

LINFOMA DE HODGKIN

HODGKIN LYMPHOMA

María Jesús Peñarrubia Ponce

*Académico Correspondiente, Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.
Jefe de Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.*

Correspondencia: mpenarrubia@sahdcastillayleon.es

Comunicación presentada el 25 de Octubre de 2012.

An Real Acad Med Cir Vall 2013; 50: 259-271

RESUMEN

En la primera mitad del siglo XIX Thomas Hodgkin describe el linfoma de Hodgkin. Sin embargo, más de un siglo después la enfermedad seguía siendo indefectiblemente mortal. En los últimos 50 años hemos asistido a avances espectaculares en la comprensión de la patogenia de la enfermedad y a logros terapéuticos extraordinarios. Actualmente entre un 85 y 95% de los pacientes pueden obtener la curación.

En este exitoso camino pueden destacarse cuatro hitos: Primero, el conocimiento de la biología de la célula de Reed-Stenberg. Tras varias teorías sobre la etiopatogenia de la enfermedad, en los años 60 se establece definitivamente el carácter neoplásico de esta célula y en la última década del siglo XX se confirma su origen en linfocitos B del centro germinal. Segundo, el desarrollo de métodos adecuados para el estadiaje y el establecimiento de factores pronósticos. A partir de los años 70 el desarrollo de la tomografía axial computarizada permite perfeccionar y simplificar el estadiaje de los enfermos, dejando obsoletas la laparotomía exploradora y la linfografía. En los últimos años la PET está refinando dicho estadiaje. En 1971 se establece asimismo la clasificación por estadios de Ann Arbor que continúa hoy vigente y en 1998 se publica el Índice pronóstico internacional, separándose así claros grupos terapéuticos. Tercero, el perfeccionamiento de las técnicas de radioterapia. La aparición de los dispositivos de megavoltaje y las técnicas de campo extenso diseñadas por Kaplan inician el camino de la curación. Cuarto, el desarrollo de los ensayos clínicos de los grupos cooperativos consigue trasladar los logros de la poliquimioterapia y del tratamiento combinado a los pacientes con linfoma de Hodgkin. En los últimos años se trabaja en mejorar los porcentajes de curación y de control de la enfermedad conjugándolo con una disminución de los efectos secundarios. Nuevos fármacos como Brentuximab Vedotin prometen un final feliz.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, Historia, Tratamiento, Radioterapia, Quimioterapia, Pronóstico.

SUMMARY

Thomas Hodgkin described Hodgkin's lymphoma in the first half of the XIX century. The disease was still invariably lethal more than a century after his original description. Remarkable progress in the understanding of the pathophysiology of Hodgkin's lymphoma and

dramatic therapeutic developments occurred over the past fifty years. Nowadays between 85 and 95% of patients can be cured.

There are four major landmarks on this successful path. First, the understanding of Reed-Stenberg's cell biology. During the 1960s the true neoplastic character of this cell was established. During the 1990s it was confirmed that Reed-Stenberg cell originated from the B lymphocytes of the germinal center. Secondly, the advent of accurate staging methods and the development of prognostic factors. From the 1970 the advent of computed tomography replaces laparotomy and lymphography for staging, resulting in simpler yet more accurate staging. Recently, positron emission tomography allows further refinement in staging. In 1971 the Ann Arbor staging system was developed and is still in use today. The International Prognostic Index developed in 1998 allowed further delineation of therapeutic subgroups. Thirdly, improvements in radiotherapy. The advent of mega-voltage devices and broad-field techniques designed by Kaplan open up the road to cure. And finally, multicenter cooperative randomized trials effectively favor application of polychemotherapy and combined treatment to patients with Hodgkin's lymphoma. During the most recent years, studies aiming at improved cure rates and disease control together with diminished side effects are under way. New drugs such as Brentuximab Vedotin are promising.

Key words: Hodgkin disease, History, Therapy, Radiotherapy, Chemotherapy, Prognosis.

HISTORIA

La historia del linfoma de Hodgkin es una de las más fascinantes en la historia de la medicina. Esta enfermedad representa alrededor del 1% de las neoplasias y un 10% de las neoplasias linfoides con una incidencia entre 1 y 2 por 100.000 habitantes y año. Presenta una característica incidencia bimodal con un primer pico entre los 15 y los 30 años y un segundo pico a partir de los 50[1].

Thomas Hodgkin presentaba en 1832 en la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres su artículo: "*On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*" [2]. Dicho artículo contenía la descripción clínica y los hallazgos macroscópicos de la autopsia de seis pacientes del Guy's Hospital y un séptimo caso de su colega Carswell. El mérito del trabajo consistía en distinguir esta entidad de otros procesos inflamatorios como la tuberculosis y la sífilis. Esta primera gran aportación pasó bastante desapercibida. Otro miembro del Guy's Hospital Richard Bright unos pocos años más tarde citó parte del trabajo original de Hodgkin. Sin embargo, sería la somera descripción de la enfermedad que Samuel Wilks publicara en 1865 (*Cases of Enlargement of the Lymphatic Glands and Spleen (or Hodgkin's Disease) with Remarks*) en la que reseñaba que las primeras aportaciones se debían a Thomas Hodgkin, la que consagraría para siempre el epónimo.

A pesar, no obstante de que a mediados del siglo XIX la enfermedad ya era reconocida, durante todo un siglo posterior la enfermedad siguió siendo indefectiblemente mortal. Los últimos 50 años han supuesto, en cambio, una sucesión de éxitos

encadenados hasta llegar en el momento actual a curaciones entre el 85 y el 95% de los casos en función de los estadios.

Este continuo éxito en el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento puede plasmarse en cuatro puntos fundamentales: el conocimiento de la célula de Reed-Stenberg, el avance en los métodos de estadiaje y el reconocimiento de los factores pronósticos, el perfeccionamiento de las técnicas de radioterapia y el desarrollo de los ensayos clínicos cooperativos[3].

CONOCIMIENTO DE LA CÉLULA DE REED-STENBERG

La célula de Reed-Stenberg o una de sus variantes (célula de Hodgkin, célula lacunar y célula L&H, linfocítica y/o histiocítica o “en palomita de maíz”) deben estar presentes para realizar el diagnóstico de la enfermedad. Representan sólo alrededor del 2% de la celularidad de la infiltración, pero son las células realmente neoplásicas del tejido, siendo el resto la celularidad acompañante: linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos.

Aunque otros autores habían reconocido las células gigantes patognomónicas de la enfermedad de Hodgkin, las primeras descripciones completas de la histopatología de la enfermedad se deben a Carl Stenberg en Alemania en 1898 y Dorothy Reed en el Johns Hopkins en 1902. Pasa, sin embargo, casi medio siglo hasta que se produce el primer intento serio de establecer una clasificación histopatológica. Se debe a Jackson y Parker en 1947 [4]. Establecen tres tipos histológicos: el granuloma, el paragranuloma y el sarcoma de Hodgkin. La mayor parte de casos se encuadraban en la primera variante y se corresponderían con la actual variante de celularidad mixta. El paragranuloma que se caracterizaba por la escasez de células de Reed-Stenberg y la gran abundancia de linfocitos, correspondería a las formas de predominio linfocítico. La tercera variante, que representaba un escaso número de casos, tenía un comportamiento más agresivo y se caracterizaba por la abundancia de células de Reed-Stenberg anaplásicas y pleomórficas; se correlaciona con la variante de depleción linfocítica. Tendrán que pasar veinte años más para que Lukes y Butler establezcan el subtipo de esclerosis nodular y propongan una nueva clasificación que ha llegado prácticamente hasta nuestros días[5].

Actualmente la clasificación que se emplea de forma universal es la establecida por la OMS en 2001 y actualizada en 2008. En esta clasificación se cambia el nombre de enfermedad de Hodgkin por linfoma de Hodgkin, una vez establecido de una forma fehaciente el origen linfocitario de la célula de Reed-Stenberg. El linfoma de Hodgkin se divide en dos subgrupos; el predominio linfocítico nodular y el linfoma de Hodgkin clásico con cuatro posibles formas: la esclerosis nodular, la celularidad mixta, la variante rica en linfocitos y la depleción linfocítica.

En cuanto a la etiopatogenia de la enfermedad ha sido objeto de debate casi desde hace un siglo. La teoría de un agente infeccioso como causa de la enfermedad ha tenido numerosos adeptos desde el principio. El propio Stenberg, debido a la fre-

cuenta asociación de ambas entidades, consideró a la enfermedad de Hodgkin como una forma de tuberculosis. Durante varios años se buscó una bacteria distinta del bacilo tuberculoso como agente responsable de la enfermedad de Hodgkin: la bacteria de la difteria, la Brucella, algún bacilo fermentador productor de gas hallado en las autopsias, etc.[6]. Cuando en 1932 se observó la posibilidad de inducir encefalitis en conejos a los que se inoculaba extractos de los ganglios de los pacientes con linfoma de Hodgkin, la teoría de los virus como agentes etiológicos eclosionó. El papel de los virus, especialmente del virus de Epstein Barr, sigue siendo hoy objeto de estudio[7].

En los años 60 el trabajo de Seif estableció el carácter neoplásico del linfoma de Hodgkin al demostrar que las células de Reed-Stenberg cumplían los atributos fundamentales de las células tumorales: presentaban alteraciones citogenéticas y tenían un origen clonal[8]. Un artículo posterior de Boecker confirmaba el origen clonal de la célula[9]. Pero, sin duda, uno de los trabajos fundamentales para la comprensión del origen de la célula de Reed-Stenberg fue el realizado por Küppers en 1994. Mediante técnicas de microdissección de célula única y métodos de PCR demostró la procedencia de estas células a partir de linfocitos B clonales del centro germinal con reordenamientos específicos del gen variable de las inmunoglobulinas[10]. Estudios posteriores han mostrado la inhibición de la apoptosis en estas células por factores de transcripción expresados constitutivamente, como el factor nuclear κ B, Stat3, Notch1, etc. Todas estas evidencias científicas han zanjado la controversia mantenida durante décadas sobre la posible naturaleza inflamatoria o infecciosa de la enfermedad. La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia linfoide de origen B[11].

AVANCE EN LOS MÉTODOS DE ESTADIAJE Y RECONOCIMIENTO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

En el último tercio del siglo XIX se realizaron esfuerzos para describir las características clínicas de la enfermedad. Pero no es hasta mediados del siglo XX cuando empieza a prestársele una especial atención a la evaluación diagnóstica completa de los pacientes y al estudio de extensión de la enfermedad. Ello se debe fundamentalmente a la introducción de un procedimiento radiológico nuevo: la linfangiografía. Aunque se habían hecho intentos previos, la técnica la perfecciona e introduce de forma eficaz Kinmonth en 1952[12]. Este nuevo método diagnóstico permitía valorar la afectación de los ganglios retroperitoneales, haciendo un estadiaje más preciso. De esta forma se profundizó además en el concepto de la diseminación del linfoma de Hodgkin de una forma ordenada siguiendo las distintas estaciones ganglionares. Sin embargo, esta técnica tenía su debilidad en la imposibilidad para determinar la afectación de hígado, bazo e hilio esplénico.

En 1969 en la Universidad de Stanford, Glatstein y Kaplan introducen la laparotomía exploradora para estadiar a los pacientes. En dicho procedimiento se procedía a la esplenectomía, toma de muestras de cadenas ganglionares abdominales, biopsia hepática de ambos lóbulos, de ambas crestas ilíacas y, por supuesto, de tejidos poten-

cialmente afectados[13]. En el mismo acto quirúrgico se procedía a la oopexia para proteger a los ovarios de la radioterapia. Esta técnica conocida como laparotomía de Kaplan se popularizó y propagó a los diversos centros que atendían a pacientes con linfoma de Hodgkin.

El desarrollo a partir de los años 70 de la tomografía axial computerizada (TAC) vendría a facilitar y agilizar de forma sustancial el estadiaje de los pacientes afectos de linfoma de Hodgkin, permitiendo abandonar la linfografía y la laparotomía exploradora.

Finalmente, una nueva técnica, la tomografía por emisión de positrones o PET está aportando grandes avances tanto en el estadiaje como en la valoración de la respuesta al tratamiento en los pacientes con linfoma de Hodgkin. Se trata de una técnica metabólica de imagen, con una gran sensibilidad en el linfoma de Hodgkin, que presenta una gran avidez por el trazador la ^{18}F - Fluorodesoxiglucosa. Numerosos estudios clínicos están valorando cada vez con más precisión su papel en la toma de decisiones terapéuticas.

A partir de 1965 empezaron a tener lugar una serie de encuentros internacionales mantenidos por expertos de diversas disciplinas poniendo en común los conocimientos que se iban obteniendo en cuanto a etiología, clínica y formas de progresión de la enfermedad, métodos de estadiaje y avances terapéuticos. Alguna de estas reuniones ha pasado a la historia. Es el caso de Ann Arbor; allí en 1971 se diseñó la clasificación por estadios que todavía hoy utilizamos, con algunas mejoras introducidas en 1988 en otro de estos encuentros, en los Cotswolds.

Todavía hoy día la clasificación de Ann Arbor define los dos grandes grupos pronósticos del linfoma de Hodgkin: estadios localizados (estadios I y II) y estadios avanzados (estadios III y IV). También existe acuerdo de todos los grupos internacionales en reconocer dentro de los estadios localizados un grupo favorable y un grupo desfavorable. Sin embargo, no existe un acuerdo universal sobre cuáles son los factores de riesgo desfavorable en estos estadios precoces. La enfermedad voluminosa, la elevación de la velocidad, el número de áreas ganglionares y la enfermedad extraganglionar parecen repetirse en todas las escalas pronósticas[14].

En los estadios avanzados, el proyecto capitaneado por Dirk Hasenclever con la colaboración de los principales grupos de tratamiento de pacientes americanos y europeos reunió más de 5.000 pacientes y fructificó en un índice pronóstico internacional[15]. Este índice contempla la edad, el sexo, la cifra de albúmina, la concentración de hemoglobina, el estadio IV, la cifra de leucocitos y de linfocitos. La existencia de 4 o más factores adversos en esta escala determina un grupo de pacientes de especial mal pronóstico, considerados por algunos grupos candidatos a terapias más agresivas.

PERFECCIONAMIENTO DE LAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

Tras el descubrimiento de los rayos X por Roetgen en 1896, la primera descripción de su uso en pacientes con linfoma de Hodgkin corresponde a Pusey en 1902. Este autor trató cinco casos de linfomas, dos de ellos linfomas de Hodgkin. Uno de los pacientes era un niño con afectación cervical bilateral, al que se había resecaado la enfermedad en uno de los lados del cuello. Tras dos meses de tratamiento con rayos X, la enfermedad se había reducido de forma marcada. El otro era un paciente de 50 años con afectación importante de la axila derecha y los ganglios epitrocleares ipsilaterales. Recibió inicialmente tratamiento sobre los ganglios epitrocleares con desaparición de los mismos. Posteriormente se radió la axila con gran mejoría de las adenopatías y recuperación funcional del brazo[6].

Un año más tarde, Senn, un profesor de cirugía en el Rush Medical College de Chicago, comunica también una espectacular respuesta en dos pacientes tratados con radioterapia.

Sin embargo, la radioterapia moderna no puede fecharse antes de 1925. Es en ese momento cuando el radioterapeuta suizo Gilbert establece una serie de principios: la necesidad de tratamiento de todas las áreas ganglionares afectas desde el primer ciclo y la radioterapia segmentaria para abarcar áreas aparentemente no afectadas. Con estas reglas se obtienen las primeras largas supervivencias.

La consolidación de estos principios la aporta la publicación de los artículos de la radioterapeuta canadiense Peters en los años 50. Establece la necesidad de estadiaje de los pacientes previa a la administración de tratamiento y confirma la importancia de la radiación profiláctica de las áreas adyacentes. El grupo de Toronto obtiene así supervivencias a los 5 años del 88% en estadio I y del 72% para los estadios II[16].

A finales de los años 50 y principios de los 60 se establecen los primeros dispositivos de megavoltaje. Las bombas de cobalto, los betatrones y los aceleradores lineales son capaces de generar haces de alta energía consiguiéndose así tratamientos radioterápicos de alta precisión. Con un acelerador lineal en la Universidad de Stanford, Henry Kaplan define la radioterapia de campo extenso. Supone el avance más importante tras la introducción de estas técnicas modernas de radioterapia. Se trata de abarcar en el menor número de campos posible el mayor número de áreas ganglionares[17]. Diseña así los clásicos campos “en manto” y “en Y invertida”, englobando en cada uno de ellos las principales cadenas ganglionares supra e infradiafragmáticas respectivamente. De la suma de ambos surge la irradiación linfoide total. Por otra parte se demuestra la buena tolerancia a estos tratamientos.

DESARROLLO DE ENSAYOS CLÍNICOS COOPERATIVOS

Como en otras neoplasias, la solución de Fowler, una preparación con arsénico, fue el primer tratamiento quimioterápico utilizado en el linfoma de Hodgkin. Los agentes alquilantes los empiezan a testar por primera vez Goodman y Gilman en humanos en 1943. Sus posibilidades terapéuticas se descubrieron de forma casual duran-

te la Segunda Guerra Mundial. Una explosión en el puerto de Bari de un carguero que transportaba gas mostaza, expuso a los trabajadores a los efectos letales del mismo. Se observó en los afectados una profunda aplasia medular y linfoide. Se supuso que estos efectos se podían explotar en la clínica. Se trató a varios pacientes con linfoma de Hodgkin con un derivado del gas mostaza, la mostaza nitrogenada, de forma intermitente, en lo que podría considerarse el primer ensayo clínico fase I/II de la historia de la medicina en enfermedades malignas. Se obtuvieron llamativas reducciones de las masas tumorales, aunque lamentablemente de forma transitoria[18].

Durante los años 60 se introdujeron otros fármacos alquilantes disponibles, como el clorambucilo o la ciclofosfamida de forma secuencial o concomitante, aunque con resultados pobres. También aparece un grupo farmacológico nuevo en la terapia antineoplásica: los alcaloides de la vinca.

Pero el gran logro de esta década es el concepto de la suma de esfuerzos para poder obtener avances en el tratamiento de esta enfermedad: se van a establecer los primeros ensayos clínicos por parte de grupos cooperativos multicéntricos que van a permitir la recolección de pacientes suficientes para obtener resultados significativos. Así en 1968 Carbone comunicaría los resultados de un ensayo multicéntrico con 342 pacientes de los grupos cooperativos *Acute Leukemia Group B* y el *Eastern Solid Tumor Group* comparando la eficacia de la ciclofosfamida y la vincristina en los pacientes con linfoma de Hodgkin[19].

Por otra parte, en los años 70 se publican las primeras experiencias exitosas de la poliquimioterapia, modalidad que empezaba su andadura en la década anterior. Vincent de Vita publica en 1970 el régimen MOPP en el que se combinaba mostaza nitrogenada, vincristina, procarbina y prednisona. Con este protocolo obtenía un 80% de remisiones completas y un 68% de supervivientes libres de progresión a los 5 años[20]. Estos resultados eran asombrosos si se comparaban con los obtenidos con agentes únicos. Con estos últimos menos de un 10% de los pacientes estaban vivos a los 5 años del diagnóstico y muchos menos libres de enfermedad.

Conforme los resultados de los pacientes con linfoma de Hodgkin fueron mejorando, más ambiciosos eran los objetivos de los investigadores. Con el régimen MOPP entre un 15 y un 30% de los pacientes no obtenían remisión completa y alrededor de un 20 a 30% de los que la obtenían recaían. Por ello se investigan otras posibles combinaciones. Surge así otro protocolo diseñado por Bonadonna en el Instituto del Cáncer de Milán, el ABVD, que combinaba adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina. En 1975 se publican los primeros resultados en los que demuestra ser tan eficaz como el MOPP[21]. Pero, en ensayos posteriores del propio autor y en otros de otros grupos el ABVD va a demostrar ser un protocolo más eficaz, lo cual sumado a su facilidad de administración y a la ausencia de efectos secundarios reseñables, le llevará a convertirse en el esquema estándar de tratamiento en los pacientes con linfoma de Hodgkin.

Así el progreso en el tratamiento del linfoma de Hodgkin es, sin duda, una de los más fascinantes en la historia de la Medicina. Pero no todo han sido triunfos en este recorrido. En la última década del siglo XX se empieza a observar que en las curvas de los supervivientes de linfoma de Hodgkin comienza a surgir una amenaza, la aparición de mortalidades tardías relacionadas con efectos tóxicos, fundamentalmente segundas neoplasias y enfermedad cardiovascular[22]. Por ello, la primera década del siglo XXI se ha caracterizado por los ensayos encaminados a reducir la toxicidad, especialmente en los casos más favorables, sin perder eficacia.

TRATAMIENTO ACTUAL DEL LINFOMA DE HODGKIN

La primera medida a adoptar ante un paciente diagnosticado de linfoma de Hodgkin es un correcto estadiaje. Básicamente los pacientes se van a agrupar desde un punto de vista terapéutico en tres grandes grupos[23]:

- Estadios localizados sin factores adversos.
- Estadios localizados con factores adversos.
- Estadios avanzados.

Estadios localizados favorables

Como veíamos antes no existe un completo acuerdo entre todos los grupos de trabajo en cuáles son los factores adversos a considerar en los pacientes con estadios precoces. No obstante, no existen grandes disparidades entre unos y otros. En los estudios del *German Hodgkin Study Group* (GHSG), uno de los grupos más potentes hoy día y con mayor poder de reclutamiento de pacientes, se consideran factores adversos: la enfermedad extranodal, la elevación de la VSG, tres o más áreas ganglionares afectas y la presencia de enfermedad voluminosa[24].

Tradicionalmente estos pacientes recibían tratamiento con radioterapia. Con ello obtenían respuestas completas de más del 90%, pero con tasas inaceptablemente altas de recaídas, alrededor del 30%. En 2007 el GHSG publica los resultados del ensayo HD7 que compara dos ciclos de ABVD seguido de radioterapia de campo extenso frente a sólo tratamiento radioterápico. No observa diferencias en cuanto a la respuesta, pero a los 7 años de seguimiento demuestra una clara mejoría en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (SLE) a favor del tratamiento combinado (88 frente a 67%) aunque sin diferencias en cuanto a supervivencia global (SG)[25]. Otro estudio de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), el H8F, también publicado en 2007, comparando tres ciclos de MOPP/ABV con radioterapia subtotal nodal frente a sólo la radioterapia, también demuestra mejoría en la SLE a los 5 años para la modalidad combinada (98 vs 74%), pero lo que es más importante muestra también una mejor SG a 10 años en este grupo (97 vs 92%)[26].

Los siguientes ensayos conducidos por el grupo alemán, se encaminaron a reducir la radioterapia, con vistas a reducir la posible toxicidad tardía. Así en el estudio

HD10 se diseñan cuatro ramas combinando dos frente a cuatro ABVD y 20 frente a 30 Gy de radioterapia en campo afecto. No se obtienen diferencias en las distintas ramas con supervivencias globales superiores a 95% y SLE superiores a 90%[27]. Como consecuencia de este ensayo, dos ABVD y 20 Gy de radioterapia en campo afecto pasa a ser el tratamiento estándar en estos pacientes.

Los protocolos posteriores han ido encaminados a reducir la intensidad de la quimioterapia, reduciendo el número de fármacos. Se ha observado, sin embargo, que la dacarbacina es fundamental en el tratamiento de los pacientes en el esquema del ABVD y en las combinaciones en que se ha retirado los resultados obtenidos han sido inferiores. También se están llevando a cabo estudios para estudiar el papel que el PET puede jugar para poder intentar retirar la radioterapia en algunos pacientes con resultados favorables, pero por el momento no hay datos consistentes[14].

Estadios localizados desfavorables

En los pacientes con estadios localizados, pero con factores adversos el tratamiento estándar se considera actualmente la combinación de quimioterapia cuatro ciclos de ABVD y radioterapia 30 Gy sobre campo afecto. La administración de más ciclos de quimioterapia o de campos más extensos de radioterapia, no ha demostrado mejoría en cuanto a SLE o SG[26]. Los ensayos clínicos en estos pacientes han ido dirigidos a valorar si regímenes quimioterápicos más intensivos podrían permitir un mejor control de la enfermedad que permitiera a su vez reducir las dosis de radioterapia o incluso evitarlas. Hasta el momento estos esquemas no han demostrado una mejor SG[28].

Al igual que en el caso del estadios localizados favorables, el PET está siendo objeto de estudio para intentar averiguar si podría seleccionar pacientes en los que pudiera evitarse la administración de radioterapia. Todavía, como en el caso anterior, no hay resultados concluyentes.

Estadios avanzados

En 1992 Canellos en nombre del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) publicó los resultados de un ensayo clínico aleatorizado con tres ramas de pacientes con linfoma de Hodgkin tratados con ABVD, MOPP y MOPP/ABVD. El esquema ABVD demostró más eficacia que MOPP y similar al esquema combinado pero con menos efectos tóxicos[29]. Esto se demostró en seguimientos posteriores realizados a estos pacientes[30]. Seis a ocho ciclos de ABVD se convirtió entonces en el estándar de tratamiento de los pacientes con estadio avanzados. En estos pacientes se contempla la posibilidad de administrar radioterapia en alguna localización en la que puede persistir algo de enfermedad localizada al terminar el tratamiento.

Con vistas a mejorar los resultados obtenidos en estos pacientes el GHSG diseña un nuevo esquema de quimioterapia más intensiva: el BEACOPP escalado. En 2003 en una publicación en el *New England Journal of Medicine* muestra una

mejor supervivencia global y libre de progresión en los pacientes tratados con BEACOPP escalado frente a los tratados con COPP/ABVD o BEACOPP a dosis estándar[31]. Este esquema con Bleomicina, Etopóxido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona y Procarbacin a dosis altas pasa de esta forma a ser el esquema estándar para el grupo alemán y también para otros grupos cooperativos. Un estudio posterior demuestra además que seis ciclos de este esquema son mejor que ocho. Sin embargo, la clara mayor toxicidad de este esquema frente al ABVD hace que todavía muchos grupos consideren mejor opción el tratamiento con ABVD. No existe pues un acuerdo universal. Algunos contemplan reservar el BEACOPP escalado para pacientes con estadios avanzados y cuatro o más factores adversos del índice pronóstico internacional.

También como en los grupos anteriores se está valorando el uso del PET para adoptar estrategias terapéuticas en orden a escalar o desescalar los tratamientos de los pacientes con estadios avanzados en función de los resultados tras los primeros ciclos de quimioterapia.

NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN

Globalmente los resultados del tratamiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin son espectaculares. No obstante, existen todavía puntos negros; alrededor de un 15% de los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadios avanzados recaen, sólo alrededor del 50% de las recaídas se rescatan y los resultados en pacientes por encima de 60 años no son tan favorables.

Afortunadamente, un arsenal de nuevas drogas están apareciendo en el horizonte que sin duda conseguirán rescatar a más pacientes y probablemente algunas de ellas pasarán a formar parte de los esquemas de primera línea por su mejor perfil de toxicidad.

De todos los fármacos de los que se empiezan ya a tener resultados, el más prometedor es el Brentuximab vedotin un anticuerpo frente al receptor CD30 expresado en las células de Reed Stenberg conjugado con MMAE, un agente disgregador de microtúbulos. En monoterapia ha obtenido respuestas del 75% en pacientes en recaída[32], por lo que ya ha sido aprobado por la FDA para su uso. Actualmente se está ensayando su utilización en primera línea con esquemas como el ABVD.

El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 ampliamente utilizado en los linfomas no Hodgkin de células B, está demostrando su eficacia no sólo en la forma de predominio linfocítico nodular, sino también en las variantes clásicas que son CD20 negativas. La explicación parece hallarse en la destrucción de los linfocitos B de la celularidad acompañante, que favorecerían la supervivencia de las células neoplásicas[33].

Otros fármacos prometedores son los inhibidores de las histonas deacetilasas, como el panobinostat[34], que actuarían por mecanismos antiproliferativos e interfi-

riendo en el microambiente celular mediante alteración en la secreción de citoquinas. Su moderada toxicidad los convierte en posibles agentes para su uso en combinación.

Otra diana es la vía PI3k/Akt/mTor, que se sabe que está constitutivamente activada en las células del linfoma de Hodgkin. Everolimus y temsirolimus, dos inhibidores de la vía mTor, están ya demostrando su actividad en ensayos clínicos tanto en monoterapia como combinados con otros agentes[35].

La lenalidomida es otro agente interesante. Su mecanismo de acción no es bien conocido y podría ser una mezcla de acción citotóxica directa con acciones sobre el microambiente y la angiogénesis[36].

La bendamustina, un fármaco con propiedades de agente alquilante y análogo de purinas, ha demostrado también importante actividad en pacientes con linfomas de Hodgkin con varias líneas de tratamiento previas[35].

El futuro del linfoma de Hodgkin es francamente prometedor y, sin duda, la suma de esfuerzos de los distintos grupos cooperativos y el trabajo coordinado de los distintos especialistas implicados en el cuidado de estos pacientes podrá obtener la curación universal de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schnitzer, B., Hodgkin lymphoma. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2009. 23: 747-768.
2. Hodgkin, On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med.Chir Trans.* 1832. 17: 68-114.
3. Diehl, V., Hodgkin's disease--from pathology specimen to cure. *N.Engl.J.Med.* 2007. 357: 1968-1971.
4. Jackson, H. Jr & Parker F. Jr. Hodgkin's Disease and Allied Disorders. Oxford University Press. New York. Oxford University Press. New York. 1947.
5. Lukes, R. J. and Butler, J. J., The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1966. 26: 1063-1083.
6. Bonadonna, G., Historical review of Hodgkin's disease. *Br.J.Haematol.* 2000. 110: 504-511.
7. Banerjee, D., Recent Advances in the Pathobiology of Hodgkin's Lymphoma: Potential Impact on Diagnostic, Predictive, and Therapeutic Strategies. *Adv.Hematol.* 2011. 2011: 439456.
8. Seif, G.S. and Spriggs, A. I., Chromosome changes in Hodgkin's disease. *J.Natl.Cancer Inst.* 1967. 39: 557-570.
9. Boecker, W. R., Hossfeld, D. K., Gallmeier, W. M., and Schmidt, C.G., Clonal growth of Hodgkin cells. *Nature* 1975. 258: 235-236.
10. Kuppers, R., Rajewsky, K., Zhao, M., Simons, G., Laumann, R., Fischer, R., and Hansmann, M. L., Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1994. 91: 10962-10966.

11. Farrell, K. and Jarrett, R.F., The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Histopathology* 2011. 58: 15-25.
12. Kinmonth, J.B., Lymphangiography in man; a method of outlining lymphatic trunks at operation. *Clin.Sci.(Lond)* 1952. 11: 13-20.
13. Glatstein, E., Guernsey, J. M., Rosenberg, S. A., and Kaplan, H. S., The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 1969. 24: 709-718.
14. Townsend, W. and Linch, D., Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet* 2012. 380: 836-847.
15. Hasenclever, D. and Diehl, V., A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N.Engl. J. Med.* 1998. 339: 1506-1514.
16. Peters, M. V. and MIDDLEMISS, K. C., A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am.J.Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med.* 1958. 79: 114-121.
17. Kaplan, H.S. and Rosenberg, S. A., The treatment of Hodgkin's disease. *Med.Clin.North Am.* 1966. 50: 1591-1610.
18. Goodman, L. S., Wintrobe, M. M., and., Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J.Am.Med.Assoc.* 1946. 132: 126-132.
19. Carbone, P. P., Spurr, C., Schneiderman, M., Scotto, J., Holland, J. F., and Shnider, B., Management of patients with malignant lymphoma: a comparative study with cyclophosphamide and vinca alkaloids. *Cancer Res.* 1968. 28: 811-822.
20. Devita, V. T., Jr., Serpick, A. A., and Carbone, P. P., Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann.Intern. Med.* 1970. 73: 881-895.
21. Bonadonna, G., Zucali, R., Monfardini, S., de, L.M., and Uslenghi, C., Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975. 36: 252-259.
22. Aleman, B. M., van den Belt-Dusebout AW, Klokman, W.J., Van't Veer, M.B., Bartelink, H., and van Leeuwen, F.E., Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J.Clin.Oncol.* 2003. 21: 3431-3439.
23. Eichenauer, D.A. and Engert, A., Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Int. J. Hematol.* 2012. 96: 535-543.
24. Eichenauer, D.A., Engert, A., and Dreyling, M., Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2011. 22 Suppl 6: vi55-vi58.
25. Engert, A., Franklin, J., Eich, H. T., Brillant, C., Sehlen, S., Cartoni, C., Herrmann, R., Pfreundschuh, M., Sieber, M., Tesch, H., Franke, A., Koch, P., de, W. M., Paulus, U., Hasenclever, D., Loeffler, M., Muller, R.P., Muller-Hermelink, H. K., Duhmke, E., and Diehl, V., Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J.Clin.Oncol.* 2007. 25: 3495-3502.
26. Ferme, C., Eghbali, H., Meerwaldt, J.H., Rieux, C., Bosq, J., Berger, F., Girinsky, T., Brice, P., Van't Veer, M.B., Walewski, J.A., Lederlin, P., Tirelli, U., Carde, P., Van den

- Neste, E., Gyan, E., Monconduit, M., Divine, M., Raemaekers, J.M., Salles, G., Noordijk, E.M., Creemers, G.J., Gabarre, J., Hagenbeek, A., Reman, O., Blanc, M., Thomas, J., Vie, B., Kluin-Nelemans, J.C., Viseu, F., Baars, J.W., Poortmans, P., Lugtenburg, P.J., Carrie, C., Jaubert, J., and Henry-Amar, M., Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N.Engl.J.Med.* 2007. 357: 1916-1927.
27. Engert, A., Plutschow, A., Eich, H.T., Lohri, A., Dorken, B., Borchmann, P., Berger, B., Greil, R., Willborn, K.C., Wilhelm, M., Debus, J., Eble, M.J., Sokler, M., Ho, A., Rank, A., Ganser, A., Trumper, L., Bokemeyer, C., Kirchner, H., Schubert, J., Kral, Z., Fuchs, M., Muller-Hermelink, H.K., Muller, R. P., and Diehl, V., Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2010. 363: 640-652.
28. von, T.B., Plutschow, A., Fuchs, M., Klimm, B., Markova, J., Lohri, A., Kral, Z., Greil, R., Topp, M.S., Meissner, J., Zijlstra, J.M., Soekler, M., Stein, H., Eich, H.T., Mueller, R.P., Diehl, V., Borchmann, P., and Engert, A., Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German hodgkin study group HD14 trial. *J.Clin.Oncol.* 2012. 30: 907-913.
29. Canellos, G.P., Anderson, J.R., Propert, K.J., Nissen, N., Cooper, M. R., Henderson, E.S., Green, M.R., Gottlieb, A., and Peterson, B.A., Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N.Engl.J.Med.* 1992. 327: 1478-1484.
30. Canellos, G.P. and Niedzwiecki, D., Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N.Engl.J.Med.* 2002. 346: 1417-1418.
31. Diehl, V., Franklin, J., Pfreundschuh, M., Lathan, B., Paulus, U., Hasenclever, D., Tesch, H., Herrmann, R., Dorken, B., Muller-Hermelink, H.K., Duhmke, E., and Loeffler, M., Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N.Engl.J.Med.* 2003. 348: 2386-2395.
32. Younes, A., Gopal, A. K., Smith, S.E., Ansell, S.M., Rosenblatt, J.D., Savage, K.J., Ramchandren, R., Bartlett, N.L., Cheson, B.D., de, V.S., Forero-Torres, A., Moskowitz, C. H., Connors, J.M., Engert, A., Larsen, E.K., Kennedy, D. A., Sievers, E. L., and Chen, R., Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 2012. 30: 2183-2189.
33. Oki, Y. and Younes, A., Does rituximab have a place in treating classic hodgkin lymphoma? *Curr.Hematol.Malig.Rep.* 2010. 5: 135-139.
34. Dickinson, M., Ritchie, D., DeAngelo, D. J., Spencer, A., Ottmann, O.G., Fischer, T., Bhalla, K.N., Liu, A., Parker, K., Scott, J.W., Bishton, M., and Prince, H.M., Preliminary evidence of disease response to the pan deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) in refractory Hodgkin Lymphoma. *Br.J.Haematol.* 2009. 147: 97-101.
35. Moskowitz, A.J., Novel agents in Hodgkin lymphoma. *Curr. Oncol. Rep.* 2012. 14: 419-423.
36. Kotla, V., Goel, S., Nischal, S., Heuck, C., Vivek, K., Das, B., and Verma, A., Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J.Hematol.Oncol.* 2009. 2: 36.