



---

**Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE MEDICINA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE  
HODGKIN DURANTE LOS ÚLTIMOS 8 AÑOS EN EL  
HURH. ESTUDIO RETROSPECTIVO**

FERNANDO GARCÍA ARAGÓN

DIRIGIDO POR:

JAVIER GARCÍA FRADE

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

H.U. RÍO HORTEGA

## ÍNDICE

*Abstract/Resumen y palabras clave.....	0
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. OBJETIVOS.....	9
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	10
V. DISCUSIÓN .....	18
VI. CONCLUSIÓN.....	20
VII. BIBLIOGRAFÍA .....	20

## ABSTRACT

Hodgkin's disease is a lymphoproliferative malignancy, originated from B lymphocytes, which accounts for approximately 15% of all lymphomas. It is characterized by its particular "owl's eye" cells, its good prognosis (reaching cure rates above 80%) and its particular staging system (Ann Arbor).

From the sample of patients diagnosed and treated with Hodgkin's lymphoma at the HURH in Valladolid in the last 8 years, we have studied its incidence and distribution in the population, the overall survival of the disease, survival based on age, tumor stage, presence of relapses and international prognostic index, as well as the most used treatments at present and the toxicity derived from their use. Finally we have seen how these results fit or do not fit with the data collected from the already existing scientific literature.

## RESUMEN

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia linfoproliferativa, originada a partir de linfocitos B, que representa aproximadamente el 15% de todos los linfomas. Se caracteriza por sus particulares células en "ojo de búho", su buen pronóstico (alcanzando tasas de curación superiores al 80%) y su particular sistema de estadiaje (Ann Arbor).

Partiendo de la muestra de pacientes diagnosticados y tratados de linfoma de Hodgkin en el HURH de Valladolid en los últimos 8 años, hemos estudiado su incidencia y distribución en la población, la supervivencia general de la enfermedad, la supervivencia en base a la edad, estadiaje tumoral, presencia de recaídas e índice pronóstico internacional, así como las tratamientos más utilizados actualmente y la toxicidad derivada de su uso. Finalmente hemos comprobado cómo los resultados se ajustan o no con los datos recogidos de la literatura científica ya existente.

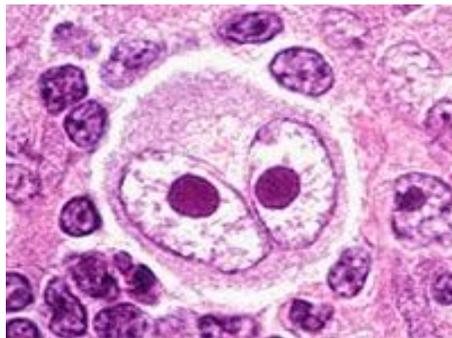
## PALABRAS CLAVE

*Linfoma de Hodgkin; Pronóstico; Tratamiento; Supervivencia; Kaplan-Meier.*

## INTRODUCCIÓN

Con el término linfoma agrupamos el conjunto de neoplasias hematológicas que se caracterizan por la proliferación maligna de tejido linfoide extramedular. Esta patología se ha dividido de forma clásica en 2 entidades distintas: Linfomas de Hodgkin (caracterizados por la presencia de células de Reed-Sternberg) y Linfomas No Hodgkin (englobando un conjunto de linfomas extenso y heterogéneo quedando excluidos solamente los anteriores). (1)

El linfoma de Hodgkin surge a raíz de la proliferación clonal de células originadas a partir de linfocitos B del sistema linforreticular, que compromete fundamentalmente el tejido de ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea. Esta transformación genera las patognomónicas células binucleadas de Reed-Sternberg (en ojo de búho), siendo la presencia de las mismas en un conglomerado de células inflamatorias lo que caracteriza esta enfermedad desde el punto de vista anatomopatológico. (2)



**Célula característica de Reed-Sternberg**

(Imagen extraída de la web redbubble)

A día de hoy podemos dividir al Linfoma de Hodgkin a su vez en 2 grupos distintos en función de su inmunofenotipo y apariencia (según la clasificación de la OMS):

**-Linfoma de Hodgkin clásico:** Representa el 95% del total. La mayoría de sus células tumorales no presentan ni el inmunofenotipo B esperable ni sus características citogenéticas habituales. Sus células son CD30+ y generalmente CD3-, CD15+, CD20-, CD45-, CD70-, CD79a-. Basándonos en la composición celular de la masa inflamatoria podemos distinguir 4 grupos distintos, por orden de frecuencia:

- LH clásico de esclerosis nodular (~70%) Es la variedad más común en países desarrollados, especialmente entre adolescentes y adultos jóvenes. Tendencia a iniciarse en los ganglios de cuello y tórax. Caracterizado por bandas de fibrosis prominentes entre nódulos celulares regenerativos, y células RS en número variable.

- LH clásico de celularidad mixta (~20%) Más frecuente entre niños y pacientes mayores, y en las personas infectadas por el VIH. Muestra un infiltrado mixto de linfocitos, eosinófilos, histiocitos y células RS.
- LH clásico rico en linfocitos (<10%) Infrecuente, muestra un infiltrado linfoide difuso con escasas células RS. Suele estar localizado.
- LH clásico de depleción linfocitaria (~1%) El más raro y agresivo, su incidencia muestra predilección por los pacientes mayores e inmunodeprimidos. Suele debutar en la mitad inferior del cuerpo con gran extensión al momento del diagnóstico. Histológicamente muestra un infiltrado celular difuso con abundante necrosis y fibrosis.

Siendo de todos ellos el de mejor pronóstico el subtipo de predominio linfocitario, y el de peor pronóstico el subtipo de depleción linfocitaria. (2)

**-Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico-nodular:** Representa el 5% restante. Las células tumorales mantienen las características inmunofenotípicas de la célula B del centro germinal (siendo CD30-, CD15-, CD3-, CD20+, CD45+, CD75+, CD79a+) y se conocen por su gran tamaño y morfología como células “popcorn”. Este tipo de linfoma de Hodgkin se caracteriza por la ausencia de células RS típicas, y a diferencia del clásico, no se ha podido demostrar la asociación con el virus de Epstein-Barr. Se presenta en personas de cualquier edad, tiene un crecimiento rápido y su tratamiento puede ser distinto al del tipo clásico. (3)

### **FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

No existe una causa clara conocida que de origen al linfoma de Hodgkin, más allá de cierta susceptibilidad genética y de la intervención de microorganismos infecciosos que parecen aumentar el riesgo de padecer esta enfermedad. Otra teoría es que la predisposición a desarrollar un LH se base en una menor funcionalidad de subpoblaciones de linfocitos T, que se volverían incapaces de eliminar y controlar a células linfoides malignas en el interior del ganglio linfático. (4)

Las células de Reed-Sternberg parecen originarse a partir de linfocitos B post-centro germinal con mutaciones inactivadoras de sus genes de Ig, mientras que las células en palomita de maíz del LH de predominio nodular surgen de linfocitos B germinales con mutaciones activadoras del oncogén BCL-6. (5)

Entre los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad encontramos:

- Antecedentes familiares de Linfoma: El riesgo aumenta 7 veces para los familiares de adultos jóvenes con LH. En el caso de gemelos monocigóticos, este riesgo aumenta hasta 99 veces. Esto no demuestra sin embargo que se trate de una enfermedad hereditaria, puesto que solo se ha señalado la probabilidad de una agregación familiar hereditaria en menos del 5% de los casos. La presencia de LNH en la familia también aumenta ligeramente el riesgo de poder desarrollar un LH.
- Sexo masculino
- Infección por VIH: La presencia de VIH aumenta x8 el riesgo de desarrollar linfoma de Hodgkin, incluso en presencia de cifras aceptables de CD4+ y tratamiento antirretroviral adecuado. Si coexisten VIH y VEB+ se suele asociar a un estadio avanzado al momento del diagnóstico.
- Infección por VEB: Los antecedentes de mononucleosis infecciosa aumentan 4 veces el riesgo de LH. Se puede detectar en el 26-50% de los casos ARN codificado por el VEB en las células de RS, especialmente en los casos de celularidad mixta.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad poco frecuente. Representa el 1% del total de cánceres anuales y el 15% de todos los linfomas. (6)

Tiene una incidencia aproximada de 3 casos por 100.000 habitantes en Europa y EEUU, siendo menos frecuente en países asiáticos como China y Japón. Si extrapolamos estos datos a la población española, obtenemos una cifra de 1400 nuevos casos al año en nuestro país.

Presenta una incidencia bimodal por edades, con dos picos: Un pico principal entre los 20 y los 29 años, y un pico menor en torno a los 60-70 años. La mediana de edad al momento del diagnóstico se situaría en torno a los 35 años, encontrándose >90% de los enfermos en la franja de edad 16-65 años. Del mismo modo es muy infrecuente en los países occidentales (<5%) la aparición en niños pequeños o personas ancianas. (7)

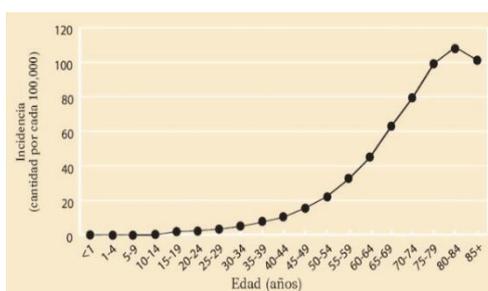
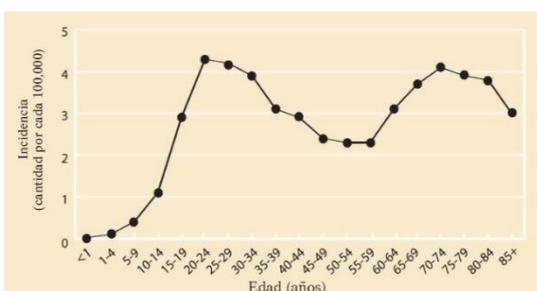


Figura 1:  
Comparativa de la incidencia por edades entre LH (izq) y LNH (dcha)  
(imagen extraída de linfomas.blogspot)

En cuanto al sexo, la incidencia es ligeramente superior en el varón (con una relación 1.5:1), y aunque no existe una asociación clara con factores socioeconómicos-familiares, parece afectar con mayor frecuencia a familias de nivel medio-alto.

Por último, el subtipo esclerosis nodular no es solo la variante más frecuente a nivel global, sino que también es la predominante en adultos jóvenes (>75% son menores de 40 años) y curiosamente en este caso el predominio es femenino (1:6).

### **CLÍNICA**

La forma más típica de presentación es la aparición de adenopatías asintomáticas indoloras e induradas, a nivel cervical, axilar, o menos frecuentemente inguinal. Cuando el crecimiento ganglionar tiene lugar en tórax y abdomen la detección suele ser más tardía, pudiendo dar sintomatología compresiva como tos y dificultad respiratoria en el caso de adenopatías mediastínicas e hiliares voluminosas. El signo de Oster aunque poco frecuente es específico, y consiste en la aparición de dolor a nivel ganglionar desencadenado por la ingesta de alcohol. (2)

El bazo se encuentra afectado en el 30% de los casos y aparece hepatomegalia en el 5%. Asimismo también podemos encontrar derrames pleurales en el 20%, junto con otra sintomatología por extensión directa mediastínica. La afectación de la médula ósea y la enfermedad extraganglionar diseminada son raras, tardías, y empeoran el pronóstico.

En el 33% de los pacientes podemos encontrar la manifestación de 1 o más “**síntomas B**”: 1) Pérdida de peso >10% en los últimos 6 meses sin causa conocida, 2) Sudoración profusa nocturna, 3) Fiebre vespertina. Estos se relacionan con una mayor extensión y un peor pronóstico de la enfermedad, y son mucho más infrecuentes en el subtipo de predominio linfocítico-nodular. (8)

El prurito intenso también es característico de los enfermos de LH, pero no constituye un síntoma B. Otras manifestaciones documentadas son anemia, síndromes paraneoplásicos y un aumento de las infecciones como consecuencia del defecto en la inmunidad celular.

### **DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE**

Los pacientes suelen acudir al médico por la presencia de adenopatías que persisten en el tiempo, siendo menos frecuentes las consultas a raíz de “síntomas B”. Teniendo en cuenta esto, el proceso diagnóstico se inicia con una correcta **anamnesis** y **exploración física** para descartar posibles **diagnósticos diferenciales de estas adenopatías**, principalmente de tipo infeccioso. (9)

La **analítica** puede mostrar anemia normocítica, linfocitosis, trombocitosis y eosinofilia, y es recomendable pedir una serología de VIH y VEB por la mayor incidencia de LH.

El diagnóstico de confirmación lo da la **Anatomía Patológica** del ganglio. Sin embargo, en el caso de los linfomas, a diferencia de muchos tumores sólidos estudiados en Oncología médica, la punción-aspiración de las adenopatías sospechosas no es una técnica válida, puesto que no permite analizar la estructura ganglionar al microscopio, siendo la **biopsia** la técnica diagnóstica de elección. El hallazgo de Células RS o sus variantes en la muestra, junto con el resto del estudio microscópico e **inmunohistoquímico**, permiten el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, y más concretamente de su subtipo correspondiente. (1)

Finalmente, se lleva a cabo el estudio de extensión mediante pruebas de imagen, principalmente el **TC toraco-abdomino-pélvico** o el **PET/TC**, así como una **Biopsia de MO**, para un preciso estadiaje que permita aplicar el mejor tratamiento en cada caso. La biopsia de médula ósea no será obligada si se dispone de una imagen PET/TC que permita diferenciar la infiltración medular, pero sí se deberá realizar si solo se dispone del TC de cuerpo completo. Además, estas pruebas de imagen se emplearán durante y tras el tratamiento quimioterápico y/o radioterápico para evaluar la respuesta al mismo.

Llegados al estadiaje, el sistema de **CLASIFICACIÓN DE ANN ARBOR** (con la actual modificación de Costwolds), determinado por el número de regiones linfáticas afectadas, es el que posee un valor pronóstico más elevado: (10)

- **ESTADIO I:** Afectación de una única región ganglionar (GL), estructura linfática (bazo, timo, anillo de Waldeyer), o solamente una localización extraganglionar contigua (I.e).
- **ESTADIO II:** Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma/Afectación localizada de 1 sitio extraganglionar y región GL al mismo lado del diafragma.
- **ESTADIO III:** Afectación de regiones ganglionares/estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma, que también pueden ir acompañadas de la afectación localizada de un sitio extraganglionar contiguo (III.e), bazo (III.s) o ambas (III.e.s).
  - III.1: Parte superior del abdomen (esplénica, celiaca, portal)
  - III.2: Parte inferior del abdomen (paraaórtica, mesentérica)
- **ESTADIO IV:** Afectación difusa de uno o más sitios extraganglionares no contiguos, afectación visceral, ósea, infiltración de la médula ósea...
- **A:** Ausencia de síntomas B. **B:** Presencia de síntomas B.

- **E:** Afectación de una sola localización extraganglionar contigua o próxima a la región linfática afectada.
- **S:** Afectación esplénica.
- **X:** Masa Bulky mediastínica (>10cm).

### FACTORES PRONÓSTICOS

Grupos de estudio europeos han conseguido identificar factores de mal pronóstico para pacientes con LH en estadios precoces (I-II), con el fin de distinguir pacientes favorables/desfavorables y definir los grupos de tratamiento. Resultado de ello son las clasificaciones **EORTC/GELA** (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) y **GHSG** (German Hodgkin Study Group) que recogen aquellos factores que indican un pronóstico menos favorable:(2)

<b>EORTC/GELA</b>	<b>GHSC</b>
Masa mediastínica voluminosa (Bulky)	Masa mediastínica voluminosa (Bulky)
Edad >50 años	Afectación extranodal
VSG elevada ->50 sin síntomas B ->30 con síntomas B	VSG elevada ->50 sin síntomas B ->30 con síntomas B
4 o más regiones ganglionares afectas	3 o más regiones ganglionares afectas

Por su parte, para los estadios avanzados (III-IV) se ha desarrollado el **IPS** (Índice Pronóstico Internacional), que combina 7 factores pronósticos desfavorables para diferenciar a los pacientes con mayor probabilidad de curación en tratamiento convencional, de aquellos que requieren una terapia más intensiva, ofreciendo resultados predictivos de ausencia de progresión (AP) y supervivencia global (SG) a 5 años. (11)

<b>Albúmina sérica</b> <40 g/L
<b>Hb</b> <10.5 g/dl
<b>Sexo</b> masculino
<b>Estadio</b> IV de la enfermedad
<b>Edad</b> >45 años
<b>Leucocitos</b> > 15 x 10 <sup>9</sup> /L
<b>Linfocitos</b> <0.6 x 10 <sup>9</sup> /L o <8% fórmula

<b>Nº Factores</b>	<b>AP 5años</b>	<b>SG 5años</b>
0	84%	90%
1	79 %	90%
2	67%	81%
3	60%	78%
4	51%	61%
5-7	42%	56%

## TRATAMIENTO

Idealmente individualizado por pronóstico, edad, riesgo y tipo de paciente. De forma general, la terapia de primera línea consistiría en:

Estadios localizados (hasta IIA) sin factores de pronóstico desfavorable: 2-4 ciclos de QT en ocasiones seguidos de RT a 20Gy sobre determinadas regiones ganglionares.

Estadios localizados (hasta IIA) con factores de pronóstico desfavorable: 4-6 ciclos de QT en ocasiones seguidos de RT a 30 Gy sobre determinadas regiones ganglionares.

Estadios avanzados: 6-8 ciclos de QT seguidos o no de RT a 30 Gy.

La RT suele utilizarse sobre localizaciones accesibles a nivel cervical o mediastínico. Las pruebas de imagen PET/TC y TC-toraco-abdomino-pélvico suelen emplearse a mitad y final de tratamiento para evaluar la respuesta al mismo. Asimismo, es muy frecuente que sea necesario el soporte con G-CSF, especialmente en pacientes ancianos, debido al efecto aplásico que puede generar la quimioterapia. (12)

El esquema quimioterápico más usado actualmente es el **ABVD** (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina Y Dacarbacina), habiendo desplazado al esquema COPP y MOPP y con muy buenos resultados en el 80 % de los casos. Resultados similares de remisión completa se han logrado con esquemas como BEACOPP o Stanford V, pero a costa no obstante de una mayor toxicidad, por lo que suelen quedar reservados para tratamientos de rescate o de segunda línea. (2)

Los criterios de Cheson-Lugano de 2014 recogen los posibles resultados de la terapia en base a la valoración por PET/TC:

Remisión completa (RC): Ausencia de evidencia visible y metabólica de la enfermedad.

Remisión parcial (RP): Desaparición de más del 50% de enfermedad detectable, sin aparición de nuevos focos.

Enfermedad estable (EE): No hay evidencia de respuesta al tratamiento. No hay evidencia de progresión de la enfermedad.

Progresión (P): Fracaso de la terapia administrada, con aparición de nuevos focos o avance del linfoma.

Aquellos pacientes que al finalizar su tratamiento, bien presenten una enfermedad progresiva, o bien no hayan logrado una remisión completa, son candidatos a recibir quimioterapia de rescate.

Hasta un 20-30% de las remisiones acaban sufriendo una recaída, que también deberá tratarse con esquemas de rescate como ESHAP, DHAP, miniBEAM, IGEV-P... todos con una eficacia similar, logrando hasta un 50% de nuevas remisiones completas, aunque tan solo ¼ de estos pacientes se mantienen libres de enfermedad a los 10 años del tratamiento. (1)

FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS EN RECAÍDA
Recaída temprana (<12 meses tras el fin del tratamiento) (13)
Recaída con estadio avanzado (III-IV)
Presencia de síntomas B
Recaída con afectación extraganglionar
Quimiorresistencia al tratamiento de rescate
PET/TC positiva durante y tras la QT de rescate

Es por ello que tras unos 4 ciclos de QT de rescate, que consigan la máxima citorreducción posible, se recomienda un TASPE (Trasplante Autólogo de Precursores Hematopoyéticos) como medida de fortificación de la terapia, capaz de lograr supervivencias libres de progresión de hasta el 60% a los 5 años. (14)

En casos de recaídas o progresión tras TASPE, pueden emplearse actualmente fármacos de reciente aparición como Brentuximab-Vedotina (un anticuerpo monoclonal frente a CD30) o Nivolumab (actúa como inhibidor PD1/PD-L1). No obstante, ante el fracaso del TASPE, se necesita de segundos tratamientos de rescate con trasplante alogénico, asociados a elevadas tasas de mortalidad. (2)

### **PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES**

Aunque dependerá mucho del tipo histológico, estadio y respuesta individual al tratamiento, el linfoma de Hodgkin es uno de los cánceres con mejor pronóstico a día de hoy, con una probabilidad de curación general superior al 80%. (15)

No obstante, la agresividad del tratamiento puede causar complicaciones a corto y largo plazo que disminuyan la calidad de vida de los pacientes, por lo que es necesario un adecuado seguimiento de los mismos. (16)

**Corto plazo:** Mucositis, Toxicidad gastrointestinal, Toxicidad vesical, Citopenias, Infecciones...

### Largo plazo:

- **Esterilidad:** Significativamente menos común desde el uso de ABVD.
- **Fibrosis mediastínica post-RT:** Condiciona disnea de esfuerzo persistente.
- **Segundos tumores malignos:**
  - **Tumores sólidos:** mama, pulmón, melanoma, estómago, tiroides. Riesgo del 13% a 15 años y del 22% a 25 años. Mayor si radioterapia.
  - **Leucemia mieloblástica aguda:** Mayor con la antigua terapia MOPP. Actualmente inferior al 3 %, sobre todo durante los 10 primeros años.
  - **Linfoma No Hodgkin:** 7%. Aumenta entre los 10-15 años para luego disminuir.
- **Toxicidad cardiaca:** Mayor riesgo en <40 años. Coronariopatía hasta en un 6% a los 10 años y un 20% a los 20 años. Efecto secundario de antraciclinas.
- **Toxicidad pulmonar:** Efecto secundario de bleomicina.
- **Toxicidad tiroidea:** 50% de los pacientes con radioterapia cervical, sobre todo en los más jóvenes, predominando el hipotiroidismo clínico.
- **Mielodisplasia y LMA:** Alta incidencia en pacientes tratados con QT de rescate a dosis altas y TASPE. (17)

## OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo consisten en analizar la **supervivencia** tanto global, como dividida por subgrupos de edad, por estadios localizados/avanzados, la de los pacientes con recaídas, y su relación con el IPS, en el grupo de pacientes diagnosticados y tratados por Linfoma de Hodgkin en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre los años 2012-2019.

Asimismo, se estudia la **diferente incidencia** de esta enfermedad por sexo y grupos de edad, la frecuencia de cada subtipo y estadio en esta población, los esquemas de tratamiento más utilizados, y la proporción de pacientes que sufren recaídas o requieren una terapia de segunda línea y un trasplante de precursores hematopoyéticos. Finalmente también se exponen las comorbilidades y **efectos secundarios** acaecidos tras el tratamiento en un periodo de tiempo breve, inferior a 8 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se basa en la recogida confidencial de datos a partir de las historias clínicas de pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin en el HURH en los últimos 8 años, consistiendo estos datos en:

Sexo; edad en el momento del diagnóstico; LH primario/Recaída; subtipo de LH; estadio tumoral al diagnóstico; IPS; fecha del diagnóstico; antecedentes oncológicos personales; tratamiento inicial administrado; fechas de inicio y final de tratamiento; respuesta al tratamiento; recaídas; segundos tratamientos; TASPE; comorbilidades post-tratamiento; estado actual del paciente/fecha de éxitus.

Dicho listado de historias clínicas fue extraído a partir de los registros diagnósticos de Biopsias de Médula Ósea llevadas a cabo entre 2012 y 2018 en dicho hospital, tras la aprobación del CEI, obteniéndose un total de 65 pacientes con los que poder elaborar un estudio de carácter retrospectivo.

De forma previa a esta recogida de datos se realizó una revisión bibliográfica acerca de la etiología, factores de riesgo, epidemiología, clínica, clasificaciones, diagnóstico, tratamiento y efectos secundarios del Linfoma de Hodgkin, a partir de publicaciones en diversas bases de datos como *Uptodate, Pubmed, Medline, American Cancer Society, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Mayo Clinic, Fundación Josep Carreras*, y las últimas ediciones de *Manuales de Hematología Clínica*, y se redactó un informe presentado al Comité Ético de Investigación del hospital, en el que el estudio y su autor se comprometían a mantener la confidencialidad sobre los datos personales de los pacientes, usando solo aquellos de interés en cuanto a estadística y patología para las variables empleadas en el trabajo.

Finalmente, con la información recogida fueron creadas bases de datos en los programas EXCEL e IPSS para proceder a su análisis estadístico y la realización de curvas de Kaplan-Meier, y su posterior análisis en relación al grupo estudiado, y en comparación con los datos publicados en la literatura científica.

## **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

En el periodo comprendido entre los años 2012 y 2018, ambos incluidos, fueron diagnosticados de Linfoma de Hodgkin y tratados por dicha patología en el HURH de Valladolid un total de 65 pacientes, basándonos en el registro de biopsias de médula ósea correspondiente a dicho intervalo de tiempo proporcionado por el servicio de Hematología de este hospital.

En relación a las características demográficas de la muestra estudiada, un 58% (n=38) de los pacientes fueron varones, frente a un 42% (n=27) de mujeres.



La media de edad al diagnóstico fue de 44,7 años (siendo la edad mínima 14 años, y la máxima 84 años), y la mediana se situó en 42 años. La desviación estándar calculada fue de 19.1 años.

A diferencia de la típica distribución bimodal que suele mostrar esta enfermedad en la población general, con un pico entre los 20-30 años y otro entre los 60-70, en esta muestra parece observarse una distribución distinta. Si agrupamos a los pacientes por intervalos de edad con una anchura de 5 años obtenemos:

(<=15 años = 3 casos); (16-20 años = 7 casos); (21-25 años = 2 casos); (26-30 años = 1 caso); (31-35 años = 8 casos); (36-40 años = 9 casos); (41-45 años = 7 casos); (46-50 años = 5 casos); (51-55 años = 5 casos); (56-60 años = 2 casos); (61-65 años = 4 casos); (66-70 años = 5 casos); (71-75 años = 2 casos); (76-80 años = 3 casos); (>= 80 años = 2 casos).

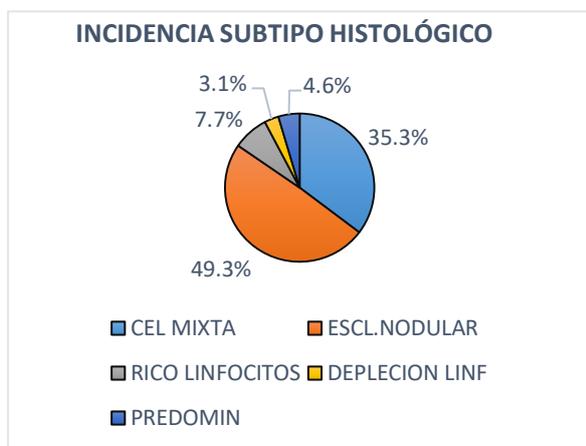


3 picos de incidencia: 14-20 años (10 casos, 15,4% del total), 31-45 años (24 casos, 37% del total, y 60-70 años (9 casos, 13,4% del total). Tenemos por tanto un ascenso menos pronunciado en pacientes con una edad igual o menor a 20 años y otro más prominente en pacientes con edades comprendidas entre los 30-45 años, concentrando

entre ambos rangos el 52,4 % del total de casos registrados, así como un nuevo repunte en la población de 60-70 años.

En lo referido a las características anatomopatológicas de la enfermedad, al momento del diagnóstico, 32 (49,3%) eran LH Esclerosis Nodular, 23 (35,3%) LH Celularidad Mixta, 5 (7,7%) LH Rico en linfocitos, 2 (3,1%) LH Depleción linfocitaria, y 3 (4,6%) LH No Clásico/Predominio linfocítico-nodular.

En cuanto a los estadios, 5 (7,7%) se presentaron en estadio I, 29 (44,6%) lo hicieron en estadio II, 15 (23,1 %) se presentaron en estadio III) y 16 (24,5%) en estadio IV.



Por otra parte, para la sintomatología B, solo la manifestaron 22 (33,9 %) de los 65 pacientes en estudio.



De los 65 pacientes estudiados, 6 de ellos (9,2%) acuden en **forma de recaída tardía** de un LH tratado con anterioridad mediante esquema ABVD. De estos, 3 son tratados con QT de rescate ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino), 1 con R-GIFOX (gemcitabina, ifosfamida, oxaliplatino, rituximab), 1 con Bendamustina-Brentuximab, y otro volvió a ser tratado con esquema ABVD.

- 2/6 (33.3%) pacientes consiguen la remisión completa solamente con la QT de rescate.
- 4/6 (66.7%) reciben un TASPE (trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos) tras la QT de rescate.

- De los pacientes TASPE, 2 consiguen la remisión completa, 1 fallece tras el mismo, y el último sufre una recaída post-trasplante tratada con Burkimab, pero posteriormente fallece. (50% SPV en TASPE post recaída tardía).

De los **59** pacientes (90,8% de la muestra) que acuden con una **forma primaria** de LH, todos excepto 3 de ellos son tratados de entrada con el esquema **ABVD** de referencia, siendo las excepciones: 1) Esquema ChIVPP-AV; 2) Esquema AVD-Brentuximab; 3) Esquema BEACOPP (Bleomicina, Etopósido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona). En **10** de estos pacientes se combina la quimioterapia con **radioterapia local**.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

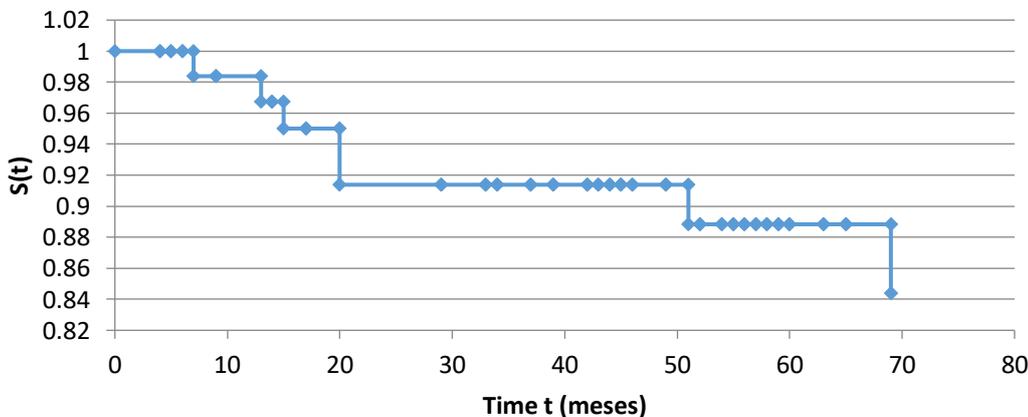
- 45/59 (76.3%) alcanzan la remisión completa con la QT de primera línea, incluyendo entre estos al único LH óseo primario de toda la muestra.
- 2/59 (3.4%) deciden abandonar el tratamiento de su enfermedad antes de finalizar el mismo. De ellos, 1 fallece al mes de abandonarlo, y el otro paciente continúa con vida a día de hoy, tras 43 meses de seguimiento.
- 12/59 (20.3%) sufren una recaída temprana al finalizar el tratamiento, o no desarrollan una respuesta metabólica completa frente al tumor durante el mismo.
- 1/12 de los pacientes en recaída rechaza el tratamiento de rescate. Fallecido actualmente. (8.3%)
- De los pacientes restantes en recaída que aceptan la QT de rescate, en 9 se realiza con ESHAP, en 1 con Brentuximab + RT, y en otro con IGEV.
- Se obtienen 2 remisiones completas post-QT de rescate (1 paciente grupo ESHAP + paciente tratado con Brentuximab y radioterapia). (16.7%).
- 2 pacientes (grupo ESHAP) fallecen tras la QT de rescate. (16.7%)
- 5 pacientes (grupo ESHAP) reciben un TASPE, consiguiendo la remisión completa de la enfermedad hasta el día de hoy. (41.7%).
- Los 2 últimos pacientes (ESHAP e IGEV) reciben trasplantes ALOGÉNICOS de precursores hematopoyéticos, por parte de sus respectivas hermanas. 1 de ellos (el que recibió IGEV) consigue la remisión de su enfermedad hasta el día de hoy. El último paciente sufre una recaída post-trasplante tratada con brentuximab, y posteriormente se somete a un segundo alotrasplante por parte de su padre, pero finalmente fallece. (50% SPV en trasplante alogénico post recaída temprana).

De forma global obtendríamos:

- **Mortalidad global: 10,7%** (7/65 pacientes)
- **Total recaídas: 27.7%** (9.2% tardías 6/65, **18.5% tempranas** 12/65).
- **Mortalidad recaídas tardías: 33,3%** (2/6 pacientes)
- **Mortalidad recaídas tempranas: 33,3%** (4/12 pacientes)
- **Mortalidad global recaídas: 33,3%** (6/18 pacientes)
- **Mortalidad durante tratamiento primario: 1,7%** (1/59 pacientes)
- **Suspensiones voluntarias del tratamiento: 4,6%** (3/65 pacientes)
- **Trasplantes precursores hematopoyéticos: 17%** (11/65 pacientes) 13.9% TASPE (9/65) 3.1% ALOTPH (2/65)
- **Mortalidad post TASPE recaídas tardías: 50%** (2/4 pacientes). **Mortalidad post TASPE recaídas tempranas: 0%** (0/5 pacientes). **Mortalidad total post TASPE: 22,2%** (2/9 pacientes). **Mortalidad ALO TPH post recaída temprana: 50%** (1/2 pacientes).

### Función de Supervivencia

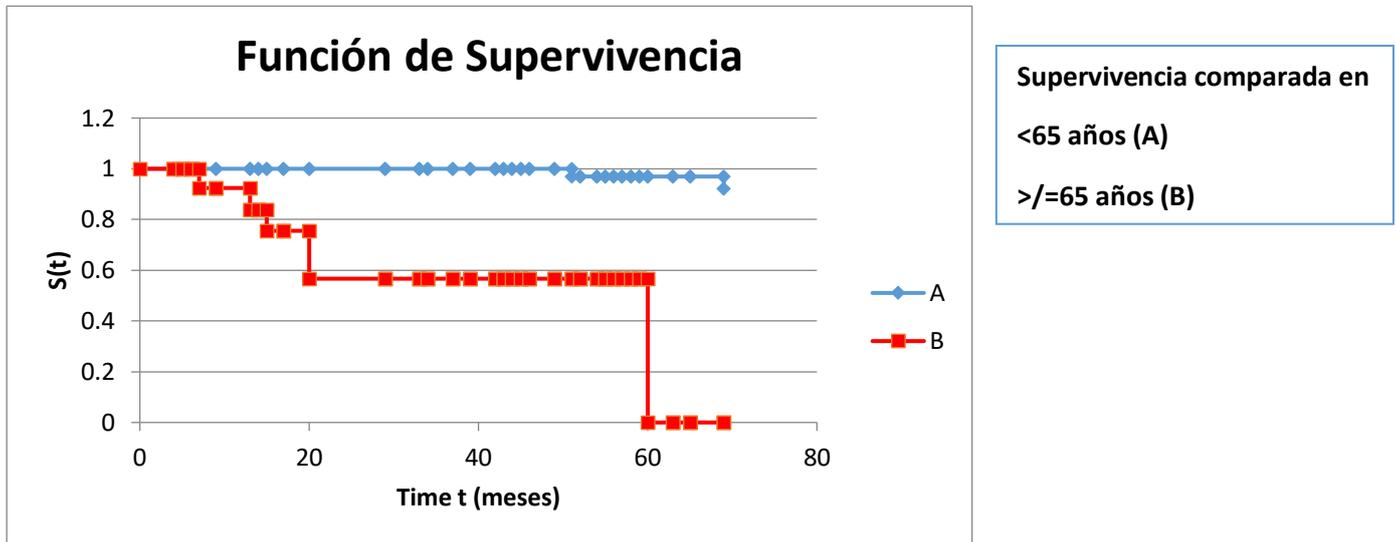
Supervivencia global de la muestra estudiada



Dado que nuestro análisis es a corto plazo (entre 8 años y menos de 1 año), con una media y mediana de seguimiento de 50,4 y 55 meses respectivamente, no tiene mucho sentido ni sería representativo de la población hablar de tiempos medios de supervivencia. Sin embargo, si podemos estimar a partir de los datos obtenidos la **supervivencia global** esperada a distintos intervalos de tiempo:

- **SG 12 meses/1 año = 98,4%**

- **SG 24 meses/2 años** = 91,37%
- **SG 60 meses/5 años** = 88,8%
- **SG estimada a largo plazo (>5 años)** = **84,4%** con un Intervalo 95% (67,9-92,8).



Cuando comparamos la supervivencia dividiendo a la muestra en **mayores y menores de 65 años**, vemos una clara diferencia a favor de los pacientes más jóvenes.

La **SG** para los <65 años sería del **100% al año**, y del **97% a los 5 años**.

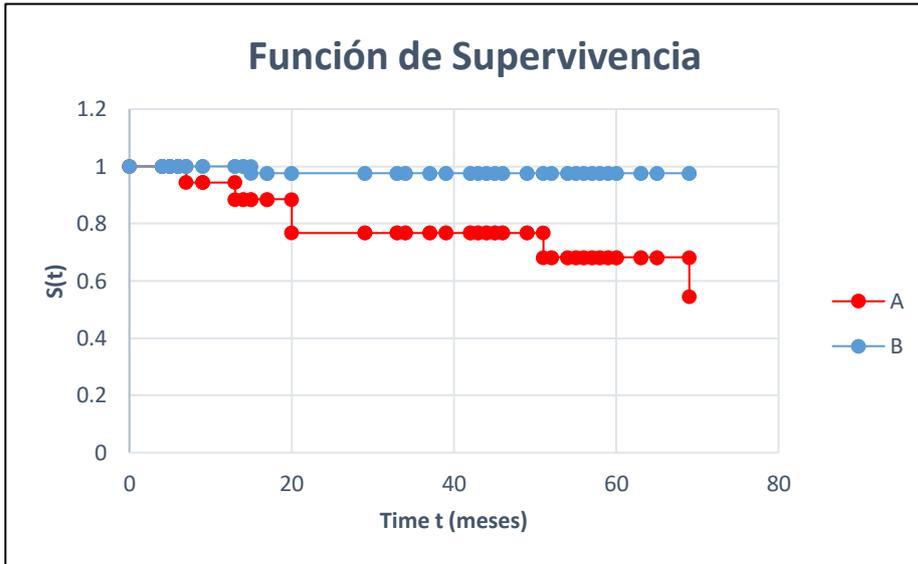
La **SG** para el grupo **=/>65 años** sería del **92,3% al año**, y del **56,6% a los 5 años**.

Obtenemos también un **Riesgo Relativo** de mortalidad = **10** para el factor de riesgo “tener 65 años o más” respecto a “ser más joven” (38,4/3,84).

Por otra parte, también se ha comparado la supervivencia dividiendo la muestra en **“Recaídas” (Grupo A) y “No recaídas” (Grupo B)**. Dado que la tasa de mortalidad en las recaídas tempranas y tardías resultó ser la misma (33,3%) y para evitar caer números de pacientes muy pequeños ambos tipos se recogieron en el grupo A, obteniendo resultados estadísticamente significativos.

La **SG** para el grupo con **recaídas** sería del **94,4% al año** y del **68,2% a los 5 años**.

La **SG** para el grupo de **no recaídas** sería del **100% al año** y del **97,6% a los 5 años**.



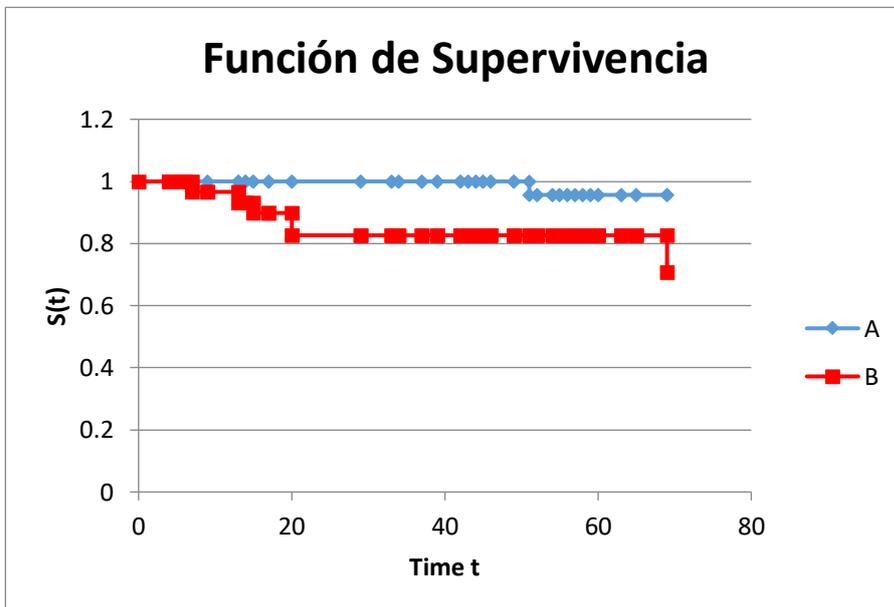
Supervivencia comparada en:

Recaídas (A)

No Recaídas (B)

El **Riesgo Relativo** de fallecer por LH sufriendo una recaída respecto a no tenerla es de **15,85** ( $33,3/2,1$ ). Además en este caso sí que podemos estimar la **supervivencia a largo plazo** con una significación fuerte ( $p < 0,05$ ) obteniendo un **54,4% para el grupo en recaída**, y un **97% para el grupo sin recaída**.

Podemos afirmar por tanto que sufrir una recaída es un factor muy determinante para la supervivencia en el linfoma de Hodgkin.



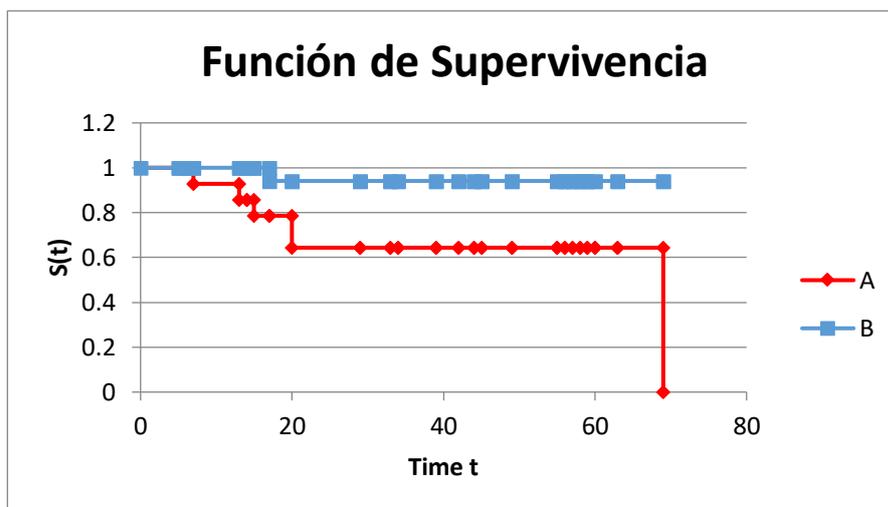
Supervivencia comparada:

-Estadios I y II (A)

-Estadios III y IV (B)

Al comparar la supervivencia entre estadios iniciales (I y II) y avanzados (III y IV) obtenemos una curva de morfología similar a la de las recaídas, lo que nos hace pensar que la mayoría de estas recaídas tienen lugar en estadios avanzados del LH.

Obtenemos una **supervivencia estimada a largo plazo del 95% para el grupo A, y del 70% para el grupo B** ( $p < 0,05$ ).



Supervivencia  
comparada en base a IPS:

B: IPS 0/1

A: IPS 4/>4

Finalmente se realizó una comparativa en base al **IPS** (Índice Pronóstico Internacional) entre las puntuaciones de mejor pronóstico (IPS 0 y 1, con una supervivencia global teórica a los 5 años >90%) y los de peor pronóstico (IPS igual o superior a 4, con una supervivencia global teórica a los 5 años entre el 56-61%).

Los resultados obtenidos fueron: **SG 5 años 94,1%** para **IPS 0 o 1**///**SG 5 años 64,2%** para **IPS 4 o >4**. (Nivel de significación  $p < 0,05$ ).

Resultados, por tanto, que concuerdan con los datos esperados, siendo la supervivencia en el grupo de peor pronóstico algo mayor que la teórica.

Por último, se estudió la incidencia de **efectos adversos post-tratamiento**, obteniendo:

Mucositis: El 18% (12/65) de los pacientes experimentó algún grado de mucositis.

Toxicidad gastrointestinal: Presente en el 60% (39/65) de los pacientes.

Toxicidad vesical: 1 paciente (1,5%) desarrolló toxicidad de grado II.

Hipercoagulabilidad: 3 pacientes (4,6%) sufrieron algún episodio de TVP.

Rash medicamentoso: 9/65 pacientes (13,8%) desarrollaron rash, atribuible a la QT.

Fiebre: El 65% de los pacientes (42/65) desarrolló en algún momento fiebre sin foco conocido durante la terapia.

Infecciones: 2 pacientes (3%) tuvieron una reactivación de infección por herpes zóster previa.

Citopenias: El 46,1% de los pacientes (30/65) sufrió algún grado de anemia. El 90,7% (59/65) desarrolló neutropenia, siendo necesaria la estimulación con G-CSF.

Toxicidad renal: 1 paciente desarrolló glomerulonefritis.

Toxicidad pulmonar: 1 paciente desarrolló enfisema post-QT (no está clara una relación completa entre ambos eventos).

Toxicidad neurológica: 1 paciente desarrolló una neuropatía periférica con pérdida de sensibilidad en miembros superiores.

No hay datos de toxicidad hepática o cardíaca en la muestra.

En cuanto a la toxicidad a largo plazo:

Hipotiroidismo: En 6 (9,2%) de los pacientes. 4 de ellos habían recibido RT cervical. La tasa de hipotiroidismo post-radioterapia fue por tanto del 40% (4/10 pacientes).

Toxicidad orgánica: 1 paciente desarrolló fibrosis pulmonar post-RT mediastínica.

Segundos tumores: 1 paciente desarrolló adenocarcinoma de pulmón a los 8 años post-tratamiento.

La incidencia de estos efectos secundarios fue mayor en el subgrupo que requirió de segundas quimioterapias de rescate, o de trasplantes de precursores hematopoyéticos. Sin embargo, dado que se trata de un estudio a corto plazo, la presencia de efectos adversos a largo plazo no es tan valorable (<8 años). Seguramente la incidencia de estos aumentará en la muestra con el tiempo.

Por último, hay que señalar que al menos un 60% de los pacientes manifestaron sentimientos de ansiedad, ánimo bajo o depresión a lo largo del tratamiento,

## **DISCUSIÓN**

La *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) cancer statistics review* del *National Cancer Institute* para el linfoma de Hodgkin, señala dos picos de incidencia, uno máximo entre los 20-30 años y otro a los 60-70. En nuestros resultados para la muestra del estudio, si bien sí que se aprecia ese segundo apuntamiento, hallamos un desdoblamiento del primero entre los 15-20 años y los 30-45 años, siendo este último el máximo pico de incidencia dentro del estudio. También nos encontramos con un aumento de la edad media al diagnóstico respecto a la SEER (44 vs 39).

En relación a la incidencia por sexos encontramos en la muestra una relación varón:mujer de 1,4:1, que parece coincidir con la literatura publicada. (1)

En cuanto a los distintos tipos de LH, se constató una disminución de la frecuencia del subtipo *esclerosis nodular* (de un 70% en la literatura a un 50% en la muestra) a expensas de un aumento en los subtipos *celularidad mixta* (de un 20 a un 35%) y *depleción linfocitaria* (de <1 a un 3%), manteniéndose los porcentajes esperados en el resto de subtipos. La prevalencia de sintomatología B fue de un 33,9%, acorde con la literatura. (2)

Pasando al tratamiento podemos observar como la gran mayoría de los pacientes (95%) fue tratada con quimioterapia ABVD como esquema inicial, siendo la terapia de elección en la actualidad por sus buenos resultados y su menor toxicidad. Dentro de las recaídas, la terapia de rescate más utilizada en primera línea fue ESHAP (70,6% casos). Otros

tratamientos de rescate usados fueron los también aprobados R-GIFOX e IGEV, así como los recientes y novedosos Brentuximab y Nivolumab en casos refractarios.

El trasplante de precursores hematopoyéticos fue necesario en el 17% de los pacientes tratados, con una supervivencia global del 77,8% para el TASPE (supervivencia a los 5 años oscilante entre 35-78% en los estudios publicados) y del 50% para el alotrasplante (43% en los últimos estudios). Obteniendo pues, tasas de supervivencia equiparables o superiores a las esperadas en los pacientes sometidos a trasplante.

La supervivencia global a los 5 años fue del 88,8%, ligeramente superior a la registrada por la SEER (86,6%). En cuanto a la supervivencia por rangos de edad, sí que se detecta la mayor mortalidad esperable del grupo mayor de 65 años. No obstante, sí que encontramos diferencias respecto a los registros internacionales, siendo la supervivencia del estudio mejor de la esperada en los <65 años (97% vs 91%) y peor en los >65 años (55% vs 75%). La mayor tasa de pacientes jóvenes determina finalmente cifras de supervivencia acordes con la literatura. (18)

La distribución por estadios al diagnóstico se corresponde con la esperada, constituyendo el grupo mayoritario el estadio II (>40%). Del mismo modo sus tasas de supervivencia también coinciden con las publicadas, superiores al 90% para los estadios precoces y en torno al 70% para los avanzados. El cálculo del IPS también demuestra su utilidad en el estudio, correspondiéndose correctamente el pronóstico calculado con los datos finales observados. Las mayores tasas de mortalidad en las recaídas también se adaptan a las reflejadas en los grandes ensayos científicos sobre linfoma de Hodgkin.

Los efectos secundarios acontecidos en la muestra fueron todos esperables, típicos y registrados previamente por estudios de mayor calibre y manuales de hematología. No obstante, dado que el máximo tiempo de observación en este trabajo fue de 8 años no se puede valorar correctamente la incidencia de efectos a largo plazo, requiriendo de seguimientos más prolongados para su correcto registro y análisis. (2)

Finalmente cabe destacar que en los últimos diez años las cifras de diagnosticados de LH han ido experimentando una pequeña pero progresiva caída, de en torno un 1,8% al año, acompañadas por un descenso en las tasas de mortalidad y un aumento constante de la supervivencia a largo plazo. (18)

## **CONCLUSIONES**

El linfoma de Hodgkin es a día de hoy uno de los cánceres con mejor pronóstico.

A pesar de que la edad avanzada, los estadios III y IV, y otros factores desfavorables como la presencia de hipoalbuminemia, anemia, leucocitosis y linfopenia empeoran las expectativas de supervivencia, la falta de respuesta al tratamiento así como las recaídas tras el mismo se alzan como los principales determinantes de mortalidad en esta enfermedad (19). No obstante, gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos conseguidos en la última década, se ha logrado aumentar la supervivencia incluso en los casos más complicados, alcanzándose una mortalidad global a largo plazo inferior al 11%, y que no llega a un 2% en los primeros doce meses.

La aplicación en el HURH de las líneas de tratamiento más recomendadas permite obtener cifras de supervivencia ligeramente superiores a las reflejadas en la literatura, sobre una población en la que se aprecia un pico de incidencia más tardío al habitual y un aumento de la edad media al diagnóstico. No obstante sigue siendo necesario optimizar las líneas terapéuticas especialmente en recaídas y llegar a conseguir menores tasas de toxicidad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. CarrerasMuntaner 383 FIJ, 2º08021BarcelonaESPAÑA93 414 55 66. Linfoma de Hodgkin [Internet]. Fundación Josep Carreras contra la Leucemia. [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.fcarreras.org/es/linfomadehodgkin>
2. Provan D. Manual de hematología clínica. Barcelona: Elsevier; 2017.
3. Tipos de Linfoma Hodgkin [Internet]. Roche Pacientes. 2017 [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://rochepacientes.es/tipos-de-linfoma-hodgkin/>
4. Linfoma de Hodgkin - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin>
5. Linfoma de Hodgkin: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000580.htm>
6. Epidemiología del linfoma de Hodgkin [Internet]. News-Medical.net. 2009 [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Hodgkins-Lymphoma-Epidemiology-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Hodgkins-Lymphoma-Epidemiology-(Spanish).aspx)
7. Conferencia. Epidemiología Hodgkin [Internet]. [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: [http://www.conganat.org/linfo.tortosa/5curso/cap5/index.htm#\\_Toc426792117](http://www.conganat.org/linfo.tortosa/5curso/cap5/index.htm#_Toc426792117)
8. Linfoma de Hodgkin (enfermedad de Hodgkin) - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/symptoms-causes/syc-20352646>
9. Linfoma de Hodgkin (enfermedad de Hodgkin) - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic [Internet]. [citado 24 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/diagnosis-treatment/drc-20352650>

10. ESTADIAJE LINFOMA DE HODGKIN Clasificación de ANN ARBOR (modificación de COTSWOLD) [Internet]. Linfomaymieloma.com. 2014 [citado 24 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.linfomaymieloma.com/estadiaje-linfoma-de-hodgkin-clasificacion-de-ann-arbor-modificacia%c6%92a%c2%b3n-de-cotswold/>
11. International Prognostic Score in Hodgkin Lymphoma [Internet]. [citado 24 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/IPS.htm>
12. Linfoma de Hodgkin - Tipos de tratamiento [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 19 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-de-hodgkin/tipos-de-tratamiento>
13. Leucemia A-AE de A por L Mieloma y. 7. Tratamiento | AEAL [Internet]. [citado 25 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.aeal.es/linfoma-de-hodgkin-espana/7-tratamiento/>
14. Trasplante de progenitores hemopoyéticos [Internet]. [citado 11 de abril de 2020]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272006000400013](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013)
15. Reedijk AMJ, Zijtregtop EAM, Coebergh JWW, Meyer-Wentrup FAG, Hebeda KM, Zwaan CM, et al. Improved survival for adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma and continued high survival for children in the Netherlands: a population-based study during 1990-2015. *Br J Haematol.* 6 de febrero de 2020;
16. Fowler H, Belot A, Ellis L, Maringe C, Luque-Fernandez MA, Njagi EN, et al. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer.* 28 de enero de 2020;20(1):2.
17. Sasse S, Klimm B, Görgen H, Fuchs M, Heyden-Honerkamp A, Lohri A, et al. Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* noviembre de 2012;23(11):2953-9.
18. Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado 12 de abril de 2020]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
19. Budnik J, Doucette C, Milano MT, Constine LS. Survival of Patients With Second Primary Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 8 de enero de 2020;



Universidad de Valladolid  
Facultad de Medicina

# RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN EN LOS ÚLTIMOS 8 AÑOS EN EL HURH. ESTUDIO RETROSPECTIVO.



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA

Realizado por: Fernando García Aragón / Tutor: Dr. Javier García Frade  
Facultad de Medicina / Universidad de Valladolid

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia linfoproliferativa, originada a partir de linfocitos B, que representa aproximadamente el 15% de todos los linfomas. Se caracteriza por sus particulares células en "ojo de búho", su buen pronóstico (alcanzando tasas de curación superiores al 80%) y su particular sistema de estadiaje (Ann Arbor).

## Objetivos

- Analizar la **supervivencia** global, por subgrupos de edad, por estadios, y en función de la presencia de recaídas
- Analizar la relación de la supervivencia en la muestra con el Índice Pronóstico Internacional (IPS).
- Estudiar la **incidencia** por sexo y grupos de edad
- Estudiar la **frecuencia** de cada subtipo tumoral y estadio al diagnóstico
- Exponer los esquemas de **tratamiento** más utilizados y sus **efectos secundarios** a corto plazo.

## Material y métodos

- Estudio:** Observacional retrospectivo.
- Muestra:** Pacientes diagnosticados y tratados de linfoma de Hodgkin en el HURH entre los años 2012-2018 (ambos incluidos).
- Obtención de los datos:** A partir del registro de biopsias de médula ósea llevadas a cabo durante ese periodo en dicho hospital.
- Total de pacientes:** 65
- Datos analizados:** Sexo, edad, subtipo y estadio tumoral, fecha de dx, tratamiento inicial, fechas de inicio y fin de tto, respuesta a tto, recaídas, terapias de rescate, necesidad de TASPE, efectos secundarios, estado actual.

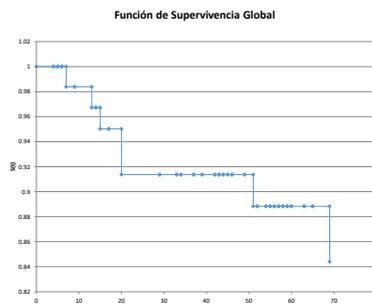
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvo un total de 65 pacientes, de los cuales 59 (90.8%) acuden con una forma primaria de LH y 6 (9,2%) con una recaída tardía.

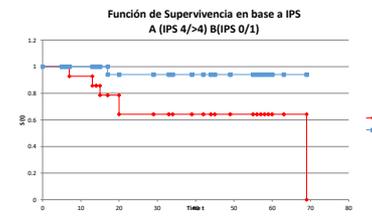
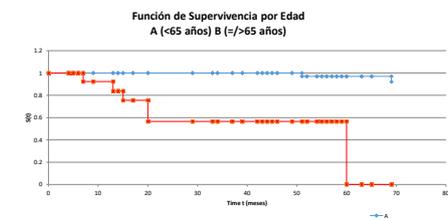
- La incidencia por sexo fue de un 58% en varones frente a un 42% en mujeres.
- En cuanto a la AP el subtipo más frecuente fue Esclerosis nodular (49,3%) seguido de cerca por Celularidad mixta (35,3%)
- La mayoría (44,6%) se diagnosticó en estadio II, siendo el menos frecuente el I (7,7%)
- La prevalencia de síntomas B fue del 33,9%

- La distribución por edades muestra 3 picos: 15-20 años, 30-45 años (el principal) y 60-70 años.
- Ligera diferencia con los datos publicados (2 picos: Mayor 20-30 años y menor a los 60-70 años)
- También encontramos en nuestra muestra un aumento de la edad media al dx (44 vs 39 años).

Todos los datos fueron acordes a la literatura publicada a excepción de los subtipos histológicos, donde encontramos una disminución del 20% en esclerosis nodular a expensas de un aumento en celularidad mixta y depleción linfocitaria.



- Supervivencia global: Al año 98,4%/A largo plazo >5 años: 84,4%
- Supervivencia a largo plazo: <65 años: 97%/=>65 años: 56,6%
- Diferencias con la literatura (obtenemos mejores datos para los jóvenes pero peores para los mayores).
- Supervivencia a largo plazo: Recaídas: 68,2%/No recaídas: 97,6%
- Riesgo relativo de muerte por LH en recaída: 15,85
- Supervivencia a largo plazo: Estadios I y II: 95%/Estadios III y IV: 70%
- Curvas casi idénticas entre recaídas y estadios avanzados. Mucha más frecuencia de recaídas en LH III y IV.
- Supervivencia a largo plazo: IPS 0-1: 94,1%/IPS 4 o >4: 64,2%
- Utilidad demostrada del IPS para predecir evolución.



- Terapia 1ª línea más usada → QT ABVD (95%)
- Terapia de rescate más usada → ESHAP (70,6%)
- Total recaídas → 27,7% (9,2% tardías (6/65)) (18,5% tempranas (12/65))
- Mortalidad global → 10,7% (7/65)
- Mortalidad tratamiento 1º → 1,7%
- Mortalidad recaídas → 33,3% ambos grupos
- Necesidad TPH → 17% (11/65) (9 TASPE y 2 ALO-TPH)
- Mortalidad post TASPE → 22,2% (50% recaídas tardías/0% tempranas)
- Mortalidad post ALO-TPH → 50% (ambos en recaída temprana)
- Efectos adversos: Neutropenia y toxicidad gastrointestinal muy frecuentes. Hipotiroidismo post-RT. 1 tumor secundario.

## Conclusiones

- El linfoma de Hodgkin es a día de hoy uno de los cánceres con mejor pronóstico.
- La edad avanzada, los estadios III y IV al diagnóstico y la presencia de factores como hipoalbuminemia, anemia, leucocitosis y linfopenia (recogidos en el IPS) empeoran claramente la supervivencia. No obstante, los principales determinantes de mortalidad son la falta de respuesta primaria al tratamiento y la presencia de recaídas.
- Pese a que las nuevas estrategias terapéuticas han conseguido reducir la mortalidad al 11% a largo plazo y a un 2% en el primer año, sigue siendo necesario optimizar el tratamiento especialmente en recaídas, así como llegar a conseguir menores tasas de toxicidad

1. Provan D. Manual de hematología clínica. Barcelona: Elsevier; 2017  
2. Linfoma de Hodgkin-SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; 2019  
3. Hodgkin Lymphoma-Cancer Stat Facts. SEER; 2020  
4. Budnik J, Doucette C, Milano MT, Constine LS. Survival of Patients With Primary Hdogkin Lymphoma. Clin Lymphoma Leuk.