

# El Linfoma de Hodgkin

Anna Sureda, Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia-Hospitalet,  
Barcelona

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia de células B. Su incidencia cruda en Europa es de 2,3 y la mortalidad de 0,4 casos/100.000 habitantes/año. Es algo más frecuente en hombres que mujeres y los adultos jóvenes con edades comprendidas entre 20 y 40 años son los más frecuentemente afectados. Desde el punto de vista histológico, el 95% de los casos quedan clasificados con LH clásico (LHc) y sólo el 5% de LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN).

El diagnóstico patológico debe realizarse a partir de una biopsia de un ganglio linfático o de una muestra suficientemente grande como para disponer de material congelado y muestras fijadas en formol. En el LHc, la presencia de células de Reed-Sternberg, CD30 y CD15 positivas, en ocasiones positivas para el CD20 y negativas para el CD45, es necesaria para realizar el diagnóstico.

Ante la sospecha de un LH, es necesaria la realización de una historia clínica completa detallando la presencia / ausencia de síntomas B u otros síntomas potencialmente relacionados con la enfermedad de base como la astenia, prurito y dolor esternal inducido por la ingesta de alcohol, así como una exploración física detallada. El estudio de extensión debe de incluir una tomografía computarizada (TAC) así como la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC). Debido a la elevada sensibilidad de la PET para determinar afectación medular, no es necesaria la biopsia de médula ósea para el diagnóstico / estudio de extensión de pacientes con LH. Se debe de realizar si la PET no está disponible.

En el momento actual, seguimos utilizando la clasificación de Ann Arbor para estadiar los pacientes de LH: estadios iniciales favorables (sin factores de mal pronóstico), estadios iniciales desfavorables (/con factores de mal pronóstico) y estadios avanzados.

## **Tratamiento de primera línea**

La combinación de dos / tres ciclos de quimioterapia tipo ABVD y radioterapia (RT) fraccionada constituye el tratamiento estándar de los pacientes que debutan en estadios iniciales y sin factores de mal pronóstico. Un estudio multicéntrico del grupo alemán demostró que los resultados en términos de supervivencia libre de fracaso terapéutico (SLFT) y supervivencia global (SG) eran iguales tras la administración de 2 ciclos de ABVD (frente a 4) y de 20 Gys de RT (frente a 30Gy), considerándose a partir de aquí la administración de dos ciclos de ABVD y 20 Gy de RT en campo afecto el tratamiento estándar.

La pregunta de si la RT puede omitirse en pacientes seleccionados que consiguen una respuesta metabólica está aún por resolver. Datos derivados de varios estudios prospectivos indican que el tratamiento combinado de quimioterapia y RT ofrece mejores resultados a largo plazo incluso en pacientes seleccionados que consiguen una remisión metabólica por PET. Sin embargo, puesto que el tratamiento con quimioterapia sola también ofrece buenos resultados a largo plazo, esta estrategia puede ofrecerse a determinados sub-grupos de pacientes en los que se prevea que RT se va a asociar a muchos efectos secundarios. La intensificación precoz en aquellos pacientes que tienen un PET ínterin positivo con BEACOPP escalado parece que mejora el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Los pacientes con LH con estadios localizados y factores de mal pronóstico reciben en general tratamiento combinado con QT tipo ABVD (x 4 ciclos) y RT (30 Gys). El grupo alemán considera como tratamiento alternativo en pacientes jóvenes la combinación de BEACOPP escalado (x 2 ciclos) y ABVD (x 2 ciclos) más RT en campo afecto como alternativa terapéutica: el control de la enfermedad expresado como SLFT es superior con la intensificación del tratamiento. La pregunta de si la RT complementaria es indispensable en este subgrupo de pacientes permanece sin contestar en el momento actual y, los comentarios realizados para pacientes en estadios iniciales y sin factores de mal pronóstico son válidos también para este subgrupo de pacientes de pronóstico intermedio. Debido a la toxicidad pulmonar relacionada con la bleomicina sobre todo en pacientes mayores (edad  $\geq$  a 60 años), así la decisión es hacer quimioterapia sola con ABVD, se recomienda la suspensión de la misma a partir del tercer ciclo de tratamiento.

Los pacientes que debutan en estadios avanzados suelen ser tratados con QT sola (ABVD o BEACOPP escalado). La RT sobre campo afecto puede ser omitida en aquellos pacientes que son tratados con BEACOPP escalado y que presentan una remisión metabólica completa al finalizar el tratamiento valorada mediante PET-TAC o bien presentan enfermedad residual < 2,5 cm en el TAC. En aquellos pacientes que son tratados con ABVD como tratamiento de primera línea no existe una demostración tan clara de la posibilidad de omitir la RT complementaria.

Cuando ABVD es utilizado como tratamiento de primera línea, datos del estudio RATHL demuestran que se puede omitir la bleomicina en aquellos pacientes que consiguen una remisión metabólica completa tras dos ciclos de la combinación. La suspensión de la bleomicina no se asocia con pérdida de la eficacia terapéutica pero sí con un descenso significativo de la toxicidad hematológica y extra-hematológica. En aquellos pacientes que el PET interin es aún positivo, la intensificación del tratamiento con BEACOPP escalado es capaz de rescatar a una fracción importante de pacientes.

Recientemente, la adición de brentuximab vedotina (un anticuerpo monoclonal anti-CD30 unido a monometilauristatina E) a AVD ha demostrado una mejoría significativa en la SLP modificada en pacientes con LHC en estadios avanzados. Este nuevo esquema está asociado con una mayor toxicidad hematológica y una mayor incidencia de neuropatía periférica. Es necesario un mayor seguimiento para posicionar de manera definitiva esta estrategia dentro del arsenal terapéutico de pacientes en estadios avanzados.

Cuando se considera el BEACOPP escalado como estrategia terapéutica de elección, el ensayo clínico prospectivo HD18 demuestra que es posible de-escalar la intensidad de tratamiento en pacientes que consiguen una remisión metabólica completa tras la administración de dos ciclos de BEACOPP escalado. La adición de Rituximab al BEACOPP escalado no mejor los resultados en aquellos pacientes que no han conseguido una remisión hematológica completa tras la administración de dos ciclos de tratamiento.

Diferentes estudios han comparado de manera prospectiva ABVD frente a BEACOPP escalado. Un meta-análisis recientemente publicado demuestra que BEACOPP escalado consigue un mayor control de la enfermedad de base y también una mejoría en la SG. Sin embargo, la elevada toxicidad a corto, medio y largo plazo sigue siendo un aspecto importante a tener en cuenta. En concreto, no está indicada la utilización de BEACOPP escalado en aquellos pacientes con edad superior a 60 años y, es en estos pacientes en donde está indicada la utilización de ABVD si el paciente tiene un estado

general adecuado para tolerar la poliquimioterapia. Se recomienda también la suspensión de la bleomicina a partir del tercer ciclo de tratamiento si se consigue una remisión completa metabólica tras dos ciclos del mismo.

### **Tratamiento de los pacientes en recaída**

A pesar de los excelentes resultados que se consiguen con el tratamiento de primera línea en el momento actual, un 5-10% de los pacientes son primariamente refractarios y hasta un 30% de los pacientes recaen después de haber conseguido una remisión completa. La quimioterapia de rescate seguida de consolidación posterior con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es el tratamiento de elección en estos casos. Los pacientes con factores de mal pronóstico pueden beneficiarse eventualmente de un trasplante autólogo en tandem. Además, el tratamiento de consolidación post-trasplante autólogo con brentuximab vedotin ha demostrado mejorar de manera significativa la SLP después del procedimiento en aquellos pacientes con enfermedad primariamente refractaria, recaídas tempranas y recaídas tardías con afectación extranodal en el momento de la recaída.

Existen diferentes esquemas de quimioterapia de rescate a administrar antes del TASPE, ninguno de ellos ha demostrado mayor eficacia que otros. Brentuximab vedotin tiene indicación como tratamiento de tercera línea para aquellos pacientes que no son candidatos a estrategias intensivas como el trasplante autólogo. Puesto que uno de los objetivos pre-trasplante es que el paciente consiga una remisión completa metabólica, brentuximab vedotina se utiliza en el momento actual en muchas ocasiones como tratamiento puente al trasplante autólogo. El papel de la RT complementaria en zonas afectas antes del trasplante autólogo está también por definir.

Los pacientes que recaen después de un trasplante autólogo constituyen una necesidad médica no cubierta adecuadamente en el momento actual. Anteriormente, las estrategias terapéuticas curativas estaban basadas en la administración de quimioterapia de rescate y posterior consolidación con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). El tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida permite disminuir de manera significativa la toxicidad y mortalidad relacionada con el procedimiento y mejorar tanto la SLP como la SG del procedimiento. Actualmente, brentuximab vedotina representa una opción terapéutica para aquellos pacientes que recaen después de un TASPE. Los datos del seguimiento a 5 años del estudio pivotal fase 2 demuestran que un 41% de los

pacientes está vivo a los 5 años a pesar de que en la mayor parte de los casos, los pacientes necesitaron tratamiento posterior. Sólo un 9% de los pacientes estaban vivos y libres de tratamiento en este seguimiento a los 5 años.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1 representan una nueva estrategia terapéutica en estos pacientes que recaen o progresan después del TASPE y de brentuximab vedotina. Nivolumab y pembrolizumab han demostrado ser tratamientos muy efectivos con tasas de respuestas globales alrededor del 70% en este grupo de pacientes. La elevada efectividad de estos tratamientos así como su adecuado perfil de toxicidad han hecho que ambos fármacos sean recientemente aprobados tanto por la *Food and Drug Administration* (FDA) como por la *European Medical Agency* (EMA).

El trasplante alogénico representa una opción curativa en pacientes jóvenes, con enfermedad quimiosensible y con un donante adecuado. En el momento actual, la creciente utilización de donantes haploidénticos ha hecho que casi el 100% de los pacientes potencialmente candidatos a trasplante alogénico tenga un donante; los resultados del mismo utilizando la plataforma de la ciclofosfamida post-trasplante son similares a los resultados del trasplante utilizando otras fuentes de progenitores: donantes familiares histocompatibles / donantes no emparentados. Es importante, sin embargo, valorar adecuadamente el riesgo – beneficio de esta estrategia terapéutica frente a un paciente determinado así como entender mejor la manera más adecuada de combinar el alo-TPH con las nuevas estrategias terapéuticas aprobadas en este contexto clínico.

## Referencias

1. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(S4): iv19-iv29.
2. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048–3058.
3. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640–652.

4. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598–1607.
5. 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* 2012; 379: 1791–1799.
6. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419–2429.
7. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017; 390: 2790–2802.
8. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 331–344.
9. 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* 2002; 359: 2065–2071.
10. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1853–1862.
11. Chen R, Gopal AK, Smith SE et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1562–1566.
12. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1283–1294.
13. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2125–2132.
14. 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 Espanol de Linfomas/Trasplante de

Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97: 310–317.

15. Martínez C, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2017; 20; 35: 3425-3432.