progresaron 26 pacientes⁷⁴.

Tras la evaluación de 12 estudios, en el año 2003 se publicaron las indicaciones del PET en el linfoma, destacando su utilidad en el estudio de extensión, distinguiendo entre la afectación ganglionar y extraganglionar. En todos los estudios el PET fue capaz de detectar mayor número de ganglios afectos que el TAC. Uno de estos trabajos con 9 lesiones positivas para el PET y negativas en el TAC, tras ser biopsiadas se observó que 7 eran verdaderos positivos y 2 falsos positivos. En el resto de estudios, se evaluaron 29

discordancias de las que en 22 existía evidencia de enfermedad y en 7 no se encontró enfermedad⁷⁵.

Referente a la afectación extraganglionar, el PET también fue superior al TAC. De los estudios analizados, se observó en uno de ellos 15 lesiones que eran positivas en PET y negativas en TAC. Tras la biopsia, 14 de las 15 presentaban enfermedad. Los falsos positivos en PET se asociaron principalmente a infecciones o lesiones inflamatorias, así como el uso de G-GSF, por lo que se recomendó no administrar por lo menos 5 días antes de llevar a cabo el PET. También en el estudio del hueso el PET presentó una buena sensibilidad y especificidad, incluso superior a la gammagrafía ósea. Finalmente, en cuanto al valor pronóstico, algunos estudios apuntaban a un mejor pronóstico cuando la negativización se producía de una forma precoz⁷⁵.

Carde y colaboradores estudiaron el uso del PET en el estadiaje del LH, recomendando el uso del TAC y PET para el estadiaje inicial y el PET-TAC para delimitar los campos de radioterapia. Además, desde el 2001 en USA, MEDICARE reconocía la utilidad del PET tanto para el estadiaje como para la valoración de las masas residuales, sobre todo cuando existe la posibilidad de un cambio en el tratamiento a realizar según los resultados⁷⁶.

En el año 2005 se publicó un metanálisis sobre el estadiaje inicial en pacientes con LH y el uso de FDG-PET donde se corroboró tanto su elevado valor predictivo positivo como su especificidad⁷⁷.

D. Otros estudios complementarios: Las guías clínicas como la NCCN recomiendan la biopsia de medula ósea en pacientes con presencia de síntomas B o en estadios avanzados. En el caso de la ESMO la recomendación es para todos los pacientes con LH. Algunas pruebas de imagen han resultado de interés para evaluar la afectación medular, destacando el papel del PET con un alto valor predictivo sobre todo en linfomas no hodgkin agresivos.

En cuanto a pruebas funcionales, la determinación de la fracción de eyección se recomienda por la NCCN para la mayoría de pacientes que vayan a recibir doxorubicina, así como pruebas funcionales respiratorias que incluyan la capacidad de difusión de CO (DLCO) si el paciente va a recibir bleomicina. La ESMO es más amplia

en esta recomendación para todos los pacientes diagnosticados de LH previo al inicio del tratamiento.

Otras recomendaciones de la ESMO son la consulta de reproducción antes de iniciar la quimioterapia o radioterapia por la posibilidad de infertilidad derivada del tratamiento así como en aquellos pacientes donde exista afectación a nivel de cabeza o cuello la valoración por parte de un especialista en otorrinolaringología.

Tabla 2. Estudios para la evaluación inicial del LH

1.- Estudios obligatorios para la estadificación

- Histología e inmunofenotipo
- Historia clínica y exploración física
- Hemograma completo y velocidad de sedimentación globular
- Bioquímica estándar: función renal y hepática, LDH, fosfatasa alcalina, calcio y albúmina
- Serología de VIH, VEB, hepatitis B y hepatitis C
- Radiografía de tórax.
- TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.
- Biopsia y aspirado de médula ósea, si existe indicación

2.- Recomendados para la evaluación de la enfermedad

- PET o PET/TC
- β 2-microglobulina

3.- Recomendados para la evaluación de la toxicidad secundaria al tratamiento

- Ecocardiograma o ventriculografía isotópica
 - Estudio de función pulmonar con difusión de CO
 - Determinación de la función tiroidea y gonadal: TSH, LH, FSH, espermograma y criopreservación de semen
 - Estudio de adaptación psicosocial
-

5. Factores pronósticos

Una vez hemos realizado el diagnóstico de una enfermedad, conocer el pronóstico de la misma es necesario para poder establecer una estrategia terapéutica adecuada. Cuando determinamos un pronóstico estamos estimando las probabilidades de los distintos modos en que una enfermedad puede evolucionar⁷⁸. El pronóstico va a depender de la historia natural de la enfermedad y del curso clínico. La historia natural de una enfermedad es cómo evoluciona ésta sin ninguna intervención terapéutica. Cuando establecemos una terapia, podemos hablar del curso clínico de la enfermedad⁷⁹.

Por otra parte, también es relevante conocer la diferencia entre factores de riesgo y factores pronósticos. Los factores de riesgo van a condicionar la probabilidad de presentar una enfermedad determinada. Estos pueden estar en población sana y van a incrementar el riesgo de desarrollar una enfermedad. Su identificación permite la realización de una prevención primaria. Los factores pronósticos van a predecir el curso clínico una vez que la enfermedad ha aparecido. La identificación de estos factores son muy importantes para establecer estrategias de prevención secundaria y terciaria. Los marcadores de pronóstico son a su vez características no modificables del sujeto que tienen una probabilidad determinada de afectar el curso clínico de la enfermedad⁸⁰.

Los factores pronósticos nos van a permitir clasificar a los pacientes en estadios clínicos y utilizar distintos abordajes terapéuticos. Sobre el LH se han realizado numerosos estudios diseñados para determinar distintas variables clínicas, biológicas e inmunológicas que aporten datos de interés pronóstico a la clasificación de Ann Arbor modificada por Costwolds. Si reconocemos estos factores podremos seleccionar pacientes con mal pronóstico tanto en el diagnóstico como tras la recaída y de este modo diseñar un tratamiento más agresivo al que le pudiera corresponder según su estadio y de este modo mejorar la evolución de la enfermedad y del mismo modo, en aquellos pacientes que carezcan de dichos factores de mal pronóstico, evitar un tratamiento agresivo con las posibles consecuencias de toxicidades e iatrogenias a corto y largo plazo.

5.1 Factores pronósticos en estadios iniciales

En la actualidad, con la validación de distintos factores pronósticos a través de ensayos o del análisis de series con gran número de pacientes, se han desarrollado una serie de clasificaciones pronósticas que nos permiten establecer un riesgo y basándonos en este desarrollar una estrategia terapéutica adecuada. De estas clasificaciones destacan 4, la europea de la EORTC⁸¹, la alemana del GHSG⁸², la americana de la NCCN⁸³ y la canadiense del NCIC.

Estas clasificaciones van a distinguir 2 grupos pronósticos: favorable y desfavorable. La velocidad de sedimentación globular (VSG), la edad, el número de estaciones ganglionares afectas, la presencia de enfermedad Bulky y los síntomas B son factores de mal pronóstico comunes en la mayoría de estas clasificaciones.

En 1991 el grupo de la EORTC llevó a cabo un estudio para establecer si el valor de la VSG superior a 30 era un factor de recaída precoz y de supervivencia en pacientes con estadios iniciales de LH. Para ello estudiaron a 772 pacientes que habían participado en 2 ensayos clínicos multicéntricos, encontrando 4 grupos diferentes: Grupo 1 donde la velocidad siempre era normal, grupo 2 con velocidad elevada antes del tratamiento y normalizada inmediatamente después, grupo 3 con elevación antes del tratamiento y normalización en los 3 meses tras el tratamiento, grupo 4 donde siempre permanecía elevada, grupo 5 con cifras normales antes del tratamiento pero que tras éste oscilaban entre normal y elevadas y finalmente grupo 6 con velocidad elevada antes del tratamiento y con oscilaciones entre normal y elevada tras su finalización.

En el análisis multivariante, los grupos 4, 5 y 6 se mostraron como los mejores predictores para recaída precoz y un detrimento en la supervivencia tras la estratificación según tipo de tratamiento de quimioterapia y radioterapia recibidos. Los pacientes del grupo 4 tenían un riesgo relativo de mortalidad 7 veces superior que los grupos 1, 2 y 3. El riesgo relativo de mortalidad para los grupos 1, 2 y 3 era de 4, 5 mientras que para los grupos 4, 5 y 6 era de 15.

Las conclusiones de este ensayo fueron que la elevación de la VSG es un factor predictivo de recaída precoz y mal pronóstico, y por tanto su hallazgo justificaría el uso de tratamientos agresivos⁸⁴.

Tabla 3. Definición de estadios iniciales desfavorables según diferentes grupos cooperativos

EORTC	GHSB	NCCN	NCI-C
-Afectación mediastínica masiva	-Afectación mediastínica masiva	-Afectación mediastínica masiva	-Edad > 40 años
Edad \geq 50 años	-Enfermedad extranodal		-Velocidad de sedimentación > 50 mm
-Presencia de síntomas B y velocidad de sedimentación > 30 mm	-Presencia de síntomas B y VSG > 30 mm	-Cualquier masa > 10 cm	-Cuatro o más áreas ganglionares afectadas
-Velocidad de sedimentación > 50 mm	-Velocidad de sedimentación > 50 mm	-Síntomas B	
-Cuatro o más áreas ganglionares afectadas	-Tres o más áreas ganglionares afectadas	-Velocidad de sedimentación > 50 mm	
		-Cuatro o más áreas ganglionares afectadas	

5.2 Factores pronósticos en estadios avanzados

En 1998 se publica un estudio en pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin en estadios avanzados. Aquel estudio se justificó porque hasta un tercio de los pacientes no se curaban con los tratamientos de quimioterapia y una proporción similar podrían estar sobretrotados. De este modo, identificar aquellos pacientes con mejor pronóstico podría permitir una selección de tratamientos menos agresivos y con menos efectos secundarios.

En el estudio se seleccionaron 5141 pacientes tratados con al menos 4 ciclos de quimioterapia preferentemente con antraciclinas con o sin radioterapia. El diseño tenía como objetivo primario la supervivencia libre de progresión, ya que la supervivencia global incluía tres factores que debían considerarse de modo aparte: la capacidad del tratamiento inicial para controlar la enfermedad, un apreciable porcentaje de pacientes con una segunda oportunidad de cura con tratamiento de rescate y en tercer lugar la posibilidad de muerte debido a toxicidad del tratamiento o por causas distintas a la enfermedad.

De este modo tras el análisis multivariante se identifican 7 factores pronósticos independientes: niveles de albúmina sérica < 4 ; nivel de hemoglobina $< 10,5$, sexo varón; edad mayor de 45 años; estadio IV; leucocitosis (mayor o igual a 15000); linfopenia (< 600).

Así se establece una escala pronóstica con capacidad para predecir la supervivencia libre de progresión según: 0 factores pronósticos, 84 % SLP; 1 factor pronóstico, 77% SLP; 2 factores pronósticos, 67 % SLP; 3 factores pronósticos, 60% SLP; 4 factores pronósticos, 51 % SLP; 5 factores pronósticos, 42 % SLP⁸⁵.

6. Fundamentos del Tratamiento del Linfoma de Hodgkin

Inicialmente la enfermedad de Hodgkin presentó un pronóstico infausto, con tasas de mortalidad elevadas que superaban el 90%⁸⁶. No será hasta 1950, en relación con la mejoría de la técnica radioterápica y el desarrollo de los tratamientos con poliquimioterapia, cuando cambia la perspectiva de la enfermedad⁸⁷.

Tabla 4. Factores pronósticos del International Prognostic Factor Project (IPFP) para pacientes con estadios avanzados⁸⁵			
Factores pronósticos			
Albúmina sérica < 4 g/dl Hemoglobina < 10,5 g/dl Sexo varón Edad ≥ 45 años Estadio IV Leucocitos ≥ 15 × 10⁹/l Linfocitos < 600 × 10⁹/l o < 8%			
Índice pronóstico			
Número de factores	% pacientes	% SLP a 5 años	% SG a 5 años
0	7	84	89
1	22	77	90
2	29	67	81
3	23	60	78
4	12	51	61
≥ 5	7	42	56

6.1 Desarrollo de la radioterapia en el linfoma de Hodgkin

La radioterapia fue el primer tratamiento curativo en el LH. Ha mediados del siglo XX aparecen los primeros casos curados gracias a la aportación de Peters, que seleccionó a pacientes con estadios iniciales y aplicó altas dosis fraccionadas de radioterapia sobre campos afectos, consiguiéndose de este modo porcentajes altos de curación en estadios I, con una supervivencia global a los 5 años del 88% y del 79% a los 10 años⁸⁸. Otro protagonista de esta historia fue Kaplan, con el uso de aceleradores lineales y aplicando dosis elevadas de radioterapia ampliando la zona de irradiación más allá de la zona afecta, consiguiendo demostrar en distintos ensayos que en estadios iniciales esta técnica de irradiación de campo extendido era superior a la irradiación exclusiva de campo afecto⁸⁹.

Debido al avance de los tratamientos combinados y su eficacia superior a la irradiación exclusiva, así como los efectos secundarios a medio y largo plazo de la radioterapia, tanto los campos de irradiación como las dosis de radioterapia han ido modificándose y adaptándose para minimizar las toxicidades. De este modo, el objetivo ha sido la irradiación exclusiva de campo afecto con dosis menores de entre 20-30 Gy (inferiores a

los 40 Gy que clásicamente se utilizaban), usando una conformación tridimensional donde se libera la dosis de radiación a nivel de campos afectos y se disminuye las toxicidades de los tejidos sanos⁹⁰. Actualmente gracias a la intensidad modulada (IMRT) es posible determinar un volumen de tratamiento con dosis máximas y a su vez minimizar la radiación de tejidos sanos, un avance que podría mejorar los resultados de la radioterapia en la Enfermedad de Hodgkin.

Podemos afirmar que hoy en día avanzamos hacia un uso aún más racional de la radioterapia, explorándose su aplicación en situaciones muy particulares, por ejemplo como método complementario adaptado a la respuesta, recomendándose sólo en aquellas áreas que tras el tratamiento con quimioterapia sean positivas en el PET y por otra parte, solo irradiar el volumen del ganglio afectado y no toda la zona ganglionar al que pertenece.

6.2 Campos de irradiación

Ha existido en la literatura científica cierto nivel de confusión acerca de la definición de los campos de irradiación en el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin. La confusión entre irradiación de campos afectos (Involved fields, IF), campos extendidos (Extended fields, EF), campos regionales y de ganglios afectos (IN Involved nodes), es una cuestión no siempre bien explicada en los diversos artículos y metanálisis de los últimas décadas.

Campo extendido (EF): se irradian las regiones tanto afectas como no afectas. Hablamos de campo en manto cuando las zonas afectas están a un lado del diafragma y de campo en Y invertida si están por debajo del diafragma.

Campo regional: se irradia las zonas ganglionares afectas y la región ganglionar adyacente aunque no esté afectada.

Campo afecto(IF): se irradia las zonas ganglionares que incluyen los ganglios afectos.

Campo de ganglios linfáticos afectados (INRT): en realidad es una modificación del campo afecto. Se define un volumen (CTV) que incluye los ganglios afectados antes de dar la radioterapia, con un margen de 1 cm dando lugar al volumen tumoral de tratamiento (PTV).

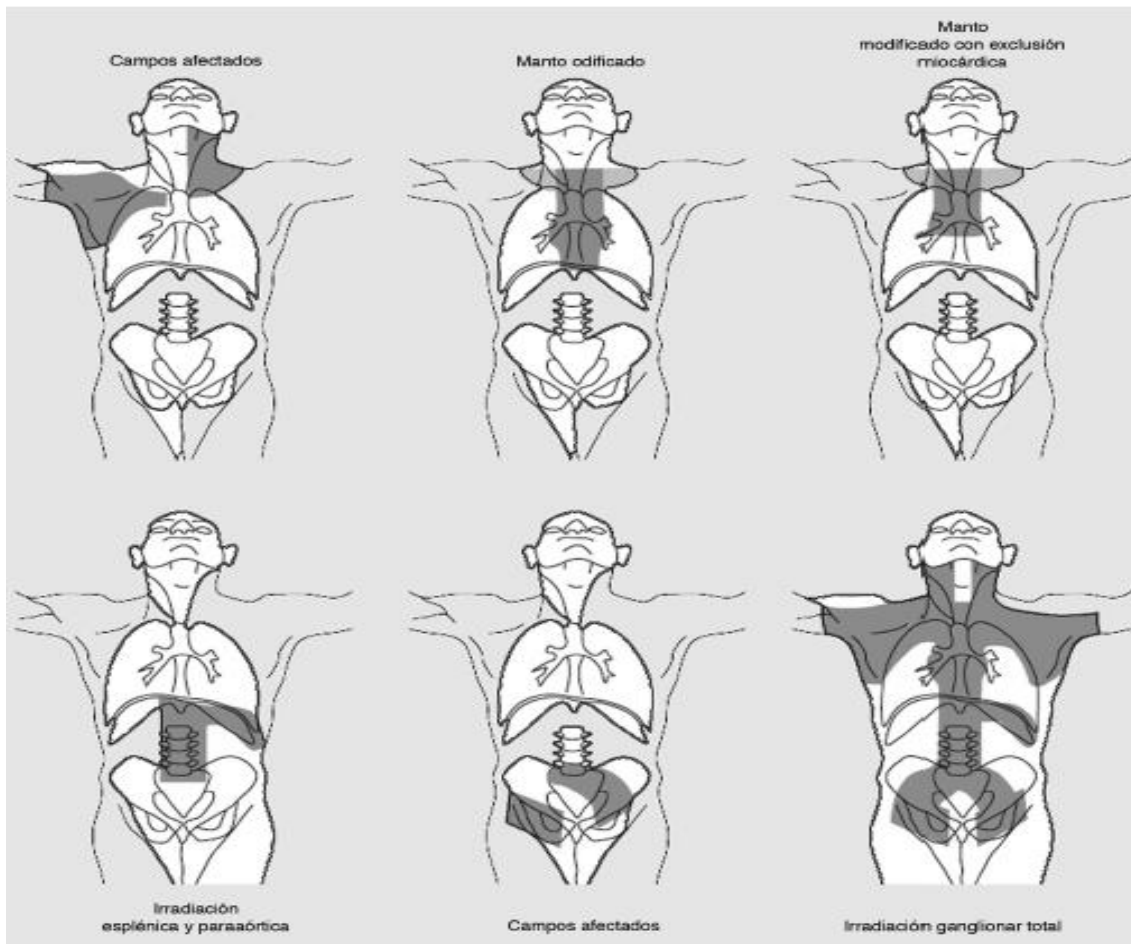


Figura 6. Tipos de campos de irradiación

6.3 Desarrollo de la quimioterapia en el linfoma de Hodgkin

Durante la Segunda Guerra Mundial comenzaron a observarse casos de aplasia medular en soldados que habían sido expuestos a gas mostaza. Tras este hecho se desarrollan estudios para evaluar el papel de la mostaza nitrogenada en el tratamiento de los

linfomas, en los que se observan importantes tasas de respuestas pero de muy corta duración⁹¹. Así empiezan a estudiarse otros fármacos como el clorambucilo, la procarbicina, la ciclofosfamida, la vincristina o la vinblastina, que conseguían en algunos casos importantes porcentajes de respuestas pero con bajas tasas de curación⁹². A partir de entonces diversos autores comienzan a desarrollar estudios para poder establecer un tratamiento eficaz para el LH.

MOPP:

Da Vita da un giro en el tratamiento de LH al proponer el uso de esquemas de poliquimioterapia que combinaban fármacos con distintos mecanismos de acción lo cual permitiría mejorar las respuestas y duración de la mismas. De este modo se publica en 1967 el esquema MOPP que obtenía hasta un 50 % de curaciones en estadios avanzados⁹³. A pesar de los buenos resultados, al usarse agentes alquilantes, se producían importantes efectos secundarios con disminución de la fertilidad y el desarrollo de segundas leucemias.

Tabla 5. Primera Generación: Esquema MOPP

MOPP (ciclo cada 28 días)	
Mecloretamina	6 mg/m ² i.v., días 1 y 8.
Vincristina	1,4 mg/m ² i.v., días 1 y 8.
Procarbicina	100 mg/m ² v.o., días 1 a 14.
Prednisona	40 mg/m ² v.o., días 1 a 14.

ABVD:

Se introduce a mediados de los años 70 como tratamiento en pacientes con LH en estadios avanzados. Para mejorar el porcentaje de curaciones y minimizar los efectos secundarios del esquema propuesto por Da Vita, Bonnadona comunica un nuevo esquema en el que se combinaban 4 fármacos (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbicina) con la ventaja de disminuir la esterilidad y los riesgos para desarrollar segundas neoplasias. Sin embargo, algunos de los fármacos utilizados como la

doxorrubicina favorecían la cardiotoxicidad mientras que la bleomicina podía favorecer el desarrollo de fibrosis pulmonar. A pesar de estos posibles efectos secundarios, el régimen ABVD es un referente utilizado a nivel mundial con unos resultados excelentes y con poca probabilidad para desarrollar complicaciones secundarias al mismo⁹⁴.

Tabla6. Esquema ABVD

Segunda generación	
ABVD (ciclo cada 28 días)	
Adriamicina	25 mg/m ² i.v., días 1 y 15.
Bleomicina	10 mg/m ² i.v., días 1 y 15.
Vinblastina	6 mg/m ² i.v., días 1 y 15.
Dacarbacina	375 mg/m ² i.v., días 1 y 15.

Esquemas Alternantes e Híbridos:

Goldei y Coldman⁹⁵ proponen la hipótesis de que las células tumorales desarrollan resistencias durante el tratamiento con poliquimioterapia y postulan que estas resistencias podrían vencerse si se usaban todos los fármacos disponibles. De este modo aparecen los regímenes alternantes como el MOPP/ABVD de Bonnadona. Tras reclutar a 88 a pacientes comparó 12 ciclos de este régimen alternante con 12 ciclos de MOPP observándose un incremento en la PFS pero sin mejorar la SG o el porcentaje de respuestas.

En cuanto a los esquemas híbridos, al igual que los regímenes alternantes, se combinan al menos 2 esquemas sin resistencia cruzada pero administrando todos los fármacos en un mismo ciclo mensual. De este modo se desarrolló el MOPP/ABVD híbrido administrado cada 28 días, de forma que el día 1 se administraba medio ciclo de MOPP y el día 15 medio ciclo de ABVD⁹⁶. Estos esquemas no fueron capaces de ser mejores que el esquema de Bonnadona con ABVD y además producían más efectos secundarios agudos y tardíos⁹⁷.

Tabla 7. Esquema MOPP/ABV

Tercera generación	
MOPP/ABV (ciclo cada 28 días)	
Mecloretamina	6 mg/m ² i.v., día 1.
Vincristina	1,4 mg/m ² (max. 2 mg) i.v., día 1.
Procarbacin	100 mg/m ² v.o., días 1 a 7.
Prednisona	40 mg/m ² v.o., días 1 a 14.
Adriamicina	35 mg/m ² i.v., día 8.
Bleomicina	10 mg/m ² i.v., día 8.
Vinblastina	6 mg/m ² i.v., día 8.

Esquema Stanford V:

Es un esquema acortado multimodal con múltiples agentes (doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona)⁹⁸ sin resistencia cruzada que se administran durante 8-12 semanas en función del estadio y tras el cual la mayoría de los pacientes reciben radioterapia. El objetivo de este esquema fue incrementar el alto porcentaje de respuestas conseguido con otros regímenes como ABVD y minimizar la incidencia de efectos secundarios a corto y largo plazo. Para ello se incorporó el etopósido, cuyo objetivo era mejorar el porcentaje de respuestas, y se disminuyó la dosis acumulada de agentes alquilantes, doxorubicina y bleomicina. En 2005 Paolo Gobbi publica un ensayo fase III que compara este esquema con ABVD⁹⁹. Se randomizaron 355 pacientes con LH estadios IIB-IV, que recibieron 6 ciclos de ABVD (n=122), 3 ciclos de esquema Stanford V (n=107) y un tercer brazo recibió 6 ciclos de MOPPEBVCAD (n=106). En los 3 brazos se administró radioterapia según 76, 71 y 50 pacientes respectivamente. Los resultados del estudio mostraron un porcentaje de respuestas para ABVD, Stanford V y MOPPEBVCAD del 89%, 76% y 94%, respectivamente. La SLP a 5 años fue del 85%, 73%, and 94%, respectivamente ($p < 0,1$ para el régimen Stanford V en comparación con los otros regímenes). La supervivencia global a los 5 años fue 90%, 82%, y 89% para ABVD, Stanford V, y MOPPEBVCAD respectivamente. En cuanto a las toxicidades, Stanford V fue más

mielotóxico que ABVD pero menos que MOPPEBVCAD. Según los resultados de este estudio, ABVD y MOPPEBVCAD fueron superiores al régimen Stanford V en porcentaje de respuestas y en SLP.

Tabla 8. Esquema Stanford V

Cuarta generación: STANFORD V (duración 12 semanas)	
Adriamicina	25 mg/m ² i.v., días 1, 15, 29, 43, 57, 71.
Vinblastina	6 mg/m ² i.v., días 1, 15, 29, 43, 57, 71.
Mecloretamina	6 mg/m ² i.v., días 1, 29, 57.
Vincristina	1,4 mg/m ² (max. 2 mg) i.v., días 8, 22, 36, 50, 64, 78.
Bleomicina	5 mg/m ² i.v., días 8, 22, 36, 50, 64, 78.
Etopósido	60 mg/m ² i.v., días 15, 16, 43, 44, 71, 72.
Prednisona	40 mg/m ² v.o., diaria 12 semanas.

Esquema BEACOPP:

Diseñado a principios de los 90 por el German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHS), este esquema se compone de las drogas bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona. Una variante es el BEACOPP escalado que incluye mayores dosis de los estándares del etopósido, la doxorubicina y la ciclofosfamida. Este esquema fue comparado con COPP-ABVD, mostrando un mejor control tumoral y un incremento en la supervivencia a los 10 años del 11%, por lo que el GHS consideró este régimen como el nuevo estándar para pacientes de alto riesgo con LH avanzado¹⁰⁰.

La selección de una primera línea de tratamiento de elección para el LH requería un balance entre el control de la enfermedad y el desarrollo de efectos secundarios a corto y largo plazo. En 2011 Viviana publicó un ensayo fase III donde se compararon BEACOPP con ABVD en pacientes con LH avanzado. Todos los pacientes con enfermedad residual o progresión recibían tratamiento de rescate en forma de quimioterapia basada en ifosfamida seguida de tratamiento de consolidación con altas dosis de carmustina, etopósido, citarabina y melfalán (BEAM) y TAMO¹⁰¹. En este

estudio se randomizaron 331 pacientes con LH desfavorable (estadios IIB,III o IV y/o IPI >3), los cuales recibían radioterapia local cuando existía indicación.

Los resultados a los 7 años fueron de un porcentaje de supervivencia libre de progresión del 85 % con BEACOPP y del 73% con ABVD ($p=0,004$). Del grupo de BEACOPP, 20 recibieron tratamiento de rescate y 45 con ABVD. 3 de los 20 pacientes con BEACOPP y 15 de los 45 con ABVD que habían progresado o recaído después del tratamiento inicial estaban vivos y sin enfermedad. Tras completar todo el tratamiento planeado, incluyendo los de rescate, el porcentaje de supervivencia libre de segunda progresión fue del 88% con BEACOPP y del 82% con ABVD ($p=0,12$) Por tanto, BEACOPP conseguía un mejor control inicial pero las cifras a largo plazo no mostraban diferencias entre los 2 regímenes, con mayor frecuencia de toxicidades para BEACOPP¹⁰².

Una variante de este esquema es el BEACOPP-14, que se administra cada 14 días. En un estudio reciente se evaluó el porcentaje de respuestas y toxicidad de BEACOPP-14 en pacientes con estadios IIB con un factor desfavorable y pacientes con estadios III-IV. Los pacientes fueron randomizados a recibir BEACOPP-14 o BEACOPP- escalado. Tras completar el tratamiento de quimioterapia, los pacientes con enfermedad inicial > 5 cm o enfermedad residual > 2cm y PET positivo recibieron radioterapia (30-36 Gy).

Los resultados del estudio fueron interesantes, observándose un porcentaje de respuestas del 98% para el grupo tratado con BEACOPP-14 y 98,3% para el BEACOPP-escalado (BEACOPP-esc). En cuanto al porcentaje de respuestas completas, fue del 81% y 73,5 % respectivamente ($p >0,05$). Referente a la supervivencia global a los 3 años, con el esquema BEACOPP-14 fue del 94,2 % mientras que para BEACOPP-esc fue del 92,6% ($p>0,05$). Se comunicaron en toxicidades un 62,4% en el brazo BEACOPP-14 frente 57,8% con BEACOPP-esc, con 3 pacientes fallecidos en este último grupo por toxicidad. El porcentaje de neutropenia grado 3-4 fue mayor en el brazo BEACOPP-14 (45% vs 41 % $p< 0,05$), aunque esto no influyó en el porcentaje de neutropenias febriles o infecciones. No hubieron diferencias en otras toxicidades hematológicas grado 3-4 ni en las toxicidades no hematológicas: 16 % de anemia en BEACOPP-14 frente 14 % en BEACOPP-esc y 3 % de trombopenia en ambos grupos¹⁰³.

Tabla 9. Esquema BEACOPP

Cuarta generación	
BEACOPP estándar (ciclos cada 21 días)	
Bleomicina	10 mg/m ² i.v., día 8.
Etopósido	100 mg/m ² i.v., días 1 a 3.
Adriamicina	25 mg/m ² i.v., día 1.
Ciclofosfamida	650 mg/m ² i.v., día 1.
Vincristina	1,4 mg/m ² (max. 2 mg) i.v., día 8.
Procarbacin	100 mg/m ² v.o., días 1 a 7.
Prednisona	40 mg/m ² v.o., días 1 a 14.
BEACOPP escalado (ciclos cada 21 días)	
Bleomicina	10 mg/m ² i.v., día 8.
Etopósido	200 mg/m ² i.v., días 1 a 3.
Adriamicina	35 mg/m ² i.v., día 1.
Ciclofosfamida	1200 mg/m ² i.v., día 1.
Vincristina	1,4 mg/m ² (max. 2 mg) i.v., día 8.
Procarbacin	100 mg/m ² v.o., días 1 a 7.
Prednisona	40 mg/m ² v.o., días 1 a 14.
G-CSF	desde el día 8.
BEACOPP-14 (ciclo cada 14 días)	
Igual que BEACOPP estándar (prednisona días 1 a 7).	
G-CSF	desde el día 8 al 13.

7. TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN

7.1 Tratamiento del Linfoma Hodgkin clásico

Tras el diagnóstico los pacientes se dividen en 2 grandes grupos según sus estadios: I-II y III-IV. A su vez, los estadios iniciales se subdividen en función de la presencia o no de factores pronósticos desfavorables según: Estadios I A- II A favorables; Estadios I – II desfavorables con enfermedad Bulky; Estadios I – II desfavorables sin enfermedad Bulky.

7.1.1 Enfermedad localizada

A Estadio I-II favorable

La radioterapia fue el tratamiento estándar para pacientes con LH en estadios iniciales durante muchas décadas además de único tratamiento curativo. No obstante, la toxicidad potencial de las altas dosis administradas, incluyendo amplios campos de radiación, implicaban un alto riesgo de desarrollar problemas cardíacos, pulmonares y segundas neoplasias.

Algunos estudios se realizaron para intentar disminuir las dosis de radioterapia con el fin de minimizar su toxicidad. Dumke et al¹⁰⁴ realizan un estudio con 376 pacientes en estadios iniciales I-II sin factores de riesgo (ausencia de masa mediastínica, lesiones extranodales, enfermedad esplénica masiva, elevación de VSG, afectación de 3 o más áreas ganglionares) a recibir radioterapia a dosis de 40 Gy o 30 Gy, sin quimioterapia. Los resultados fueron reveladores al no mostrar diferencias en supervivencia global ni en supervivencia libre de recaída, a pesar de disminuir la dosis de radiación. Con una mediana de seguimiento de 86 meses, para los pacientes tratados con 40 Gy la SG fue del 91% frente al 96 % del brazo con 30 Gy ($p= 0,16$) y la supervivencia libre de recaída fue del 78% frente al 83 % respectivamente ($p=0,09$). Las causas más frecuentes de muerte fueron debidas principalmente a enfermedad cardiorrespiratoria/embolismos pulmonares ($n=7$) y segundas neoplasias ($n=6$).

Al incorporarse los regímenes de quimioterapia utilizados en el tratamiento de la enfermedad en estadios avanzados (ABVD y Stanford V) a pacientes con estadios iniciales, empezaron a utilizarse las terapias combinadas de quimioterapia y radioterapia, que reemplazaría la modalidad de radioterapia sola como tratamiento de elección de estos pacientes con estadios iniciales y factores pronósticos favorables.

Entre los argumentos que iban en contra del uso del tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, se temía por el incremento en el riesgo de morbimortalidad al utilizar fármacos como agentes alquilantes asociados a campos amplios de radiación. Bonnadona et al llevan a cabo un ensayo prospectivo en pacientes con estadios iniciales de LH para valorar la eficacia y tolerancia de 4 ciclos de ABVD seguidos de irradiación nodal subtotal y esplénica (STNI) o radioterapia de campo afecto (IFRT). Los resultados fueron de un porcentaje de respuestas completas del 100

% y del 97 % respectivamente. La supervivencia libre de progresión a los 12 años fue del 93% para ABVD y STNI y del 94% para ABVD con IFRT. Este estudio mostró que 4 ciclos de ABVD con IFRT conseguía unos excelentes resultados, a pesar de la limitación por el tamaño muestral, por lo que esta modalidad podría ser considerada como estándar para el tratamiento de pacientes con LH en estadios iniciales tanto de pronóstico favorable como desfavorable¹⁰⁵.

Para establecer si el número de ciclos y la dosis de radioterapia podía reducirse en pacientes con LH en estadios iniciales con factores pronósticos favorables, el GHSG en 1998 inicia un ensayo prospectivo, randomizado y multicéntrico, el HD10¹⁰⁶, en el cual se comparaban un régimen de 4 ciclos de ABVD con un régimen de 2 ciclos de ABVD y a su vez 30 Gy de radioterapia de campo afecto (IFRT) con 20 Gy en pacientes que habían recibido uno de los dos regímenes descritos.

Se incluyeron 1370 pacientes en 4 grupos diferentes: 4 ABVD seguido de 30 Gy IFRT (grupo 1), 4 ABVD seguido de 20 Gy IFRT (grupo 2), 2 ABVD seguido de 30 Gy IFRT (grupo 3) y 2 ABVD seguido de 20 Gy IFRT (grupo 4). Se excluyeron a aquellos pacientes que presentaban más de 3 localizaciones de enfermedad, lesiones extranodales, bulky mediastínico, VSG >50, o VSG > 30 acompañado de síntomas B. Los resultados del ensayo encontraron que no existían diferencias en supervivencia global ($p=0,61$) ni supervivencia libre de recaída ($p=0,39$). A los 5 años, la supervivencia libre de recaída fue del 93% para el régimen con 4 ciclos de ABVD y de 91,1% para el régimen con 2 ciclos de ABVD.

Cuando se compararon los efectos de las 2 dosis de radioterapia 20 Gy Vs 30 Gy, no se encontraron tampoco diferencias en supervivencia libre de recaída ($p=1$) ni en supervivencia global ($p=0,61$). En cuanto a los efectos secundarios y toxicidades agudas, estos fueron más frecuentes para el grupo 1 (4 ciclos de ABVD seguidos de 30 Gy IFRT). Tras estos hallazgos, se concluyó que el tratamiento con el régimen de 2 ciclos de ABVD seguido de 20 Gy IFRT permitía mantener los buenos resultados en supervivencia de otros regímenes con mayor número de ciclos y dosis de radioterapia y a su vez minimizar la toxicidad.

Recordemos que el régimen de Stanford V fue desarrollado como una modalidad de tratamiento en pacientes con LH en estadios avanzados con el propósito de mantener las altas tasas de curación de otros regímenes pero reduciendo sus toxicidades, con

resultados prometedores en los ensayos en pacientes con LH y enfermedad avanzada. Otros estudios también han estudiado este esquema comparándolo con ABVD¹⁰⁷.

El grupo de Standford condujo un ensayo clínico denominado G4 trial,¹⁰⁸ diseñado para evaluar la eficacia del esquema de quimioterapia Standford V (reducido de 12 a 8 semanas) seguido, 1-3 semanas tras fin de la quimioterapia, de radioterapia de campo afecto (IFRT) (30-30,6Gy en fracciones de 1,5,1,8 Gy) en pacientes con estadios iniciales I-IIA sin enfermedad bulky. De entre los 87 pacientes incluidos en el estudio, presentaron factores de riesgo desfavorables según el German Hodgkin Study Group (más de 2 zonas ganglionares afectas, VSG >50, afectación extranodal) un 48% y según la EORTC (más de 3 zonas ganglionares afectas, VSG > 50, subtipo celularidad mixta, edad > 50 años) un 38% de los pacientes. La mediana de seguimiento fue de 10,6 años, se estimó una SLP del 99% y una SG del 94% respectivamente. Ningún paciente desarrollo leucemias agudas mieloides secundarias o síndromes mielodisplásicos. Del mismo modo no existieron toxicidades cardíacas ni pulmonares.

Los resultados de este estudio son comparables a los resultados de los ensayos de otros grupos como el GHSG HD10¹⁰⁶ y el EORTC H9F¹⁰⁹. Es importante recordar que en el G4 Trial se incluyeron hasta un 38% de pacientes con factores de riesgo desfavorable que a pesar de lo cual fueron tratados con este esquema menos agresivo. En cuanto a los pacientes con enfermedad sin factores de riesgo, el GHSG en el HD 10 trial obtuvieron un excelente SLP, y en el G4 Trial los resultados son equiparables a los del grupo alemán, con una supervivencia libre de recaída del 98%. Referente a las dosis de las drogas, mientras que la dosis acumulada de doxorubicina era similar, la dosis de bleomicina es un 50% menor en el Standford V abreviado (20 U/m²), en comparación con los 2 ciclos de ABVD (40 U/m²). Por tanto, en situaciones donde es deseable limitar la exposición a bleomicina, esta combinación de tratamiento ofrece una alternativa aceptable.

En cuanto a los posibles riesgos del uso de radioterapia, utilizada en la modalidad combinada de tratamiento del G4Trial, es un hecho que numerosos estudios han intentado buscar alternativas ofreciendo el uso de modalidades con quimioterapia exclusiva.

En el HD 6 trial¹¹⁰ se comparó pacientes con LH en estadios iniciales, en un brazo recibían un régimen de radioterapia estándar única (STLI) en aquellos pacientes con LH sin factores de riesgo y la modalidad combinada de 2 ciclos de ABVD seguido de STLI se aplicaba a pacientes con LH con factores de riesgo. En cuanto al brazo experimental, consistía en 4 o 6 ciclos de ABVD dependiendo del tipo de respuesta tras 2 ciclos con ABVD. Con una mediana de seguimiento de 11,3 años, las supervivencia libre de progresión era mejor en los regímenes que contenían radioterapia (92 % Vs 87%), aunque la supervivencia global fue superior para los pacientes que recibieron solo quimioterapia (94 % versus 87 %, P=0,04). Estas diferencias en SG estaban en relación con las muertes debidas al desarrollo de segundas neoplasias y otras causas. No obstante, los datos en relación con el uso de radioterapia en este estudio son difíciles de comparar con los estudios actuales, ya que las técnicas y campos de radioterapia de la actualidad están más desarrollados, como el uso del IFRT que se asocia a una disminución del desarrollo de segundas neoplasias¹¹¹. En el G4 trial se observaron 5 neoplasias secundarias, de los que uno (cáncer de mama) apareció en la zona de irradiación.

La quimioterapia exclusiva con el esquema ABVD también ha sido investigada como una opción terapéutica para pacientes con estadios iniciales sin enfermedad bulky¹¹². El Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) había realizado varios estudios investigando el tratamiento óptimo de LH en estadios iniciales. Sus estudios iniciales con radioterapia de campo extendido (EF) con estadiaje quirúrgico I A y IIA presentaban SLP que oscilaban entre el 60 % y el 80%¹¹³. Tratando de mejorar estos resultados utilizaron modalidades terapéuticas combinadas con quimioterapia y radioterapia, realizando un estudio entre 1975 y 1981 con pacientes con estadios iniciales a los que se les aplicaba tratamiento con 6 ciclos de MOPP y EFRT, consiguiendo respuestas completas en el 96 % de los pacientes con un 10 % de recaídas a los 92 meses¹¹⁴.

Entre 1981 y 1986 realizaron otro estudio diseñado para reducir la toxicidad, en el cual pacientes con estadios clínicos IA, IIA y IIIA recibían 4 ciclos de MOPP o tiotepa, vinblastina y blemomicina (TBV) seguido de radioterapia de campo afecto. Los resultados observaron una diferencia no significativa en el porcentaje de respuestas completas, supervivencia libre de progresión o supervivencia global a los 5 años, similares a los del estudio previo¹¹⁵.

Finalmente se lleva a cabo el ensayo para comparar quimioterapia exclusiva versus tratamiento combinado¹¹⁶. El primer objetivo de este ensayo fue confirmar el papel de la quimioterapia óptima en estadios iniciales de LH sin enfermedad bulky con un esquema para reducir la toxicidad, especialmente segundas leucemias. El otro objetivo era determinar la necesidad de radioterapia adyuvante en combinación con el tratamiento considerado como óptimo de 6 ciclos de ABVD, con una hipótesis de que la modalidad combinada de quimioterapia y radioterapia sería superior en duración de respuestas completas y supervivencia libre de progresión. De este modo 152 pacientes con estadios I,II y III A sin enfermedad bulky se randomizaron de modo prospectivo a tratamiento con el esquema ABVD (6 ciclos) seguido de radioterapia (36 Gy), administrada 4-6 semanas tras fin de quimioterapia, frente a un brazo experimental con 6 ciclos de ABVD. Antes de 1998 los campos de radioterapia utilizados fueron campo del manto (Mantle Field), Y invertida (Y inverted Field), irradiación subtotal linfoide (STLI) e irradiación linfoide total (TLI), y no es hasta después de diciembre de 1998, de acuerdo con las guías de Yahalom y Mauch,¹¹⁷ cuando los campos de radioterapia se limitan a radioterapia de campo afecto (IFRT).

Las conclusiones del estudio, con una mediana de seguimiento de 60 meses, fueron la ausencia de diferencias significativas en duración de la respuesta completa (91% versus 87%, respectivamente, $P=0.61$), y en supervivencia global (97% versus 90%, respectivamente, $p=0,8$) entre los pacientes tratados con ABVD y radioterapia y aquellos tratados con quimioterapia exclusiva. En cuanto a las toxicidades agudas, las más frecuentes fueron la leucopenia hasta en un 18% de los pacientes con grado 3 y 4. La neutropenia grado 3 ocurrió en un 40 % de los pacientes y grado 4 en un 17%. Solo ingresaron un 8% de pacientes por neutropenia y 1 paciente falleció debido a sepsis por neumonía en el contexto de una neutropenia.

Otras toxicidades fueron más infrecuentes como trombopenia grado 4 (3%) o anemia grado 3 (3%). En cuanto a las toxicidades no hematológicas, la más frecuente fue la pulmonar secundaria a bleomicina, observándose que en hasta 33 pacientes (22%) tuvieron que suspenderse el fármaco al presentar un descenso del DLCO mayor del 20%, aunque ninguno de ellos desarrolló síntomas de enfermedad pulmonar crónica. De estos pacientes, 18 pertenecían al brazo de ABVD seguido de radioterapia y 15 con ABVD exclusivo. Hubo una muerte debido a la bleomicina durante el tratamiento en una paciente de 65 años. No se encontraron diferencias significativas en las respuestas

entre los pacientes que pudieron recibir la bleomicina durante los 6 ciclos y aquellos que no. Otras toxicidades no hematológicas menos frecuentes fueron náuseas grado 3 en el 10 % de pacientes y vómitos grado 3 en el 5%. Por otra parte, se observaron 8 segundas neoplasias, 3 en el brazo de quimioterapia exclusiva (carcinoma gástrico, carcinoma basal y melanoma) y 5 en el tratamiento combinado (1 carcinoma folicular de tiroides, 2 Linfomas difusos células grandes B, 1 carcinoma papilar de tiroides, 1 carcinoma de paratiroides).

En el estudio HD6¹¹⁸, llevado a cabo por el NCIC Clinical Trials Group, con 405 pacientes con estadios I A o IIA randomizados a recibir el esquema ABVD versus radioterapia subtotal con o sin ABVD. En el grupo de los pacientes del brazo con radioterapia nodal subtotal, aquellos que tenían factores pronósticos favorables recibían solo la radioterapia mientras que los que presentaban factores pronósticos desfavorables (elevación VSG, edad > 39, subtipo celularidad mixta o depleción linfocítica, afectación ganglionar >4) se trataban con 2 ciclos de ABVD seguido de radioterapia nodal subtotal. Con una mediana de 12 años, la supervivencia global fue mayor en aquellos pacientes que únicamente recibió tratamiento con quimioterapia ABVD en comparación con los que recibieron radioterapia con o sin ABVD (94 % versus 92% respectivamente, P=0,04). Entre los pacientes con factores pronósticos desfavorable, la supervivencia global a los 12 años fue superior en los que recibieron ABVD únicamente frente a los tratados con radioterapia nodal subtotal y ABVD (92 % versus 81%, respectivamente, P=0,04). Entre los pacientes randomizados al grupo de ABVD solo, la SLP fue mayor en aquellos que conseguían una respuesta completa o RCu tras 2 ciclos de ABVD en relación con los que no conseguían la respuesta completa (SLP estimada a los 12 años, 94 % versus 81% respectivamente, P=0,2).

En cuanto a la mortalidad, 6 pacientes fallecieron por el LH o alguna complicación precoz y otros 6 por otras causas; en el brazo que recibió radioterapia, hubo 4 muertes por el LH o toxicidad precoz secundaria al tratamiento y 20 fallecieron por otras causas distintas.

Sin embargo, este estudio se cerró de modo prematuro desde los resultados del EORTC H8-F¹¹⁹, que no podría entenderse sin el predecesor H7 Trial¹²⁰. El H7 trial fue llevado a cabo entre 1988-1993 por el European Organization for Research and Treatment of

Cancer (EORTC) Lymphoma Group y basándose en los factores pronósticos clínicos, arrojó una serie de conclusiones de vital importancia. La primera de ellas fue que el estadiaje clínico era suficiente para la estratificación de la enfermedad en estadios iniciales; la segunda que la quimioterapia seguida de radioterapia de campo afecto debía ser el tratamiento estándar; y por último que la duración de la quimioterapia debía ser adaptada en función de la gravedad de la enfermedad. La EORTC-GELA (Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte) desarrolla el H8 trial basándose en los mismos factores pronósticos que se usaron para el H7 trial, clasificando de este modo a los pacientes en pronóstico favorable (H8-F-trial) y pronóstico desfavorable (H8-U trial). La escala pronóstica se calculaba de acuerdo con las características clínicas o biológicas de los pacientes según: edad (<40 años: 0 puntos; 40-49 años: 1 punto; >50 años: 9 puntos), sexo (femenino : 0 puntos; masculino: 1 punto), estadio enfermedad (estadio I, 0 puntos; estadios II2 a II3, 1 punto; estadio II4 a II5, 9 puntos), presencia o no de afectación mediastínica y proporción del mediastino respecto del tórax (no afectación o ratio < 0,35, 0 puntos; ratio > 0,35, 1 punto), presencia o no de síntomas sistémicos (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) y velocidad de sedimentación globular (no síntomas y VSG < 50, 0 puntos; síntomas y VSG < 30, 1 punto; no síntomas y VSG > 50 o síntomas y VSG > 30, 9 puntos), y el subtipo histológico (esclerosis nodular o predominio linfocítico, 0 puntos; celularidad mixta y deplección linfocítica, 1 punto). De este modo, entre 1993 a 1999 se reclutan a 1538 pacientes con estadios iniciales I o II que no habían recibido ningún tratamiento previo para LH, con afectación supradiaphragmática y factores pronósticos favorables (H8F trial) o desfavorables (H8-U trial).

En el H8-F trial, se compararon 3 ciclos con MOPP combinado con ABV y radioterapia de campo afecto (IFRT) con radioterapia nodal subtotal sola (grupo de referencia). En el H8-U trial, se compararon 3 regímenes: 6 ciclos de MOPP-ABV con IFRT (grupo referencia), 4 ciclos de MOPP-ABV mas IRFT y 4 ciclos de MOPP-ABV más radioterapia nodal subtotal. Con una mediana de seguimiento de 92 meses, en el H8-F trial se estimó una supervivencia libre de evento mayor para el grupo de MOPP-ABV con IFRT en comparación con la radioterapia nodal subtotal sola (98 % versus 74 %, respectivamente, $P < 0,001$). La supervivencia global estimada a los 10 años fue del 97% y 92 %, respectivamente ($P = 0,001$). En el H8-U trial la supervivencia libre de recaída a

los 5 años fue similar en los 3 grupos: 84 % para el grupo con 6 ciclos de MOPP-ABV más IFRT, 88% para el grupo de 4 ciclos de MOPP-ABV más IFRT y 87 % para 4 ciclos de MOPP-ABV más radioterapia nodal subtotal. En cuanto a la supervivencia global estimada a los 10 años fue del 88%, 85 % y 84 %, respectivamente. Los resultados de este estudio hizo que la quimioterapia más IFRT pasase a ser el tratamiento de elección para los pacientes con estadios iniciales I-II y factores pronósticos favorables.

Las principales guías clínicas recomiendan distintos modos de tratamiento para los estadios iniciales I y II sin factores pronósticos desfavorables, que incluyen la modalidad combinada de ABVD más ISRT¹⁰⁶, el régimen Stanford V ¹⁰⁸ y quimioterapia con el esquema ABVD¹¹⁸.

En la modalidad combinada, se administra 4 ciclos de ABVD seguido de 30 Gy ISRT. En paciente con criterios favorables según el GHSG (VSG < 50, no afectación extralinfática y afectación solo de 2 regiones ganglionares), 2 ciclos de ABVD seguido de 20 Gy ISRT puede ser suficiente¹⁰⁶. En cuanto al régimen Stanford, administrado durante 8 semanas seguido de 30 Gy ISRT, puede ser una buena opción para estos pacientes¹⁰⁸.

Hay estudios europeos que evalúan el papel del PET-TAC para definir la necesidad de radioterapia en pacientes con estadios I-II sin factores pronósticos desfavorables, destacando el U K RAPID trial¹²¹. En este estudio se incluyeron a pacientes que recibían 3 ciclos de ABVD y posteriormente se les realizaba un PET-TAC. Si este era negativo (puntuación 1 o 2 en una escala de 5), los pacientes se randomizaban a recibir IFRT versus ningún tratamiento adicional. Aquellos en los que era positivo (escala 3,4 o 5), recibían un cuarto ciclo de ABVD seguido de IFRT. Este estudio de no inferioridad incluyó a 602 pacientes entre los años 2003 y 2010. Con una mediana de seguimiento de 45,7 meses, el 91,4 % de los pacientes con PET negativo estaban vivos y libres de enfermedad, un 6,9% estaban vivos pero habían progresado y un 1,7% habían fallecido, traduciéndose en una supervivencia libre de progresión a los 3 años del 92,2 % y una supervivencia global del 98,3% en la población del ensayo. En el brazo con IFRT de los pacientes con PET negativo, 194 pacientes estaban vivos y libres de progresión, 9

habían progresado y 6 habían fallecido (neumonitis,n=2; linfoma Hodgkin,n=1; enfermedad cardiovascular,n=1; hemorragia intracerebral, n=1; linfoma células T angionimoblástico,n=1). En el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento adicional tras PET negativo, 190 permanecían vivos y libres de progresión, 20 habían progresado y 1 había fallecido (neumonía). La SLP fue del 93,8% para IFRT versus 90,7% para los que no habían recibido tratamiento adicional y la supervivencia global a los 3 años del 97% versus 99,5 % respectivamente.

En cuanto a los pacientes con PET positivo tras 3 ciclos de ABVD que fueron tratados con 1 ciclo adicional de ABVD y IFRT, la SLP a los 3 años fue del 85,9% y la SG del 93,9%. Los resultados muestran que los pacientes con PET negativo tras 3 ciclos de ABVD presentan un excelente pronóstico sin necesidad de ningún tratamiento adicional, consiguiéndose de esta manera disminuir los costes, mejorar la tolerabilidad y sobre todo evitar los posibles efectos tardíos de la radioterapia.

A Estadio I-II enfermedad desfavorable

El estudio HD 8 trial¹²² del GHSG es el mayor ensayo que ha investigado la eficacia de IFRT vs EFRT en el contexto de la modalidad de tratamiento combinado en el linfoma Hodgkin en estadios iniciales con enfermedad desfavorable con al menos uno o más factores de riesgo (gran masa mediastínica; afectación extranodal; afectación esplénica; elevación de VSG con o sin presencia de síntomas B; 2 o más áreas ganglionares afectas). Este ensayo con 1024 pacientes randomiza a 4 ciclos de quimioterapia con el esquema COPP seguido de EFRT o IFRT. La radioterapia (30 Gy más 10 Gy en localizaciones bulky en ambos brazos) se iniciaba después de completar la quimioterapia para todos los pacientes que no presentaban progresión. A los 5 años la supervivencia global fue similar para ambos grupos, 90,8 % y 92, 4 % respectivamente. Sin embargo, los efectos secundarios, incluyendo trombopenias, leucopenias y toxicidad gastrointestinal fueron superiores en el grupo tratado con EFRT. Con un seguimiento de 10 años, los resultados confirmaron la no inferioridad de IFRT en términos de supervivencia libre de progresión (79, 8 % versus 80 %) y en supervivencia global (86,4 % versus 87,3%)¹²³. IFRT también presentó menos toxicidad aguda y segundas neoplasias.

El ensayo multicéntrico HD 11 del GHSG demostró que 4 ciclos de ABVD seguido de IFRT (30 Gy) es un tratamiento efectivo para los pacientes con estadios iniciales y factores pronósticos desfavorables¹²⁴. En este estudio , 1395 pacientes con estadios iniciales I-II y factores pronósticos desfavorables (estadios IA, I B o II A con al menos uno de los siguientes factores pronósticos: masa mediastínica bulky; afectación extranodal; VSG > 50 o VSG > 30 con síntomas B; 3 o más áreas ganglionares afectas y estadios IIB sin enfermedad bulky o afectación extranodal) fueron randomizados en un diseño factorial 2 x 2 a 4 brazos: 4 ciclos de ABVD seguido de IFRT 30 Gy (brazo A) ; 4 ciclos de ABVD seguido de IFRT 20 Gy (brazo B); 4 ciclos de BEACOPP seguidos de IFRT 30 Gy (brazo C) ; 4 ciclos de BEACOPP seguido de IFRT 20 Gy (brazo D) . En el análisis de los resultados, BEACOPP fue más efectivo que ABVD cuando se utilizó la IFRT a dosis de 20 Gy, observándose una SLP a los 5 años del 87 % para BEACOPP frente al 82 % para ABVD. Sin embargo, no existían diferencias entre ambos regímenes para los brazos tratados con IFRT a dosis de 30 Gy, con una SLP a los 5 años del 88 % para BEACOP 87 % para ABVD.

En cuanto a las toxicidades, fueron superiores para BEACOPP (WHO grado 3 o 4: 73.8% versus 51.5%, respectivamente; P=0.001). Los efectos secundarios más frecuentes fueron la caída del cabello y la toxicidad hematológica. G-CSF fue administrado al 12.6 % de los pacientes en los brazos de ABVD y en el 18% en los brazos con BEACOPP. El número de pacientes que requirieron hospitalización fue superior en el grupo de pacientes que recibieron BEACOPP con respecto a los que recibieron ABVD, del 58.8% versus 42.6%, respectivamente. También se observaron más toxicidades en los pacientes que recibieron IFRT a 30 Gy en comparación con los que recibieron 20 Gy (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grado 3 o 4: 12 % versus 5,7%, respectivamente, P=0,001). Durante la radioterapia, los efectos secundarios más frecuentes fueron la disfagia y la mucositis.

Referente a las segundas neoplasias, con una mediana de seguimiento de 82 meses, 52 pacientes desarrollaron segundos tumores, incluyéndose 35 tumores sólidos, 14 linfomas no Hodgkin y 3 leucemias agudas. No se encontraron diferencias entre los distintos brazos de tratamiento. Finalmente, la mortalidad, con una mediana de seguimiento para supervivencia de 91 meses, se encontró un total de 105 pacientes (7,5%) que fallecieron. Las causas más frecuentes fueron: HL, segundas neoplasias y eventos cardiovasculares, sin diferencias entre los diferentes brazos de tratamiento.

Los resultados de un estudio prospectivo llevado a cabo por el grupo de Standford demostró la eficacia del régimen Standford V seguido de radioterapia en las zonas bulky iniciales para pacientes con enfermedad localizada y avanzada¹⁰⁷. En este ensayo, 142 pacientes con enfermedad localizada estadios I o II con afectación extensa a nivel mediastínico o estadios III o IV fueron tratados con el esquema de Standford V durante 12 semanas seguida de radioterapia con dosis de 36 Gy en las localizaciones iniciales bulky (>5 cm) o enfermedad esplénica macroscópica. Con una mediana de seguimiento de 5,4 años, la SLP a los 5 años y la SG global fueron del 89 % y 96% respectivamente. Ningún paciente progresó durante el tratamiento y no existieron muertes por tratamiento o leucemias secundarias. Entre los 16 pacientes que recayeron, la SLP para la segunda recaída fue del 69 % a los 5 años.

Un ensayo italiano randomizado, el HD9601, comparó 6 ciclos de ABVD, 6 ciclos de MOPPEBVCAD (metroclopramida, vincristina, procarbacin, prednisona, epirrubicina, bleomicina, vinblastina, lumustina, doxorubicina y vindesina) y 3 ciclos del régimen Standford V en pacientes con estadios IIB, III y IV. Reportó que ABVD y MOPPEBVCAD eran superiores al régimen Standford V en porcentaje de respuestas, SLP y SG. Sin embargo, la interpretación de estos datos fue difícil porque el tiempo para evaluar la respuesta fue distinto entre los 3 brazos (8 y 12 para los pacientes tratados con el régimen de Standford V, 16 semanas para ABVD, y 24 semanas para MOPPEBVCAD). Además, las modificaciones en el protocolo de radioterapia en el brazo de Standford V fueron importantes, incluyéndose la limitación del número de zonas irradiadas (no más de 2) y con una definición de enfermedad bulky diferente¹²⁵. En cuanto a las toxicidades tardías, se describieron 6 eventos, 2 en cada brazo, los cuales consistían en 4 tumores metacrónicos (linfoma no Hodgkin folicular grado 3b en el brazo de ABVD; leucemia linfocítica crónica de células B en el brazo de Standford V; un adenocarcinoma de próstata y un carcinoma epidermoide de amígdala en el brazo de MOPPEBVCAD), una púrpura trombopénica autoinmune en el brazo de ABVD y un evento tardío no especificado en el brazo de Standford V. No se describieron casos de toxicidad cardíaca tardía, aunque sí existieron 5 casos de pacientes con afectación de la función pulmonar.

Otros investigadores, sin embargo, han confirmado que el régimen Standford V es muy eficaz para la enfermedad bulky en estadios iniciales así como en estadios avanzados,

con un bajo perfil de toxicidad cuando la radioterapia se administra de acuerdo con los protocolos y guías de Stanford.

En un estudio con 48 pacientes con estadios iniciales con presencia de enfermedad bulky o estadios avanzados que recibieron el régimen Stanford V durante 12 semanas seguidas de radioterapia a dosis de 36 Gy en zonas iniciales con enfermedad mayor o iguales a 3 cm de diámetro transversal, se observó un 96% de respuestas completas. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, la supervivencia global a los 5 años fue del 95% y la SLP del 86%. No se encontraron ninguna muerte secundaria a toxicidad por tratamiento, ni tampoco ningún caso de leucemia secundaria o síndrome mielodisplásico¹²⁶.

En el estudio del MSKCC, 126 pacientes con enfermedad localizada bulky o enfermedad avanzada se trataron con 12 semanas de quimioterapia con el régimen Stanford V seguido de radioterapia IFRT a dosis de 36 Gy en zonas bulky (mayor o igual a 5 cm) y / o enfermedad esplénica macroscópica. La supervivencia global a los 5 y 7 años fue respectivamente del 90 y 88%. El 58 % de los pacientes con el régimen Stanford recibió tratamiento tras progresión con TAMO de forma satisfactoria¹²⁷.

Otro ensayo randomizado conducido por el United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group (Study ISRCTN 64141244) también mostró la eficacia del régimen Stanford V en comparación con ABVD en términos de porcentajes de respuesta completa, así como en SLP y SG a los 5 años para pacientes con estadios I –IIA con enfermedad bulky o factores pronósticos desfavorables, estadios IIB, III o IV¹²⁸. La radioterapia se administró en ambos brazos en zonas bulky (> 5 cms) y enfermedad esplénica. Con una mediana de seguimiento de 4,3 años, el porcentaje de respuestas completas fue del 92 % para Stanford V frente al 91 % para ABVD. En cuanto a la SLP y SG a los 5 años, ésta fue del 74 % y 92 % respectivamente para el brazo de Stanford V y del 76 % y 90 % para el brazo con ABVD. De los efectos secundarios, la incidencia de toxicidad no pulmonar grado 3 o 4 fue superior para el régimen Stanford V (19%) en comparación con ABVD (8%). Un 2% de pacientes del brazo Stanford tuvieron alguna toxicidad grado 4 (3 pacientes con citopenias; 1 paciente con neuropatía periférica y 1 paciente con hiponatremia) y un 1% de pacientes en el brazo ABVD. En cuanto a las toxicidades pulmonares, en el brazo Stanford se comunicaron un 2 % (4 pacientes, de

los cuales 1 tuvo que dejar de recibir bleomicina) y para ABVD en un 10% (23 pacientes, de los cuales 20 tuvieron que dejar de recibir bleomicina). En referencia a la necesidad de recibir estimulantes de colonias, un 75% lo hicieron en el brazo ABVD frente al 41% en el brazo Stanford. Se comunicaron 8 neoplasias secundarias; para ABVD 1 linfoma no Hodgkin de células grandes B, 1 carcinoma rectal, 1 carcinoma pulmonar y 1 adenocarcinoma de colon; en cuanto a Stanford, 1 linfoma no Hodgkin folicular, 1 carcinoma pancreático y 2 linfomas no Hodgkin difuso de células grandes B.

En el fase III E2469 del Intergroup también se confirmó que no existían diferencias significativas entre ABVD y Stanford V en términos de porcentaje de respuestas, SLP y SG ni en toxicidad en pacientes con estadios I-IIA/B y enfermedad bulky mediastínica y estadios III-IV¹²⁹. En este ensayo, 854 pacientes se randomizaron a recibir 6-8 ciclos del esquema ABVD más radioterapia a dosis de 36 Gy en aquellos con enfermedad bulky mediastínica frente al régimen Stanford V durante 12 semanas seguido de radioterapia a dosis de 36 Gy para pacientes con enfermedad mayor de 5 cm o enfermedad esplénica macroscópica. El objetivo primario fue la SLP, definida como tiempo de progresión, recaída o muerte desde la randomización, aquello que ocurriera antes. Con una mediana de seguimiento de 6,4 años, no se observaron diferencias en porcentajes de respuestas completas (respuesta completa clínica del 72,7% para ABVD y del 68% para Stanford V), supervivencia global (88% a los 5 años para ABVD y Stanford V; $P = 0,86$) o supervivencia libre de progresión (74% para ABVD y 71 % para Stanford V a los 5 años; $P = 0,32$). En un análisis planeado por subgrupos se mostró que los resultados de los pacientes con enfermedad inicial bulky fueron mejores que los pacientes con estadios III-IV. A los 3 y 5 años, las SLP fue del 82% para estadios iniciales con enfermedad bulky, mientras en estadios avanzados el porcentaje de supervivencia fue del 71 % y 67 % respectivamente ($P = 0,001$). La SG a los 5 años, fue del 94 % en estadios iniciales con enfermedad bulky frente el 85 % en estadios avanzados ($P < 0,001$).

En cuanto a toxicidades, esta fue similar en ambos brazos, incluyendo neutropenia grado 3 y 4. Sin embargo, el régimen Stanford tuvo mayor número de linfopenias grado 3 (78 % versus 42% ; $P < 0,001$) , leucopenias grado 3 o 4 (36 % de grado 3 y 19 % de grado 4 versus 28% de grado 3 y 5 % de grado 4; $P < 0,001$), neuropatía sensitiva (9% de grado 3 y 1% de grado 4 versus 2% de grado 3 y 1% de grado 4; $P < 0,001$) y

neuropatía motora (5 % de grado 3 y 1% de grado 4 versus 1% de grado 3 y 1% de grado 4; $P < 0,006$). Toxicidades grado 5 fueron del 1% en ambos brazos. No se observaron diferencias en toxicidad pulmonar entre los 2 brazos medida según los resultados de DLCO, FEV1 y la presencia de síntomas (tos o disnea).

Con una mediana de seguimiento de 6,4 años, el riesgo de segundas neoplasias fue igual en ambos grupos, con 15 pacientes en el brazo ABVD frente a 19 para Stanford. Estas fueron, para el brazo ABVD: 2 linfomas no Hodgkin, 1 síndrome mielodisplásico, 1 carcinoma cervical, 1 carcinoma microcítico de pulmón, 1 carcinoma renal, 1 adenocarcinoma de colon, 1 carcinoma anal, 3 tumores cutáneos no melanoma, 1 sarcoma, 1 carcinoma de mama y 2 tumores de origen desconocido. En el brazo Stanford V se describieron 3 linfomas no Hodgkin, 3 síndromes mielodisplásicos, 4 tumores de mama, 1 tumor gástrico, 1 tumor de próstata, 2 tumores de colon, 1 tumor de pulmón, 1 sarcoma, 1 tumor cerebral y 2 tumores de origen desconocido. Aparentemente no existía relación con el campo de irradiación.

El HD 14 trial del GHSB demostró que el régimen de “2+2” BEACOPP seguido de ABVD y radioterapia IFRT mejoraba el control tumoral y la SLP¹³⁰. En este ensayo se perseguía mejorar los resultados de la modalidad de tratamiento combinado con 4 ciclos a ABVD y radioterapia IFRT a dosis de 30 Gy, que conseguía controles de la enfermedad a largo plazo hasta del 80% aproximadamente. De este modo se seleccionaron pacientes con estadios desfavorables IA, IB o IIA con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: bulky mediastínico; afectación extranodal; VSG > 50 o VSG > 30 con síntomas B; afectación de al menos 3 o más localizaciones ganglionares y estadios II B con al menos 2 de los últimos factores de riesgo. En este ensayo, 1528 pacientes se randomizaron a 4 ciclos de ABVD o 2 ciclos de BEACOPP escalado seguido de 2 ciclos de ABVD. Tras finalizar la quimioterapia los pacientes recibían radioterapia IFRT a dosis de 30 Gy en ambos brazos, en fracciones de 1,8 a 2 Gy administradas 5 veces a la semana. El objetivo primario fue la determinación de tiempo de fallo a tratamiento; los objetivos secundarios fueron la SLP y toxicidades relacionadas con el tratamiento.

Se incluyeron 1528 pacientes y los resultados fueron, con una mediana de seguimiento de 43 meses, para el tiempo de fallo a tratamiento a los 5 años del 94,8 % para BEACOPP seguido de ABVD frente al 87,7% para ABVD ($P < 0,001$; hazard ratio,

0.44; 95% CI, 3.8 to 10.5), con una diferencia del 7.2% En cuanto a la SLP a los 5 años, fue del 95,4% frente a 89,1% respectivamente.

No se encontraron diferencias en la SG a los 5 años según 97,2% versus 96,8 % respectivamente ($p=0,7$). El porcentaje de pacientes que progresaron o recayeron fue menor en los pacientes que recibieron BEACOPP seguido de ABVD (2,5% versus 8,4%, $P<0,001$). En referencia a las toxicidades, durante la quimioterapia se observó mayor toxicidad aguda (WHO grado 3-4) en el brazo del tratamiento con BEACOPP seguido de ABVD (87,1%) en comparación del brazo con ABVD (50,7%). Cuatro pacientes fallecieron como resultado de las toxicidades agudas, todos ellos en el grupo BEACOPP-ABVD. Destacaron la mielodepresión y la caída del cabello en ambos brazos. Después de una mediana de seguimiento de 43 meses, fallecieron 36 pacientes (2,4%). Las principales causas fueron segundas neoplasias (8 pacientes) y toxicidad aguda del tratamiento de rescate (7 pacientes) En cuanto al número de segundas neoplasias, fueron 32 casos (15 casos en el brazo BEACOPP-ABVD y 17 en ABVD).

Por tanto como tratamiento estándar en estadios I-II desfavorables la combinación de ABVD seguido de radioterapia IFRT a dosis de 30 Gy, el régimen de Stanford V seguido de radioterapia y el esquema BEACOPP seguido de ABVD son opciones razonables que pueden ser utilizadas con una alta eficacia en sus resultados.

Las principales guías clínicas recomiendan para el tratamiento de estadios I-II con factores pronósticos desfavorables y enfermedad Bulky las siguientes modalidades terapéuticas: ABVD seguido de ISRT, el régimen Stanford V o el esquema con 2 ciclos de BEACOPP escalado seguido de 2 ciclos de ABVD y radioterapia ISRT .

Régimen ABVD: Se recomienda la administración de 4 ciclos de ABVD y posteriormente realización de un PET. Si el paciente presenta un score de Deauville 1-3 se tratan solo con ISRT o ISRT y 2 ciclos más de ABVD (un total de 6 ciclos) ; en el caso de score de Deauville 4, la recomendación sería 2 ciclos adicionales de ABVD (total 6 ciclos) y posterior reestadiaje.

Si el resultado del PET es 1-3, se recomienda ISRT y posterior seguimiento. La biopsia se recomienda en aquellos pacientes con un score de Deauville 5 después de 4 ciclos

con ABVD y para aquellos con un score de Deauville de 4-5 después de 6 ciclos de ABVD.

Régimen Stanford V: El régimen Stanford V se recomienda administrarlo durante las 12 semanas (3 ciclos) seguido de radioterapia ISRT a dosis de 36 Gy en pacientes con estadios I-II con enfermedad bulky con o sin síntomas B. Los pacientes deben reestadiarse con un PET tras fin de la quimioterapia.

ISRT para localizaciones iniciales mayores de 5 cm así como para localizaciones residuales con un PET con score de Deauville 1-3 o 4. La radioterapia (ISRT) debe ser administrada tras 3 semanas de finalizar la quimioterapia. Posteriormente debe reevaluarse la enfermedad mediante un TAC o PET/TAC tras 3 meses para pacientes con un score de Deauville 3 o 4.

Se puede recomendar la biopsia en aquellos pacientes en los que el PET presente un score 4 de Deauville antes de iniciar la ISRT, y si es negativa se procedería a la radioterapia, mientras que si es positiva deberíamos considerar como una enfermedad refractaria.

Régimen BEACOPP-ABVD: Las recomendaciones para este régimen es la administración de 2 ciclos de BEACOPP seguidos de 2 ciclos de ABVD y reestadiaje tras fin de quimioterapia.

ISRT se administrará para todos los pacientes excepto para los que presentan un score de Deauville 5a o 5b, en los que se debe realizar biopsia. Si es positiva se tratará como una enfermedad refractaria mientras que si es negativa se completará el tratamiento con ISRT.

Para los pacientes con estadios I-II con factores pronósticos desfavorables sin enfermedad bulky:

ABVD: Las guías clínicas recomiendan administrar 2 ciclos de ABVD y reestadiaje por PET. Si el score de Deauville es 1-2, administraremos 2-4 ciclos adicionales de ABVD (hasta un total de 4-6 ciclos), mientras que si el score de Deauville es 3-4 (4 ciclos hasta un total de 6 ciclos), todo ello seguido de ISRT. Una alternativa para evitar la radioterapia es, en pacientes con score de Deauville 1-2, completar 4 ciclos de ABVD (total 6 ciclos)

Régimen Stanford V: Del régimen Stanford V se recomienda administrar 3 ciclos (12 semanas) seguido de IFRT a dosis de 30 Gy para pacientes estadios I-II desfavorables sin enfermedad bulky pero con síntomas B. Reestadiaje tras completar la quimioterapia según lo descrito previamente.

Los pacientes con otros criterios de mal pronóstico (elevación VSG o más de 3 áreas ganglionares afectadas) se recomienda tratamiento con 8 semanas del régimen Stanford V seguidos de IFRT a dosis de 30 Gy y posterior reestadiaje.

BEACOPP-ABVD: las recomendaciones son similares a las descritas para pacientes con enfermedad bulky.

Tabla 10.**Principales ensayos en el tratamiento combinado en pacientes con estadios iniciales y factores pronósticos desfavorables**

Ensayo	Esquemas	pacientes	SLP (años)	SG (años)
EORTC H ₆ U	3 ABVD-RT _{EF} -3 ABVD	316	88% (10)	87% (10)
	3 MOPP-RT _{EF} -3 MOPP		77% (10)	87% (10)
			p< 0.01	p= n.s.
EORTC H ₇ U	6 EBVP II + RT _{IF}	316	68% (6)	82% (6)
	6 MOPP/ABV + RT _{IF}		90% (6)	89% (6)
			p< 0.0001	p= n.s.
EORTC H ₈ U	4 MOPP/ABV + RT _{EF}	995	92% (4)	93% (4)
	4 MOPP/ABV + RT _{IF}		92% (4)	94% (4)
	6 MOPP/ABV + RT _{IF}		88% (4)	90% (4)
			p= n.s.	p= n.s.
GHSB HD8	4 COPP/ABVD + RT _{EF}	1204	85% (5)	90% (5)
	4 COPP/ABVD + RT _{IF}		84% (5)	92% (5)
			p= n.s.	p= n.s.
MILÁN	4 ABVD + RT _{EF}	140	93% (12)	96% (12)
	4 ABVD + RT _{IF}		94% (12)	94% (12)
			p= n.s.	p= n.s.
ITALIANO	4 ABVD + RT _{IF}	183	86% (4)	92% (4)
	4 EVE + RT _{IF}		63% (4)	92% (4)
			p< 0.02	p= n.s.
H90-NM	3 ABVD + RT _{EF}	386	91% (10)	90% (10)
	3 EBVM + RT _{EF}		80% (10)	90% (10)
			p< 0.002	p= n.s.

RT_{EF}: radioterapia sobre campo extendido.RT_{IF}: radioterapia sobre campo afecto.

7.1.2 Enfermedad extendida

Mientras que la quimioterapia es el tratamiento de elección en pacientes con estadios avanzados, el uso de esquemas terapéuticos combinados con radioterapia pueden ser útiles en algunas situaciones, sobre todo en aquellos pacientes que presentan enfermedad bulky así como en los que responden mal a la quimioterapia.

Como ya hemos descrito, MOPP fue el primer régimen que tuvo éxito en pacientes con LH en estadios avanzados, con porcentajes de respuestas del 84% y con una SLP del 66% a más de 10 años desde el fin del tratamiento. No obstante, debido a los efectos secundarios que se producen a medio y largo plazo con este esquema, sobre todo infertilidad y el desarrollo de leucemias, se han investigado nuevos regímenes para disminuir o minimizar estos efectos secundarios.

El grupo CALGB comparó tres regímenes y demostró que 6-8 ciclos de ABVD o 12 ciclos de ABVD alternándolo con MOPP era superior a 6-8 ciclos de MOPP en pacientes con diagnóstico de LH estadios III-IV, con una SG a los 5 años del 73 %, 75 % y 66 % respectivamente⁹⁴.

Estos resultados se confirmaron en otro estudio del Intergroup, en el cual 856 pacientes con estadios avanzados de LH se randomizaron a ABVD frente al régimen híbrido MOPP/ABV⁹⁷. En este estudio el porcentaje de respuestas completas fue del 76 % y 80% respectivamente, con una SLP a los 5 años del 63% frente al 66% y una SG a los 5 años del 82% frente al 81 % siendo ambos esquemas terapéuticos igual de eficaces. Referente a las toxicidades, el 46 % de pacientes mayores de 40 años desarrollaron toxicidad pulmonar con el régimen híbrido, frente a un 30 % con el régimen ABVD.

El régimen MOPP/ABV se asoció con más riesgo de desarrollar toxicidad hematológica, incluyendo neutropenias, anemias, trombopenias e infecciones letales ($P < 0,001$). Otros efectos secundarios como fatiga, anorexia e hipotensión también se asociaron más al MOPP/ABV ($P < 0,01$). Con una mediana de seguimiento de 6 años, se encontraron 46 segundas neoplasias, 18 en el brazo de ABVD y 28 en el MOPP/ABV ($P < 0,13$). Se observaron 11 casos de síndrome mielodisplásico y leucemias agudas en pacientes con el régimen híbrido frente a 2 casos en el de ABVD ($P < 0,01$). De los 190 pacientes que fallecieron, 105 (55%) fallecieron por LH y 40 (21%) por complicaciones del tratamiento inicial.

En el LY09 trial, del United Kingdom Lymphoma Group, volvió a confirmar que no existían diferencias en SLP ni en SG entre ABVD y otros regímenes de poliquimioterapia en LH en estadios avanzados, pero sí se observó que los otros regímenes eran más tóxicos que ABVD y que en un análisis por subgrupos presentaban peores resultados en pacientes con edades mayores de 45 años¹³¹. En una actualización de los resultados, con una mediana de seguimiento de 83 meses, se confirmaron los datos previos¹³².

Buscando una mejoría en los resultados con el esquema ABVD, se desarrollaron los regímenes de Stanford V y BEACOPP. Los resultados de un estudio prospectivo llevado a cabo por el grupo Stanford demostraron la eficacia del Stanford V asociado a IFRT en estadios avanzados¹⁰⁷.

En otro ensayo fase III del Intergroup (E2496) también mostró la ausencia de diferencias en ORR, SLP, SG y toxicidad entre ABVD y Stanford V (asociado a radioterapia según los protocolos de Stanford V)¹²⁹. No obstante, entre aquellos pacientes de alto riesgo (IPS mayor o igual a 3), la SLP a los 5 años fue mejor para ABVD con un 67 % frente al 57 % respectivamente ($P=0,02$), pero sin diferencias en la SG a los 5 años (84% frente 77%, $P=0,15$).

La eficacia del BEACOPP en pacientes con enfermedad avanzada fue demostrada en el ensayo fase III HD9 del GHSG¹⁰⁰. Entre 1993 a 1998 se incluyeron 1196 pacientes con estadios IIB y IIIA con factores de riesgo o estadios IIIB y IV. Los pacientes fueron randomizados a recibir 8 ciclos de ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona alternando con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (COPP-ABVD), 8 ciclos de dosis estándar de BEACOPP o 8 ciclos de dosis escalada de BEACOPP, tras los cuales los pacientes recibían radioterapia en aquellas localizaciones iniciales con enfermedad mayor de 5 cm.

El reclutamiento del brazo de COPP-ABVD fue parado en 1996 debido a los resultados inferiores. Los resultados del ensayo favorecieron al brazo BEACOPP dosis escalada, mostrando una SG a los 5 años superior al brazo COPP-ABVD y menores tasas de progresión temprana que COPP-ABVD y BEACOPP a dosis estándar. En un análisis a los 10 años se confirmó que BEACOPP a dosis escalada fue significativamente superior que BEACOPP a dosis estándar y también a COPP-ABVD en SG (86%, 80% y 75 %, respectivamente)¹³³.

El estudio HD12 confirmó los resultados del H9 trial, incluyendo a 1670 pacientes entre los años de enero de 1999 a enero de 2003 y comparando 2 brazos; en el brazo A los pacientes se trataron con 8 ciclos de BEACOPP a dosis escalada y en el brazo B 4 ciclos de BEACOPP a dosis escalada seguidos de 4 ciclos de BEACOPP a dosis estándar, seguidos de radioterapia en las zonas iniciales bulky o en zonas de tumor residual.

El estudio se diseñó para excluir una diferencia a los 5 años de SLP del 6%. Se volvió a confirmar la ventaja para BEACOPP a dosis escalada en pacientes con LH en estadios avanzados con factores de riesgo. En este estudio, la SLP a los 5 años fue del 86,4% para el brazo A frente al 84,8% del brazo B, y la SLP del 87,5% frente al 85% respectivamente. La SG a los 5 años fue del 92% frente al 90,3%, sin que se encontrasen diferencias entre ambos brazos¹³⁴.

En cuanto a las toxicidades, las principales diferencias entre BEACOPP escalado y BEACOPP 4+4 aparecieron en las cifras de anemia (65% versus 50% respectivamente) y trombopenias (66% versus 51% respectivamente). Referente a las muertes por toxicidad aguda, se observaron en el 2,9% de pacientes: 19 durante BEACOPP escalado y 27 durante el tratamiento 4+4. En este último brazo, la mayoría de los fallecimientos ocurrieron durante la primera parte del tratamiento con los 4 ciclos de BEACOPP escalado. La mayoría de las muertes por toxicidad fueron debidas a infecciones u ocurrieron en pacientes mayores de 40 años.

Referente al desarrollo de segundas neoplasias, ocurrieron en un 4,8% de los pacientes: 38 tumores sólidos, 16 linfomas no Hodgkin y 22 leucemias mieloides agudas, sin que existieran diferencias entre ambos brazos. En los datos de mortalidad, con una mediana de seguimiento de 78 meses, fallecieron 156 pacientes, la mayoría de ellos por toxicidad aguda, seguido de LH, segundas neoplasias, toxicidad por el tratamiento de rescate y eventos cardiovasculares, sin que se encontrasen diferencias entre ambos brazos. Por tanto, la reducción de BEACOPP al régimen 4+4 no redujo substancialmente las toxicidades severas y si tuvo un impacto en la reducción de la eficacia del tratamiento.

Por otra parte, 2 estudios italianos compararon el régimen BEACOPP a dosis escalada con el régimen BEACOPP a dosis estándar y con ABVD, no siendo capaces de demostrar la superioridad del BEACOPP escalado en SG, aunque si se observó un mejor control tumoral inicial en los pacientes con enfermedad avanzada, sin que se

demostrasen diferencias en los resultados a largo plazo^{102,135}. No obstante, el número de pacientes de los 2 ensayos no fue suficiente para determinar diferencias en SG.

En un ensayo reciente de no inferioridad, el HD 15 trial, se incluyeron 2182 pacientes y se randomizaron a 3 brazos: 8 ciclos de BEACOPP a dosis escalada, 6 ciclos de BEACOPP dosis escalada y el último brazo con 8 ciclos de BEACOPP14¹³⁶. Pacientes con persistencia de enfermedad residual tras quimioterapia de al menos 2,5 cm o más y positivas por PET recibían RT adicional con 30 Gy. La SLP a los 5 años fue del 84,4 %, 89,3% y 85,4% respectivamente. En cuanto a la SG, fue del 91,9%, 95,3% y 94,5% respectivamente, mostrando la superioridad para los 6 ciclos de BEACOPP a dosis escalada en comparación con el brazo de 8 ciclos (P=0,019).

También se observó que 8 ciclos de BEACOPP14 presentó una mayor mortalidad entre los grupos de tratamiento (7,5% para el brazo 8 ciclos BEACOPP versus 4,6% para 6 ciclos de BEACOPP y 5,2% para el brazo BEACOPP 14) principalmente debido a las diferencias entre los eventos relacionados con el tratamiento (2,1%, 0,8% y 0,8%) y segundas neoplasias (1,8%, 0,7% y 1,1% respectivamente). Por tanto, según los resultados de este ensayo, 6 ciclos de BEACOPP escalado seguido de reevaluación por PET y administración de RT en zonas residuales son una estrategia terapéutica a tener en consideración para pacientes con estadios avanzados, destacando el papel del PET tras completar la quimioterapia como guía para decidir la necesidad de radioterapia complementaria.

El estudio en marcha EORTC 20012 está evaluando el papel de BEACOPP (4 ciclos de dosis escalada y 4 ciclos de dosis estándar) y ABVD (8 ciclos) en pacientes de alto riesgo con estadios III-IV. Los resultados preliminares han mostrado que no existe diferencias en SG a los 4 años (86,7% frente 90,3% respectivamente; P=0,208), aunque sí hay un aumento en la SLP para BEACOPP (83,4% frente 72,8%; P=0,005)¹³⁷. No obstante, es necesario un seguimiento más prolongado para poder confirmar los resultados preliminares.

Muchos estudios han valorado el papel de la radioterapia de consolidación tras la quimioterapia en estadios avanzados III y IV. El Southwert Oncology Group study investigó la radioterapia de inducción a baja dosis (2000 cGy a áreas ganglionares y 1000 a 1500 cGy a otros órganos afectos) después de quimioterapia en 278 pacientes con estadios III y IV en respuesta completa, valorando si su uso era eficaz para prevenir

la recaída y mejorar la supervivencia global. Con una mediana de seguimiento de 8,1 años, no mostró un incremento en la SG para aquellos pacientes que recibían IFRT a bajas dosis tras finalizar 6 ciclos de MOP-BAP(meclortamina, vincristina, prednisona mas bleomicina, doxorubicina y procarbazona), pero la duración de la remisión fue mayor en numerosos subgrupos, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad bulky (la duración de la remisión a los 5 años fue del 75% para el grupo que recibió RT frente el 57% para los que no recibieron,P=0,05) y en el grupo de pacientes con subtipo esclerosis nodular¹³⁸.

En un ensayo randomizado con un mayor número de pacientes, el EORTC 20884, se volvió a utilizar radioterapia de consolidación tras quimioterapia, incluyéndose 739 pacientes menores de 70 años en estadios III o IV que recibieron 6-8 ciclos de MOPP-ABV. Aquellos pacientes que presentaban una respuesta completa por TAC se randomizaban a no recibir ningún tratamiento adicional o recibir IFRT, y aquellos con respuesta parcial recibían IFRT a nivel de las localizaciones afectas y localizaciones extranodales¹³⁹. Los resultados fueron de un 57% de respuestas completas y un 33% de respuestas parciales tras finalizar la quimioterapia. La SG a los 8 años en el grupo con respuesta parcial fue del 76%. Estos resultados no fueron significativamente distintos en los pacientes que habían presentado una respuesta completa y que habían recibido IFRT (73%) o no recibieron IFRT (77%), sugiriéndose de este modo que la IFRT es beneficiosa para aquellos pacientes en respuesta parcial tras quimioterapia. La incidencias de segundas neoplasias en pacientes con respuesta parcial que recibieron radioterapia fue similar de los que no fueron radiados.

En el LY09 trial del UnitedKingdom Lymphoma Group, se comparó ABVD con otros 2 regímenes de poliquimioterapia, recomendándose tratamiento con IFRT para aquellos pacientes que presentaban respuesta incompleta a la quimioterapia o enfermedad bulky de inicio¹³². El objetivo primario del estudio fue determinar la SLP.De los 807 pacientes incluidos, 702 consiguieron respuestas objetivas. Recibieron radioterapia de consolidación un 43% de pacientes. La SLP fue superior para aquellos que recibieron RT, con una SLP a los 5 años del 71% sin radioterapia frente al 86 % para los que recibieron RT, con una ventaja similar para la SG (HR 0,47 IC 95%, 0,22 a 0,77).

Los resultados finales del HD12 trial también mostraron que la radioterapia de consolidación era beneficiosa para los pacientes que tenían enfermedad residual tras

completar el BEACOPP a dosis escalada (SLP del 90,4 % y 87%, respectivamente), mientras que este efecto no se observó en pacientes con enfermedad bulky inicial en respuesta completa tras la quimioterapia¹³⁴.

Sin embargo, otros estudios como el llevado a cabo por Laskar et col, que evaluaron el papel de la radioterapia para pacientes en respuesta completa tras fin de quimioterapia con esquema ABVD, demostraron una ventaja en supervivencia. Con una mediana de seguimiento de 63 meses, la SLP y la SG a los 8 años fue del 76% y del 89% respectivamente, frente al 88% y el 100% del brazo de radioterapia ($P < 0,01$; $P > 0,002$). Este beneficio se observó sobre todo en los pacientes de menos de 15 años y en aquellos con síntomas B, enfermedad bulky y enfermedad avanzada¹⁴⁰. No obstante, este estudio incluía pacientes con una diferente distribución de los subtipos histológicos de LH en relación a otros ensayos, así como una gran mayoría de pacientes conestadiosiniciales.

En el HD 15 trial, la radioterapia con dosis de 30 Gy tras finalizar BEACOPP se limitaba a aquellos pacientes en respuesta parcial con PET positivo para enfermedad residual (2,5 cm o más), mientras que los que tenían un PET negativo no la recibían¹³⁶. De los 739 pacientes con enfermedad residual tras la quimioterapia con BEACOPP, el 74% presentaron un PET negativo, mientras que un 26% de pacientes fueron positivos por PET y recibieron radioterapia de consolidación. El análisis final de los resultados mostró que el pronóstico de los pacientes que habían experimentado una respuesta parcial con un PET negativo para enfermedad residual tras la quimioterapia era similar que el de aquellos con respuesta completa por TAC, sugiriéndose de este modo que la radioterapia de consolidación debía ser omitida en los pacientes con PET negativo en respuesta parcial.

El uso de la quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo de células madre (QAD/TAMO) como parte del tratamiento inicial para pacientes con LH con factores pronósticos desfavorables ha sido un asunto de debate en las últimas 2 décadas. En 1991, Carella¹⁴¹ publicó un estudio piloto de QAD/TAMO en pacientes con LH desfavorable que habían conseguido una RC con tratamiento a dosis convencionales.

En un intento por conseguir curar la enfermedad en estadios avanzados con factores pronósticos desfavorables, en abril de 1993 se inició un estudio comparando QAD/TAMO frente a quimioterapia convencional en pacientes que habían presentado una RP o RC tras 4 ciclos de ABVD u otros regímenes que contenían doxorubicina.

Entre abril de 1993 y diciembre de 2000, 163 pacientes fueron randomizados a QAD/TAMO frente a 4 ciclos del mismo esquema de quimioterapia de inducción. Se definió LH desfavorable utilizando el sistema de Strauss. Al finalizar el tratamiento, la SLP fue del 75% para QAD/TAMO con quimioterapia de inducción a altas dosis frente al 82% para el brazo de quimioterapia convencional y la SG fue del 88% frente al 88% respectivamente, sin hallarse por tanto diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos. En una actualización de los datos, a los 10 años la SG fue del 85% y 84% respectivamente. En esta actualización, teniendo en cuenta la escala pronóstica de Hasenclever como más robusta que el sistema pronóstico de Strauss, se realizó un análisis de los datos sin que se encontrasen tampoco diferencias estadísticamente significativas¹⁴².

Otro estudio europeo tampoco ha demostrado que esta estrategia tenga beneficio en pacientes tratados con quimioterapia basada en antraciclinas y que han hecho una respuesta completa o parcial. De hecho, el uso del mismo esquema de quimioterapia inicial produce un efecto equivalente o incluso mejor que el TAMO con altas dosis de quimioterapia de inducción¹⁴³.

En resumen, las principales guías clínicas aconsejan ABVD, el régimen Stanford V (en pacientes seleccionados con IPS menor de 3) o el BEACOPP con escalada de dosis como tratamiento de los estadios III-IV.

El esquema ABVD debe administrarse por 2 ciclos y posteriormente reevaluarse con PET. Si el paciente presenta un score de Deauville 1-3 se administran otros 4 ciclos (hasta un total de 6 ciclos). Si el paciente tiene un score de Deauville 4-5 debe realizarse una biopsia, y si esta es negativa, el paciente completará el tratamiento con 4 ciclos (6 ciclos en total) y de nuevo se solicitará un nuevo reestadiaje por PET. Si la biopsia es positiva, se considera una enfermedad refractaria.

El esquema de Stanford V se debe administrar por 3 ciclos (12 semanas) y posteriormente radioterapia de consolidación a dosis de 30 Gy en las zonas afectadas inicialmente para estadios IB-IIB; 36 Gy en las zonas iniciales bulky de 5 cm o más y a nivel esplénico si existía afectación nodular inicialmente.

El BEACOPP a dosis escalada se administrara durante 4 ciclos tras los cuales se recomienda estadiaje por PET. Si el score de Deauville es 1-3, completaremos el

tratamiento con otros 2 ciclos. Se realizará biopsia si en el PET el score de Deauville es 4-5; si es negativa se administran 2 ciclos de BEACOPP y se vuelve a repetir el PET; si es positiva se considera enfermedad refractaria. No se realizaran más tratamiento si tras 6 ciclos el PET tiene un score de Deauville de 1-2. Basándose en los estudios HD 12 y HD 15, la ISRT se recomienda en pacientes con PET positivo con un score de Deauville 3-4 tras 6 ciclos de BEACOPP escalado y con un tamaño de 2,5 cm o más.

7.2 Linfoma Hodgkin nodular de predominio linfocítico nodular

Es una enfermedad que se caracteriza por un curso indolente y recaídas tardías esporádicas. Su historia natural es diferente al linfoma Hodgkin clásico¹⁴⁴. La mayoría de los pacientes se presentaran en estadios iniciales y la presencia de síntomas B¹⁴⁵, afectación mediastínica o extranodal y enfermedad bulky son infrecuentes¹⁴⁶.

Para poder comprender mejor este subtipo histológico y evaluar el pronóstico en comparación con el LH clásico, el GHSG llevó a cabo un análisis retrospectivo donde con un total de 8298 pacientes tratados dentro de los ensayos HD 4 al HD 12, en los que se incluyeron 394 pacientes con LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN), y de los cuales un 63% de pacientes eran estadios iniciales con factores pronósticos favorables, un 16% estadios iniciales pero con factores pronósticos desfavorables y un 21% en estadios avanzados. Se observó una RC o RCu tras fin de la primera línea de tratamiento del 91,6% versus 85,9% en estadios iniciales con factores pronósticos favorables, del 85,7% versus 83,3% para estadios iniciales con factores pronósticos desfavorables y del 76,8% versus 77,8% para estadios avanzados de LHPLN en comparación con LH clásico, respectivamente.

En cuanto al control tumoral, para pacientes con LHPLN y LH clásico respectivamente, con una mediana de seguimiento de 50 meses, se observó una SLP del 88% versus 82% ($P < 0,0093$) y una SG 96% versus 92%¹⁴⁷. Dentro del grupo de pacientes con LHPLN, la supervivencia libre a de fallo a tratamiento fue mejor para los estadios iniciales con factores pronósticos favorables frente a los estadios iniciales que presentaban factores pronósticos desfavorables y estadios avanzados (93%, 87% y 77% respectivamente). Estos resultados favorables para el LHPLN podrían quizás permitir una búsqueda de estrategias terapéuticas distintas, sobre todo en los LHPLN en estadios iniciales.

La European Task Force of Lymphoma también comunicó una SLP favorable en pacientes con estadios iniciales (85% estadios I; 71% estadios II) en comparación con los estadios más avanzados III (62%) y IV(24%). Los factores pronósticos que se asociaron con peor SG fueron los estadios avanzados, edad igual o superior a 45 años, cifras bajas de hemoglobina y la presencia de síntomas B¹⁴⁵.

Numerosos estudios retrospectivos han comunicado resultados favorables para pacientes con estadios iniciales I-II tratados exclusivamente con radioterapia^{148, 149, 150} o en combinación con quimioterapia¹⁵¹. La radioterapia sola es un tratamiento efectivo en pacientes con estadios I y II.

En un análisis retrospectivo, con una mediana de dosis de 40 Gy para zonas ganglionares afectas, se comunicaron unos resultados favorables para SLP a los 5 años (95%) y para SG (100%) en pacientes con estadios iniciales IA tratados con IFRT y radioterapia regional exclusivamente¹⁴⁸. No se observaron segundas neoplasias tras un período de seguimiento de 11,6 años en los tratados con IFRT. 2 neoplasias se observaron en los tratados con RT regional con un período de seguimiento de 5,5 años. En referencia a eventos cardiovasculares, se requiere un seguimiento mayor para poder ser analizados; no obstante, es poco frecuente la necesidad de RT mediastínica en LHPLN.

Otro estudio retrospectivo del Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group mostró que, tras un largo período de seguimiento de 15 años de 202 pacientes con LHPLN estadios iniciales I-II tratados exclusivamente con RT, incluyendo manthel e irradiación linfoide total (TLI), mostró una SG a los 15 años¹⁴⁹. Las causas de mortalidad a los 15 años fueron LHPLN en el 3% de pacientes, linfomas no Hodgkin en el 2%, segundas neoplasias en campo de radiación en el 2%, eventos cardíacos o respiratorios en el 2% y otras en el 6% de los pacientes.

Entre los estudios que evalúan los resultados de los pacientes tratados con RT exclusiva o de tratamiento combinado, el subgrupo incluido en el GHSG HD 7 trial, correspondiente a 64 pacientes con LHPLN, mostró una tendencia mejor pero no estadísticamente significativa para el tratamiento combinado en SLP¹⁵² (96% frente 83%; P= 0,07).

Sin embargo, en otros estudios retrospectivos no se han observado diferencias en los resultados entre los pacientes tratados con RT exclusiva frente a la modalidad combinada. Un ensayo del MD Anderson que evaluó la SLP y SG en estadios iniciales I-II de LHPLN tratados con RT exclusiva o con quimioterapia seguida de RT, mostró que la SLP fue del 77% frente al 68% y la SG del 90% y 100% respectivamente, sin encontrar diferencias en los 2 grupos de tratamiento tras una mediana de seguimiento de 9,3 años, sin poder demostrar que la quimioterapia redujese la incidencia de recaídas fuera de la zona radiada¹⁵³.

El GHSG comparó de modo retrospectivo 3 opciones: EFRT, IFRT y tratamiento combinado en pacientes con estadios IA de LHPLN¹⁵⁴. Con una mediana de 78 meses para EFRT, 40 meses para tratamiento combinado y 17 meses para IFRT. Se observó un porcentaje de RC para el 98% en los que recibieron EFRT, 95% para tratamiento combinado y 100% para IFRT, sin diferencias en SLP, sugiriéndose que la IFRT es tan efectiva como la EFRT y el tratamiento combinado. Recientemente, se han comunicado los resultados de un estudio con 113 pacientes tratados entre 1970 y 2005 afectados de LHPLN, de los cuales 93 pacientes recibieron solo RT, 13 pacientes tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia y 7 pacientes quimioterapia exclusiva¹⁵⁰. La SLP a los 10 años fue del 85% para estadios I y 61 % para estadios II; la SG fue del 94% y del 97% respectivamente. En los resultados de este estudio, añadir quimioterapia a la radioterapia no mejoró la SLP ni la SG en comparación con la RT exclusiva, observándose que 6 de los 7 pacientes tratados exclusivamente con quimioterapia desarrollaron recaídas precoces.

Una comunicación reciente del French Adult Lymphoma Study group analizó la transformación histológica a linfoma difuso de células grandes B y los resultados a largo plazo de 164 pacientes con LHPLN entre 1973 a 2003 (83% de pacientes con estadios IA-IIA). Un 35% de los pacientes no recibieron tratamiento, realizándose la estrategia de “watch and wait” tras el diagnóstico¹⁵⁵. Se observó una SLP del 41% para este grupo de pacientes que no recibió tratamiento frente el 66% de los que recibieron tratamiento específico. No obstante, la SG a los 10 años no era diferente entre ambos grupos, según 91% y 93% respectivamente, y un 50% de los pacientes en los que se realizó el watch and wait estaban en RC con una mediana de seguimiento de 3 años. De las recurrencias, la mayoría fueron en forma de LHPLN, pero existieron 19 pacientes que habían progresado a LDCGB. Referente a las casusas de muerte, fallecieron 14

pacientes, de los cuales, 7 por progresión de enfermedad, 3 por el desarrollo de segundas causas y 4 por otras causas.

Otros estudios realizados en población pediátrica también han mostrado que la estrategia de “watch and wait” es una opción apropiada en estadios iniciales de LHPLN¹⁵⁶. En un estudio francés con 27 pacientes pediátricos, 13 de ellos no recibieron ningún tratamiento tras la adenectomía quirúrgica. Se observó que 23 de los 27 pacientes presentaron una RC, y tras una mediana de seguimiento de 70 meses, la SG fue del 100% y al SLP del 69%. Al comparar los pacientes del grupo “watch and wait” que habían presentado una RC tras la escisión quirúrgica ganglionar (11 pacientes) con los que recibieron tratamiento, no se observaron diferencias entre ambos grupos¹⁵⁷.

Los pacientes con estadios avanzados para LHPLN presentan un pronóstico peor que los estadios iniciales, por lo que su estrategia terapéutica debe ser más agresiva, requiriéndose tratamiento con quimioterapia. En el European Task Force on Lymphomas study, la supervivencia específica de enfermedad a los 8 años fue del 94 % y la SLP fue del 62%. En los estadios avanzados, del 41% para estadios III y del 24% para estadios IV¹⁴⁵. La mayoría de estos pacientes (80-95%) fueron tratados con quimioterapia (MOPP o regímenes como ABVD) con o sin radioterapia.

Al no existir ensayos randomizados que comparen los distintos regímenes de quimioterapia, no existe ningún esquema preferido, aunque el uso de ABVD es frecuente basándose en su efectividad para el tratamiento del LH clásico. En un estudio de la British Columbia Cancer Agency que incluyeron 88 pacientes con estadios iniciales IA, Ib, IIA sin enfermedad bulky, se trataron a 32 pacientes con radioterapia exclusiva, a 42 pacientes con ABVD-like seguido de RT y a 14 pacientes con quimioterapia ABVD exclusiva. Se comunicó que el grupo de pacientes tratados con ABVD con o sin radioterapia se asoció a unos resultados superiores en comparación con la cohorte histórica de pacientes con estadios IA, IB y IIA tratados exclusivamente con RT¹⁵⁸. Con una mediana de seguimiento de 6,4 años, los pacientes del brazo ABVD-like con o sin RT presentaron una SLP del 91% frente al 65% y una SG del 93% frente al 84% respectivamente.

Por otra parte, un análisis de los datos de los ensayos del CALGB y Dana-Farber Cancer Institute trials que incluyeron pacientes con estadios III-IV de LHPLN tratados con quimioterapia exclusiva mostraron que el porcentaje de recaídas fue del 75% para los 12

pacientes con ABVD o EVA (etopósido, vinblastina y doxorubicina) mientras que solo del 32% para los 25 pacientes tratados con regímenes que contenían drogas alquilantes (MOPP O MOPP/ABVD)¹⁵⁹. Algunos investigadores también comunicaron el buen porcentaje de respuestas con el régimen R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en pacientes en estadios iniciales y avanzados¹⁶⁰.

Debido a que las células del LHPLN expresan el antígeno CD20, muchos ensayos clínicos han estudiado el papel del anticuerpo anti-CD 20 rituximab en pacientes con diagnóstico reciente de LHPLN, bien tras recaída o por refractariedad a tratamiento¹⁶¹. En un ensayo prospectivo fase II llevado a cabo por el Stanford group, 10 pacientes previamente tratados y 12 sin tratamiento previo con estadios del I al IV de LHPLN recibieron 4 dosis semanales de rituximab a 375 mg/m², observándose una ORR del 100% (41% de RC, 54 RP y 5% Rcu). Con un mediana de seguimiento de 13 meses, 9 pacientes habían recaído. La probabilidad estimada de progresión fue a los 10,2 meses del 52%. El protocolo se modificó posteriormente a repetir 4 dosis semanales de rituximab a 375mg/m² a intervalos de 6 meses durante 2 años¹⁶². Se observó que el rituximab se toleró bien, con pocos efectos secundarios. Con una mediana de seguimiento de 60 meses, el tratamiento con rituximab con el protocolo descrito previamente se asoció a un mejor porcentaje de RC en comparación con los que recibieron rituximab semanal solo 4 dosis. El porcentaje de RC fue del 88% para el grupo con rituximab 2 años frente al 56% con rituximab limitado a 4 dosis semanales (P=0,08). La SLP a los 30 meses fue del 88% y 52 % respectivamente.

El GHSG lleva a cabo un fase II donde se investigó el papel del rituximab para 28 pacientes con diagnóstico de LHPLN que no habían recibido tratamiento previo, observándose un ORR del 100%, con unas RC del 85,7% y de RP del 14,3% respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 43 meses, la SG fue del 100% , la SLP a los 12 meses del 96%, a los 24 meses del 85% y a los 36 meses del 81% No se observaron toxicidades grado 3 o 4¹⁶³.

En otro estudio fase II se evaluó el papel de rituximab administrado en 4 dosis a 15 pacientes con LHPLN reclutados entre 1999 y 2004, en recaída o refractarios y CD 20 positivos. Se observó un ORR del 94% (8 pacientes en RC y 6 en RP). Con una mediana de seguimiento de 63 meses, la mediana hasta progresión fue de 33 meses y la mediana

en SG no alcanzada, demostrándose en este ensayo la alta efectividad del rituximab en LHPLN refractario¹⁶⁴.

Rituximab seguido de rituximab de mantenimiento es otra estrategia evaluada para el tratamiento de pacientes con LHPLN. El grupo de Stanford realiza un estudio en 19 pacientes con LHPL fueron tratados con rituximab semanal recibiendo 4 ciclos y posteriormente rituximab 4 dosis de mantenimiento cada 6 meses durante 2 años. Se comunicó una ORR del 100%, con 10 pacientes en RC, 2 RCu y 7 en RP al final del tratamiento con el rituximab semanal¹⁶⁵. La SLP estimada a los 5 y 10 años fue del 51,7% y 35,4% respectivamente. En cuanto a la SG a los 5 años, fue del 93,3% y a los 10 años del 76%. Se observaron 10 recaídas, de las cuales 6 se habían transformado a LDCGB con una mediana de 4,2 años. 5 de las 6 transformaciones presentaron enfermedad abdominal al diagnóstico. 3 pacientes fallecieron. Referente al rituximab de mantenimiento durante 2 años, éste se asoció con un incremento no significativo de la SLP respecto al rituximab solo (67 meses frente a 50 meses, respectivamente; P=0,7).

Según todos estos datos, rituximab solo o en combinación con quimioterapia es un fármaco con una importante actividad en pacientes con LHPLN no han sido tratados previamente o en pacientes que están en recaída. No obstante, el rituximab solo se asoció a un porcentaje mayor de recaídas en pacientes no tratados previamente, por lo que no se recomienda en la actualidad su uso como agente único en pacientes con LHPLN que no hayan recibido un tratamiento previo.

En resumen, las principales guías recomiendan el uso de ISRT como estrategia terapéutica única en estadios iniciales de la enfermedad basándose en estudios retrospectivos. Se recomienda la ISRT a dosis de 30-36 Gy para los pacientes en estadios IA o IIA sin enfermedad bulky. La observación puede ser una opción en aquellos pacientes en estadios IA en los que tras la escisión del nódulo no hay evidencia de enfermedad. El uso de quimioterapia con ISRT con o sin rituximab se recomienda en pacientes en estadios IB o IIB y en aquellos pocos casos con estadios IA o IIA y enfermedad bulky. En pacientes en estadios III o IV, se recomienda quimioterapia con ISRT en combinación o no con rituximab. Otra alternativa en estos pacientes, si no existen síntomas, es la observación (categoría 2B) o bien un tratamiento paliativo local con RT. Cuando existe afectación abdominal el riesgo de transformación a LDCGB es

mayor. Se debe considerar la biopsia ante la persistencia o nueva aparición en localizaciones subdiafragmáticas para descartar la transformación en estadios III o IV.

El reestadiaje con PET debe realizarse tras completar el tratamiento inicial. Aunque algunos pacientes no consiguen un score de Deauville 1-4 y por tanto deben recibir un tratamiento adicional, algunos de ellos presentaran un curso crónico e indolente por lo que podrían no requerir un tratamiento agresivo. Se recomienda observación en pacientes asintomáticos con un score de Deauville de 1-4 o score 5 pero con biopsia negativa. Otra alternativa en estos pacientes con score de Deauville 1-4 o 5 a y biopsia negativa sería tratamiento con ISRT si no la recibieron previamente. Pacientes con score de Deauville 5 y biopsia positiva también podrían tratarse con ISRT.

7.3 Criterios de evaluación de la respuesta al tratamiento

7.3.1 Criterios de respuesta

El manejo clínico de los pacientes con LH clásico implica un tratamiento con quimioterapia, radioterapia o bien una modalidad de tratamiento combinada, y tras la finalización del mismo la realización de un reestadiaje para valorar la respuesta al mismo. La determinación de la respuesta al tratamiento inicial es esencial ya que la necesidad de un tratamiento adicional se basará en ésta.

En el año 1999 se publicaron las guías de criterios de respuesta por el International Working Group¹⁶⁶. Estos criterios se basaban fundamentalmente en la reducción del tamaño de los ganglios linfáticos medidos por TAC, definiéndose el tamaño ganglionaren 1,5 cm en el diámetro transversal mayor. La determinación de la afectación de médula ósea debía realizarse mediante aspirado y biopsia. En los criterios de respuesta se incluía el término RCu (respuesta completa incierta), que hacía referencia a aquellos pacientes que habían presentado una reducción tumoral mayor del 75% tras finalizar el tratamiento pero en los que no era posible determinar si podía existir masas residuales o bien enfermedad residual en el TAC.

En 2007, las guías de la IWG fueron revisadas por la International Harmonization Project (IHP), incorporando la inmunohistoquímica, la citometría de flujo y el PET para

la definición de la respuesta. De este modo se eliminó el concepto RCu gracias a la capacidad del PET en ser capaz de caracterizar las masas residuales detectadas en el TAC. Usando el sistema revisado, las respuestas se clasifican en respuestas completas (RC), respuestas parciales (RP), enfermedad estable, enfermedad en recaída o enfermedad en progresión¹⁶⁷. Los criterios de respuesta del IHP fueron inicialmente desarrollados para la interpretación del PET tras la finalización del tratamiento.

Se definen los criterios de Deauville en 2009 para la interpretación de la respuesta por PET tras la finalización del tratamiento basándose en la captación del FDG en las localizaciones afectadas. Estos criterios usan una escala de 5 puntos para determinar la captación FDG en las localizaciones afectadas en relación con la captación a nivel del mediastino y a nivel hepático^{168,169}. Si la puntuación es 1 o 2 se considera negativo frente a una puntuación de 4 o 5 que es positivo¹⁷⁰. En algunas situaciones, una puntuación de 3 puede ser considerado negativo.

El uso del score de Deauville está siendo validado en diversos estudios para dirigir la terapia adaptada a respuesta por PET en pacientes con LH. En un ensayo reciente de no inferioridad con pacientes diagnosticados de LH en estadios iniciales IA-IIA tratados con 3 ciclos de ABVD y a los que posteriormente se les realizó un PET y aquellos con resultado negativo se randomizaron a recibir radioterapia o no recibir más tratamiento; los que presentaron un PET positivo recibieron un 4º ciclo de ABVD y posteriormente radioterapia. Con un total de 602 pacientes reclutados, se observó que el 74,6% de los pacientes presentaron un PET negativo tras los 3 ciclos de ABVD, los cuales se randomizaron a recibir radioterapia o ningún tratamiento adicional. Con una mediana de 60 meses de seguimiento, se observaron 8 progresiones en el grupo de radioterapia y 8 pacientes muertes (3 pacientes por progresión tumoral); en el grupo de no tratamiento adicional se observaron 20 progresiones, con 4 muertes. La SLP a los tres años fue del 94,6% para el grupo de radioterapia y del 90,8% para los que no recibieron tratamiento adicional, con una diferencia en el riesgo absoluto de -3,8 puntos de porcentaje (IC 95%, -8,8 a 1,3), no pudiendo demostrar que la estrategia de no tratamiento adicional era no inferior en SLP¹⁷¹.

En los criterios de Deauville, la puntuación entre 1-4 se refiere a las localizaciones inicialmente afectadas y la puntuación 5 a una localización afectada inicialmente o a la aparición de nuevas lesiones relacionadas con la enfermedad. En las modificaciones

introducidas por la NCCN en relación a los criterios de Deauville, una puntuación 1-5a se refiere a la afectación inicial (una puntuación 5a se refiere a una captación mayor que en el hígado en cualquiera de las zonas afectadas inicialmente) y una puntuación 5b a nuevas localizaciones relacionadas con el linfoma.

7.3.2 Papel del PET/TAC

El uso del PET y del PET/TAC se ha convertido en una importante herramienta tanto para el estadiaje inicial como para valorar la respuesta tras finalización del tratamiento en pacientes con LH. En un metanálisis reciente, la utilización del PET muestra una alta sensibilidad para el estadiaje en pacientes con linfoma¹⁷². Un PET positivo tras la finalización del tratamiento se ha mostrado como un factor de riesgo adverso significativo en estadios iniciales y avanzados^{173,174}.

En un estudio con 73 pacientes (la mayoría con estadios I-IIA), Sher comunicó una supervivencia libre de fallo a tratamiento a los 2 años del 95% para los pacientes que presentaban un PET negativo tras finalizar el tratamiento frente al 69% cuando este era positivo¹⁷⁵.

En el ensayo HD15, un PET positivo tras la quimioterapia con BEACOPP se asoció con un alto riesgo de recaída. La SLP a los 48 meses fue del 92,6% en los que el PET era positivo y del 82,6% si era negativo. En este ensayo, los pacientes que tenían el PET positivo recibían radioterapia en las localizaciones PET positivas.

El papel del PET en el seguimiento tras finalización del tratamiento es controvertido, y se requieren de más estudios son necesarios para definir su situación, por lo que algunos autores no recomiendan su uso para el seguimiento debido al riesgo de falsos positivos^{176,177}.

Tratamiento individualizado según PET/TAC

El PET-TAC se está usando cada vez más para valorar la respuesta durante el tratamiento. Su uso puede ser útil para identificar a los pacientes en estadios iniciales que pudieran ser tratados de modo exclusivo con quimioterapia. El uso de quimioterapia seguido de IFRT es el tratamiento estándar en los estadios iniciales, pero es posible que la quimioterapia exclusiva sea suficiente para curar estos pacientes. El PET tiene el potencial para identificar los pacientes con un pronóstico favorable tras la quimioterapia y así valorar si es posible reducir la toxicidad de la radioterapia.

En el RAPID trial se evaluó la respuesta por PET en pacientes con estadios I-II sin síntomas B ni bulky mediastínico. Todos los pacientes recibieron 3 ciclos de ABVD y posteriormente se les realizó un PET. Si el PET era negativo (puntuación 1 o 2), los pacientes se randomizaban a IFRT o no recibir más tratamiento. Si el PET era positivo (puntuación 3,4 o 5) recibían un 4 ciclo de quimioterapia y IFRT. Se incluyeron 602 pacientes. Tras 3 ciclos de ABVD, 571 pacientes se les realizó un PET, de los cuales el 74,6% se clasificaron como PET negativo. Estos pacientes se randomizaron a recibir IFRT o no recibir más tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 45,7 meses, el 91,4% de los pacientes con PET negativo estaban vivos y libres de progresión, el 6,9% estaban vivos pero la enfermedad había progresado y el 1,7% habían muerto, observándose una SLP del 92,2% y una SG del 98,3%. En el brazo de los pacientes que recibieron IFRT tras el PET negativo, 194 pacientes permanecieron vivos y libres de progresión, 9 habían progresado y 6 habían fallecido. En el brazo de no recibir más tratamiento, 190 pacientes estaban vivos y libres de progresión, 20 habían progresado y 1 había fallecido, con una SLP para IFRT 93,8% frente al 90,7% para los que no recibieron tratamientos adicionales y la SG a los 3 años del 97 % para IFRT frente a 99,5% para los que no recibieron tratamiento adicional. Los resultados de este estudio muestran como los estadios iniciales con PET negativo tras 3 ciclos de ABVD presentan un excelente pronóstico sin necesidad de tratamientos adicionales. La SLP es ligeramente superior para el brazo con IFRT. El tratamiento adaptado a la respuesta por PET permite reducir tiempos, costes, mejora la tolerancia y disminuye los efectos secundarios.

En resumen, las principales guías clínicas recomiendan biopsiar todos los pacientes que presentan una puntuación de Deauville de 5a (captación incrementada sobre la

captación hepática en cualquiera de las localizaciones iniciales) y 5b (nuevas localizaciones de enfermedad en relación con el linfoma) tras la realización de un PET. En general, todos los pacientes con una biopsia positiva deberán ser tratados como enfermedad refractaria, frente a los que la biopsia sea negativa donde se puede realizar observación estrecha mediante PET cada 3-6 meses, hasta que la puntuación de Deauville disminuya a 1-2 o no exista progresión de enfermedad tras 12 meses o más.

Estadios IA-IIA con factores pronósticos favorables

Gran parte de la evidencia la obtenemos de estudios retrospectivos. Hutchings comunicó que un 71% de pacientes con estadios iniciales I-II con un PET positivo permanecieron en remisión una mediana de 3 años, mientras que en estadios III-IV presentaban recaídas en los 2 primeros años¹⁷⁸.

En otro estudio que incluyó sobre todo pacientes en estadios I-II A, la SLP a los 2 años fue del 95% para los que presentaron un PET negativo tras finalizar la quimioterapia, y para los que el PET era positivo ésta fue del 69%¹⁷⁵. Sin embargo, de entre los 46 pacientes que recibieron 2-3 ciclos de quimioterapia y que posteriormente se les realizó un PET, 20 pacientes tenían un PET positivo y 13 de esos 20 pacientes se habían negativizado en el PET realizado al finalizar la quimioterapia. La cifra actual de la SLP a los 2 años fue del 92% para este grupo en comparación con el 96% de pacientes con PET negativo durante y tras finalizar la quimioterapia.

Barnes¹⁷⁹ también comunicó los resultados de un estudio en el que el PET no predecía los resultados en pacientes sin enfermedad bulky en estadios I-II. La SLP a los 4 años fue del 91% para los que presentaron un PET negativo y del 87% para los que fueron positivos (P=0,57).

En un estudio retrospectivo (CALGB 50203)¹⁸⁰ se comunicó que aunque el PET intermedio y al final de tratamiento eran predictivos de resultados en enfermos con estadios I-II sin enfermedad bulky que habían sido tratados con AVG (doxorrubicina, vinblastina y gemcitabina), la diferencia en la SLP a los 2 años fue mayor entre los pacientes con PET positivo respecto a negativo tras completar 6 ciclos de quimioterapia (del 27% frente 89% respectivamente) que tras 2 ciclos (50% frente el 90% respectivamente).

Análisis más recientes han confirmado el significado pronóstico del PET intermedio tras 2-3 ciclos de quimioterapia en estadios iniciales. En un estudio retrospectivo que incluyó a 147 pacientes en estadios iniciales, se comunicó un mejor valor predictivo para el PET intermedio tras 2 ciclos de ABVD en pacientes con estadios iniciales con factores pronósticos favorables¹⁸¹.

Con una mediana de seguimiento de 45 meses, el 97,6 % de los pacientes con un PET negativo tras 2 ciclos permanecieron en RC, mientras que solo el 21% de pacientes con PET positivo permanecieron en RC tras una mediana de seguimiento de 28 meses. La SLP a los 9 años también fue significativamente mayor en aquellos pacientes con un PET negativo tras 2 ciclos de quimioterapia frente a los que tenían el PET positivo, del 94,7% frente al 31,3% respectivamente. La SG a los 9 años fue del 100% y del 85,2%, respectivamente (P=0,0001).

En una actualización del ensayo CALGB 50203, el uso del PET tras 2 ciclos de AVG permitía predecir la SLP en estadios iniciales I-II sin enfermedad bulky¹⁸². Tras una mediana de seguimiento de 3,3 años, según los criterios de Deauville, la SLP fue significativamente mayor entre los pacientes que tenían un PET negativo tras 2 ciclos frente a los que era positivo, con una SLP del 85% frente al 55% respectivamente (P=,0009). En este estudio también se observó que el uso combinado del PET/TAC tras 2 ciclos tenía un mejor valor predictivo para SLP en comparación con solo una de las pruebas.

Basándose en los hallazgos más recientes, las principales guías recomiendan el uso de los criterios de Deauville para valorar la respuesta tras 2 o 4 ciclos de ABVD en pacientes que reciben tratamiento combinado y tras 2 ciclos en los que reciban quimioterapia exclusiva. En pacientes tratados con el régimen Stanford V, la determinación de la respuesta se realiza normalmente tras 8 ciclos de quimioterapia (8 semanas) antes del inicio de la IFRT.

Estadios I-II (con factores pronósticos desfavorables) y Estadios III-IV

El uso del PET tras la quimioterapia ha mostrado ser un indicador del pronóstico en estos pacientes^{183,184}.

En 2 estudios prospectivos, el PET tras 2 ciclos de ABVD ha sido un factor pronóstico independiente para SLP en pacientes con estadios avanzados y afectación extranodal¹⁸⁵. En un ensayo combinado de estos dos estudios prospectivos donde se incluyeron 190 pacientes con estadios IIIB-IVB y 70 pacientes con estadios IIA y factores pronósticos desfavorables, la SLP a los 2 años fue mejor en pacientes con PET negativo tras 2 ciclos de ABVD frente a los que presentaban un PET positivo, con unas cifras del 95% frente al 13% respectivamente¹⁸⁶.

Cerci y colaboradores¹⁸⁷ comunicaron unos resultados similares en un estudio prospectivo con 102 pacientes con estadios II-IV, con una EFS (event free survival) del 53% para pacientes con PET positivo tras 2 ciclos de ABVD y del 90,5% para los que era negativo ($P < 0,001$).

Un estudio retrospectivo internacional en LH confirmó que la respuesta por PET tras 2 ciclos de ABVD basándose en criterios de Deauville era predictor de supervivencia libre de fallo a tratamiento en pacientes con estadios IIB-IVB¹⁸⁸. Se observó que la supervivencia libre a fallo de tratamiento a los 3 años fue del 95% para los pacientes con PET negativo (Deauville 1-3) y del 28% para los pacientes con PET positivo (Deauville 4-5).

En otro ensayo retrospectivo con 81 pacientes con estadios I/II sin enfermedad bulky o estadios III-IV tratados con el régimen de Stanford V, se comunicó que la positividad por PET tras 8-12 ciclos de quimioterapia era un predictor significativo de SLP. Con una mediana de seguimiento de 4 años, la SLP fue del 96% en aquellos con PET negativo comparado con el 33% para los que presentaron un PET positivo tras completar el tratamiento con quimioterapia¹⁸⁹.

Otros autores como Markova¹⁹⁰ demostraron que el PET intermedio tras 4 ciclos con el esquema BEACOPP es un sólido marcador pronóstico para SLP en pacientes con estadios iniciales y factores pronósticos desfavorables (estadios IIB con afectación mediastínica extensa o afectación extranodal) o estadios avanzados (III-IV). Con una mediana de seguimiento de 55 meses, la SLP a los 4 años fue del 96% para los que

presentaron el PET negativo tras 4 ciclos de quimioterapia frente a 78% de los que tuvieron el PET positivo (P=0,016).

El grupo Israelí ha evaluado la utilidad del PET intermedio para desarrollar un tratamiento adaptado al riesgo y la respuesta en una pequeña cohorte de pacientes con estadios iniciales desfavorables y estadios avanzados. Avigdor y colaboradores evaluaron la respuesta adaptada al tratamiento con BEACOPP a dosis escalada seguido de ABVD en pacientes con estadio avanzado e índice pronóstico internacional (IPI) mayor o igual a tres¹⁹¹. De este modo, 45 pacientes fueron tratados inicialmente con 2 ciclos de BEACOPP y posteriormente evaluados por PET. Los pacientes con PET negativo recibían 4 ciclos de ABVD y los del PET positivo salían del estudio para valoración de un tratamiento de rescate. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, la SLP y la SG fue del 78% y del 95% respectivamente, para los pacientes tratados con 4 ciclos adicionales de ABVD.

El autor Dane evaluó una estrategia dirigida a una aproximación terapéutica adaptada a factores de riesgo con BEACOPP basándose en los resultados del PET en pacientes con estadios iniciales desfavorables y estadios avanzados. Los pacientes con enfermedad avanzada (estadios I-II con enfermedad bulky y síntomas B y estadios III-IV) con un IPI mayor o igual a 3 fueron tratados con 2 ciclos de BEACOPP escalado, y aquellos con un IPI igual o menor a 2 recibieron 2 ciclos de BEACOPP estándar y posterior reevaluación. Aquellos con PET positivo recibían 4 ciclos adicionales con BEACOPP escalado, mientras que los que tenían el PET negativo completaban tratamiento con 4 ciclos de BEACOPP a dosis estándar. La SLP a los 10 años fue del 83% para los pacientes con PET intermedio positivo y del 93% para los que el PET fue negativo^{192,193}.

Las recomendaciones de las principales guías clínicas nos dicen que, aunque el significado pronóstico del PET intermedio ha sido descrito en pacientes con estadios avanzados, el momento de realización del mismo es todavía incierto. También recomiendan incorporar los criterios de Deauville para valorar las respuestas por PET en aquellos pacientes con estadios I-II (desfavorables, con enfermedad bulky o no) y pacientes con estadios III-IV. Recomiendan realizar un PET intermedio tras 2 o 4 ciclos de ABVD o tras 4 ciclos de BEACOPP. En los pacientes en tratamiento con el régimen

Stanford V, la reevaluación de la respuesta se lleva a cabo normalmente tras completar los 8 o 12 ciclos de tratamiento antes del inicio de la radioterapia.

7.4 Seguimiento tras fin de tratamiento

Las recomendaciones en el seguimiento no están respaldadas por un alto nivel de evidencia científica, al existir pocos datos y con una insuficiente monitorización de los efectos secundarios en pacientes con LH tras finalizar el tratamiento¹⁹⁴.

El seguimiento debe ser individualizado, basándonos en las características del paciente como su edad, el estadio de la enfermedad y la modalidad de tratamiento realizada. Las guías clínicas recomiendan un seguimiento al menos durante los primeros 5 años de modo más exhaustivo y desde entonces anualmente por el riesgo de complicaciones a largo plazo, incluyendo segundas neoplasias y enfermedades cardiovasculares.

Se recomienda un examen físico y un análisis sanguíneo al menos de 3 a 6 meses los primeros 1-2 años y posteriormente cada 6 a 12 meses hasta el tercer año y desde entonces anualmente. Se recomienda la vacuna contra la gripe anual para todos los pacientes. Se deben realizar estudios de imagen para vigilar las localizaciones iniciales de la enfermedad¹⁹⁵. Se debe realizar una prueba de imagen para estudiar el tórax, bien una radiografía torácica o un TAC de tórax, y un TAC de abdomen y pelvis cada 6 a 12 meses durante los primeros 2-3 años. El PET no se recomienda para el seguimiento de modo rutinario por el riesgo de falsos positivos.

8. MORTALIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS A LARGO PLAZO

El desarrollo de segundas neoplasias, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo y problemas de fertilidad son los efectos secundarios de mayor relevancia en pacientes con LH. La incidencia de estos efectos tardíos es mayor cuanto mayor es el tiempo de seguimiento. El riesgo podría ser menor si comparamos los tratamientos actuales con los usados hace más de 10 años.

8.1 Segundas Neoplasias

El tratamiento moderno del LH ha mejorado de un modo muy significativo la supervivencia, pero esto ha conllevado el desarrollo de efectos secundarios tardíos, especialmente segundas neoplasias. Los tumores sólidos son los tipos de cánceres que aparecen con más frecuencia a los 10 años de finalizar el tratamiento. El riesgo de desarrollar segundas neoplasias es mayor cuando se ha usado RT como parte del tratamiento inicial.

En un meta-análisis reciente se seleccionaron los datos de pacientes recién diagnosticados de LH de ensayos clínicos que incluyeran al menos 30 pacientes comparando RT, quimioterapia y/o quimioterapia con radioterapia o comparando RT de tipo IF con EF o subtotal o total nodal (con o sin quimioterapia). En total, se incluyeron 37 ensayos, el más antiguo del año 1962 hasta el año 2000, con un rango de tamaño de 24 a 1136 pacientes, con un total de 9312 pacientes. Se observó que el riesgo de desarrollar segundas neoplasias era menor con tratamiento combinado que con la modalidad de RT exclusiva. El riesgo fue marginalmente mayor en los pacientes con tratamiento combinado en comparación con quimioterapia exclusiva como tratamiento inicial. No se encontraron diferencias en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias entre la modalidad de RT según IFRT frente a EFRT, aunque el riesgo de desarrollar cáncer de mama fue más elevado en la modalidad de EFRT¹⁹⁶.

Un estudio reciente del British Cohort Study investigó el riesgo de segundas neoplasias en 5798 pacientes con LH tratados con quimioterapia en Inglaterra entre 1963 a 2001, de los que 3432 también habían recibido radioterapia. Se observaron 459 segundas neoplasias. El riesgo de segundas neoplasias de pulmón, LHN y leucemia fue significativamente mayor en los que recibieron quimioterapia exclusiva, mientras que los que recibieron tratamiento combinado presentaron un incremento en el riesgo de estos tumores y otros tipos¹⁹⁷. Los picos de riesgo para desarrollo de segundos tumores ocurrieron entre los 5-9 años tras el tratamiento con quimioterapia exclusiva, permaneciendo el riesgo elevado hasta 25 años en los pacientes que habían sido tratados con tratamiento combinado. Se concluyó que aunque el riesgo de segundas neoplasias se relaciona con la quimioterapia, esta modalidad de tratamiento se asocia con un menor porcentaje de segundos tumores en relación a la modalidad de tratamiento combinado. El cáncer de pulmón y el cáncer de mama fueron los más frecuentes.

El seguimiento con pruebas de imagen de tórax debe ser considerado en los pacientes con riesgo incrementado para desarrollar tumores de pulmón, así como los pacientes que han recibido radioterapia torácica o quimioterapia con agentes alquilantes o con antecedentes de tabaquismo. Una prueba de imagen de tórax es opcional tras 5 años en los pacientes que fueron tratados con quimioterapia sin agentes alquilantes, o no recibieron RT ni tienen otros factores de riesgo.

Se debe realizar un control anual de mama (mediante mamografía o resonancia) comenzando no más tarde de 8 a 10 años después de finalizar el tratamiento a partir de los 40 años (lo que ocurra antes) recomendándose para las pacientes que recibieron radioterapia a nivel torácico o axilar. Además deben ser aconsejadas para que se realicen mensualmente autoexámenes de las mamas y al menos una vez al año sean examinadas por un especialista. Las guías recomiendan la resonancia mamaria en vez de la mamografía en aquellas mujeres que recibieron radioterapia a nivel torácico entre las edades de 10 a 30 años¹⁹⁸.

8.2 Enfermedades cardiovasculares

La radioterapia mediastínica y la quimioterapia basada en antraciclinas son factores de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La cardiotoxicidad inducida por la radioterapia suele aparecer 5-10 años tras el fin del tratamiento. No obstante, los síntomas derivados de ésta pueden aparecer más tarde.

En un estudio para evaluar el potencial uso de la ecocardiografía como método de screening se seleccionaron 294 pacientes con LH que habían recibido al menos 35 Gy de radioterapia a nivel mediastínico. Se observó que la enfermedad valvular era un hecho frecuente y que se incrementaba con el tiempo de seguimiento. Los pacientes que habían recibido radioterapia más de 20 años frente a los que las habían recibido 10 años o menos presentaban un riesgo mayor de insuficiencia mitral moderada o severa (60% frente 4%; $P < 0,0001$), insuficiencia tricuspídea moderada o severa (4% frente 0%; $P < 0,006$) y estenosis aórtica (16% frente 0%; $P < 0,0008$). El número necesario de pacientes screening para detectar un candidato a profilaxis con endocarditis fue de 13 (IC 95%, 7 a 44) para pacientes tratados hace 10 años o menos y 1,6 (IC 95%, 1,3 a 1,9) para los que finalizaron tratamiento hace 20 años o más. Al compararse los datos con el

estudio Framingham de la población, la disminución de la fracción ventricular (<30%) era más frecuente en los pacientes que recibieron radioterapia (3615 frente 3%) así como una menor masa ventricular¹⁹⁹ (90+/- 20 g/m frente 117 g/m).

Otro estudio realizado en 48 pacientes con LH que habían recibido radioterapia mediastínica con una mediana de dosis de 40 Gy confirmaba algunos de los datos. Se comunicaron un 42 % de disfunción valvular y un 75% de alteraciones en la conducción, desarrollando 1 paciente un bloqueo completo²⁰⁰.

Un ensayo más reciente con 1474 pacientes con LH de menos de 41 años durante el período de tratamiento (1965-1995), después de una mediana de seguimiento de 18,7 años, se observó que el riesgo de infarto cardíaco e insuficiencia cardíaca era mayor en comparación con la población general, con un exceso de casos de 35,7 casos de infartos cardíacos y 25,6 casos de insuficiencia cardíaca por cada 10000 pacientes /año. Los pacientes que habían recibido radioterapia mediastínica presentaban un riesgo significativamente mayor de infarto cardíaco, insuficiencia cardíaca, angina de pecho y disfunciones valvulares²⁰¹.

Basándose en todos estos datos se han elaborado una serie de recomendaciones como la toma de tensión arterial (al menos 1 vez al año, incluso en pacientes asintomáticos) y el control exhaustivo de los factores de riesgo cardiovascular. También se debe considerar un test de esfuerzo o un ecocardiograma tras 10 años después de la finalización del tratamiento (en aquellos pacientes que han recibido radioterapia torácica) y una ecografía carotídea (en aquellos que hayan recibido radioterapia cervical).

8.3 Hipotiroidismo

El mal funcionamiento del tiroides, sobre todo el hipotiroidismo, aparece hasta en un 50% de los pacientes a largo plazo que hayan recibido radioterapia cervical o en mediastino superior. Se debe realizar un examen cuidadoso de la glándula tiroidea como parte del examen físico. Además debemos realizar pruebas para el control de la función tiroidea al menos 1 vez al año, especialmente si se recibió radioterapia cervical.

8.4 Mielosupresión

La mielosupresión es el más común de los efectos secundarios de la quimioterapia y se asocia con un incremento en el riesgo de infecciones. Es infrecuente que la mielosupresión continúe por períodos prolongados tras finalizar el tratamiento. Sin embargo, aquellos pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia y trasplantes de médula ósea autólogo o alogénico como estrategias de rescate pueden presentar un riesgo aumentado de infección. Se recomienda la vacuna para el neumococo, meningococo y gripe cada 5 años en pacientes sometidos a esplenectomía o radioterapia esplénica.

8.5 Toxicidad pulmonar

Los pacientes que reciben bleomicina como parte del tratamiento de quimioterapia tienen un riesgo incrementado de desarrollar toxicidad pulmonar. Entre los factores de riesgo se incluyen la edad avanzada, la dosis acumulada de bleomicina, la radiación pulmonar y el antecedente de enfermedad pulmonar previa. Algunos estudios han sugerido que el uso de factores de crecimiento incrementa la posibilidad de toxicidad pulmonar. Martin y colaboradores comunicaron que la toxicidad inducida por bleomicina tenía un impacto reduciendo de modo significativo la SG a los 5 años, sobre todo en pacientes de 40 años o más²⁰². Además, el uso de factores de crecimiento con quimioterapia se asocia a un incremento de la toxicidad pulmonar por bleomicina (26 % frente a 9%). Recientemente, 2 estudios confirman que el uso de quimioterapia con el esquema ABVD es seguro a dosis plenas sin necesidad de utilizar factores de crecimiento celular²⁰³. La SLP a los 5 años fue del 87% para pacientes que recibieron ABVD sin factores de crecimiento celular frente al 80% para los que sí y la SG del 94,1% frente al 91,3% respectivamente²⁰⁴.

9. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD EN RECAÍDA O REFRACTARIA

9.1 Linfoma de Hodgkin Clásico

Entre el 10-15% de los pacientes con estadios iniciales y el 30-35% de los pacientes con estadios avanzados precisarán un tratamiento de segunda línea. Existen 2 factores que debemos tener en cuenta a la hora de establecer el tratamiento de rescate y poder predecir la probabilidad de curación: el tratamiento previo recibido y los factores pronósticos presentes en el momento de la recaída.

Los pacientes que recaen tras tratamiento con radioterapia son los que van a tener mejor pronóstico²⁰⁵. No obstante, existen publicaciones donde se ha comunicado que aquellos pacientes con estadios iniciales que presentan una recaída tras tratamiento con ABVD van a tener un buen pronóstico²⁰⁶. De estos pacientes, más del 75% podrán alcanzar la curación con un tratamiento de segunda línea. Aquellos pacientes que recaen tras un tratamiento combinado presentarán peor pronóstico, destacando especialmente aquellos que recaen tras más de 4 ciclos de QT y radioterapia de campo extendido²⁰⁷.

Dentro de los factores pronósticos, el de mayor relevancia es el momento de la recaída. Aquellos que recaen durante el tratamiento primario o en los tres meses siguientes presentarán un peor pronóstico con probabilidad de curación de menos del 30% y son considerados como refractarios. El pronóstico es un poco mejor cuando recaen entre los 3 y 12 meses tras finalizar el tratamiento primario, considerándose una recaída temprana; los pacientes que presenten recaídas tardías (> 12 meses) son los que mejor pronóstico presentarán, con posibilidades de curación de entre el 50-60%.

Otros factores pronósticos a los que prestaremos especial atención son: edad, estadio inicial, estadio en el momento de la recaída, cifras de hemoglobina, síntomas B y comorbilidades.

9.1.1 Trasplante de médula ósea

Dos estudios randomizados fases III, uno realizado por el British National Lymphoma²⁰⁸ y el otro por el GHSG/European Group for Blood and Marrow Transplantation²⁰⁹, han comparado la quimioterapia a altas dosis con trasplante frente a quimioterapia convencional en pacientes con LH en recaída o refractarios. Ambos estudios mostraron un aumento significativo en SLP aunque sin diferencias en SG. En el primer estudio 20 pacientes se asignaron al brazo de BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán) más trasplante autólogo de médula ósea frente a 20 pacientes tratados con mini-BEAM. Se observaron 5 fallecimientos en el brazo con BEAM (2 por causas relacionadas con el trasplante y 3 por progresión) frente a 9 en los pacientes con mini-BEAM (todos los fallecimientos fueron por progresión de la enfermedad), mostrándose ventajas a favor del brazo de BEAM en SLP pero no en SG. En el segundo estudio, 161 pacientes fueron randomizados a recibir 2 ciclos de DEXA-BEAM (dexametasona, carmustina, etopósido, citarabina y melfalán) y posteriormente otros 2 ciclos de DEXA-BEAM frente a trasplante autólogo de médula ósea.

Solo aquellos pacientes sensibles a la quimioterapia (respuesta parcial o completa tras 2 ciclos de DEXA-BEAM) continuaban con el siguiente paso de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 39 meses, la SLP fue mejor para los que recibieron el trasplante (55%) frente a los que solo fueron tratados con quimioterapia (34%), sin diferencias en SG. Por tanto, las altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo es la mejor opción para pacientes con LH que no experimentan curación con el tratamiento inicial, a pesar de no mejorar la SG.

El trasplante alogénico con condicionamiento mieloablativo se ha asociado con una menor tasa de recaídas en pacientes con enfermedad en recaída o refractaria. En un estudio español liderado por Álvarez²¹⁰, se comunicaron los resultados de 40 pacientes con LH en estadios avanzados en recaída o refractarios, tratados con el protocolo RIC (fludarabina y melfalán) y ciclosporina A y metotrexate como profilaxis para enfermedad contra huésped. 21 (53%) pacientes habían recibido > 2 líneas, 23 pacientes (58%) habían recibido radioterapia y 29 pacientes (73%) habían presentado fallo a un primer trasplante autólogo. Se observaron 5 muertes (12%) por mortalidad relacionada con el período inicial de 100 días o menos desde el trasplante. La mortalidad relacionada con el trasplante a 1 año fue del 25%. Se desarrollaron eventos de injerto

contra huésped en 18 pacientes (45%). El porcentaje de respuestas tras 3 meses del trasplante fue del 67% (21 (52%) en respuestas completas y 6 (15%) con respuestas parciales). La SG a los 2 años fue del 48% +/-10% y la SLP del 32% +/-10%. La refractareidad a la quimioterapia fue el único factor pronóstico adverso para SG y SLP. Los resultados fueron especialmente favorables en pacientes que habían recibido un trasplante autólogo previamente y habían recaído de manera tardía (tras 12 meses o más) con una SG del 75% a los 2 años y SLP del 70%. Sin embargo, esta estrategia está en investigación, recomendándose el trasplante alogénico como categoría 3 en las principales guías de práctica clínica para pacientes con enfermedad en recaída o refractaria²¹¹.

Muchos investigadores han desarrollado modelos pronósticos para predecir los resultados en pacientes en recaída o refractarios tras quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo. Brice y colaboradores usaron el intervalo entre el fin del tratamiento y la recaída (12 meses o menos) y la afectación extranodal en recaída como factores pronósticos adversos para predecir los resultados de 280 pacientes que iban a ser tratados con quimioterapia a altas dosis y trasplante. La SLP fue del 93%, 53% y 43% respectivamente para pacientes con 0,1 o 2 factores de riesgo²¹².

En otro estudio de Moskowitz, se identificaron las localizaciones extranodales, la duración de la RC de menos de 1 año, la presentación de enfermedad refractaria y los síntomas B como factores pronósticos adversos para supervivencia después del trasplante²¹³. En los pacientes sin ningún factor o con un solo factor de riesgo, la SLP a los 5 años fue del 83% y la SG del 90%, con un decremento en un 10% y un 25% si se presentaban todos los factores de riesgo.

Este modelo pronóstico ha sido usado en el planteamiento del tratamiento en las recaídas en pacientes con LH para detectar aquellos con un peor pronóstico y de este modo mejorar la SLP²¹⁴. En un estudio retrospectivo con 422 pacientes en recaída, el grupo del GHSG identificaron el tiempo hasta la recaída, el estadioclínico en la recaída y la presencia de anemia en recaída como factores de riesgo independiente para desarrollar una escala pronóstica que clasificase a los pacientes en 4 subgrupos con una diferencia significativa en SG²⁰⁵.

Recientemente, los investigadores del grupo GEL/TAMO identificaron la presencia de enfermedad bulky al diagnóstico, la duración reducida de la primera RC (menos de 1

año), la presencia de enfermedad detectable en el trasplante y la presencia de más de 1 afectación extranodal como factores pronósticos de SG²¹⁵.

Otros estudios han identificado períodos cortos entre el diagnóstico y el trasplante o el estatus de la enfermedad en el trasplante²¹⁶ como factores pronósticos en SLP y SG. El estatus funcional pretrasplante por imagen también se ha identificado como factor predictor de recaída y refractariedad, una cuestión que se ha respaldado por los trabajos de Jabbour²¹⁷, Mocikova²¹⁸, Smeltzer²¹⁹ y Moskowitz²²⁰.

9.1.2 Quimioterapia e inhibidores m-tor en segunda línea

En numerosos estudios se ha observado la importancia de la citorreducción con una segunda línea de quimioterapia previa al uso de quimioterapia a altas dosis y trasplante autólogo, destacando los estudios llevados a cabo por Philips,²²¹ The International ChIVPP Treatment Group²²², Corwill²²³, Aparicio²²⁴, Martín²²⁵, Jostin²²⁶ y Abali²²⁷.

Regímenes nuevos como el GVD²²⁸ (gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina liposomal), IGEV²²⁹ (ifosfamida, gemcitabina y vinorelbina) y GCD²³⁰ (gemcitabina, carboplatino y dexametasona) son efectivos en LH en recaída o refractarios, aunque ninguno de ellos se haya estudiado en estudios randomizados.

Bendamustina, lenalidomida y everolimus también han mostrado ser fármacos activos en pacientes con LH en recaída o refractarios. En un ensayo fase II con 36 pacientes que no eran candidatos a TAMO o que habían recaído a pesar del trasplante y que recibieron tratamiento con bendamustina, se observó un 56% de respuestas (33% fueron RC y un 19% RP) con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses²³¹. Los efectos secundarios grado 3 fueron infrecuentes, destacando la trombopenia (20%), anemia (14%) e infecciones (14%).

Otros fármacos como la lenalidomida y everolimus, también han mostrado su actividad como agentes únicos en una pequeña cohorte de pacientes con LH en recaída o refractarios. En un fase II multicéntrico con 36 pacientes (de los que hasta un 87 % habían recibido previamente TAMO) tratados con lenalidomida, se observó un ORR del 19 %, siendo el tratamiento bien tolerado y destacando como efectos secundarios más frecuentes la neutropenia 47%, anemia 29% y trombopenia 18%²³².

En cuanto al inhibidor m-tor everolimus, en un fase II se comunicó un ORR del 47%, con una adecuada tolerancia al tratamiento²³³.

9.1.3 Nuevas dianas: Anti CD 30

El LH y el linfoma anaplásico de células grandes son las dos neoplasias que más comúnmente expresan el antígeno CD30. Numerosas terapias diana con anticuerpos monoclonales frente a CD 30 han sido estudiadas. En un intento por mejorar las actividad tumoral de la terapia anti CD 30, un agente antitubulina, el MMAE (agente monometil auristatin E) se adjuntó al anticuerpo antiCD30 mediante una enzima produciéndose de este modo el fármaco-anticuerpo conjugado brentuximab vedotin. Una vez se libera el fármaco activo (MMAE), éste se une a la tubulina impidiendo la formación de microtúbulos y de este modo se inhibe el ciclo celular en la fase G2/M y se produce la apoptosis celular²³⁴. Éste demostró su actividad en un ensayo fase I para pacientes en recaída o refractarios CD 30 positivos que habían recibido una media de al menos 3 regímenes de quimioterapia previos y de los que el 73% habían sido tratados con TAMO²³⁵.

En el estudio SNG-30 se evaluaron a pacientes con LH y linfoma anaplásico de células grandes, observándose una buena tolerancia al tratamiento, aunque sin observarse respuestas en los pacientes con LH mientras que en los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes se obtuvo respuesta en 7 de 41 pacientes, con un 5% de respuestas completas y 12% de respuestas parciales²³⁶.

En un ensayo fase II multicéntrico con 102 pacientes en recaída o refractarios con LH tras trasplante, brentuximab vedotin consiguió un 75% de respuestas con un 34% de respuestas completas, tras una mediana de seguimiento de 1,5 años. La mediana de SLP para todos los pacientes fue de 5,6 meses y para los que habían presentado una RC de 20,5 meses²³⁷. Entre los efectos secundarios destacaron neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, neutropenia y diarrea. Basándose en los resultados de este estudio, la FDA aprobó brentuximab vedotin para el tratamiento de LH en pacientes que presentaban fallo tras el trasplante o al menos a 2 regímenes de quimioterapia y que no

eran candidatos a trasplante. Brentuximab vedotina también ha sido estudiado en combinación con drogas de quimioterapia observándose un efecto sinérgico²³⁸.

9.1.4 Radioterapia y tratamientos combinados

El grupo del GHSG comunicó los resultados de un estudio en el que la segunda línea con RT puede ser efectiva en un selecto grupo de pacientes que recaen o son refractarios²³⁹. Se comunicó una SLP a los 5 años del 28% y una SG del 51%. Los síntomas B y el estadio en el momento del diagnóstico fueron identificados como factores pronósticos significativos para SG. Moskowitz demostró la eficacia del tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en segunda línea para pacientes refractarios o en recaída. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, el porcentaje de respuestas para ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) con IFRT fue del 88% y la EFS para pacientes que recibieron trasplante del 68%. La segunda línea con RT puede ser efectiva en aquellos pacientes que tienen un buen performance status en estadios limitados, recaídas tardías y que no presentan síntomas B. También puede ser un tratamiento eficaz de rescate para los pacientes con estadios iniciales I-II que han sido tratados con quimioterapia exclusiva y recaen en las localizaciones iniciales.

9.1.5 Recomendaciones de las guías clínicas

En resumen, el everolimus está incluido como una opción terapéutica en segunda línea de tratamiento en LH en recaída o refractario. La bendamustina y lenalidomida son opciones terapéuticas en tercera línea de recaída o refractarios. En el caso de brentuximab vedotin, es una opción terapéutica en recaída o refractarios tras trasplante o al menos tras 2 regímenes de quimioterapia.

Las principales guías clínicas nos recomiendan realizar una biopsia antes de iniciar tratamiento en la enfermedad refractaria. Aunque la citorreducción y trasplante son opciones adecuadas, en ocasiones las circunstancias clínicas pueden favorecer el uso de RT o quimioterapia y RT. La quimioterapia a dosis convencionales puede preceder al trasplante como opción terapéutica. La ISRT se recomienda cuando las zonas de recaída

no han sido radiadas previamente. En pacientes que no se han radiado previamente, TLI puede ser un tratamiento complementario al trasplante de médula ósea²⁴⁰.

Al finalizar la segunda línea de quimioterapia se debe evaluar la respuesta mediante PET. Si el score de Deauville 1-3 se recomienda tratamiento con trasplante de médula ósea o bien observación (realizándose en períodos de seguimiento cortos cada 3-6 meses hasta que el score de Deauville sea 1-2 o hasta que no exista evidencia de progresión tras 12 meses o más) si el trasplante estuviera contraindicado. Si el score de Deauville es 4 ó 5, otras segundas líneas de tratamiento como ISRT o quimioterapia con ISRT deben plantearse.

Otra alternativa en aquellos con un Deauville 4 es el tratamiento con trasplante de médula ósea (TAMO). Si tras la nueva línea de tratamiento el score de Deauville es 1-4, se puede plantear TAMO u observación (esto último en pacientes con RC y en los que está contraindicado el TAMO) y posteriormente PET. En aquellos casos con Deauville 5, se debe valorar tratamiento con ISRT o una nueva línea de quimioterapia. Brentuximab vedotin es una opción para los pacientes con score de Deauville 4 o 5 tras segunda línea de quimioterapia con o sin RT.

Algunos estudios han sugerido que los pacientes con RC a segunda línea de tratamiento antes del TAMO o aquellos que son quimiosensibles en segunda línea presentan mejores resultados al TAMO comparados con los que son refractarios. Moskowitz et al²⁴¹ comunicaron que la EFS, SLP y SG fueron significativamente mejores para los pacientes que respondían a segunda línea de quimioterapia (60 %, 62% y 66% respectivamente) en comparación con aquellos con malas respuestas (19%, 23% y 17%, respectivamente; $P<0,001$).

Otro estudio más reciente ha comunicado resultados semejantes²⁴²; la SG a los 5 años fue del 79% para los que tenían RC, del 59% para pacientes con RP y los refractarios del 17% ($P<0,0001$), con una SLP del 69%, 44% y 14 % respectivamente ($P<0,001$).

Las principales guías clínicas recomiendan que los pacientes que son refractarios a segunda línea de quimioterapia no deben recibir TAMO y los pacientes refractarios pero que son sensibles tras 2 segundos regímenes de quimioterapia podría valorarse tratamiento con brentuximab vedotin previo al TAMO a pesar de ser candidatos a quimioterapia. Por tanto, los pacientes que recaen tras TAMO o tras 2 líneas de

quimioterapia podrían ser tratados con brentuximab vedotin, independientemente de que sean candidatos a TAMO.

En recaída, las guías clínicas afirman que una segunda línea de quimioterapia es una opción terapéutica para cualquier paciente, independientemente de cuánto tiempo haya pasado desde la remisión inicial²⁴³. No obstante, algunos ensayos también han sugerido que la segunda línea de quimioterapia puede no ser esencial antes del TAMO en pacientes con enfermedad residual mínima en recaída²⁴⁴. En aquellos pacientes seleccionados con intervalos prolongados libres de progresión y con otras características favorables, la selección de una segunda línea de quimioterapia puede individualizarse. La sospecha de una recaída debe confirmarse con biopsia. Se puede realizar observación (con períodos de seguimiento cortos por PET) si la biopsia es negativa. El reestadiaje mediante biopsia de médula ósea se recomienda para aquellos pacientes que la presentaron positiva previamente.

Una segunda línea de quimioterapia se recomienda para todos los pacientes que han presentado recaída tras un tratamiento inicial con quimioterapia o con modalidad combinada de quimioterapia y radioterapia. La segunda línea de tratamiento con quimioterapia con o sin ISRT es la opción de elección en estadios IA-IIA que recibieron tratamiento inicial con quimioterapia exclusiva y han presentado recaída en las zonas de localización inicial. ISRT exclusiva puede ser apropiada en pacientes seleccionados.

Pacientes con un score de Deauville 1-3 tras la reevaluación de la segunda línea de tratamiento deben ser tratados con TAMO o bien en pacientes seleccionados seguimiento estrecho. Si el Deauville es 4-5 deben ser manejados como enfermedad refractaria.

9.2 Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular

El LHPLN en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída puede ser manejado con una segunda línea de tratamiento semejante a la descrita para el LH clásico. No obstante, algunos pacientes pluripatológicos pueden beneficiarse de tratamientos más indolentes. El rituximab podría considerarse como una segunda línea en pacientes en recaída o refractarios. Debe individualizarse siempre la elección del tratamiento al no

existir datos que nos permitan apoyar una estrategia terapéutica determinada por presentar mejores resultados.

En los pacientes asintomáticos la opción de observación es una estrategia válida en los que son refractarios, mientras que los pacientes sintomáticos deberían recibir tratamiento con una segunda línea de quimioterapia y reestadiaje por PET. No se necesitará más tratamientos si el score de Deauville es 1-3. Sin embargo, si el score es 4-5 debería plantearse un nuevo esquema. La quimioterapia, el rituximab y la radioterapia son opciones a tener en cuenta, solas o combinadas, como segunda línea de tratamiento. El tratamiento de mantenimiento con rituximab durante 2 años es una opción para pacientes que han recibido tratamiento exclusivo con rituximab.

Las recaídas tardías o la transformación a LDCGB han sido comunicadas en pacientes con LHPLN en diversos trabajos como los liderados por Miettinen²⁴⁵ o Huang²⁴⁶. En un estudio con 95 pacientes diagnosticados de LHPLN²⁴⁷, con una mediana de seguimiento de 6,5 años, la transformación hacia un linfoma agresivo ocurrió en 13 pacientes con un riesgo a los 10 años del 7 % y a los 20 años del 30 %. Si se sospecha recaída, volver a realizar una biopsia debe considerarse como regla general para descartar posible transformación a un linfoma agresivo.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



1 HIPÓTESIS

La enfermedad de Hodgkin, con una incidencia baja, tiene un pronóstico excelente con tasas de curación elevadas y con porcentajes de mortalidad específica de aproximadamente un 25%, debido principalmente a la propia progresión de la enfermedad, el desarrollo de segundas neoplasias, complicaciones infecciosas o el desarrollo de eventos cardiovasculares. El tratamiento desarrollado en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga se ha basado en el uso de quimioterapia con bajo contenido de agentes alquilantes, fundamentalmente con el esquema ABVD, y tratando de limitar, siempre que fuera posible, el uso de la radioterapia.

Se ha argumentado sobre la relación de un posible exceso en el tratamiento de estos pacientes (algunos de ellos tratados con técnicas de radioterapia de hace 20 años) y el riesgo de desarrollar una serie de efectos secundarios a medio y corto plazo que disminuirían la calidad de vida y aumentan el riesgo de mortalidad no relacionada con el linfoma de los enfermos con linfoma de Hodgkin que, como ya se ha descrito previamente, tienen un buen pronóstico.

Bajo estas premisas podemos hipotetizar que una estrategia terapéutica avalada por la evidencia científica y que evite lo máximo posible los dos tratamientos que teóricamente inducen más efectos secundarios tardíos potencialmente mortales (radioterapia y quimioterapia con drogas alquilantes), podría reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y segundas neoplasias y, por tanto, disminuir la mortalidad tardía en los pacientes con linfoma de Hodgkin.

2 OBJETIVOS

2.1 Primarios

- Analizar la supervivencia a largo plazo en una serie de pacientes tratados de forma homogénea con el esquema de quimioterapia ABVD.
- Analizar la tasa de complicaciones cardiovasculares y segunda neoplasias observadas con esta estrategia de tratamiento.

2.2 Secundarios

- Analizar las causas de muerte en pacientes tratados exclusivamente con ABVD.
- Valorar la evolución de las recidivas tras quimioterapia exclusiva con ABVD.
- Determinar las características clínicas y analíticas de los pacientes de nuestra serie y establecer su posible asociación con el pronóstico así como compararlas con las escalas pronósticas de mayor relevancia.

MATERIAL Y MÉTODOS



1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el cual se han seleccionado pacientes consecutivos que forman parte de una cohorte histórica hospitalaria de enfermos diagnosticados de linfoma de hodgkin y tratados entre los años 1990 y 2013, con un seguimiento posterior a nivel hospitalario. Los estudios realizados en la cohorte se refieren según:

- A. Estudio epidemiológico descriptivo de incidencia, características clínicas y evolutivas de los casos confirmados histológicamente incluyéndose todos los subtipos de Linfoma de Hodgkin Clásico y de Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular.
- B. Estudio retrospectivo de los resultados del tratamiento con quimioterapia y radioterapia.
- C. Estudio de los factores pronósticos analíticos y clínicos de esta población.
- D. Estudio del desarrollo de segundas neoplasias y eventos cardiovasculares y su posible relación con el tratamiento recibido.
- E. Estudio de supervivencia de la cohorte y de las causas de mortalidad así como su asociación con las terapias recibidas.

2. PACIENTES

Los pacientes incluidos en este estudio han sido tratados en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga y en el Hospital Costa del Sol de Marbella entre Enero de 1990 y Diciembre de 2013. La selección de los pacientes se realizó a través de 2 registros hospitalarios: a. el registro de pacientes del Servicio de Oncología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga b. el registro de pacientes del Servicio de Oncología del Hospital Costa del Sol de Marbella. Para la realización de los estudios incluidos en esta tesis doctoral se contó con la aprobación del comité de ética y de investigación del HUVV de Málaga. La recogida y almacenamiento de los resultados se ha realizado garantizando la premisa de confidencialidad.

2.1 Estadificación del paciente

Los pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin se estadificaron según las guías y protocolos de práctica clínica del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria y del Hospital Costa del Sol, basadas en las recomendaciones de Ann Arbor y con las modificaciones de Cotswolds así como en las posteriores modificaciones realizadas a partir de entonces y recogidas en las principales guías clínicas (NCCN y ESMO).

Para la inclusión en el estudio debía existir confirmación histológica, en la mayoría de las ocasiones a través de biopsia escisional y si ésta no era posible a través de biopsia con obtención de cilindro. Dentro del proceso de estadificación del paciente, se realizaba una anamnesis exhaustiva incluyéndose antecedentes familiares y personales, inicio de primer síntoma y fecha de primer diagnóstico, la presencia de síntomas B u otra sintomatología que el paciente pudiera presentar.

En cuanto a la exploración física, se realizaba una auscultación cardiorrespiratoria, exploración abdominal y de miembros inferiores. Se prestaba especial atención a las zonas ganglionares para la detección de enfermedad periférica. En las pruebas solicitadas de imagen se incluyeron la tomografía computerizada de las regiones cervicales, torácica, abdominal y pélvica. En pacientes con adenopatías voluminosas en mediastino y/o abdominales se realizó gammagrafía con Ga-67. A partir del año 2006 se incluyó el estudio mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

Además de las pruebas de imagen se realizaba una analítica que incluía hemograma con perfil hepático y renal completo, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y albúmina. También se solicitaba una biopsia de médula ósea en cresta ilíaca si existía la sospecha o se había confirmado que estábamos ante un estadio avanzado o bien en los casos con estadios II que presentaban síntomas B, y en los pacientes donde existía alteración en la serie roja o blanca y que no se explicaba por otras causas. En aquellos casos donde existían antecedentes de patología cardíaca se solicitaba un estudio mediante ecocardiografía o ventriculografía cardíaca con TC-99. La función respiratoria se evaluaba a través del test de difusión alveolar de CO.

2.2 Tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin

La idiosincrasia del tratamiento realizado en nuestros hospitales se basa en el uso de la quimioterapia tanto en estadios iniciales como avanzados, evitando la administración de radioterapia siempre que era posible obviarla, quedando su administración limitada a pacientes con enfermedad bulky y a aquellos con respuestas parciales tras la finalización de la quimioterapia. Las dosis de quimioterapia usadas en el esquema ABVD son las mismas desarrolladas por Bonadonna¹², administrándose los días 1 y 15 cada 28 días: doxorubicina 25 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vinblastina 6 mg/m² y dacarbacina 375 mg/m². Según las toxicidades hematológicas o de otro tipo se realizaba un ajuste de las dosis.

En el caso de los estadios I y II, donde era frecuente la necesidad de retraso de administración del ciclo o disminución de dosis, a partir de 1995 se utilizan estimulantes de colonias (G-CSF). En un ensayo realizado en nuestro centro²⁴⁸ con 56 pacientes en estadios iniciales de linfoma de Hodgkin, cuyo propósito fue determinar el efecto del factor estimulante de colonias granulocíticas para mantener la intensidad de dosis de la quimioterapia, se observó que 30 pacientes tuvieron que recibir profilaxis secundaria con G-CSF por neutropenia febril o retraso en la administración del tratamiento (número de neutrófilos absoluto menor de 1000). Los resultados mostraron que tras la administración de G-CSF, 25 de los pacientes no volvieron a precisar retrasos en la administración de la quimioterapia y que tan solo 1 paciente presentó neutropenia febril. Por otra parte, en aquellos pacientes donde existían síntomas respiratorios que pudieran orientar a una posible toxicidad por bleomicina, ésta era interrumpida o se reducía su dosis.

En cuanto a los esquemas de quimioterapia, además del esquema ABVD, una minoría de pacientes de nuestra serie recibieron otros esquemas como MOPP, esquemas híbridos e incluso monoterapia con ciclofosfamida en los casos de elevada fragilidad.

Finalmente destacar un evento importante de nuestra serie, la incorporación a comienzos de 2006 del PET, valorándose su uso para establecer la estrategia de tratamiento, con el objetivo de disminuir el número de ciclos de quimioterapia y la

necesidad de radioterapia de consolidación. Esta estrategia terapéutica fue avalada posteriormente por dos ensayos aleatorizados norteamericanos.

Estadios iniciales sin enfermedad bulky

En un estudio piloto realizado en nuestro centro, donde se buscaba una alternativa al tratamiento con radioterapia exclusiva o al tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, se incluyeron 23 pacientes con estadios iniciales I o II entre el año 1990 y 1994. Estos pacientes fueron tratados con 6 ciclos de quimioterapia con el esquema ABVD (6 de los cuales recibieron radioterapia por bulky mediastínico). Los resultados del estudio fueron excelentes, con una supervivencia global del 95% a los 42 meses y con 20 pacientes que presentaron una respuesta completa tras 6 ciclos de tratamiento²⁴⁹.

En un segundo estudio se incluyeron 95 pacientes con estadios I-II que recibieron tratamiento con 6 ciclos de quimioterapia con esquema ABVD (15 de los cuales recibieron radioterapia por presentar bulky mediastínico). En esta ocasión los resultados volvieron a ser excelentes, observándose tras 6 ciclos un 94% de respuestas completas, con una supervivencia global del 96% a los 7 años. Tras la publicación de este estudio en 2004, se incluyó en nuestras guías de práctica clínica el uso de quimioterapia exclusiva con ABVD como alternativa a los tratamientos que conllevaban radioterapia, evitando su uso siempre que era posible, quedando su administración indicada en forma de campo afecto en aquellos casos donde existía enfermedad residual o respuesta incompleta tras finalizar la quimioterapia y en los estadios iniciales de linfoma hodgkin no clásico de predominio linfocítico nodular (LHPLN)^{115,116}.

Estadios iniciales con enfermedad bulky

En nuestro servicio estos pacientes fueron tratados con la modalidad de tratamiento combinado según quimioterapia con 6 ciclos de ABVD y posteriormente radioterapia complementaria (30-36 Gy) sobre masa bulky.

Estadios III-IV

A partir de los estudios publicados por Bonadonna¹² y Canellos⁹⁴ con el esquema ABVD y otros ensayos con esquemas híbridos, se incorporaron en nuestras guías de práctica clínica el uso de 8 ciclos de quimioterapia en estadios III-IV. Solo los pacientes con enfermedad bulky o enfermedad residual tras quimioterapia recibieron radioterapia.

A partir de 1992 se establecen 6 ciclos en estadios III A o IIIB sin características de riesgo y ausencia de enfermedad bulky y 8 ciclos en estadios IIIB con factores de riesgo o enfermedad bulky y estadios IV. En aquellos pacientes cuyo tratamiento planeado fueron 6 ciclos pero que no presentaron respuesta completa en la evaluación intermedia (tras 4 ciclos), se completó tratamiento hasta 8 ciclos.

Con la incorporación del PET, la estrategia terapéutica se basó en la respuesta obtenida tras la reevaluación en el 4º ciclo, de forma que aquellos pacientes que presentaban una respuesta completa recibían un total de 6 ciclos mientras que los que no recibían un total de 8 ciclos.

2.3 Evaluación durante el tratamiento y seguimiento

En los pacientes con estadios iniciales, la evaluación constaba de una prueba de imagen mediante TAC valorando la respuesta tras 2 ciclos de quimioterapia y a fin de tratamiento. En los estadios avanzados, la evaluación se solicitaba tras 4 ciclos y al finalizar los 6-8 ciclos de quimioterapia. Si existían sospechas de progresión, las pruebas de imagen se adelantaban. En aquellos pacientes que recibieron radioterapia, se evaluaban al concluir el tratamiento y se solicitaba un TAC a las 6 semanas de finalización de la radioterapia.

Una vez completado el tratamiento, se realizó un seguimiento de los pacientes en la consulta de Linfomas del Hospital Clínico de Málaga y del Hospital Costa del Sol de Marbella. Algunos pacientes, en función de la localización de su domicilio, también fueron seguidos en el Hospital Básico de la Serranía de Ronda. Este seguimiento se realizó mediante una anamnesis, exploración física, analítica (con hemograma, perfil

hepático y renal, VSG y beta-2-microglobulina) y TAC cervical-torácico-abdominal-pélvico.

Durante los 2 primeros años se realizó cada 3 meses y desde entonces cada 6 meses. A partir de los 5 años, el seguimiento se espaciaba a un control anual con radiografía de tórax, ecografía abdominal y evaluación física, alternándose estas pruebas de imagen con TAC en pacientes con mayor riesgo de recaída. Finalmente, desde los 10 años en adelante el control se realizaba prestando atención a las posibles complicaciones tardías, prestándose especial atención a la detección de enfermedad cardiovascular, segundas neoplasias, hipotiroidismo e infecciones pero sin que existiese un protocolo específico al respecto.

3. SELECCIÓN DE PACIENTES Y RECOGIDA DE DATOS

Todos los pacientes formaban parte de una serie histórica. Tras la identificación de los casos, se realizó una recogida de datos de modo retrospectivo utilizando historias clínicas de los pacientes como fuente de información.

3.1. Bases de datos de pacientes

El primer registro de pacientes utilizado en nuestro estudio pertenece al Servicio de Oncología Médica del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, un registro informático donde se recogían los datos de filiación y diagnóstico tras la primera visita del paciente a oncología.

La segunda fuente consultada fue la base de datos propia de la consulta de Linfomas del Servicio de Oncología del Hospital Costa del Sol de Marbella, a través de un registro informatizado prospectivo donde se recogían los datos de filiación y diagnóstico.

La tercera fuente de datos fue el registro del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, donde se incluyeron todas las muestras estudiadas desde la apertura del centro. En esta base de datos se asignaba a cada muestra

un número basado en el año y orden de entrada al servicio de anatomía patológica. Al tiempo de su consulta, todas las muestras se encontraban informatizadas y podían consultarse con el número de historia del paciente. Los registros no informatizados y almacenados en papel fueron consultados manualmente.

Una vez identificados todos los posibles casos de LH incluidos en las tres fuentes descritas, para eliminar los casos duplicados, se contrastaron los datos de filiación, fechas de nacimiento, números de historia hospitalaria y números de la seguridad social.

3.2 Recogida de datos

En Enero de 2010 se inicia el proceso de solicitud y revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados con enfermedad de Hodgkin, almacenadas en su mayoría en el servicio de Documentación Clínica del Hospital Clínico Virgen de la Victoria. En el caso de los pacientes del Hospital Costa del Sol, la recogida de datos se realiza a través de la revisión de la historia clínica electrónica de este centro.

Los datos de los pacientes se recogían en formato papel y posteriormente eran transferidos a una base de datos informatizada codificándose para proteger la identidad de los pacientes. Aquellos pacientes cuya historia clínica no fue posible encontrar, así como los que no tenían un diagnóstico anatomopatológico de LH o presentaban un diagnóstico distinto al de LH fueron excluidos.

Los datos recogidos se describen a continuación:

Datos demográficos: Se recogieron los datos referentes a sexo, edad y fecha de nacimiento.

Datos clínicos: Se seleccionaron los datos de la fecha de diagnóstico de acuerdo con el informe de anatomía patológica donde se confirmaba el diagnóstico de LH. Además se recogió la edad al diagnóstico y la existencia de síntomas B clásicos antes de comenzar con el tratamiento. También se incluyeron los datos de fecha de inicio de tratamiento y de finalización del mismo, junto con el plan de tratamiento planeado y el esquema de quimioterapia utilizado, así como el número de ciclos de quimioterapia recibidos. También se incluyeron los estadios clínicos según la clasificación de Ann Arbor-

Cotswolds, número de áreas ganglionares afectadas, localización supra o infradiaphragmática y afectación extranodal. Recogimos la presencia de enfermedad bulky también según los criterios de Ann-Arbor así como su localización mediastínica o extramediastínica. De los parámetros analíticos previos al inicio de tratamiento se recogieron el hemograma, incluyéndose las cifras de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas; la VSG, la fosfatasa alcalina, la beta-2-microglobulina, albúmina y LDH.

En aquellos pacientes que recibieron radioterapia, tanto en nuestro centro como en otros centros de la provincia (Hospital Regional Carlos de Haya), se recogieron los datos disponibles en la historia clínica de fecha de inicio y fin de la misma, tipo de campo y dosis total.

Datos de la evolución: se recogieron los datos de respuesta al tratamiento inicial planeado, incluyéndose la respuesta a la quimioterapia según respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y no respuesta o progresión según los criterios de Cotswolds⁶⁹ o los criterios de Cheson de 1999¹⁶⁶. También recogimos la respuesta en los pacientes que recibieron radioterapia clasificándose de igual manera que la quimioterapia. Por otra parte se recogieron los eventos, definidos como progresión, refractareidad al tratamiento, recaída o muerte, y la fecha de los mismos.

El tiempo de supervivencia libre de progresión o fallo al tratamiento (SLP) se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del primer tratamiento hasta la progresión/recaída del linfoma o la muerte por cualquier causa. Los pacientes que no recayeron y permanecen vivos fueron censurados para la SLP en la fecha de último seguimiento. Además de la fecha de último seguimiento, también se incluyó el estado del paciente según: vivo sin enfermedad (VSE), vivo con enfermedad (VCE), muerto sin enfermedad (MSE) y muerto con enfermedad (MCE), así como la fecha y la causa de muerte. La supervivencia global (SG) y la supervivencia específica por Linfoma de Hodgkin (causa específica, SCE) se calcularon desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte por cualquier causa o por el Linfoma de Hodgkin (incluyendo los fallecidos por toxicidad aguda del tratamiento). Los pacientes vivos al último seguimiento fueron censurados para la SG y los pacientes bien vivos o muertos por una causa diferente del Linfoma e Hodgkin o toxicidad aguda fueron censurados a la fecha del último seguimiento para la SCE.

Datos de las recaídas de los pacientes: en aquellos pacientes que presentaron una recaída o progresión de la enfermedad se recogieron los datos sobre la fecha de recaída, tipo de recaída en función del tiempo desde la respuesta completa y la recaída, tipo de tratamiento administrado, respuesta al mismo y evolución posterior.

La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global o causa específica desde la recaída se calcularon de forma similar a la SLP, SG y SCE tras tratamiento inicial, pero desde la fecha de inicio del primer tratamiento de rescate.

Finalización de la recogida de datos: se completó la recogida de datos de la serie inicial en diciembre de 2013.

Actualizaciones del seguimiento: se realizó en 2 ocasiones, enero de 2015 y julio de 2015, contando con la ayuda de la Dra. Bella Isabel Pajares (Hospital Virgen de la Victoria de Málaga), la Dra. Nuria Ribelles (Hospital Virgen de la Victoria de Málaga), la Dra. Cristina Quero Blanco (Hospital Virgen de la Victoria de Málaga), el Dr. Emilio Alba Conejo (Hospital Virgen de la Victoria de Málaga) y el Dr. Antonio Rueda Domínguez (Hospital Costa del Sol).

4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se realizó un control de la información obtenida a través de un análisis exploratorio para observar si existían datos incoherentes así como la ausencia de los mismos. Una vez que detectamos dichos datos se localizaron las historias clínicas del paciente para poder contrastar la información y corregirla si era necesario. El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS versión 19.0.

4.1. Análisis univariante de las variables

Se realizó un análisis de las variables continuas como tales siempre que era posible, y éstas también fueron transformadas en variables categóricas y/o binomiales según los valores descritos en la literatura, los puntos de corte para la normalidad. Se estudiaron las asociaciones estadísticas en los análisis para comparar los grupos teniendo en cuenta la distribución de las variables a estudio a través de técnicas de análisis univariante, que fueron las siguientes: χ^2 de Pearson, la prueba de tendencia lineal de Mantle-Cox y el test exacto de Fisher.

4.2. Análisis de la supervivencia

En este análisis se usó el método de Kaplan-Meier para el estudio las curvas de supervivencia y la elaboración de las tablas de supervivencia. En cuanto a los tiempos a la supervivencia se determinaron y analizaron según se describe:

- La supervivencia libre de progresión (SLP) se calculó desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión o recurrencia de la enfermedad o muerte por cualquier causa. En aquellos pacientes que no presentaron un evento se censuró el seguimiento a la fecha del último seguimiento.

- El tiempo de supervivencia específica por Linfoma de Hodgkin o causa específica (SCE) se determinó desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por Linfoma de Hodgkin o por toxicidad aguda del tratamiento. Cuando la causa de muerte fue otra el seguimiento fue censurado a la fecha de la muerte. En los pacientes que no fallecieron por Hodgkin o toxicidad aguda se censuró el seguimiento a la fecha del último seguimiento.

-La supervivencia global (SG) se determinó desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa. Aquellos pacientes que no fallecieron se censuró el seguimiento a la fecha de último seguimiento.

RESULTADOS



1. CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE

En la tabla 10 se muestran las características de los 339 pacientes que forman parte de esta serie.

Tabla 10. Características de la serie		
	(n)	%
Sexo		
<i>Hombre</i>	198	58,4
<i>Mujer</i>	141	41,6
Edad		
Años (Mediana/Rango)	34	14-92
Tipo Histológico		
<i>Esclerosis Nodular</i>	212	62,5
<i>Celularidad Mixta</i>	90	26,5
<i>Otros</i>	37	11,0
ECOG		
<i>0</i>	186	54,9
<i>1</i>	110	32,4
<i>2</i>	43	12,7
Estadios		
<i>I</i>	34	10,0
<i>II</i>	155	45,7
<i>III</i>	76	22,4
<i>IV</i>	74	21,8
Síntomas B		
<i>Sí</i>	144	42,5
<i>No</i>	195	57,5
No bulky	275	81,1
Bulky Mediastino (extra-mediastino)	54(10)	15,9(2,9)
Afectación ganglionar		
<i>Supradiafragmática</i>	197	58,1
<i>Infradiafragmática</i>	26	7,7
<i>Supra e Infradiafragmática</i>	116	34,2
Hemoglobina		
<i>≥ 10,5 g/dL</i>	256	75,5
<i><10,5 g/dL</i>	83	24,5
Leucocitos		
<i>≤ 15.000/mm³</i>	295	87,0
<i>> 15.000/mm³</i>	44	13,0
Linfocitos		
<i>≥ 600/mm³</i>	310	91,4
<i>< 600/mm³</i>	29	8,6
Albúmina		
<i>≥ 4 g/dL</i>	161	47,5
<i>< 4 g/dL</i>	178	52,5
LDH		
<i>Normal</i>	186	54,9
<i>Elevada</i>	153	45,1
Fosfatasa Alcalina		
<i>Normal</i>	241	71,1
<i>Elevada</i>	91	26,8
<i>No disponible</i>	6	2,1
Beta 2 microglobulina		
<i>Normal</i>	209	61,7
<i>Elevada</i>	120	35,4
<i>No disponible</i>	10	2,9
VSG		
<i>Normal</i>	137	40,4
<i>Elevada</i>	200	59,0
<i>No disponible</i>	2	0,6

1.1 Selección de la serie

Un total de 374 posibles casos fueron identificados inicialmente a través de las bases de datos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria y del Hospital Costa del Sol: el registro de pacientes del Servicio de Oncología, el registro de pacientes del Servicio de Anatomía Patológica, el registro propio de la consulta de Linfomas y el registro informático de las historias digitalizadas del Hospital Costa del Sol.

Tras contrastar los datos de filiación y número de historia se descartaron 35 registros por estar duplicados, por falta de la información necesaria para la identificación del caso o porque al revisar el informe de anatomía patológica se observó que el diagnóstico era distinto al de LH. De tal modo, un total de 339 casos con diagnóstico de LH vistos en nuestra unidad entre enero de 1990 y diciembre de 2013 fueron elegidos para la recogida retrospectiva de su información clínica a través de la revisión de sus historias clínicas.

1.2 Datos demográficos y epidemiológicos

La mediana de edad al diagnóstico histológico de los 339 pacientes fue de 34 años (rango 14-92). En la distribución por sexo de los 339 pacientes se observó un predominio de casos en varones (58,4%) con respecto a mujeres (41,6%), con una razón varón/mujer de 1,4.

1.3 Subtipos histológicos

Delos 339 casos de pacientes con LH el subtipo más frecuente durante el diagnóstico inicial fue el de esclerosis nodular con 212 casos (62,5%). En segundo lugar el subtipo celularidad mixta con 90 casos (26,5%). Las variantes menos frecuentes fueron el subtipo de depleción linfocítica con 6 casos, el clásico rico en linfocitos con 13 casos y el de predominio linfocítico con 18 casos, constituyendo el 1,8 %, 3,8% y el 5,3% respectivamente del total de casos.

La variante esclerosis nodular fue más frecuente en hombres 50,5 % que en mujeres 49,5%. Las tres variantes histológicas restantes fueron más frecuentes en hombres, donde su porcentaje fue del 68,9% de los casos de la variante celularidad mixta, del 100% de los casos en las variantes depleción linfocítica y del 84,6% en el subtipo predominio linfocítico.

Tabla 11. Subtipos Histológicos

	<i>Esclerosis Nodular</i>	<i>Celularidad Mixta</i>	<i>Clásico Rico en Linfocitos</i>	<i>Depleción Linfocítica</i>	<i>Predominio LN</i>
Hombre	107	62	11	6	12
Mujer	105	28	2	0	6
Total	212	90	13	6	18

1.4 Estadios al diagnóstico

La distribución por estadios de Ann Arbor-Cotswolds en los 339 pacientes fue: estadio I 10 % (IA: 82,4%, IB: 17,6%), estadio II 45,7% (IIA: 69%, IIB: 31%), estadio III 22,4% (IIIA: 53,9% y IIIB: 46,1%), y estadio IV 21,8% (IVA: 25,7%, IVB: 74,3%). Observamos que en nuestra serie casi la mitad de los pacientes (44,2%) presentan un estadio avanzado (en la mayoría de las series supone un 30% de los casos), destacando por tanto un pronóstico peor.

Tal y como muestran los datos anteriores la frecuencia relativa de síntomas B aumentó en relación con el estadio diagnóstico. Igualmente en estadios avanzados se observó una mayor frecuencia de pacientes con un peor estado general, determinándose que el porcentaje de pacientes con ECOG ≥ 2 fue del 0% en el estadio I, del 9,3% en el estadio II, del 23,3% en el estadio III y del 67,4% en el estadio IV. La presencia de estadios

avanzados (III-IV) fue más frecuente en los subtipos celularidad mixta y depleción linfocítica que entre los casos de esclerosis nodular y predominio linfocítico.

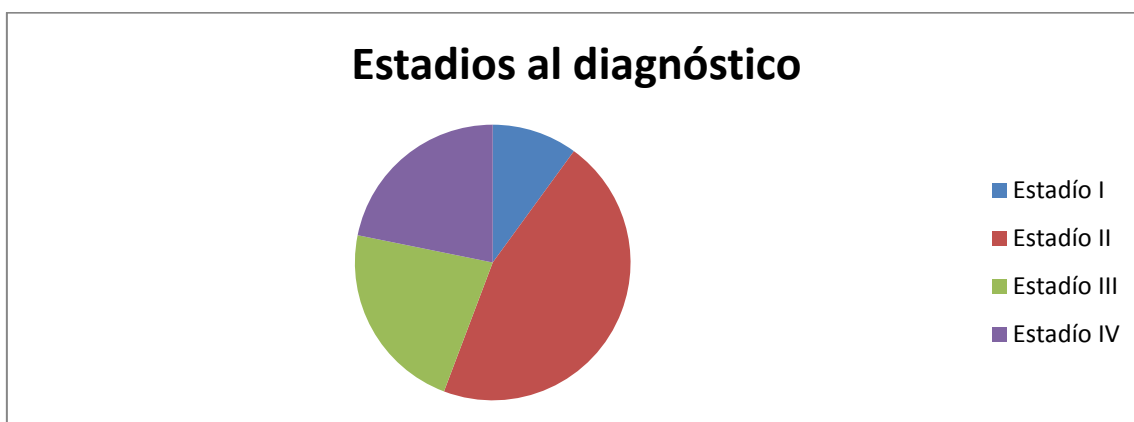


Figura 7. Estadios de los pacientes al diagnóstico

1.5 Regiones ganglionares afectas

De acuerdo con la clasificación de Ann Arbor-Cotswold, el número de regiones ganglionares afectadas osciló entre 1 y 10, con una mediana global de 3 regiones nodales afectadas. En cuanto a las regiones ganglionares más frecuentemente afectadas fueron: mediastino 73,7%; cervical, occipital y supraclavicular en un 82%, paraaórtica 40,2% y axilares 24,8%. En total, un 58% de los pacientes tuvieron afectación ganglionar supradiafragmática, un 7,7% afectación infradiafragmática y un 34,2% afectación supra e infradiafragmática. De acuerdo con el estadio, un 85,3% con estadio I y un 89% con estadio II presentaron afectación supradiafragmática mientras que la afectación infradiafragmática ocurrió en un 14,7% de pacientes con estadio I y en un 11% con estadio II.

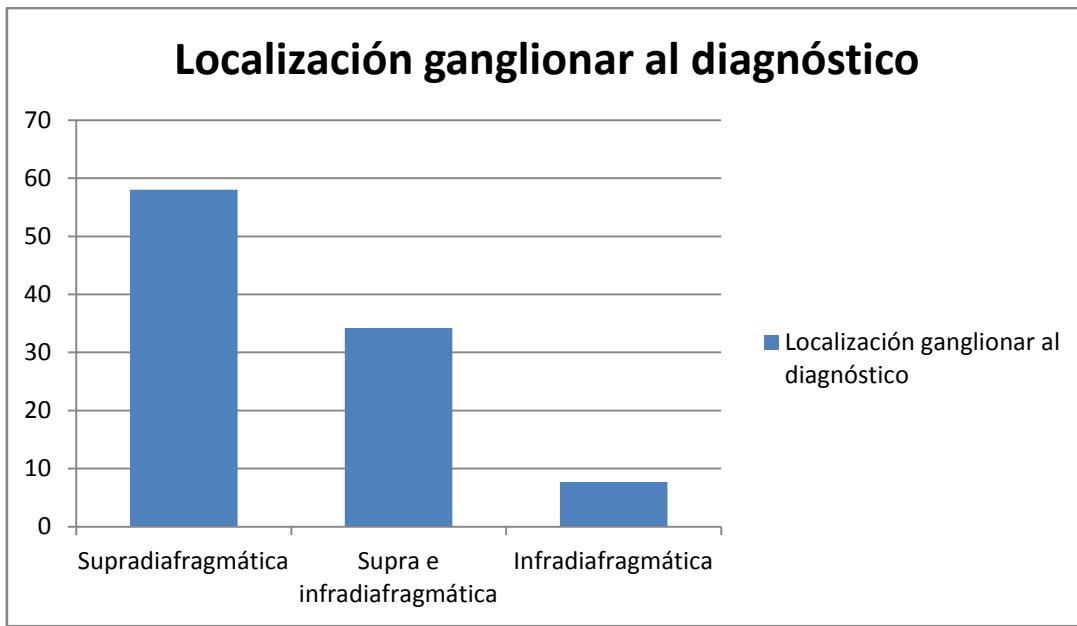


Figura 8. Localización ganglionar del LH al diagnóstico.

1.6 Enfermedad de bulky

Según los criterios de Ann Arbor-Cotswolds, 64 pacientes (18,9%) presentaron masas mayores de 10 cm. El 64,1% de estos pacientes presentaron un estadio II y un 7,8% en estadio I. El resto de los casos se observaron en pacientes con estadios avanzados III (10,9%) y IV (17,2%). El 89,1% de pacientes bulky pertenecían al subtipo esclerosis nodular. En 10 pacientes se observaron conglomerados adenopáticos mayores de 10 cm en localizaciones fuera del mediastino.

En 4 pacientes con estadio II se observaron localizaciones bulky infradiaphragmáticas. La variante histológica más común entre los casos de enfermedad bulky extra-mediastínica fue de esclerosis nodular (n=7), seguida por el grupo de celularidad mixta (n=3). En nuestra serie la presencia de enfermedad bulky (independientemente de la localización) sí presentó una mayor frecuencia de síntomas B pero no con un peor estado general al diagnóstico.

1.7 Afectación extraganglionar

La frecuencia de afectación del bazo y extraganglionar en los 339 pacientes analizados fue 11,2% y 21,5%, respectivamente. De los pacientes con afectación extraganglionar, la mayoría (80,9%) presentaron afectación de un solo órgano extraganglionar, un 15,0% tuvieron 2 localizaciones extraganglionares y un 4,1 % afectación >de 2 órganos extraganglionares.

Los órganos extraganglionares más frecuentemente afectados fueron la médula ósea (n=29) y el pulmón (n=29), seguidos por la afectación hepática (n=17) y otras (n=17) con un predominio de afectación ósea.

Tabla 12. Localizaciones Afectación Extranodal			
	(n) Total	(n) IVA	(n) IVB
Médula Ósea	29	4	25
Pulmonar	29	8	21
Hepática	17	3	14
Otras	17	6	11

2. TRATAMIENTO DE LOS CASOS DE LINFOMA DE HODGKIN

El tratamiento realizado por nuestros 339 pacientes fue de quimioterapia en un 73,2%, radioterapia en un 2,1% y de modalidad combinada en un 24,8% (se observó que 37 de los 339 pacientes candidatos a quimioterapia exclusiva recibieron radioterapia debido a la no obtención de una remisión completa tras el fin de la quimioterapia).

Entre los 332 pacientes que recibieron quimioterapia, bien como modalidad única o bien como parte de la modalidad combinada, el esquema más utilizado fue ABVD en el 93,5%. Dos pacientes ancianos (>75 años) recibieron tratamiento en monoterapia

(ciclofosfamida o clorambucilo) por enfermedad avanzada y comorbilidad. Los datos son resumidos en la tabla 13.

Tabla 13.

Tipo de tratamiento recibido según estadio y presencia de síntomas B

	N	%	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	VIB
Quimioterapia	248	73,2	15	4	71	31	33	31	15	48
Radioterapia	7	2,1	6	0	1	0	0	0	0	0
QT + RT	84	24,7	7	2	35	17	8	4	4	7
ABVD	317	93,5	19	6	106	43	39	32	18	54

La mediana de ciclos de quimioterapia con ABVD fue 6. De los pacientes que recibieron radioterapia, 91 la recibieron como parte del tratamiento inicial, bien por enfermedad bulky o por la persistencia de enfermedad residual tras la finalización de la quimioterapia. El tipo de radiación recibida fue en su mayoría (n=90) sobre campo afecto y el resto de pacientes fueron tratados con la modalidad de campo extendido, estos últimos tratados casi en su totalidad antes del año 2000. La mediana de dosis administrada fue de 36 Gy.

En cuanto al tratamiento de rescate de las recidivas, éste se estratificó según: recaída en una única área nodal supradiafragmática, con tamaño máximo de 4 cm, una VSG normal, y síntomas B fueron tratados con radioterapia (si el tratamiento primario no había incluido irradiación). Los pacientes que no cumplían estos criterios recibieron quimioterapia de rescate convencional seguida de consolidación con HDC y trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAMO) si el paciente cumplía criterios para el mismo.

3. EFICACIA DEL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

A continuación se exponen los resultados obtenidos de los pacientes con Linfoma de Hodgkin tratados en nuestra serie. Los datos obtenidos se presentan en secciones en función de estadios, su clasificación según las escalas pronósticas y también se detallarán los datos globales. En la parte final se mostrarán los resultados del tratamiento de rescate tras progresión.

3.1 Resultados de los pacientes de la serie

3.1.1 Datos de la tasa de respuestas obtenidas

De los 339 pacientes se observó que 277 alcanzaron una respuesta completa tras el tratamiento inicialmente planeado con radioterapia exclusiva, quimioterapia exclusiva o modalidad combinada de quimioterapia seguida de radioterapia en pacientes con enfermedad bulky. Entre los 62 pacientes que no alcanzaron una respuesta completa tras el tratamiento inicialmente planeado se incluían 11 pacientes que habían progresado durante el tratamiento, 5 pacientes que habían fallecido durante el tratamiento y no pudo evaluarse el tipo de respuesta y 46 pacientes con respuestas incompletas. De los pacientes que no alcanzaron una respuesta completa tras el tratamiento inicial planeado 11 tenían enfermedad bulky.

3.1.2 Análisis de las recaídas/progresiones

Con una media de seguimiento de 8,9 años y una mediana de seguimiento de 7,5 años, se observaron los siguientes datos referentes a los pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin de nuestra serie. En las recaídas, se establecieron 3 grupos en función de la clasificación de Josting: 17 recaídas refractarias (< 3 meses de fin de tratamiento) donde se incluían 11 casos que progresaron durante el tratamiento y de los que 6 fallecieron por linfoma de Hodgkin, 25 recaídas tempranas (entre 3 meses y 12 meses de fin de tratamiento) y 47 recaídas tardías (> 12 meses de fin de tratamiento). Entre los que

presentaron recaídas tardías, 23 fueron antes de los 3 primeros años tras la finalización del tratamiento inicial, 18 entre los 3 a 10 años y 6 posteriores a los 10 años.

En el análisis por estadios, los pacientes con estadios iniciales presentaron 29 recaídas, la mayoría de ellas tardías (n=16) mientras que en los pacientes con estadios avanzados el número total de recaídas fue de 49 de las cuales 31 fueron recaídas tardías. Según la clasificación pronóstica para estadios iniciales, el número de pacientes con recaída fue mayor en los de pronóstico desfavorable con 19 recaídas frente a 10 recaídas en el grupo de pronóstico favorable.

Finalmente, en los pacientes que recibieron radioterapia, el número de recaídas fue menor con 31 pacientes frente a 47 pacientes del grupo que no recibió radioterapia, la mayoría de ellas recaídas tardías.

3.1.3 Supervivencia libre de progresión

La supervivencia libre de progresión a 5 y 7 años fue del 73,3 % y 70,3% respectivamente. Se observó que la SLP a los 5 años era menor en pacientes con mayor estadio de Ann Arbor según: estadios iniciales I-II del 80,5% frente a estadios avanzados III-IV del 64,3 % (prueba de Mantle-Cox, $p < 0,05$).

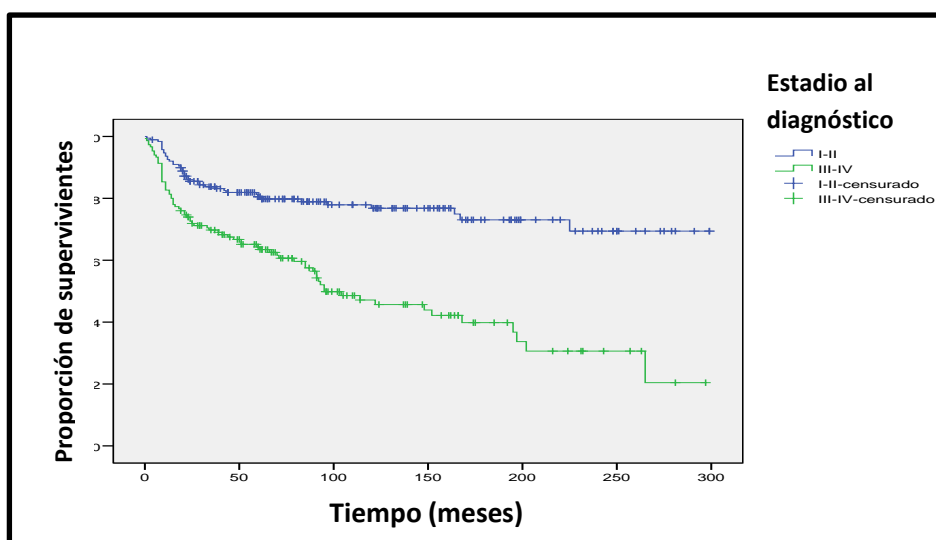


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de acuerdo con estadio (n=339).

A.SLP en estadios I-II y clasificación pronóstica de la GHSG

De los 189 pacientes con estadios iniciales, se seleccionaron 34 en estadios I y 155 en estadios II para determinar la SLP clasificándose según pronóstico favorable o desfavorable, en función de los criterios del GHSG.

Se observó que en los pacientes con pronóstico favorable la SLP a los 5 años fue superior aunque no significativamente en comparación con los de pronóstico desfavorable (83% frente al 78,6%, prueba de Mantel-Cox, $p=0,250$).

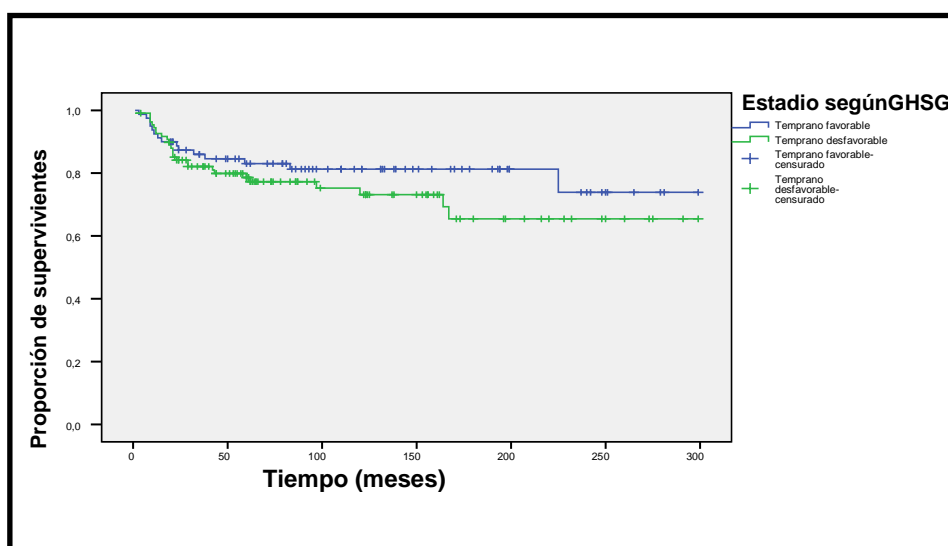


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión en estadios iniciales de acuerdo con clasificación pronóstica (n=189).

B. SLP en estadios III-IV e índice pronóstico internacional (IPI)

De los 150 pacientes seleccionados con estadios avanzados para el estudio de la supervivencia libre de progresión que se clasificaron según el score del índice pronóstico internacional (IPI) observándose 39 pacientes presentaban un bajo riesgo (puntuación 0-1), 85 un riesgo intermedio (puntuación 2-4) y 26 eran de alto riesgo (puntuación 5-6), mostrando diferencias significativas entre las distintas categorías pronósticas (prueba de Mantle-Cox, $p < 0,05$).

A los 5 años la SLP fue en los pacientes de bajo riesgo del 86,2%, para los de riesgo intermedio del 63,7% y para los de alto riesgo del 34,2% respectivamente, observándose una disminución de la misma según los pacientes presentaban más factores de riesgo.

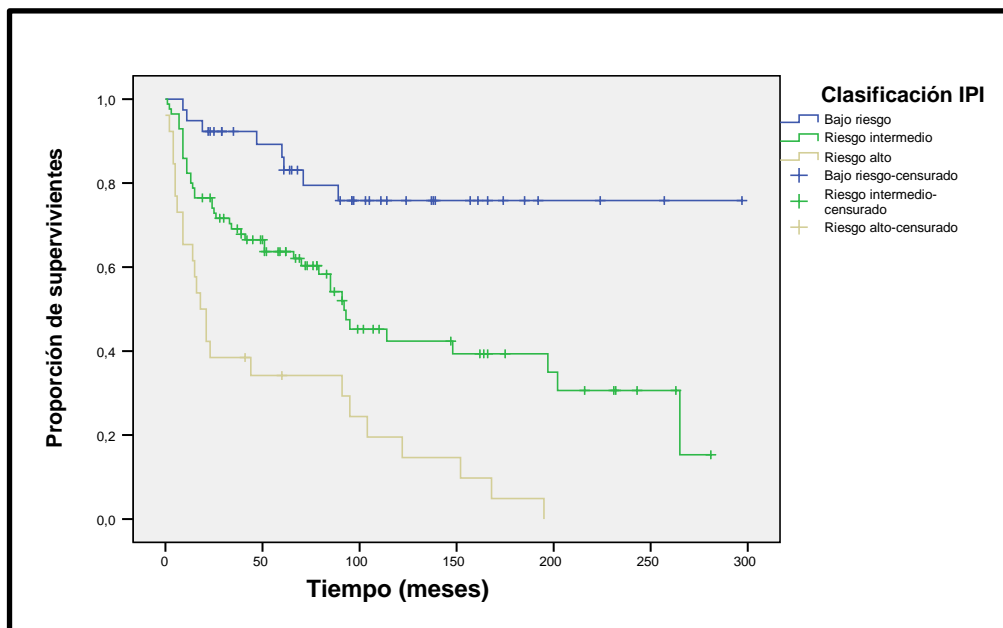


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión en estadios avanzados de acuerdo con IPI (n=150).

3.1.4 Evolución de las recidivas: tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y estratificación pronóstica

Analizamos la evolución tras recibir el tratamiento de rescate de los pacientes que presentaron recidiva o progresión tras la finalización de tratamiento.

La mediana de edad de estos pacientes fue de 32,5 años y un 57,7% eran hombres. Al diagnóstico, la mayoría de los casos correspondieron a esclerosis nodular (54%) y celularidad mixta (23,1%). Se observaron 17 pacientes refractarios (<3 meses desde fin de tratamiento), 25 recaídas tempranas (< 12 meses desde fin de tratamiento) y 47 recaídas tardías (> 12 meses desde fin de tratamiento). De los pacientes, 13 tuvieron más de 1 recaída.

Los resultados de las respuestas al tratamiento de la recaída fueron un 51,3% de respuestas completas, 34,7% de respuestas parciales y un 11,5% de casos refractarios.

De los pacientes tratados con radioterapia exclusiva todos ellos alcanzaron una RC y según el último seguimiento todos estos pacientes seguían vivos y libres de enfermedad.

En 40 pacientes el tratamiento de rescate fue con quimioterapia a dosis convencionales, obteniéndose un 70% de respuestas (de ellos una RC en 32,5% y con RP un 37,5%). En el último seguimiento de este grupo de pacientes tratados con quimioterapia de rescate se observó que 22 fallecieron por LH.

De los 31 pacientes que recibieron quimioterapia de rescate seguidos de consolidación con BEAM y TAMO, alcanzaron una RC radiológica 20 pacientes y el resto presentaron RP. De estos pacientes tratados con TAMO, en el último seguimiento se observaron 6 muertes por LH.

Con una mediana de seguimiento de 96,5 meses la SLP a los 5 y 7 años fue del 55,4% y 44%, respectivamente.

3.1.5 Supervivencia Global (SG)

La supervivencia global (SG) en nuestra muestra (n=339) fue a los 5, 10, 15 y 20 años del 87,9%, 77,3%, 71,5% y 66,5% respectivamente.

Se observó que la SG a los 5 años era menor en pacientes con mayor estadio de Ann Arbor según: estadios iniciales I-II del 93,8% frente a estadios avanzados III-IV del 80,5% (prueba de Mantle-Cox, $p < 0,05$), ocurriendo lo mismo a los 10 años (88,3% frente 63,7%), 15 años (83,8% frente 56%) y 20 años (80,3% frente 49,2%).

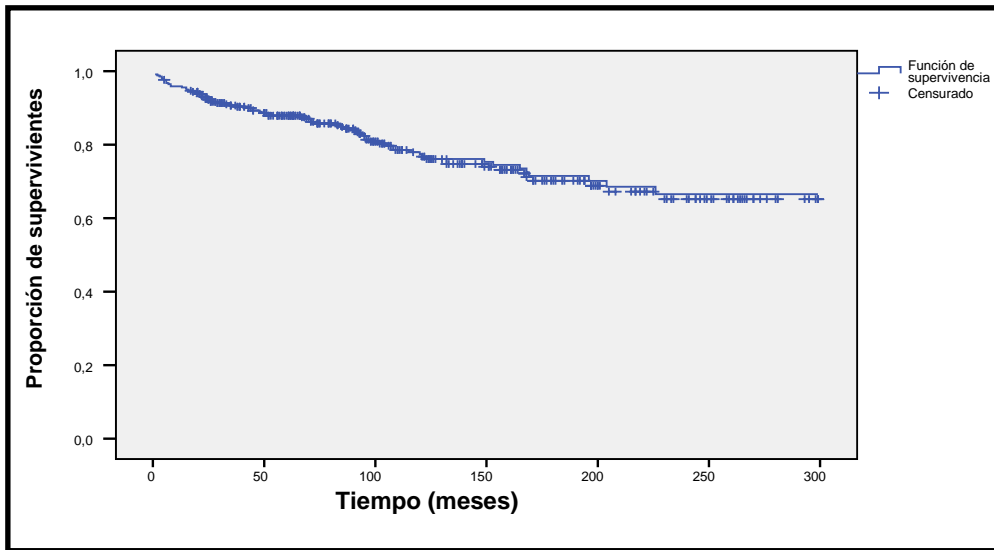


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global (n=339).

A.SG en estadios I-II y clasificación pronóstica GHSG

Para los pacientes con estadios iniciales, en aquellos con buen pronóstico la SG a los 5 años fue superior aunque no significativamente en comparación con los de pronóstico desfavorable (94,8% frente al 92,5%, prueba de Mantel-Cox, $p=0,096$).

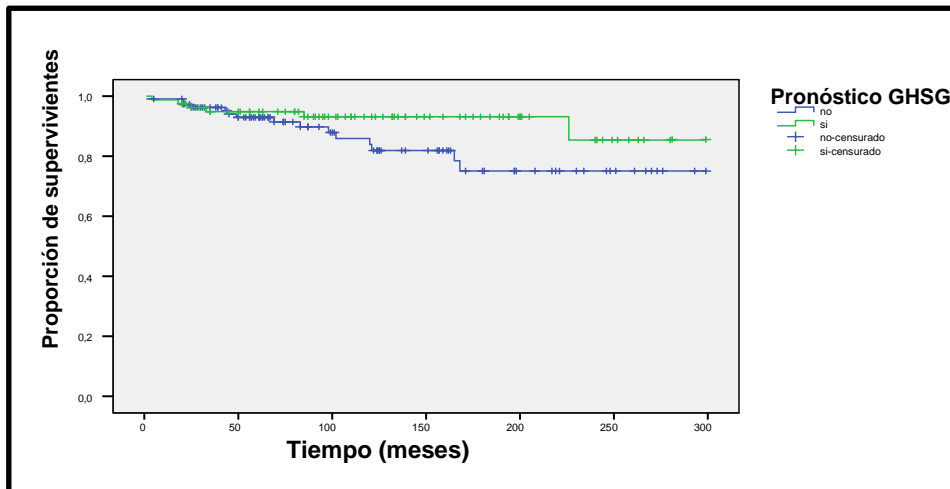


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global para estadios iniciales de acuerdo con clasificación GHSG (n=189).

B. SG en estadios III-IV e índice pronóstico internacional (IPI)

De los pacientes seleccionados con estadios avanzados para el estudio de la supervivencia global que se clasificaron según el score del índice pronóstico internacional (IPI), los 5 años la SG fue en los pacientes de bajo riesgo del 97%, para los de riesgo intermedio del 82,8% y para los de alto riesgo del 47,8% respectivamente (prueba de Mantel-Cox, $p < 0,05$), observándose una disminución de la misma según los pacientes presentaban más factores de riesgo.

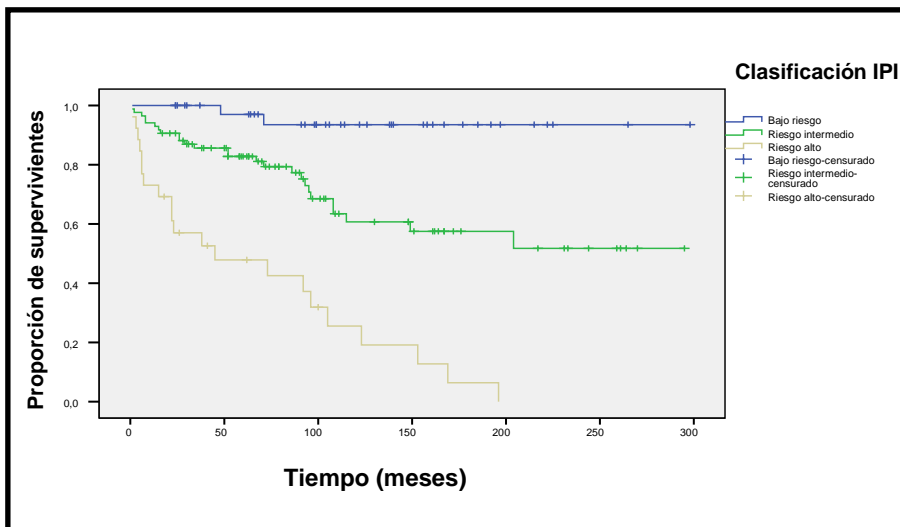


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global en estadios avanzados de acuerdo con IPI (n=150).

3.1.6 Supervivencia causa específica(SCE)

La supervivencia causa específica (SCE) en nuestra serie de pacientes (n=339) fue del 90,9% a los 5 años. Esta fue disminuyendo en relación con el aumento del estadio, observándose un SCE superior en los pacientes con estadios iniciales (prueba de Mantel-Cox, $p < 0,05$).

Tabla 14. Supervivencia Causa Específica				
	5 años	10 años	15 años	20 años
Todos Estadios (n=339)	90,9%	84,3%	81,6%	78,2%
Estadios I-II (n=189)	96,5%	93,6%	91,7%	91,7%
Estadios III-IV (n=150)	83,9%	72,6%	68,8%	60,4%

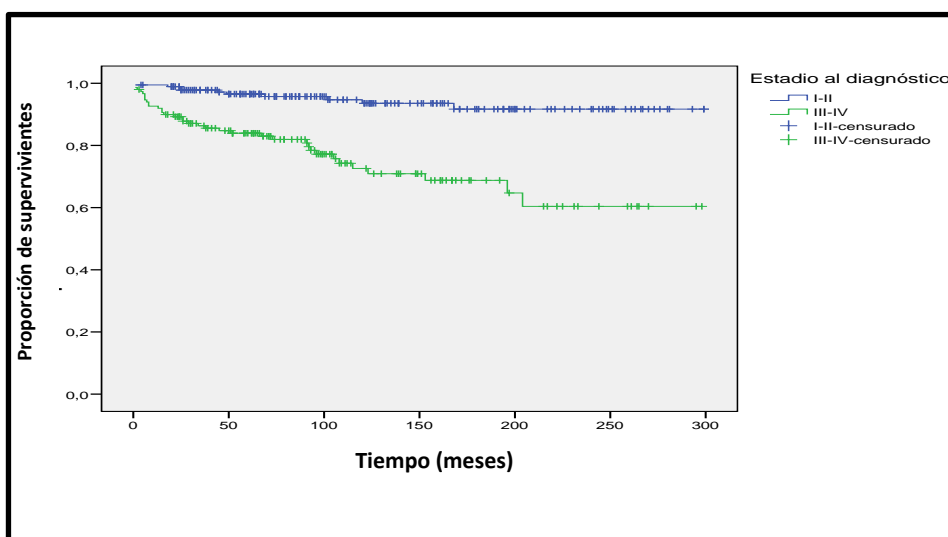


Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia causa específica de acuerdo con estadio (n=339).

En cuanto a la existencia o no de enfermedad de bulky, no se encontraron diferencias en la SCE a los 10 años para pacientes sin bulky siendo del 84,1% frente al 85,2% para los casos bulky (prueba de Mantel-Cox, $p=0,761$).

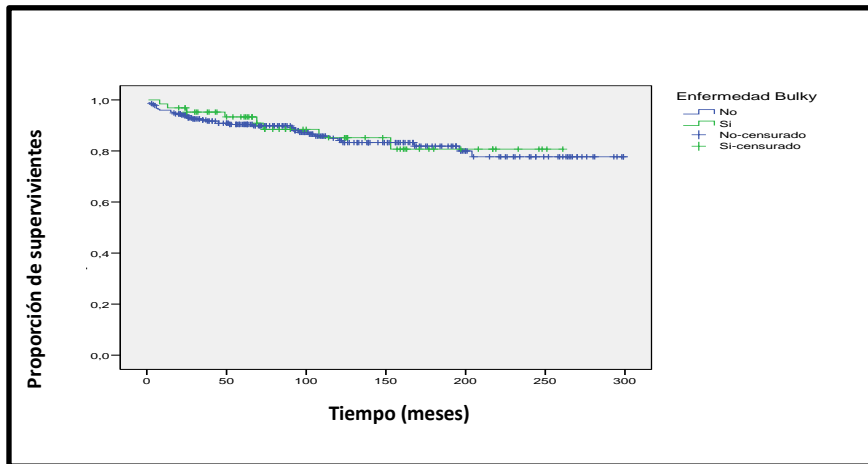


Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia causa específica de acuerdo con presencia de enfermedad bulky (n=339).

A.SCE en estadios iniciales y clasificación pronóstica GHSg

En los estadios I y II se observó que la SCE fue mayor en los que presentaban un pronóstico favorable de la GHSg frente a los que el pronóstico era desfavorable pero sin diferencias estadísticamente significativas, con una SCE a 5 años del 97,4% frente al 95,8%, respectivamente (prueba de Mantel-Cox, $p=0,095$).

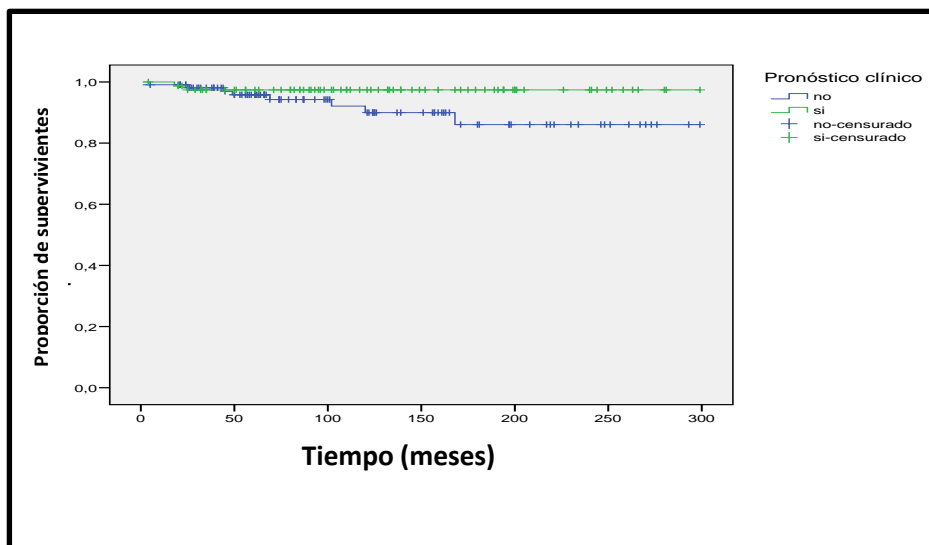


Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia causa específica en estadios iniciales de acuerdo con clasificación GHSG (n=189).

B.SCE en estadios avanzados e índice pronóstico internacional (IPI)

En los 150 pacientes con estadios avanzados según el IPI, la SCE a 5 años fue significativamente superior en los pacientes con menor puntuación según: 100 % para los pacientes de bajo riesgo, del 84,2% para los pacientes de riesgo intermedio y del 57% para los de alto riesgo (prueba de Mantel-Cox, $p < 0,05$).

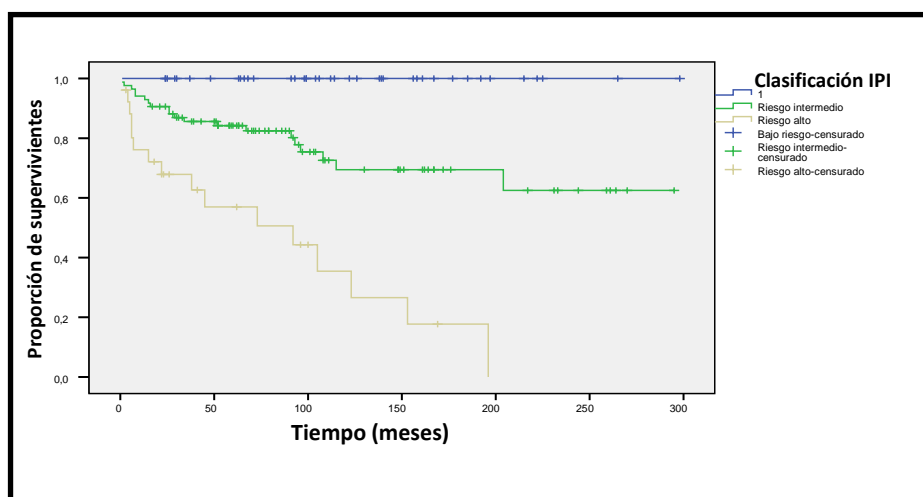


Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia causa específica en estadios avanzados de acuerdo con IPI (n=150).

4. ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS

4.1 Supervivencia libre de progresión

4.1.1 Análisis Univariante

Las siguientes tablas muestran las asociaciones pronósticas entre la SLP con las principales características basales de esta nuestra serie mediante el método de Kaplan-Meier y a través de regresión univariante de Cox.

Una edad superior a 60 o 45 años se asoció con un incremento en el riesgo de evento (>60 años HR 2,07; prueba de Wald $p=0,002$; > 45 años HR 2,07; prueba de Wald $p<0,001$). De modo similar el subtipo histológico depleción linfocítica (HR 2,58; prueba de Wald $p=0,032$), un estado general ECOG ≥ 2 comparado con ECOG 0 (HR 7,45; prueba de Wald $p<0,001$), la presencia de síntomas B (HR 1,79; prueba de Wald $p=0,002$), estadio avanzado III-IV (HR 2,72; prueba de Wald $p<0,001$), VSG elevada (HR 2,45; prueba de Wald $p<0,001$), LDH elevada (HR 2,51; prueba de Wald $p<0,001$), cifras de hemoglobina $< 10,5$ (HR 2,91; prueba de Wald $p<0,001$), linfocitos < 600 (HR 2,29; prueba de Wald $p=0,002$), albúmina < 4 gr/dl (HR 3,82; prueba de Wald $p<0,001$) y un pronóstico IPI elevado (HR 8,12; prueba de Wald $p<0,001$) se asociaban significativamente con un pronóstico desfavorable para la SLP.

La presencia de enfermedad bulky no apareció como un factor pronóstico desfavorable, probablemente por la política de irradiación de estos pacientes. Por otra parte se observó que en los pacientes irradiados tratados con quimioterapia y radioterapia frente a los que recibieron quimioterapia exclusiva existía una tendencia no significativa a un pronóstico favorable (HR 0,73; prueba de Wald $p=0,174$).

Tabla 15. Evaluación de supervivencia libre de progresión mediante Método Kaplan-Meier

Características Basales	n total	Eventos			Kaplan-Meier IC95%		Log-Rank p
		n	%	Media	Inferior	Superior	
Sexo							
<i>Varón</i>	198	76	38,4	176,5	155,9	197,1	0,140
<i>Mujer</i>	141	42	29,8	206,0	182,7	229,4	
Edad Diagnóstico							
<i>≤60</i>	296	94	31,8	198,1	181,5	214,6	<0,001
<i>>60</i>	43	24	55,8	106,9	77,6	136,3	
Edad Diagnóstico							
<i>≤45</i>	242	69	28,5	210,2	192,6	227,9	<0,001
<i>>45</i>	97	49	50,5	135,1	108,4	161,8	
Subtipo Histológico							
<i>Esclerosis Nodular</i>	212	76	35,8	184,4	164,4	204,4	0,016
<i>Predominio Linfocítico</i>	18	2	11,1	224,6	191,8	257,4	
<i>Celularidad mixta</i>	90	33	36,7	183,2	152,3	214,0	
<i>Deplección Linfocítica</i>	6	5	83,3	75,7	35,0	116,3	
<i>Clásica Rica en Linfocitos</i>	13	2	15,4	241,7	191,5	291,9	
Subtipo Histológico							
<i>Resto</i>	321	116	36,1	184,0	167,8	200,2	0,034
<i>Predominio Linfocítico</i>	18	2	11,1	224,6	191,8	257,4	
ECOG al diagnóstico							
<i>0</i>	186	30	16,1	248,6	231,8	265,5	<0,001
<i>1</i>	110	55	50,0	141,1	117,1	165,1	
<i>2</i>	43	33	76,7	74,1	47,3	100,9	
Síntomas B							
<i>No</i>	195	56	28,7	206,6	186,6	226,6	0,001
<i>Si</i>	144	62	43,1	161,3	136,4	186,1	
Estadio							
<i>I-II</i>	189	42	22,2	229,6	211,0	248,1	<0,001
<i>III-IV</i>	150	76	50,7	138,4	116,0	160,8	
Estadio según GHSG							
<i>Temprano favorable</i>	80	15	18,8	242,5	216,7	268,2	<0,001
<i>Temprano desfavorable</i>	109	27	24,8	218,4	191,8	245,0	
<i>Avanzado</i>	150	76	50,7	138,4	116,0	160,8	
Enfermedad Bulky							
<i>No</i>	275	101	36,7	183,4	166,1	200,7	0,239
<i>Si</i>	64	17	26,6	190,3	162,1	218,6	

PARTE B. Tabla 15.

Valor VSG al diagnóstico							
Normal	137	29	21,2	229,1	206,7	251,5	<0,001
Elevada	200	89	44,5	160,6	140,0	181,1	
Valor LDH al diagnóstico							
Normal	186	42	22,6	222,2	201,6	242,8	<0,001
Elevada	153	76	49,7	144,1	123,2	165,1	
Valor Hemoglobina al diagnóstico							
>10,5	256	67	26,2	215,6	198,5	232,7	<0,001
<10,5	83	51	61,4	110,6	84,7	136,4	
Linfocitos al diagnóstico							
≥600 linfocitos	310	102	32,9	194,6	178,4	210,9	0,001
<600 linfocitos	29	16	55,2	96,0	51,2	140,7	
Valor Albúmina al diagnóstico							
≥4	161	27	16,8	247,3	229,4	265,1	<0,001
<4	178	91	51,1	138,9	118,8	159,1	
Tipo de tto. Real							
Quimioterapia	248	93	37,5	180,7	162,4	199,1	0,170
Quimio seguido de RT	84	24	28,6	187,0	161,8	212,1	
Clasificación IPI							
Bajo riesgo	39	8	20,5	237,2	200,8	273,7	<0,001
Riesgo intermedio	85	44	51,8	131,1	103,5	158,7	
Riesgo alto	26	24	92,3	53,8	29,2	78,4	

Tabla 16. Evaluación de supervivencia libre de progresión mediante Regresión de Cox crudas y ajustadas

Características Basales	Regresión Cox Simple				
	β	Valor p	HR	IC95%	
				Inferior	Superior
Sexo					
Varón	0,282	0,143	1,33	0,91	1,93
Mujer			1,00		
Edad Diagnóstico					
≤60		0,002	1,00		
>60	0,728		2,07	1,32	3,25
Edad Diagnóstico					
≤45		<0,001	1,00		
>45	0,726		2,07	1,43	2,98
Subtipo Histológico					
Esclerosis Nodular			1		
Predominio Linfocítico	-1,396	0,032	0,25	0,06	1,01
Celularidad mixta	-0,010		0,99	0,66	1,49
Depleción Linfocítica	0,949		2,58	1,04	6,40
Clásica Rica en Linfocitos	-1,037		0,35	0,09	1,44



PARTE B. Tabla 16.

Subtipo Histológico					
Resto	1,388	0,052	4,01	0,99	16,22
Predominio Linfocítico			1,00		
ECOG al diagnóstico					
0		<0,001	1,00		
1	1,277		3,58	2,30	5,59
2	2,008		7,45	4,54	12,24
Síntomas B					
No		0,002	1,00		
Si	0,581		1,79	1,24	2,57
Estadio					
I-II		<0,001	1,00		
III-IV	1,002		2,72	1,87	3,98
Estadio según GHSG					
Temprano favorable		<0,001	1,00		
Temprano desfavorable	0,402		1,49	0,79	2,81
Avanzado	1,242		3,46	1,99	6,04
Enfermedad Bulky					
No		0,243	1,00		
Si	-0,307		0,74	0,44	1,23
Valor VSG al diagnóstico					
Normal		<0,001	1,00		
Elevada	0,895		2,45	1,61	3,72
Valor LDH al diagnóstico					
Normal			1,00		
Elevada	0,922		2,51	1,72	3,67
Valor Hemoglobina al diagnóstico					
>10,5		<0,001	1,00		
<10,5	1,068		2,91	2,02	4,19
Linfocitos al diagnóstico					
≥600 linfocitos		0,002	1,00		
<600 linfocitos	0,830		2,29	1,35	3,89
Valor Albúmina al diagnóstico					
≥ 4		<0,001	1,00		
<4	1,341		3,82	2,48	5,88
Tipo de tto. Real					
Quimioterapia		0,174	1,00		
Quimio seguido de RT	-0,312		0,73	0,47	1,15
Clasificación IPI					
Bajo riesgo		<0,001	1,00		
Riesgo intermedio	1,156		3,18	1,49	6,76
Riesgo alto	2,094		8,12	3,63	18,13

4.1.2 Análisis Multivariante

Tras la identificación de las variables con valor pronóstico significativo en el análisis univariante para la SLP se procedió a la identificación de las variables significativas independientes mediante el uso de un modelo de riesgos proporcionales de Cox. En el análisis se identificaron los siguientes factores pronósticos independientes para la SLP: ECOG 2 (prueba de la razón de verosimilitud $p < 0,001$), LDH elevada (prueba de la razón de verosimilitud $p = 0,016$) y niveles de albúmina < 4 (prueba de razón de verosimilitud $p = 0,001$). Los resultados se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Evaluación de supervivencia libre de progresión mediante Regresión de Cox Multivariante

<i>Variables</i>	β	Valor p	HR	IC95%	
				Inferior	Superior
ECOG					
0			1		
1	0,995	$< 0,001$	2,71	1,71	4,28
2	1,562		4,77	2,83	8,04
LDH					
Normal		0,016	1		
Elevada	0,48		1,62	1,1	2,4
Albúmina					
≥ 4		0,001	1		
< 4	0,79		2,2	1,38	3,48

4.2 Supervivencia Global

4.2.1 Análisis Univariante

Las tablas 18 y 19 detallan las asociaciones pronósticas entre la supervivencia global con las principales características basales de esta nuestra serie mediante Kaplan-Meier y regresión univariante de Cox. Se observó que los pacientes varones presentaban mayor riesgo que las mujeres (HR 2,05; prueba de Wald $p = 0,008$). Una edad superior a 60 ó 45 años se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad (> 60 años HR 4,88; prueba de Wald $p < 0,001$; > 45 años HR 4,93; prueba de Wald $p < 0,001$). De modo similar un estado general ECOG 2 comparado con ECOG 0 (HR 112,2; prueba de Wald $p < 0,001$), la presencia de síntomas B (HR 2,46; prueba de Wald $p < 0,001$), estadio avanzado III-IV

(HR 3,5; prueba de Wald $p < 0,001$), VSG elevada (HR 3,08; prueba de Wald $p < 0,001$), LDH elevada (HR 2,83; prueba de Wald $p < 0,001$), cifras de hemoglobina $< 10,5$ (HR 5,5; prueba de Wald $p < 0,001$), linfocitos < 600 (HR 4,34; prueba de Wald $p < 0,001$), albúmina < 4 gr/dl (HR 7,40; prueba de Wald $p < 0,001$) se asociaban significativamente con un pronóstico desfavorable para la SG.

Al igual que en la supervivencia libre de progresión, la presencia de enfermedad bulky no apareció como un factor pronóstico desfavorable para supervivencia global, probablemente por la política de irradiación de estos pacientes.

Por otra parte se observó que en los pacientes irradiados tratados con quimioterapia exclusiva frente a los que recibieron quimioterapia y radioterapia, al igual que para la SLP, existía una tendencia significativa a un pronóstico desfavorable (HR 1,96; prueba de Wald $p = 0,041$).

Tabla 18. Evaluación de supervivencia global mediante método Kaplan-Meier							
Variables	n total	Eventos		Media	Kaplan-Meier IC95%		Log-Rank p
		n	%		Inferior	Superior	
Sexo							
Varón	198	51	25,8	213,7	194,3	233,2	0,006
Mujer	141	19	13,5	255,4	237,4	273,4	
Edad Diagnóstico							
≤60	296	47	15,9	245,9	232,1	259,6	<0,001
>60	43	23	53,5	107,2	78,1	136,4	
Edad Diagnóstico							
≤45	242	29	12,0	260,4	247,2	273,6	<0,001
>45	97	41	42,3	149,8	121,8	177,8	
Subtipo Histológico							
Esclerosis Nodular	212	46	21,7				0,001
Predominio Linfocítico	18	0	0,0				
Celularidad mixta	90	20	22,2				
Depleción Linfocítica	6	4	66,7				
Clásica Rica en Linfocitos	13	0	0,0				
Subtipo Histológico							
Resto	321	70	21,8				0,030
Predominio Linfocítico	18	0	0,0				

PARTE B. Tabla 18

ECOG al diagnóstico							
0	186	2	1,1	295,5	290,8	300,3	<0,001
1	110	38	34,5	181,4	157,7	205,0	
2	43	30	69,8	87,7	59,9	115,5	
Síntomas B							
No	195	28	14,4	250,9	234,7	267,1	<0,001
Si	144	42	29,2	202,1	178,3	225,9	
Estadio							
I-II	189	21	11,1	261,9	247,0	276,8	<0,001
III-IV	150	49	32,7	191,4	168,2	214,7	
Estadio según GHSG							
Temprano favorable	80	6	7,5	275,3	257,0	293,6	<0,001
Temprano desfavorable	109	15	13,8	249,1	226,1	272,1	
Avanzado	150	49	32,7	191,4	168,2	214,7	
Enfermedad Bulky							
No	275	60	21,8	227,6	211,9	243,2	0,317
Si	64	10	15,6	217,2	193,0	241,4	
Valor VSG al diagnóstico							
Normal	137	14	10,2	262,2	244,2	280,2	<0,001
Elevada	200	56	28,0	210,5	191,5	229,6	
Valor LDH al diagnóstico							
Normal	186	22	11,8	256,1	239,3	273,0	<0,001
Elevada	153	48	31,4	199,7	178,2	221,2	
Valor Hemoglobina al diagnóstico							
>10,5	256	30	11,7	259,2	245,9	272,5	<0,001
<10,5	83	40	48,2	144,5	114,9	174,0	
Linfocitos al diagnóstico							
≥600 linfocitos	310	56	18,1	239,7	225,8	253,5	<0,001
<600 linfocitos	29	14	48,3	104,2	63,6	144,7	
Valor Albúmina al diagnóstico							
≥4	161	9	5,6	280,1	268,0	292,2	<0,001
<4	178	61	34,3	187,2	166,6	207,7	
Tipo de tto. Real							
Quimioterapia	248	59	23,8	221,8	205,0	238,6	0,037
Quimio seguido de RT	84	11	13,1	226,5	206,5	246,5	

Tabla19. Evaluación SG mediante la Regresión de Cox crudas y ajustadas

Variables	Regresión Cox Simple				
	β	p	HR	IC95%	
				Inferior	Superior
Sexo					
<i>Varón</i>	0,716	0,008	2,05	1,21	3,47
<i>Mujer</i>			1,00		
Edad Diagnóstico					
≤ 60		<0,001	1,00		
>60	1,585		4,88	2,94	8,09
Edad Diagnóstico					
≤ 45		<0,001	1,00		
>45	1,595		4,93	3,05	7,95
Subtipo Histológico					
<i>Esclerosis Nodular</i>					
<i>Predominio Linfocítico</i>	-13,654	0,135	0,00	0,00	.
<i>Celularidad mixta</i>	0,024		1,02	0,61	1,73
<i>Depleción Linfocítica</i>	1,377		3,96	1,42	11,07
<i>Clásica Rica en Linfocitos</i>	-13,655		0,00	0,00	.
Subtipo Histológico					
<i>Resto</i>		0,155	1,00		
<i>Predominio Linfocítico</i>	3,102		22,23	0,31	1590,04
ECOG al diagnóstico					
<i>0</i>		<0,001	1,00		
<i>1</i>	3,618		37,25	8,98	154,42
<i>2</i>	4,721		112,28	26,76	471,15
Síntomas B					
<i>No</i>		<0,001	1,00		
<i>Si</i>	0,901		2,46	1,52	3,98
Estadio					
<i>I-II</i>		<0,001	1,00		
<i>III-IV</i>	1,251		3,50	2,09	5,83
Estadio según GHSG					
<i>Temprano favorable</i>		<0,001	1,00		
<i>Temprano desfavorable</i>	0,771		2,16	0,84	5,58
<i>Avanzado</i>	1,737		5,68	2,43	13,28
Enfermedad Bulky					
<i>No</i>		0,320	1,00		
<i>Si</i>	-0,340		0,71	0,36	1,39
Valor VSG al diagnóstico					
<i>Normal</i>		<0,001	1,00		
<i>Elevada</i>	1,125		3,08	1,71	5,54
Valor LDH al diagnóstico					
<i>Normal</i>		<0,001	1,00		
<i>Elevada</i>	1,041		2,83	1,71	4,69



Valor Hemoglobina al diagnóstico					
>10,5		<0,001	1,00		
<10,5	1,704		5,50	3,41	8,85
Linfocitos al diagnóstico					
≥600 linfocitos		<0,001	1,00		
<600 linfocitos	1,467		4,34	2,39	7,86
Valor Albúmina al diagnóstico					
≥4		<0,001	1,00		
<4	2,001		7,40	3,67	14,91
Tipo de tto. Real					
Quimioterapia		0,041	1,96		
Quimio seguido de RT	0,670		1,00	1,03	3,72

4.2.2 Análisis Multivariante

En el análisis multivariante para la supervivencia global, se identificaron las variables con valor pronóstico significativo en el análisis univariante y se procedió a la identificación de las variables significativas independientes mediante el uso de un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

En el análisis se identificaron los siguientes factores pronósticos independientes para la SG: Edad < 45 años (prueba de la razón de verosimilitud p=0,002), ECOG 2 (prueba de la razón de verosimilitud p<0,001) y niveles de albúmina <4 (prueba de razón de verosimilitud p=0,005).

Tabla 20. Evaluación de Supervivencia Global mediante Regresión de Cox

Variables	B	p	HR	IC95%	
				Inferior	Superior
Edad					
<45		0,002	1,00		
>45	0,822		2,27	1,35	3,84
ECOG					
0		<0,001	1,00		
1	3,284		26,69	6,38	111,59
2	3,938		51,29	11,81	222,81
Albúmina					
<4		0,005	1,00		
>4	1,03		2,79	1,36	5,73

4.3 Supervivencia Causa Especifica (SCE)

4.3.1 Análisis univariante

Las tablas que se presentan muestran las asociaciones pronósticas entre la supervivencia causa específica con las principales características basales de esta nuestra serie mediante el método de Kaplan-Meier y a través de regresión univariante de Cox.

Se observó que los pacientes varones presentaban mayor riesgo que las mujeres (HR 1,94; prueba de Wald $p=0,044$).

Una edad mayor de 60 años o de 45 años se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad (>60 años HR 5,13; prueba de Wald $p<0,001$; > 45 años HR 5,26; prueba de Wald $p<0,001$).

De modo similar se asociaban significativamente con un pronóstico desfavorable para SCE:

-un estado general ECOG 2 comparado con ECOG 0 (HR 157,78; prueba de Wald $p<0,001$)

-la presencia de síntomas B (HR 2,51; prueba de Wald $p=0,002$),

-estadio avanzado III-IV (HR 5,31; prueba de Wald $p<0,001$)

-VSG elevada (HR 3,60; prueba de Wald $p<0,001$)

-LDH elevada (HR 3,28; prueba de Wald $p<0,001$)

-cifras de hemoglobina $< 10,5$ gr/dl (HR 5,7; prueba de Wald $p<0,001$)

-número de linfocitos <600 (HR 4,57; prueba de Wald $p<0,001$)

- albúmina <4 gr/dl (HR 23,65; prueba de Wald $p<0,001$)

Tabla 21. Variables asociadas a pronóstico desfavorable SCE

Variable	HR
Hombre	<i>1,94</i>
Edad >60 años	<i>5,13</i>
Edad >45 años	<i>5,26</i>
ECOG 2	<i>157,78</i>
Síntomas B	<i>2,51</i>
Estadio avanzado	<i>5,31</i>
VSG elevada	<i>3,6</i>
LDH elevada	<i>3,28</i>
Hb <10,5 gr/dl	<i>5,7</i>
Linfocitos <600	<i>4,57</i>
Albúmina <4 gr/dl	<i>23,65</i>

Tabla 22. Supervivencia Causa Específica mediante Kaplan-Meier

Variables	n total	Eventos			Kaplan-Meier		Log-Rank p
		n	%	Media	Inferior	Superior	
Sexo							
<i>Varón</i>	198	33	16,7	241,2	223,2	259,3	0,04
<i>Mujer</i>	141	13	9,2	268,8	253,1	284,4	
Edad Diagnóstico							
<i>≤60</i>	296	30	10,1	264,4	252,5	276,2	<0,001
<i>>60</i>	43	16	37,2	136,7	101	172,3	
Edad Diagnóstico							
<i>≤45</i>	242	18	7,4	274,7	263,8	285,6	<0,001
<i>>45</i>	97	28	28,9	186,8	155,2	218,4	
Subtipo Histológico							
<i>Esclerosis Nodular</i>	212	35	16,5				0,038
<i>Predominio Linfocítico</i>	18	0	0				
<i>Celularidad mixta</i>	90	9	10				
<i>Depleción Linfocítica</i>	6	2	33,3				
<i>Clásica Rica en Linfocitos</i>	13	0	0				
Subtipo Histológico							
<i>Resto</i>	321	46	14,3				0,082
<i>Predominio Linfocítico</i>	18	0	0				
ECOG al diagnóstico							
<i>0</i>	186	1	0,5	297,2	293,6	300,8	<0,001
<i>1</i>	110	23	20,9	214,4	191	237,8	
<i>2</i>	43	22	51,2	117	78,7	155,2	
Síntomas B							
<i>No</i>	195	18	9,2	266,8	252,6	280,9	0,002
<i>Si</i>	144	28	19,4	234,4	213	255,9	
Estadio							
<i>I-II</i>	189	10	5,3	281,2	270,5	292	<0,001
<i>III-IV</i>	150	36	24	215,8	192,6	238,9	
Estadio según GHSG							
<i>Temprano favorable</i>	80	2	2,5	291,8	282	301,6	<0,001
<i>Temprano desfavorable</i>	109	8	7,3	271,1	252,3	289,8	
<i>Avanzado</i>	150	36	24	215,8	192,6	238,9	
Enfermedad Bulky							
<i>No</i>	275	38	13,8	252,2	238,3	266,1	0,761
<i>Si</i>	64	8	12,5	226,2	203,9	248,4	

VSG							
<i>Normal</i>	137	8	5,8	278,2	263,9	292,5	<0,001
<i>Elevada</i>	200	38	19,0	235,7	217,7	253,7	
LDH							
<i>Normal</i>	186	13	7,0	274,3	260,8	287,8	<0,001
<i>Elevada</i>	153	33	21,6	225,0	204,2	245,7	
Hemoglobina							
<i>>10,5</i>	256	19	7,4	273,8	262,8	284,9	<0,001
<i><10,5</i>	83	27	32,5	181,4	148,2	214,6	
Linfocitos							
<i>≥ 600 linfocitos</i>	310	36	11,6	260,4	248,5	272,4	<0,001
<i><600 linfocitos</i>	29	10	34,5	123,8	75,9	171,6	
Albúmina							
<i>≥ 4</i>	161	2	1,2	295,4	290,4	300,4	<0,001
<i><4</i>	178	44	24,7	212,4	191,9	232,8	
Tratamiento Real							
<i>Quimioterapia</i>	248	40	16,1	245,1	229,8	260,5	0,036
<i>Quimio seguido de RT</i>	84	6	7,1	242,1	225,4	258,9	

Al igual que en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global, la presencia de enfermedad bulky no apareció como un factor pronóstico desfavorable para SCE, probablemente por la política de irradiación de estos pacientes.

Tabla 23. SCE mediante regresión de Cox crudas y ajustadas

Variables	β	p	HR	IC95%	
				Inferior	Superior
Sexo					
<i>Varón</i>	0,660	0,044	1,94	1,02	3,68
<i>Mujer</i>			1,00		
Edad Diagnóstico					
<i>≤60</i>		<0,001			
<i>>60</i>	1,636		5,13	2,78	9,49
Edad Diagnóstico					
<i>≤45</i>		<0,001			
<i>>45</i>	1,661		5,26	2,90	9,55

Subtipo Histológico					
<i>Esclerosis Nodular</i>					
<i>Predominio Linfocítico</i>	-13,384	0,431	0,00	0,00	.
<i>Celularidad mixta</i>	-0,499		0,61	0,29	1,26
<i>Deplección Linfocítica</i>	0,930		2,53	0,61	10,58
<i>Clásica Rica en Linfocitos</i>	-13,386		0,00	0,00	.
Subtipo Histológico					
<i>Resto</i>		0,254	1,00		
<i>Predominio Linfocítico</i>	-3,099		0,05	0,00	9,27
ECOG					
<i>0</i>		<0,001	1,00		
<i>1</i>	3,803		44,83	6,05	332,02
<i>2</i>	5,061		157,78	21,20	1174,34
Síntomas B					
<i>No</i>		0,002	1,00		
<i>Si</i>	0,921		2,51	1,39	4,55
Estadio					
<i>I-II</i>		<0,001	1,00		
<i>III-IV</i>	1,669		5,31	2,63	10,71
Estadio según GHSG					
<i>Temprano favorable</i>		<0,001	1,00		
<i>Temprano desfavorable</i>	1,212		3,36	0,71	15,83
<i>Avanzado</i>	2,495		12,13	2,92	50,42
Enfermedad Bulky					
<i>No</i>		0,762	1,00		
<i>Si</i>	-0,118		0,89	0,41	1,91
VSG					
<i>Normal</i>		<0,001	1,00		
<i>Elevada</i>	1,281		3,60	1,68	7,72
LDH					
<i>Normal</i>		<0,001	1,00		
<i>Elevada</i>	1,187		3,28	1,72	6,23
Hemoglobina					
<i>>10,5</i>		<0,001	1,00		
<i><10,5</i>	1,740		5,70	3,16	10,29
Linfocitos					
<i>≥600 linfocitos</i>		<0,001	1,00		
<i><600 linfocitos</i>	1,520		4,57	2,25	9,31
Albúmina					
<i>≥4</i>		<0,001	1,00		
<i><4</i>	3,163		23,65	5,73	97,59
Tratamiento					
<i>Quimioterapia</i>		0,043	2,43		
<i>Quimio seguido de RT</i>	0,887		1,00	1,03	5,73

Por otra parte se observó que en los pacientes tratados con quimioterapia frente a los que recibieron quimioterapia y radioterapia, al igual que para la supervivencia libre de progresión y supervivencia global, existía una tendencia a un pronóstico desfavorable (HR 2,43; prueba de Wald $p=0,043$).

4.3.2 Análisis multivariante

En el análisis multivariante para la supervivencia causa específica, se identificaron las variables con valor pronóstico significativo en el análisis univariante y se procedió a la identificación de las variables significativas independientes mediante el uso de un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

En el análisis se identificaron los siguientes factores pronósticos independientes para la SCE: Edad < 45 años (prueba de la razón de verosimilitud $p=0,017$), ECOG 2 (prueba de la razón de verosimilitud $p<0,001$) y niveles de albúmina <4 (prueba de razón de verosimilitud $p=0,003$).

Tabla 24. Evaluación de supervivencia causa específica mediante Regresión de Cox

<i>Variables</i>	β	p	HR	Inferior	IC95% Superior
Edad					
<45		0,017	1,00		
>45	0,792		2,21	1,15	4,23
ECOG					
0		<0,001	1,00		
1	3,290		26,85	3,60	200,22
2	4,048		57,30	7,47	439,56
Albúmina					
≥ 4		0,003	1,00		
<4	2,15		8,56	2,04	35,87

5. EVENTOS TARDÍOS Y CAUSAS DE MUERTE

5.1 Causas de muerte

De los pacientes estudiados, 70 fallecieron durante el seguimiento, 36 por el linfoma de Hodgkin, 10 muertes debidas a complicaciones agudas relacionadas con el tratamiento y 24 por otras causas. Las causas de muerte distintas al LH de los pacientes de la serie fueron: el desarrollo de una segunda neoplasia (n=8 : 1 sarcoma, 1 adenocarcinoma de próstata, 1 linfoma no hodgkin, 1 melanoma, 2 carcinomas ductales de mama, 1 amiloidosis y 1leucemia linfoide crónica B), enfermedad cardiovascular (n=5), obstrucción intestinal (n=1), infección de tracto urinario (n=1), hepatitis (n=1), hemoptisis (n=1), hemorragia digestiva alta (n=1), tuberculosis (n=1), sepsis (n=4) y VIH (n=1).

De los pacientes que fallecieron por causa distinta a LH, se observó que un 5,1% habían recibido radioterapia frente a un 9,8% sin radioterapia, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,240$).

Tabla 25. Causas de muerte	
Linfoma de Hodgkin	36
Toxicidad Aguda	10
Otras	24
Total	70

5.2 Eventos tardíos

En nuestra serie observamos 50 eventos tardíos. De estos pacientes sólo 5 fueron tratados con la modalidad de campo extendido (estos últimos antes del año 2000). La mediana de dosis recibida fue de 36 Gy. La incidencia de accidentes cardiovasculares (n=26) fue del 7,7%, observando una tendencia superior en aquellos pacientes que recibieron radioterapia (10,5%) frente a los que no recibieron (6,4%) aunque sin ser estadísticamente significativo (Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,193$). En cuanto a la incidencia de segundas neoplasias (n=24) fue del 7,1%, con un 4,8% que fueron tratados con radioterapia frente al 8,1% que no la recibieron, sin encontrar diferencias significativas (Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,2$).

Tabla 26. Segundas neoplasias	
Carcinoma ductal de mama	4
Sarcoma	2
Adenocarcinoma colorrectal	3
Melanoma	3
Linfoma no Hodgkin	4
Carcinoma urotelial	4
Adenocarcinoma de próstata	1
Carcinoma de tiroides	1
Leucemia Mieloide Aguda	1
Otros	1
Total	24

Tabla 27. Eventos cardiovasculares	
Accidentes cerebro vasculares	6
Infarto agudo miocardio	5
Insuficiencia cardiaca	4
Fibrilación auricular	4
Pericarditis	1
Otros	6
Total	26

6. LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTES VIH POSITIVO

De los 339 pacientes con LH de nuestra serie el 7,4 %eran VIH positivos. La mediana de edad en estos 25 pacientes fue de 40 años (rango 30-73) y 24 de ellos eran hombres. La variante histológica más frecuente fue la celularidad mixta (n=13). En 7 casos los pacientes presentaban un estadio inicial (3 con síntomas B) y 18 en estadios avanzados (14 con síntomas B). En 11 pacientes existió afectación extraganglionar al diagnóstico. Todos los pacientes VIH positivos recibieron quimioterapia exclusivamente con el esquema ABVD, excepto 1 que recibió tratamiento combinado de quimioterapia seguida de radioterapia (por respuesta parcial a la quimioterapia). Con una mediana de seguimiento de 6,5 años se observaron 4 casos de recaída, y 11 muertes (1 de ellas por Linfoma de Hodgkin). La SG a los 5 y 10 años fue del 71,8% y 47,7% respectivamente.

7. LINFOMA DE HODGKIN DE PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR (LHPLN)

De los 339 pacientes de nuestra serie observamos 18 casos del LHPLN (5,3%). De estos, 12 eran hombres y 6 mujeres. La mayoría de los casos (15 casos) se presentaron en estadios iniciales y en solo en 1 paciente con estadio avanzado se observaron síntomas B.

Recibieron tratamiento con radioterapia exclusiva 5 pacientes, 4 con estadio I y 1 paciente con estadio II. El resto de pacientes fueron tratados con quimioterapia exclusiva con ABVD, y sólo 2 pacientes fueron tratados mediante modalidad combinada de quimioterapia y radioterapia.

Con una mediana de seguimiento de 10,8 años, en estos 18 pacientes se observaron 2 recaídas tardías que obtuvieron una respuesta completa con el tratamiento de rescate y en la última revisión ningún paciente había fallecido.

DISCUSIÓN



En este trabajo hemos revisado la historia y evolución del Linfoma de Hodgkin a lo largo de los años. Esta enfermedad que describió a mediados del siglo diecinueve Thomas Hodgkin, gracias al esfuerzo científico y humano, ha pasado de ser una enfermedad incurable a una enfermedad potencialmente curable tanto en estadios iniciales como avanzados. Las investigaciones de distintos autores como de Vita, Bonadonna y otros muchos nos permite afirmar tasas de curación que superan el 80%.²⁵⁰ Sin embargo, nuestra preocupación se centra en la actualidad en aquellos pacientes que fallecen a causa de esta enfermedad y en nuestras limitaciones con el tratamiento de quimioterapia y radioterapia.

Con el estudio de los pacientes que sobreviven a largo plazo, hoy conocemos que las causas de muerte ocurren principalmente por efectos secundarios del tratamiento administrado superando a la propia mortalidad de la enfermedad de Hodgkin. Estos datos nos permiten analizar cómo podemos mejorar nuestros tratamientos para disminuir estas iatrogenias y ajustar la intensidad del tratamiento en función de los factores de riesgo buscando un tratamiento adaptado para cada paciente.

Gracias a la experiencia del Servicio de Oncología del Hospital Universitario de Málaga liderado por el Dr. Alba y del Hospital Costa del Sol de Marbella liderado por el Dr. Rueda, hemos podido obtener los datos de 339 pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados durante 1990 -2013. Desde el inicio, el tratamiento de esta enfermedad en nuestros hospitales se ha caracterizado por la búsqueda de estrategias de tratamiento con el objetivo de alcanzarlos mejores resultados disminuyendo todo lo posible los efectos secundarios indeseables a medio y largo plazo que pudieran provocar una disminución en la supervivencia de nuestros pacientes. Gracias a esta actitud, se empiezan a utilizar desde los años 90 el esquema desarrollado por Bonadonna constituido por adriamicina, bleomicina, vincristina y dacarbacina, que al compararse con el esquema utilizado de forma global entonces (MOPP)⁹⁴ se observó una menor toxicidad u otros esquemas actuales y eficaces pero con altas tasas de toxicidad como el BEACOPP²⁵¹. El esquema ABVD es un tratamiento eficaz, con buena tolerancia y con altas tasas de curabilidad, sin que haya ningún estudio que demuestre una ventaja en supervivencia con otros esquemas de quimioterapia más agresivos.

Nuestros pacientes recibieron 6-8 ciclos de ABVD en función de los factores de riesgo y extensión de la enfermedad, con el objetivo de disminuir la administración de radioterapia. Este objetivo hizo que se iniciase el uso de ABVD en estadios iniciales sin enfermedad bulky, cuya eficacia fue corroborada en estudios de los años 90, afianzándose esta modalidad terapéutica y consolidándose en 2004 como alternativa al tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia.

En nuestro trabajo hemos presentado los resultados a medio y largo plazo de 339 pacientes tratados en nuestro servicio y demostrando como la modalidad terapéutica administrada es eficaz y una alternativa válida para el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en los estadios iniciales sin enfermedad bulky. En el estudio de Meyer y colaboradores¹¹⁰, se confirmó ABVD exclusivo como tratamiento eficaz con superioridad en supervivencia sobre los pacientes tratados con radioterapia extendida, aunque no podemos olvidar que la radioterapia exclusiva es un tratamiento menos eficaz que el tratamiento combinado.

En cuanto a los pacientes que recayeron, su análisis nos ha permitido comprender mejor esta enfermedad, al existir pocos datos al respecto. Nuestros resultados han sido muy favorables, ya que se alcanzaron elevadas tasas de respuestas mantenidas a largo plazo consiguiéndose rescatar 2/3 de las recidivas, afianzando nuestra confianza en el tratamiento administrado.

Finalmente se ha realizado en nuestro estudio un análisis de algunos de los factores pronósticos más relevantes. El uso de este tiene una gran relevancia ya que nos permite predeterminar que pacientes van a necesitar tratamientos de mayor intensidad y quienes pueden ser tratados con menos agresividad consiguiendo disminuir de este modo los efectos secundarios no deseados, aunque no debemos olvidar que los sistemas que utilizamos para identificar estos pacientes pueden ser imprecisos²⁵².

1. CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE HISTÓRICA

Si comenzamos analizando los tipos de LH de nuestra serie, observamos que en la distribución de los mismos, al igual que lo descrito en la literatura, existe un claro predominio del subtipo esclerosis nodular²⁵³. Referente a los casos según género, se observó un predominio de hombres para todas las variantes. Los subtipos de celularidad mixta y esclerosis nodular fueron las variantes más frecuentes que aparecían en los pacientes HIV positivos.

Los resultados de la localización anatómica fueron realizados mediante la recogida de datos de modo retrospectivo a partir de las historias clínicas en el apartado de exploración física y de los informes de radiología. Nuestros hallazgos apoyan la teoría²⁵⁴ que habla de una diseminación por regiones ganglionares contiguas. En nuestros pacientes la afectación del mediastino era discretamente más frecuente que lo descrito en la literatura según 73,7% frente al 60 % respectivamente²⁵⁵.

Referente al tratamiento recibido en nuestra serie, este es coherente a la forma de actuación habitual inculcada en nuestro servicio que se ha descrito previamente, donde los pacientes sin enfermedad bulky no recibían radioterapia y solo una minoría de este subgrupo recibió la modalidad combinada por intolerancia a la quimioterapia o presencia de enfermedad residual tras la misma. A pesar de que el tratamiento recibido es menos agresivo que el de otras series, nuestros resultados obtenidos han sido muy buenos.

Los pacientes que recibieron radioterapia fueron tratados con campos de irradiación y dosis según correspondía con los datos científicos disponibles en el momento de su tratamiento. Cuatro casos con subtipo predominio linfocítico con afectación de una sola área ganglionar recibieron radioterapia exclusiva, opción terapéutica aceptada como estándar de tratamiento de estos casos²⁵⁶.

2. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

La primera limitación de nuestro análisis es su carácter retrospectivo. De los 339 pacientes seleccionados, en 273 el tratamiento inicial planeado fue de quimioterapia exclusiva con ABVD, de los cuales 37 recibieron tratamiento con radioterapia de consolidación.

Con un período de seguimiento de 8,9 años de media y una mediana de 7,5 años, obtuvimos para todos los estadios una SLP a los 5 años del 73,3 % y a los 7 años del 70,3%. Al analizar estos resultados por subgrupos se observó:

En estadios iniciales, 189 pacientes fueron tratados entre 1990 y 2013. Si realizamos una clasificación pronóstica basándonos en las escalas clásicas para estadios iniciales, el 58% de estos pacientes tenían características desfavorables. La SLP a 5 y 7 años fue 80,5% y 78,9 % respectivamente. En comparación con la literatura nuestra tasa de SLP puede ser un poco menor, siendo en el ensayo de Meyer²⁵⁷ del 87% y en el de Straus¹¹⁶ del 81%, todo ello en probable relación con nuestra política de no irradiar los estadios iniciales lo cual ha podido conllevar una tasa de recidivas del 5-7% mayor, pero sin que esto se traslade en un detrimento de la SG. Nuestros datos también se asemejan a los de pacientes que recibieron la modalidad de tratamiento combinada como se refleja en los ensayos H8²⁵⁸ y H9²⁵⁹ de la EORTC. En cuanto a los estadios avanzados, el análisis de los 150 pacientes de este subgrupo para SLP a 5 y 7 años fue de 64,3% y 59,6% respectivamente. Estos resultados son un semejantes a los de otros autores como Duggan y colaboradores⁹⁷ que comparó ABVD vs ABV/MOPP donde la SLP a 6 años fue del 63%.

En el análisis de la supervivencia global observamos que fue del 77,3% a los 10 años y del 71,5% a los 15 años. Datos comparables a los comunicados en estudios prospectivos con largo seguimiento.

En los estadios iniciales a los 10 años la SG fue del 88,3% y del 83,4 % a los 15 años. Meyer y colaboradores¹¹⁰ publicaron en 2012 un estudio con los resultados de 405 pacientes en estadios iniciales tratados exclusivamente con ABVD frente a radioterapia (los pacientes del grupo de quimioterapia exclusiva presentaban factores pronósticos favorables), observándose a los 12 años una SG del 94%, resultados superiores a la de nuestra serie teniendo en cuenta que nosotros hemos incluido pacientes con factores

pronósticos desfavorables (58%). En el caso de Straus¹¹⁶, la SG a los 5 años de los que recibieron quimioterapia exclusiva fue del 90% (93,8% en nuestra serie). Es posible que resultados a largo plazo de los estudios previos observen, al igual que Meyer, un incremento de muertes durante la segunda década de seguimiento en los pacientes que recibieron radioterapia.

En cuanto a los estadios avanzados, a los 10 y 15 años la SG fue del 63,7% y 56% respectivamente. En comparación con otras series, en los resultados del HD9 trial del grupo alemán en pacientes con estadios avanzados tratados con BEACOPP escalado¹³³, se observó una SG del 86% a los 10 años. Canellos y colaboradores²⁶⁰ comunicaron en 2009 los datos del grupo CALGB en pacientes en estadios avanzados tratados con ABVD exclusivo y observaron una SG a los 10 años semejante a la de nuestra serie. Es de destacar que nuestros resultados son superponibles a los esperados a pesar de que incluimos pacientes de peor pronóstico (sólo un 22,6% presentaba pronóstico favorable según el IPI).

Los resultados obtenidos para la SCE han sido excelentes, teniendo en cuenta que casi el 50% de los pacientes de la serie pertenecen a un estadio avanzado, con unos resultados a 10 y 15 años del 84,3% y 81,6% respectivamente.

Por estadios, en los iniciales observamos una SCE del 93,6% y 91,7% a 10 y 15 años respectivamente, resultados comparables al de otras series como la de Straus¹¹⁶ donde se observó una SG a los 5 años del 97% para el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia y del 90% para quimioterapia exclusiva.

En cuanto a los estadios avanzados, la SCE fue del 72,6% y 68,8% a 10 y 15 años, manteniéndose los buenos resultados.

En los pacientes de nuestra serie la tasa de rescate de las recidivas ha sido muy positiva, por encima del 60%, y esto puede estar relacionado con una menor agresividad del tratamiento inicial que condicionaría menos la eficacia y la toxicidad del tratamiento de rescate. Una cuestión que siempre está presente cuando se realiza un tratamiento exclusivo con quimioterapia en los pacientes con estadios iniciales sin enfermedad bulky es una posible recaída agresiva. Esto estaba fundamentado en las recaídas experimentadas en los pacientes con estadios I-II tratados con MOPP en comparación con radioterapia, que presentaban un peor pronóstico. Nosotros hemos observado los

datos de 29 recaídas en estadios iniciales, de las cuales 23 eran pacientes sin bulky en respuesta completa tras ABVD. Con una mediana de seguimiento de 8 años, se observó una SLP y SCE a 5 años del 80,5% y 96,5% respectivamente. Estos datos nos permiten decir que el porcentaje de curaciones tras la recaída a ABVD es elevado. Si evaluamos nuestros datos con los datos estudio de Cimino²⁶¹ tras tratamiento con esquema MOPP, nosotros hemos rescatado un elevado número de pacientes por encima del 70%, resultados obtenidos con alta probabilidad gracias a la menor agresividad del tratamiento inicial y quizás también haya podido contribuir un seguimiento exhaustivo de la serie que haya permitido realizar un rescate más precoz.

Los ensayos que han valorado la radioterapia como tratamiento de segunda línea en recaídas tras quimioterapia presentan unos resultados a 5 años bastante pobres. En el estudio con mayor número de pacientes publicado de Josting y colaboradores²³⁹, la supervivencia global a 5 años en pacientes sin síntomas B fue del 57% y en las recurrencias localizadas del 68%. De nuestros pacientes, todos los tratados con radioterapia de rescate permanecen libres de progresión en la actualidad. Estos hallazgos nos muestran que los pacientes con recurrencias localizadas y sin síntomas B podrían ser rescatados con radioterapia exclusiva sin necesidad de tratamientos más agresivos. En definitiva, el tratamiento de rescate en recaída de nuestra serie es eficaz y superior a lo descrito en la literatura, otro argumento a tener en cuenta a la hora de apoyar la estrategia terapéutica de nuestro servicio.

3. CAUSAS DE MUERTE Y EVENTOS TARDÍOS

En nuestra serie 70 pacientes fallecieron. De las causas de muerte observadas y a pesar de la política de nuestros centros utilizando tratamientos menos agresivos, hemos podido comprobar que casi la mitad no son debidas al linfoma de Hodgkin. Con casi el 40% de la serie con un seguimiento superior a los 9 años, estos datos apoyarían la filosofía de nuestro servicio en la actitud terapéutica utilizada. Aunque estas conclusiones podrían corroborarse aumentando el número de sujetos de la serie y obteniendo datos más consistentes, podemos apoyarnos en resultados de algunos autores como Meyer et col que al comparar ABVD frente radioterapia, observando tras un período de seguimiento prolongado sólo 6 fallecimientos en el brazo ABVD por causas

distintas al LH frente a los 20 fallecidos de los que recibieron radioterapia, lo cual apoyaría nuestra inclinación sobre el tratamiento exclusivo con ABVD.

En cuanto a los eventos tardíos y a pesar de un seguimiento corto, parece que nuestros resultados son mejores a los de otros autores. En series publicadas de registros poblacionales, en el caso de los Países Bajos²⁶² se han comunicado complicaciones cardiovasculares hasta en un 15%, destacando sobre todo insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria y valvulopatías, datos que contrastan con el 7,7% de los casos reportados en nuestros pacientes, donde se observó una tendencia a mayor número de complicaciones cardiovasculares en los que recibieron radioterapia. Estos datos favorables de nuestra serie pueden estar relacionados con la menor tasa de pacientes que han sido radiados, aunque volvemos a destacar el hecho comentado previamente de un seguimiento corto.

El número de segundas neoplasias (n=24) de nuestra serie está en concordancia con la incidencia comunicada en otros estudios²⁶³. La neoplasias más frecuentes fueron carcinoma de mama, carcinoma urotelial y linfoma no Hodgkin. A diferencia de los eventos cardiovasculares, aquí no observamos una tendencia a mayor número tumores en los pacientes tratados con radioterapia, contrastando con algunas series donde sí se observó un mayor riesgo en los pacientes irradiados¹¹⁰.

4. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL LINFOMA DE HODGKIN TRATADO CON ABVD

Uno de los objetivos del análisis de nuestra serie era valorar las escalas pronósticos más relevantes y utilizadas en la práctica clínica habitual: para estadios iniciales las EORTC/GHSG y para estadios avanzados el IPI.

En la literatura, las escalas de la EORTC, GHSG y el IPI han sido evaluadas en ocasiones con una perspectiva cautelosa al haberse observado poca eficacia en la clasificación de ciertos casos con pronósticos muy buenos o muy malos. No obstante,

no debemos olvidar que estas se desarrollaron a través del análisis de gran número de pacientes y fueron validadas posteriormente de modo prospectivo⁸⁵.

Al aplicar las escalas EORTC y GHSG en nuestros pacientes con estadios iniciales, observamos que tras la finalización del tratamiento, sólo el 35% de las recidivas acontecen en casos clasificados favorables. De los factores pronósticos de las escalas EORTC/GHSG, en el análisis univariante la elevación de la VSG y los síntomas B se asociaban a un detrimento en la SLP, SG y SCE (prueba de Mantel-Cox; $p < 0,05$), lo cual está en concordancia con los resultados de otras series.

En los estadios III-IV al aplicar la escala del IPI, se observó que las recidivas aparecieron en un mayor número de casos en aquellos pacientes clasificados de alto riesgo, con una SLP a los 5 años del 86,2% para los de bajo riesgo, 63,7% para los de riesgo intermedio, y del 34,2% en los de alto riesgo (prueba de Mantel-Cox, $p < 0,05$). En el análisis univariante de los factores de la escala IPI, se otorgó valor pronóstico a los factores albúmina < 4 gr/dl, hemoglobina $< 10,5$ gr/dl, edad > 45 años, estadios avanzados y cifras de linfocitos $< 600/\text{mm}^3$, que se asociaron con una disminución en la SLP, SG y SCE. Por tanto podemos concluir que la capacidad predictiva de escala IPI sí se ajusta con los resultados obtenidos.

En el análisis multivariante encontramos 4 factores pronósticos asociados con un detrimento en los resultados según: ECOG ≥ 2 , cifras de albúmina < 4 gr/dl, elevación de LDH y edad > 45 años. De éstos, el ECOG, la LDH y la albúmina se asociaron con una peor SLP. En cuanto a la SCE y SG, la edad > 45 años, un ECOG ≥ 2 y una albúmina < 4 gr/dl se asociaron como factores pronósticos adversos.

El ECOG ≥ 2 es un factor cuya importancia se ha reconocido en el linfoma no hodgkin²⁶⁴ y que no está tan afianzado para el LH. En nuestra serie es el factor pronóstico que mayor condiciona el riesgo de evento, estableciendo la importancia del estado general del paciente en esta enfermedad.

En cuanto a las cifras elevadas de LDH, a pesar de existir series donde se observó un papel pronóstico²⁶⁵, su valor independiente no ha sido confirmado por las clasificaciones de mayor relevancia²⁶⁶.

En definitiva, los factores pronósticos de nuestra serie se correlacionan de modo adecuado con los de las escalas pronósticas clásica, estableciendo su utilidad y permitiendo favorecer la elección de tratamientos más personalizados.



CONCLUSIONES



1. El tratamiento exclusivo con quimioterapia ABVD, limitando la radioterapia a los pacientes con enfermedad residual o enfermedad bulky es una opción eficaz y segura, cuando se realiza de forma protocolizada.
2. A pesar de la menor agresividad del tratamiento aplicado, cerca de la mitad de los pacientes han fallecido por causas diferentes al linfoma de Hodgkin. Este dato obliga a seguir estudiando estrategias que reduzcan la intensidad del tratamiento, tanto de primera línea como de rescate, en los pacientes de mejor pronóstico.
3. La tasa de segundas neoplasias y eventos cardiovasculares observados en nuestra serie es baja en relación a lo comunicado en la literatura. Queda por definir si esto es debido a la menor agresividad del tratamiento de primera línea aplicado o a la necesidad de mayor seguimiento.
4. No existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de segundas neoplasias o eventos cardiovasculares entre los pacientes que recibieron radioterapia y los que no lo hicieron. No obstante, parece existir una tendencia a mayor aparición de eventos cardiovasculares en los pacientes irradiados.
5. Las recurrencias tras tratamiento exclusivo con quimioterapia ABVD, tanto para enfermedad temprana como estadios avanzados, presentan un buen pronóstico alcanzando una supervivencia libre de progresión superior a lo comunicado en este tipo de pacientes.
6. De los factores clínicos y analíticos estudiados observamos como la introducción del valor de la LDH, que informa indirectamente sobre la carga tumoral, podría mejorar la clasificación pronóstica de nuestros pacientes.
7. Las clasificaciones pronósticas de la EORTC/GHSG e IPI tienen un valor predictivo que se adecúa a pacientes tratados fuera de ensayo clínico, observándose como los pacientes de alto riesgo tienen peor pronóstico.



BIBLIOGRAFÍA



-
- ¹ Hodgkin T: On some morbid experiences of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 17: 69-97, 1832
- ² Greenfield WS: Specimens illustrative of the pathology of lymphadenoma and leucocythaemia. *Trans Pathol Soc London* 29:272-304, 1878
- ³ Kaplan HS: The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 78:553-61, 1962
- ⁴ Kaplan HS: Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1221-4, 1966
- ⁵ Kaplan HS, Moses LE: Biological Complexity and Radiosensitivity. Radiation Lethality in Cells and Viruses Is Correlated with Nucleic Acid Content, Structure, and Ploidy. *Science* 145:21-5, 1964
- ⁶ Kaplan HS, Rosenberg SA: Extended-field radical radiotherapy in advanced Hodgkin's disease: short-term results of 2 randomized clinical trials. *Cancer Res* 26:1268-76, 1966
- ⁷ Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, et al: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(betachloroethyl)amine hydrochloride and tri (betachloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc* 105:475-476, 1946
- ⁸ Gilman A: The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg* 105:574-578, 1961
- ⁹ Devita VT, Jr., Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73:881-95, 1970
- ¹⁰ Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 36:252-9, 1975
- ¹¹ Bonadonna G, Zucali R, De Lena M, et al: Combined chemotherapy (MOPP or ABVD)-radiotherapy approach in advanced Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 61:769-77, 1977
- ¹² Bonadonna G, Santoro A: ABVD chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 9:21-35, 1982
- ¹³ Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A: Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 64(1):9-29, 2014
- ¹⁴ Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. Bethesda, Md: National Cancer Institute. Bethesda, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008
- ¹⁵ Mueller NE, Grufferman S, Chang ET: The epidemiology of Hodgkin lymphoma. En Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, Diehl V, Weiss LM, eds (2007): *Hodgkin Lymphoma* (second edition). Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 466 páginas.
- ¹⁶ Little J. Epidemiology of childhood cancer. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Sci, 1999; Publ n° 149. Stiller CA. What causes Hodgkin's disease in children? *Eur J Cancer* 34: 523-528, 1998

-
- ¹⁷ Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al: Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 100(9):1902-8, 2004
- ¹⁸ Hors J, Dausset J: HLA and susceptibility to Hodgkin's disease. *Immunol Rev* 70: 167-191, 1983
- ¹⁹ Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, et al: HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease. *Blood*. 99(2):690-3, 2002
- ²⁰ Cozen W, Li D, Best T, et al: A genome-wide meta-analysis of nodular sclerosing Hodgkin lymphoma identifies risk loci at 6p21.32. *Blood*. 119(2):469-75, 2012
- ²¹ Vianna NJ, Greenwald P, Davies JNP: Extended epidemic of Hodgkin's disease in high school student. *Lancet* 1971; 1: 1209-1211. Mac Mahon B. Epidemiological evidence on the nature of Hodgkin's disease: *Cancer* 10: 1045-1054, 1957
- ²² MacMahon B: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1189–200 , 1996
- ²³ Levine PH, Ablashi DV, Berard CW, et al: Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. *Cancer* 27:416–21, 1971
- ²⁴ Armstrong AA, Alexander FE, Paes RP, et al: Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 142: 1683-1688 ; 26-29, 1993
- ²⁵ Staal SP, Ambinder R, Beschoner WE, et al: A survey of Epstein-Barr virus DNA in lymphoid tissue. Frequent detection in Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 91(1):1-5, 1989
- ²⁶ Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al: Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 349(14):1324-32, 2003
- ²⁷ Weiss LM, Chen YY, Liu XF: Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol*. 139(6):1259-65, 1991
- ²⁸ Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, et al: Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 337(8737):320-2, 1991
- ²⁹ Clark DA, Alexander FE, McKinney PA, et al: The sero-epidemiology of human herpes virus-6 (HHV-6) from a Yorkshire case-control study of leukaemia and lymphoma. *Int J Cancer* 45:829–33, 1990
- ³⁰ Alexander FE, Daniel CP, Armstrong AA, et al: Case clustering, Epstein-Barr virus Reed-Sternberg cell status and herpes virus serology in Hodgkin's disease: results of a case control study. *Eur J Cancer* 31A:1479–86, 1995
- ³¹ Greene MH, Brinton LA, Fraumeni JH Jr, et al: Familial and sporadic Hodgkin's disease associated with occupational wood exposure. *Lancet* 2: 626-627, 1978
- ³² Mc Cunney RJ: Hodgkin's disease, work, and the environment: a review. *J Occup Environ Med* 41: 36-46, 1999
- ³³ Baris D, Zahm SH: Epidemiology of lymphomas. *Cur Op Oncol* 12: 383-394, 2000
- ³⁴ Rowlings PA, Curtis RE, Passweg JR, et al: Increased incidence of Hodgkin's disease after allogenic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 17: 3122-3127, 1999

-
- ³⁵ C Bellas: Linfoma Hodgkin. Rev Esp Patol Vol 37, n.º 2: 129-138, 2004
- ³⁶ Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001
- ³⁷ Ekstrand BL and Horning SJ: Hodgkin's disease. Blood Rev. 16:111-117, 2002
- ³⁸ Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al: Clinical presentation, Course and Prognostic Factors in Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease and Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's Disease; Report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease. J. of Clin Oncol 17:776-783, 1999
- ³⁹ Stein H, Delsol G, Pileri S, et al: Classical Hodgkin Lymphoma., in Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (eds): World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, pp 244-253, 2001
- ⁴⁰ Marshall KE: Pathology and Histogenesis of Hodgkin's disease, in Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al (eds): Hematology. Basic principles and practice. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1214-25
- ⁴¹ Lukes R, Butler J, Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. Cancer 19: 317-44. NF-kB, 1966
- ⁴² Strickler J, Michie S, Warnke R et al: The syncytial variant of nodular sclerosing Hodgkin's disease. Am J Surg Pathol 1986; 10: 470-7. ; Kant J, Hibbard S, Longo D et al. The pathological and clinical heterogeneity of lymphocyte depleted Hodgkin's disease. J Clin Oncol 4: 284-94. 1986
- ⁴³ MacLennan K, Bennet M, VaughanHudson B, et al: Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. Cancer 64: 1686-93, 1989
- ⁴⁴ Pileri S, Ascani S, Leoncini L, et al: Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. Pathol 55(3): 162-76, 2002
- ⁴⁵ Diehl V, Stein H, Sextro M, et al: Lymphocyte predominant Hodgkin's disease: a European Task Force on lymphoma project. Blood 88: 294^a, 1996
- ⁴⁶ Pappa VI, Norton AJ, Gupta RK, et al: Nodular type of lymphocyte predominant Hodgkin's disease. A clinical study of 50 cases. Ann Oncol 6:559-65, 1995
- ⁴⁷ Neiman R, Rosen P, Lukes R: Lymphocyte depletion Hodgkin's disease. A clinicopathological entity. N Engl J Med 288: 751-5, 1973
- ⁴⁸ Lukes RJ: Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen and liver in Hodgkin's disease. Cancer Res 31:1755-67, 1971
- ⁴⁹ Miettinen M, Franssila KO, Saxen E: Hodgkin's disease, lymphocyte predominance nodular: increased risk for subsequent non Hodgkin lymphomas. Cancer 51:2223-30, 1993

-
- ⁵⁰ Chu P, Chang K, Arber D, et al: Immunophenotyping of Hematopoietic neoplasms. *Sem diag pathol* 2000, 17 (3): 236- 256.; Bacchi C, Bacchi M *Imunohematopathology. markers in paraffin sections. J Histotechnol* 22:195 – 205, 1999
- ⁵¹ Waarnker R, Isaacson P. *Immunohistochemical Analysis of Lymphoid tissue. En Neoplastic hematopathology. Knowles D. Lippincott W.W. Philadelphia, Cap 4:227-253, 2001*
- ⁵² Chu P, Chang K, Arber D, et al: Practical applications of immunohistochemistry in hematomalymphoid neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 3: 104-133, 1999
- ⁵³ Knowles D: Lymphoid cell markers their distribution and usefulness in the immunophenotypic analyses of lymphoid neoplasm. *Am J Surg Pathol* 9: 85-108, 1985
- ⁵⁴ Said J: The immunohistochemistry of Hodgkin's disease. *Semin Diagn Pathol* 9:265-271,1992
- ⁵⁵ Korkolopoulou P, Cordell J, Jones M, et al: The expression of the B-cell marker mb-1(CD 79^a) in Hodgkin's disease. *Histopathology* 24: 511-5, 1994
- ⁵⁶ Waarnker R, Isaacson P: *Immunohistochemical Analysis of Lymphoid tissue, in Neoplastic hematopathology. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, pp 227-253*
- ⁵⁷ Schnitzer B: Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am.*23:747-768, 2009
- ⁵⁸ Hodgson DC, Gospodarowicz MK: Clinical evaluation and staging of Hodgkin lymphoma, in Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, et al (eds): *Hodgkin Lymphoma. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams and Wilkins, 2007*
- ⁵⁹ Vose JM: Peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 22:997-1005, 2008
- ⁶⁰ Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C: Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial *Patología* 47:35-45, 2009
- ⁶¹ El Weshi A, Akhtar S, Mourad WA, et al. T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: Clinical presentation, management and prognostic factors: report on 61 patients and review of literature. *Leuk Lymphoma* 48:1764-73, 2007
- ⁶² Nam-Cha SH, Roncador G, Sánchez-Verde L, et al: PD-1, a follicular T-cell marker useful for recognizing nodular lymphocyte- predominant Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol* 32:1252-7, 2008
- ⁶³ De Leval L, Ferry J, Falini B, et al: Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal B-cell lymphoma. Evidence for derivation from germinal center B cell?. *Am J Surg Pathol* 25:1277-82, 2001
- ⁶⁴ Isaacson PG, Norton AJ, Addis BJ: The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet* 2:1488- 91, 1987
- ⁶⁵ Vassallo J, Lamant L, Brugieres L, et al: Alk-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosis Hodgkin's disease. Report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 30:223-9, 2006
- ⁶⁶ Kutok JL, Wang F: Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 1:375-404, 2006

-
- ⁶⁷ Kapatai G, Murray P: Contributions of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphomas. *J Clin Pathol*60:1342-9, 2007
- ⁶⁸ Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 31 (11): 1860-1, 1971
- ⁶⁹ Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-6, 1989
- ⁷⁰ Gallamini A, O'Doherty M: Report of satellite workshop on interim-PET in Hodgkin lymphoma: 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, 23 October 2010. *Leuk Lymphoma* 52:583-6, 2011
- ⁷¹ Wirth A, Seymour J, Hicks RJ, et al: Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography, Gallium-67 Scintigraphy, and conventional Staging for Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am. J. of Med.*112:262-268, 2002
- ⁷² Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji k, et al: Comparison of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Ga-67 Scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 94:879- 888, 2002
- ⁷³ Nauman R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al: Prognostic Value of positron emission tomography in the evaluation of posttreatment residual mass in patients with Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Brit. J. Haemat.*115:793-800, 2001
- ⁷⁴ Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al: Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-Fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 102:53-59, 2003
- ⁷⁵ Bourguet et al: Standards, Options and Recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Results dans le traitement de la maladie de Hodgkin et des lymphomes malins non hodgkiniens. *Bull. Cacer* 90 :S88- S95,2003
- ⁷⁶ Carde P: Staging Hodgkin's Lymphoma: why and how? *Haematologica* 88:1176- 1181,2003
- ⁷⁷ Isasi C, Lu P, Blafox MD: A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 104:1066-74, 2005
- ⁷⁸ Sackett, DL, Haynes RB, Guyatt GH, et al (eds): *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica.* 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1994
- ⁷⁹ Fletcher R, Fletcher S, Wagner E: *Epidemiología clínica.* Barcelona: Ediciones Consulta, 1989
- ⁸⁰ Moreno A, Cano V, García M: *Epidemiología clínica.* 2ª ed. México: Interamericana. McGraw-Hill, 1994
- ⁸¹ Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al: The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* 28A:1847-50, 1992

-
- ⁸² Sieber M, Engert A, Diehl V: Treatment of Hodgkin's disease: Results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Annals of Oncology* 11:S81-S85, 2000
- ⁸³ Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al: Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 9:1020-58, 2011
- ⁸⁴ Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al: Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1;114(5):361-5, 1991
- ⁸⁵ Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339:1506-1514, 1998
- ⁸⁶ Connors JM: Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 15:124-8, 2009
- ⁸⁷ Hough RE, Hancock BW: Principles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma, in Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, et al (eds): *Hodgkin Lymphoma*. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams and Wilkins, 2007, pp 189-204
- ⁸⁸ Peters MV, Middlemiss KC: A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 79:114-21, 1958
- ⁸⁹ Kaplan HS: The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 78:553-61, 1962
- ⁹⁰ Yahalom J, Hoppe R, Mauch P: Principles and techniques of radiation therapy for Hodgkin lymphoma, in Hoppe RT, Mauch PT, Armitage JO, et al (eds): *Hodgkin Lymphoma*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
- ⁹¹ Goodman L, Wintrobe M, Dameshek W, et al: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tri (beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc* 105:475-476, 1946
- ⁹² Coltman CA: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 7:155-73, 1980
- ⁹³ De Vita VT: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73: 881-885, 1970
- ⁹⁴ Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327:1478-84, 1992
- ⁹⁵ Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 63:1727-33, 1979
- ⁹⁶ Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, et al: Alternating versus hybrid MOPP-ABVD in Hodgkin's disease: the Milan experience. *Ann Oncol* 2 Suppl 2:55-62, 1991
- ⁹⁷ Duggan D, Petroni G, Johnson J, et al: Randomised comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 21:607-614, 2003

-
- ⁹⁸ Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al: Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 20:607-609, 2002
- ⁹⁹ Gobbi P, Levis A, Chisesi T, et al: ABVD Versus Modified Stanford V Versus MOPPEBVCAD With Optional and Limited Radiotherapy in Intermediate- and Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Results of a Multicenter Randomized Trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 23:9198-9207, 2005
- ¹⁰⁰ Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348:2386-95, 2003
- ¹⁰¹ Mills W, Chopra R, McMillan A, et al: BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 13:588-95, 1995
- ¹⁰² Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al: ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 365:203, 2011
- ¹⁰³ Kriachock et al: *Annals of Oncology* 25 (Supplement 4): iv327–iv339, 2014
- ¹⁰⁴ Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, et al: Low-Dose Radiation Is Sufficient for the Noninvolved Extended-Field Treatment in Favorable Early-Stage Hodgkin's Disease: Long-Term Results of a Randomized Trial of Radiotherapy Alone *JCO* 2905-2914, 2001
- ¹⁰⁵ Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al: ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *P J Clin Oncol*.15;22(14):2835-41, 2004
- ¹⁰⁶ Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al: Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 363(7):640-52, 2010
- ¹⁰⁷ Chisesi T, Federico M, Levis A, et al: ABVD versus Stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomised trial. *Annals of oncology* 13: 102-106. 2002
- ¹⁰⁸ Advani R, Hoppe R, Baer D, et al: Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Annals of Oncology* 24: 1044–1048, 2013
- ¹⁰⁹ Noordijk EM, Thomas J, Ferme C et al: First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *ASCO Meeting Abstracts*;23: 6505, 2005
- ¹¹⁰ Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM et al: ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 366: 399–408, 2012
- ¹¹¹ De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB et al: Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 27: 4239–4246, 2009



-
- ¹¹² Rueda A, Márquez A, Gumá J, et al: Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol.* 15(12):1798-804, 2004
- ¹¹³ Koziner B: Radiotherapy of stage I and II Hodgkin's disease: a collaborative study. *Cancer.* 54:1928-1942, 1984
- ¹¹⁴ Koziner B, Myers J, Cirrincione C, et al: Treatment of stages I and II Hodgkin's disease with three different therapeutic modalities. *Am J Med.*80:1067-1078, 1986
- ¹¹⁵ Straus D, Yahalom J, Gaynor J, et al: Four cycles of chemotherapy and regional radiation therapy for clinical early-stage and intermediate-stage Hodgkin's disease. *Cancer* 69:1052-1060, 1992
- ¹¹⁶ Straus D, Portlock CS, Qin J, et al: Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood.*104(12):3483-9, 2004
- ¹¹⁷ Yahalom J, Mauch P: The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 13(suppl 1):79-83, 2002
- ¹¹⁸ Meyer R, Gospodarowicz M, Connors J, et al: Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 23(21):4634-42, 2005
- ¹¹⁹ Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *EORTC-GELA H8 Trial N Engl J Med.*357(19):1916-27, 2007
- ¹²⁰ Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al: Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 24:3128-35, 2006
- ¹²¹ Radford J, Barrington S, Counsell N, et al: Lymphoma - Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models: Hodgkin Lymphoma Involved Field Radiotherapy Versus No Further Treatment in Patients with Clinical Stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a 'Negative' PET Scan After 3 Cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID Trial *Blood* 120: Abstract 547, 2012
- ¹²² Engert A, Schiller P, Josting A, et al: Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.*21(19):3601-8, 2003
- ¹²³ Sasse S, Klimm B, Gørgen H, et al: Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma German Hodgkin Study Group (GHSG) *Annals of Oncology* 23: 2953–2959, 2012
- ¹²⁴ Eich H, 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.* 28(27):4199-206, 2010

-
- ¹²⁵ Chisesi T, Bellei M, Luminari S, et al: Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol.* 29(32):4227-33, 2011
- ¹²⁶ Aversa S, Salvagno L, Sorarù M, et al: Stanford V regimen plus consolidative radiotherapy is an effective therapeutic program for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease. *S.Acta Haematol.* 112(3):141-7, 2004
- ¹²⁷ Edwards-Bennett S, Jacks L, Moskowitz C, et al: Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Oncol.* 21(3):574-81, 2010
- ¹²⁸ Hoskin P, Lowry L, Horwich A, et al: Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol.*27(32):5390-6, 2009
- ¹²⁹ Gordon L, Hong F, Fisher R, et al: Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 31(6):684-91, 2013
- ¹³⁰ Von Tresckow B, 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.* 30(9):907-13, 2012
- ¹³¹ Johnson PW, Radford J, Cullen M, et al: Comparison of ABVD and Alternating or Hybrid Multidrug Regimens for the Treatment of Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial. *J Clin Oncol* 23:9208-9218, 2005
- ¹³² Johnson PW, Sydes M, Hancock B, et al: Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol.*28(20):3352-9, 2010
- ¹³³ 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.* 27(27):4548-54,2009
- ¹³⁴ Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al: Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 29:4234-42, 2011
- ¹³⁵ Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al: ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol.*27(5):805-11, 2009
- ¹³⁶ 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.* 379(9828):1791-9,2012

-
- ¹³⁷ Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al: ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Abstracts*. Vol 30, 8002, 2012
- ¹³⁸ Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, et al: Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med*.120(11):903-12, 1994
- ¹³⁹ Aleman BM, Raemaekers JM, Tomiâiç R, et al: Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 67(1):19-30,2007
- ¹⁴⁰ Laskar S, Gupta T, Vimal S, et al: Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol*.22:62-8, 2004
- ¹⁴¹ Carella AM, Carlier P, Congiu A, et al: Autologous bone marrow transplantation as adjuvant treatment for high-risk Hodgkin's disease in first completeremission after MOPP/ABVD protocol. *Bone Marrow Transplant*. 99-103,1991
- ¹⁴² Carella AM, Bellei M, Brice P, et al: High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica*.94(1):146-8, 2009
- ¹⁴³ Proctor SJ, Mackie M, Dawson A, et al: A population-based study of intensive multi-agent chemotherapy with or without autotransplant for the highest risk Hodgkin's disease patients identified by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) prognostic index. A Scotland and Newcastle Lymphoma Group study (SNLG HD III). *Eur J Cancer*. 38:795-806, 2002
- ¹⁴⁴ Advani RH, Hoppe RT: How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 122(26):4182-8, 2013
- ¹⁴⁵ Rueda A, Alfaro Lisazo J, de la Cruz L: SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol*, 2015
- ¹⁴⁶ Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, et al: Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Ann Oncol*.21(10):2061-8, 2010
- ¹⁴⁷ Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al: Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*.26(3):434-9, 2008
- ¹⁴⁸ Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D, et al: Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer J*. 5:377-83, 2002
- ¹⁴⁹ Wirth A, Yuen K, Barton M, et al: Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer*.104:1221-9, 2005

-
- ¹⁵⁰ Chen R, Chin M, Ng A, et al: Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up *J Clin Oncol.* 28:136-41, 2010
- ¹⁵¹ Feugier P, Labouyrie E, Djeridane, et al: Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. *M Blood.*104:2675-81, 2004
- ¹⁵²Engert A, Franklin J, Eich HT, 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.* 25:3495-502, 2007
- ¹⁵³ Wilder R, Schlembach P, Jones D, et al: European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer.* 94:1731-8, 2002
- ¹⁵⁴ Nogová L, Reineke T, Eich HT, et al: Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol.*16:1683-7, 2005
- ¹⁵⁵Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer.* 116(3):631-9, 2010
- ¹⁵⁶ Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al: Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer.*110:179-85, 2007
- ¹⁵⁷ Pellegrino B, Terrier-Lacombe M, Oberlin O, et al: Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection--a Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Clin Oncol.*21:2948-52, 2003
- ¹⁵⁸ Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, et al: Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood.*118:4585-90, 2011
- ¹⁵⁹ Canellos GP, Mauch P: What is the appropriate systemic chemotherapy for lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma? *J Clin Oncol.* 28, 2010
- ¹⁶⁰ Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, et al: Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer.*48:1700-6, 2012
- ¹⁶¹ Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al: Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood.* 101:4285, 2003.
- ¹⁶² Horning S, Bartlett N, Breslin S, et al: Results of a Prospective Phase II Trial of Limited and Extended Rituximab Treatment in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease (NLPHD). *Blood* 110: Abstract 644, 2007

-
- ¹⁶³ Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 118:4363-5, 2011
- ¹⁶⁴ Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al: Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG).*Blood*.111:109-11, 2008
- ¹⁶⁵ Advani R, Horning S, Hoppe R, et al: Frontline Therapy of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma with Rituximab: The Stanford University Experience. *Blood* 118: Abstract 2686, 2011
- ¹⁶⁶ Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group.*J Clin Oncol*. 17:1244, 1999
- ¹⁶⁷ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 25:579-86, 2007
- ¹⁶⁸ Meignan M, Gallamini A, Haioun C, et al: Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma*. 51:2171-80, 2010
- ¹⁶⁹ Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma*.53(10):1876-81, 2012
- ¹⁷⁰ Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al: Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 37:1824-33, 2010
- ¹⁷¹ 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* 372:1598-607, 2015
- ¹⁷² Isasi CR, Lu P, Blafox MD: A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*.104:1066-74, 2005
- ¹⁷³ De Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, et al: 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*.12:29-37, 2001
- ¹⁷⁴ Guay C, Lépine M, Verreault J, et al: Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med*.44:1225-31, 2003
- ¹⁷⁵ Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, et al: Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol*.20:1848-53, 2009
- ¹⁷⁶ Mocikova H, Obrtlikova P, Vackova B, et al: Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol*.21:1222-7, 2010

-
- ¹⁷⁷ Goldschmidt N, Or O, Klein M, et al: The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 90:165-71, 2011
- ¹⁷⁸ Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al: Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 16:1160-8, 2005
- ¹⁷⁹ Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al: End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 22:910-5, 2011
- ¹⁸⁰ Straus DJ, Johnson JL, LaCasce, et al: Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET. *Blood.* 117:5314-20, 2011
- ¹⁸¹ Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, et al: Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 39:4-12, 2012
- ¹⁸² Kostakoglu L, Schöder H, Johnson JL, et al: Interim [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leuk Lymphoma.* 53:2143-50, 2012
- ¹⁸³ Gallamini A, Hutchings M, Avigdor A, et al: Early interim PET scan in Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Leuk Lymphoma.* 49:659-62, 2008
- ¹⁸⁴ Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, et al: Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol.* 27:1906-14, 2009
- ¹⁸⁵ Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al: The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica.* 91:475-81, 2006
- ¹⁸⁶ Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al: Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 25:3746-52, 2007
- ¹⁸⁷ Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al: 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med.* 51:1337-43, 2010
- ¹⁸⁸ Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al: International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med.* 54:683-90, 2013
- ¹⁸⁹ Advani R, Maeda L, Lavori P, et al: Impact of positive positron emission tomography on prediction of freedom from progression after Stanford V chemotherapy in Hodgkin's disease. *Clin Oncol.* 25:3902-7, 2007
- ¹⁹⁰ Markova J, Kahraman D, Kobe C, et al: Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 53:64-70, 2012

-
- ¹⁹¹ Avigdor A, Bulvik S, Levi I, Dann EJ, et al: Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.*21:126-32, 2010
- ¹⁹² Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, et al: Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood.* 109:905-9, 2007
- ¹⁹³ Dann EJ, Blumenfeld Z, Bar-Shalom R, et al: A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailored BEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved. *Am J Hematol.*87:32-6, 2012
- ¹⁹⁴ Mauch P, Ng A, Aleman B, et al: Report from the Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: July 9-16, 2003, Bellagio, Italy. *Eur J Haematol Suppl.*66:68-76, 2005
- ¹⁹⁵ Ng A, Constine LS, Advani R, et al: ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer.*34:211-27, 2010
- ¹⁹⁶ Franklin J, Pluetschow A, Paus M, et al: Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol.* 17:1749-60, 2006
- ¹⁹⁷ Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al: Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *Clin Oncol.* 29:4096-104, 2011
- ¹⁹⁸ Saslow D, Boetes C, Burke W, et al: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.*57:75-89, 2007
- ¹⁹⁹ Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al: Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 42:743-9, 2003
- ²⁰⁰ Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al: Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol.* 22:3139-48, 2004
- ²⁰¹ Aleman B, Van den Belt-Dusebout W, De Bruin ML, et al: Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 109:1878-86, 2007
- ²⁰² Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al: Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 23(30):7614-20, 2005
- ²⁰³ Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol.* 18:376-80, 2007
- ²⁰⁴ Evens AM, Cilley J, Ortiz T, Gounder M, et al: G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol.* 137:545-52, 2007
- ²⁰⁵ Josting A, Franklin J, May M, et al: New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol.* 20:221-30, 2002

-
- ²⁰⁶ Rueda A, Olmos D, Viciano R, et al: Treatment for relapse in stage I/II Hodgkin's lymphoma after initial single-modality treatment. *Clin Lymphoma Myeloma*. 6:389-92, 2006.
- ²⁰⁷ Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, et al: Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma *J Clin Oncol*. 25:2000-5, 2007.
- ²⁰⁸ Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al: Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 341:1051-4, 1993
- ²⁰⁹ 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*. 359:2065-71, 2002
- ²¹⁰ Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, et al: Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant*. 12:172-83, 2006
- ²¹¹ Sureda A, Canals C, Arranz R, et al: Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 97:310-7, 2012
- ²¹² Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, et al: Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Société Française de Greffe de Moëlle. Bone Marrow Transplant*. 20(1):21-6, 1997.
- ²¹³ Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al: A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 97:616-23, 2001
- ²¹⁴ Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al: High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol*. 148:890-7, 2010
- ²¹⁵ Stiff PJ, Unger JM, Forman SJ, et al: The value of augmented preparative regimens combined with an autologous bone marrow transplant for the management of relapsed or refractory Hodgkin disease: a Southwest Oncology Group phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 9:529-39, 2003
- ²¹⁶ Wheeler C, Eickhoff C, Elias A, et al: High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous transplantation in Hodgkin's disease: a prognostic model for treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 3:98-106, 1997
- ²¹⁷ Jabbour E, Hosing C, Ayers G, et al: Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 109:2481-9, 2007.
- ²¹⁸ Mocikova H, Pytlik R, Markova J, et al: Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 52:1668-74, 2011.

-
- ²¹⁹ Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, et al: Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17:1646-52., 2011.
- ²²⁰ Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al: Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood.* 119:1665-70, 2012.
- ²²¹ Phillips JK, Spearing RL, Davies JM, et al: VIM-D salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol.* 27:161-3, 1990.
- ²²² ChIVPP therapy for Hodgkin's disease: experience of 960 patients. The International ChIVPP Treatment Group *Ann Oncol.* 6:167-72, 1995.
- ²²³ Colwill R, Crump M, Couture F, et al: Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 13:396-402, 1995.
- ²²⁴ Aparicio J, Segura A, Garcerá S, et al: ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 10:593-5, 1999.
- ²²⁵ Martín JA, Fernández-Jiménez MC, Caballero MD, et al: Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Haematol.* 113:161-71, 2001.
- ²²⁶ Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al: Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 13:1628-35, 2002.
- ²²⁷ Abali H, Urün Y, Oksüzoğlu B, et al: Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest.* 26:401-6, 2008.
- ²²⁸ Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al: Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol.* 18:1071-9, 2007.
- ²²⁹ Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al: Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 92:35-41, 2007.
- ²³⁰ Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al: Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma.* 51:1523-9, 2010.
- ²³¹ Moskowitz AJ1, Hamlin PA Jr, Perales MA, et al: Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 31:456-60, 2013.
- ²³² Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al: A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 118:5119-25, 2011.
- ²³³ Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al: A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 85:320-4, 2010.

-
- ²³⁴ Ansell SM: Brentuximab vedotin: delivering an antimetabolic drug to activated lymphoma cells. *Expert Opin Investig Drugs*. 20:99-105, 2011.
- ²³⁵ Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 363:1812-21, 2010
- ²³⁶ Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, et al: A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*. 146:171-9, 2009.
- ²³⁷ Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 30:2183-9, 2012.
- ²³⁸ Oflazoglu E, Kissler KM, Siever EL, et al: Combination of the anti-CD30-auristatin-E antibody-drug conjugate (SGN-35) with chemotherapy improves antitumour activity in Hodgkin lymphoma. *BR J Haematol*. 142: 69-73, 2008.
- ²³⁹ Josting A, Nogová L, Franklin J, et al: Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 23:1522-9, 2005.
- ²⁴⁰ Evens AM, Altman JK, Mittal BB, et al: Phase I/II trial of total lymphoid irradiation and high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 18:679-88, 2007.
- ²⁴¹ Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al: Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 124:645-52, 2004.
- ²⁴² Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al: Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 19:1312-9, 2008.
- ²⁴³ Sweetenham JW, Taghipour G, Milligan D, et al: High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapse after chemotherapy: results from the EBMT. *Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant*. 20:745-52, 1997.
- ²⁴⁴ Bierman PJ, Anderson JR, Freeman MB, et al: High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin's disease patients following first relapse after chemotherapy. *Ann Oncol*. 7:151-6, 1996.
- ²⁴⁵ Miettinen M, Franssila KO, Saxén E, et al: Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*. 51:2293-300, 1983.
- ²⁴⁶ Huang JZ, Weisenburger DD, Vose JM, et al: Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Leuk Lymphoma*. 45:1551-7, 2004.
- ²⁴⁷ Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, et al: Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *Clin Oncol*. 28:793-9, 2010
- .

-
- ²⁴⁸ Rueda A, Sevilla I, Guma J, et al: Secondary prophylactic G-CSF (filgrastim) administration in chemotherapy of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD. *Leuk Lymphoma* 41:353-8, 2001
- ²⁴⁹ Rueda A, Alba E, Ribelles N, et al: Six cycles of ABVD in the treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma: a pilot study. *J Clin Oncol.* 15:1118-22, 1997.
- ²⁵⁰ Diehl V, Thomas RK, Re D: Part II. Hodgkin's lymphoma-diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 5:19-26,2004.
- ²⁵¹ Diehl V, Sieber M, Ruffer U, et al: BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 8: 143-8, 1997
- ²⁵² Zander T, Wiedenmann S, Wolf J: Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 13 Suppl 1:67-74, 2002
- ²⁵³ Weiss LM, Warnke RA, Hasmann ML, et al: Pathology of Hodgkin Lymphoma, in Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO, et al (eds): *Hodgkin Lymphoma*. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams and Wilkins, 2007, pp 43-71
- ²⁵⁴ Gilbert R: Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis): anatomic and clinical foundations governing principles; results. *Am J Roentgenol* 41: 198-241, 1939
- ²⁵⁵ Rosenberg SA, Kaplan HS: Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26: 1225-31, 1966
- ²⁵⁶ Yahalom J: Role of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 15:155-60, 2009
- ²⁵⁷ Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al: Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern. *J Clin Oncol* 21: 4634-42, 2005
- ²⁵⁸ Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 357: 1916-27, 2007
- ²⁵⁹ Eghbali H, Brice P, Creemers G-Y, et al: Comparison of Three Radiation Dose Levels after EBVP Regimen in Favorable Supradiaphragmatic Clinical Stages (CS) I-II Hodgkin's Lymphoma (HL): Preliminary Results of the EORTC-GELA H9F-Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 106:814, 2005
- ²⁶⁰ Canellos G, Niedzwiecki D, Johnson J, et al: Long-Term Follow-up of Survival in Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 361;24, 2009
- ²⁶¹ Cimino G, Biti GP, Cartoni C, et al: Chemotherapy versus radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: evidence of a more difficult rescue for patients relapsed after chemotherapy. *Eur J Cancer* 28A:1853-5, 1992
- ²⁶² Andersson A, Naslund U, Tavelin B: Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors—Retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. *Int. J. Cancer*: 124, 1914–1917, 2009



²⁶³Swerdlow A, Higgins C, Smith P, et al: Second Cancer Risk After Chemotherapy for Hodgkin's Lymphoma: A Collaborative British Cohort Study J Clin Oncol 29:4096-4104, 2011

²⁶⁴A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 329:987-94, 1993

²⁶⁵Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, et al: Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. J Clin Oncol 8:1173-86, 1990

²⁶⁶Henry-Amar M, Aeppli D, Anderson J, et al: Workshop statistical report, in Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al (eds): Treatment strategy in Hodgkin's disease. London, INSERM/John Libbey Eurotext, 1990, pp 164-425