

LINFOMA DE HODGKIN

Introducción

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia derivada de células B clonales, con una incidencia de 2-3 casos cada 100.000 habitantes/año. Afecta con mayor frecuencia a pacientes jóvenes (15 a 30 años) y un segundo pico se observa luego de los 60 años. Con estrategias terapéuticas adaptadas al estadio, cerca del 90% de los pacientes con enfermedad temprana y del 70% de los casos con enfermedad avanzada, pueden alcanzar la curación.

Diagnóstico

El método de elección consiste en realizar una biopsia excisional de un ganglio linfático (o biopsia con aguja gruesa de un sitio nodal o extranodal comprometido) para análisis histopatológico e inmunohistoquímico. Se debe evitar la punción ganglionar con aguja fina, ya que en general el material obtenido resulta insuficiente.

Se reconocen 2 subtipos histológicos: LH Clásico y LH Predominio Linfocítico Nodular. Ambos se caracterizan por un bajo número de células neoplásicas acompañadas por un microambiente de células inflamatorias reactivas (linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, histiocitos). Los dos elementos son necesarios para el diagnóstico (**Tabla 1**).

Subtipos Histológicos de Linfoma de Hodgkin

Manifestaciones clínicas

El LH típicamente se disemina siguiendo un patrón de contigüidad. Los grupos ganglionares más frecuentemente comprometidos son: cervicales y supraclaviculares, mediastinales, axilares, retroperitoneales e inguinales. La presencia de una masa voluminosa mediastinal puede provocar obstrucción traqueal y/o de la vena cava

superior. Un 10-15% de los pacientes pueden presentar infiltración de tejidos extra ganglionares y un 25-30% síntomas B (fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, pérdida de peso $> 10\%$ en los últimos 6 meses, sudoración nocturna).

Estudios complementarios, de estadificación y pautas previos al inicio del tratamiento:

- Laboratorio: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), LDH, glucemia, urea, creatinina, hepatograma, proteinograma electroforético, coagulograma, calcemia, serologías (HIV, HBV, HCV, EBV), beta 2 microglobulina, subunidad beta HCG.
- PET/TC: por su mayor precisión, es el estudio de elección para la estadificación de los pacientes. Comparado con la TAC, determina un cambio en el estadio en el 20% de los casos (frecuentemente por la detección de lesiones óseas subclínicas), lo cual conduce a una modificación del tratamiento en el 10%.
- Biopsia de medula ósea: las recomendaciones de la clasificación de Lugano (2014) sugieren que no es necesario realizarla en forma rutinaria cuando los pacientes son estadificados con PET-TC.
- TAC de tórax, abdomen y pelvis (con y sin contraste): cuando un PET/TC no estuviese disponible.
- Ecocardiograma bidimensional con evaluación de la fracción de eyección ventricular.
- Examen funcional respiratorio: en pacientes con patología pulmonar previa y/o adultos mayores.
- Recomendar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento.

- Considerar las opciones de preservación de fertilidad con cada paciente. El esquema ABVD no suele provocar esterilidad permanente.

- Criopreservación de esperma.
- En mujeres en edad fértil, solicitar evaluación por ginecología. Si bien su eficacia es controversial, algunos grupos recomiendan el uso de terapias de supresión ovárica para preservar la fertilidad.

Estadificación

La clasificación de Lugano (actualización de Ann Arbor/Costwolds) es el sistema más utilizado en la práctica clínica.

Estadio I: un ganglio o grupo de ganglios adyacentes.

Estadio IE: un solo sitio extra ganglionar sin compromiso ganglionar.

Estadio II: dos o más grupos ganglionares, en un mismo lado del diafragma.

Estadio IIE: extensión extra ganglionar adyacente a un grupo ganglionar con o sin compromiso de otras regiones ganglionares, en un mismo lado del diafragma.

Estadio III: ganglios a ambos lados del diafragma, ganglios por arriba del diafragma con compromiso esplénico.

Estadio III (1): compromiso de ganglios del hilio esplénico, celíacos o portales.

Estadio III (2): compromiso de ganglios para-aórticos, ilíacos, inguinales o mesentéricos

Estadio IV: compromiso diseminado de uno o más sitios extraganglionares, con o sin compromiso ganglionar o compromiso extra linfático aislado con compromiso ganglionar no regional.

A: asintomático

B: síntomas sistémicos

E: extensión extra ganglionar adyacente

X: masa nodal voluminosa >10 cm ó >1/3 del diámetro transtorácico

Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo son considerados tejido ganglionar.

Factores pronósticos. Estratificación de riesgo

Pacientes con enfermedad en estadio temprano (I -II): los factores asociados a evolución desfavorable varían entre los distintos grupos de referencia (**Tabla 2**).

Tabla 2. Los pacientes en estadio I-II se consideran desfavorable si presentan ≥ 1 de los siguientes factores de riesgo

Tabla 3. Grupos de riesgo según el GHSG

Pacientes con enfermedad en estadios avanzados: se utiliza el Score Pronóstico Internacional (IPS) (Tabla 4).

Incluye 7 parámetros con valor pronóstico adverso.

- Albúmina sérica <4 g/dl.
- Hemoglobina <10.5 g/dl
- Sexo masculino.
- Edad ≥ 45 años.
- Estadio clínico IV.
- Leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$.
- Linfocitopenia (< 600/ mm^3 y/o < 8% del total de leucocitos).

Tabla 4. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) según el IPS.

PET-TC

Diversos estudios han demostrado la utilidad del PET/TC, realizado tanto en forma interina como al final del tratamiento, para tomar decisiones terapéuticas. El tipo de respuesta obtenida permite aumentar o reducir la intensidad del tratamiento, u omitir la radioterapia (a fin de reducir sus complicaciones a largo plazo). Para su interpretación se utiliza la escala de Deauville (**Tablas 5 y 6**)

Tabla 5. Escala de Deauville

Tabla 6. Tipos de respuesta metabólica según la Escala de Deauville

* El puntaje 3 indica buen pronóstico en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en aquellos protocolos que utilizan el PET-TC para reducir la intensidad del tratamiento, sería más apropiado considerar el puntaje de 3 como respuesta inadecuada (para evitar tratamientos insuficientes).

Tratamiento del Linfoma de Hodgkin Clásico

Primera Línea

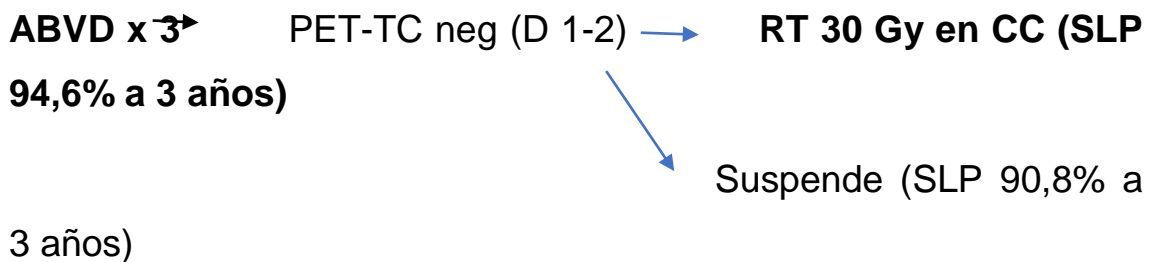
a) Estadio temprano favorable (ETF)

- Sin respuesta adaptada a PET-TC

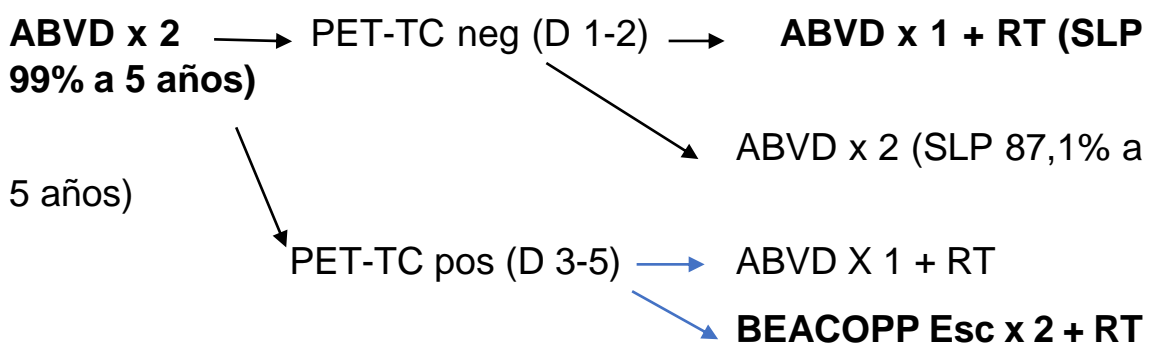
ABVD x 2 + RT (20 Gy) en campo comprometido (CC). SLP 87%, SG 94% a 10 años.

- Con respuesta adaptada a PET-TC

Estudio UK RAPID:



Estudio HD 10:



En ambos estudios los pacientes con PET-TC negativo que recibieron RT tuvieron mayor SLP, no pudiendo ser demostrada la no inferioridad de su omisión.

Sin embargo, el pronóstico de los pacientes que recibieron ABVD x 3-4 fue muy bueno, por lo que la posibilidad de omitir la RT podría ser discutida en forma individual.

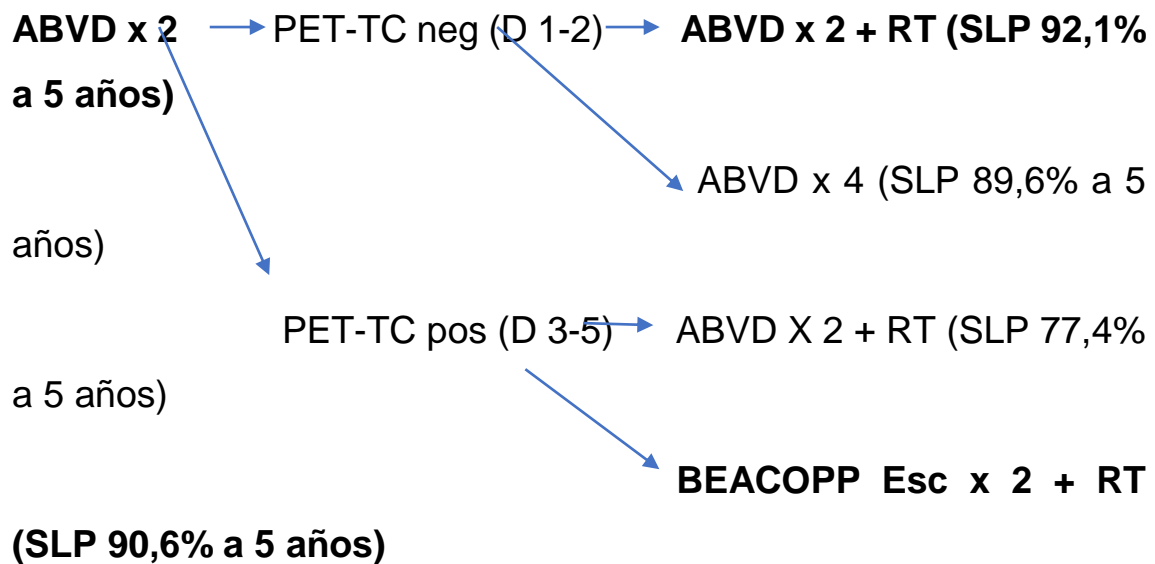
b) Estadio temprano desfavorable (ETD)

- Sin respuesta adaptada a PET-TC

ABVD x 4 + RT 30 Gy en campo comprometido.

Con respuesta adapta a PET-TC

Estudio HD 10

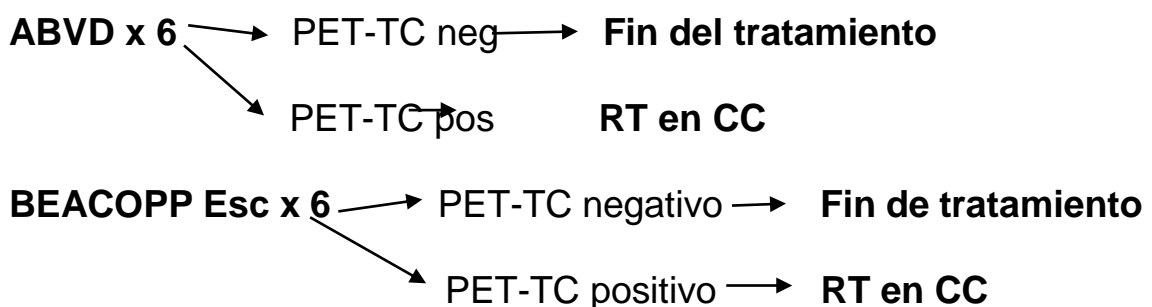


En el grupo de pacientes con PET-TC negativo, aquellos que no recibieron QT mostraron menor SLP, no pudiendo ser confirmada la no inferioridad de esta conducta.

En el grupo de pacientes con PET-TC positivo, el aumento de la intensidad del tratamiento con BEACOPP Esc se asoció a mejores resultados.

c) Estadio avanzado

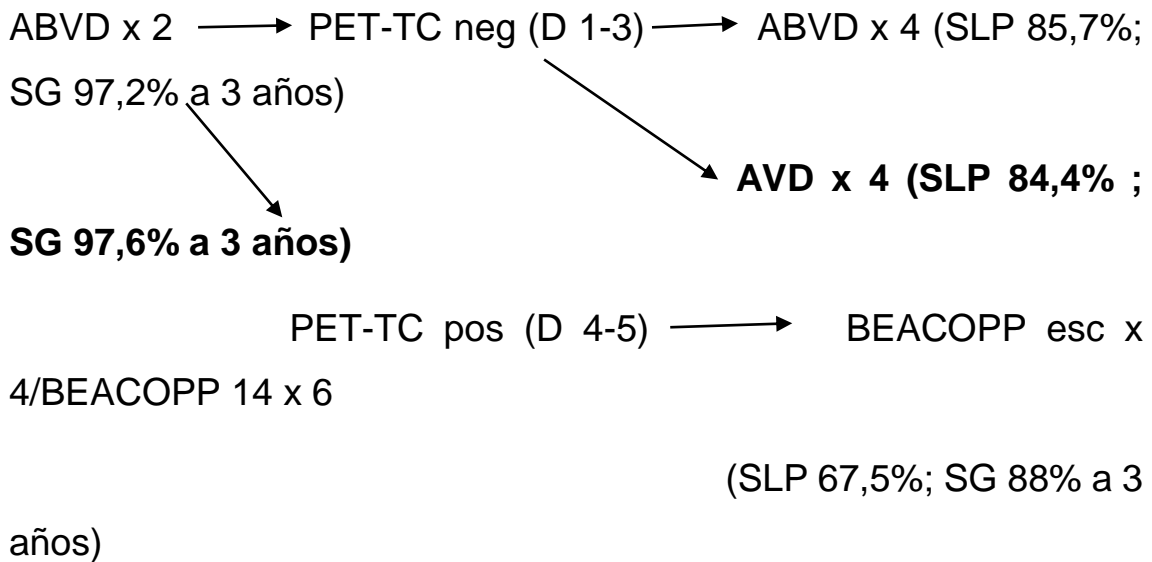
- Con PET-TC realizado sólo al final del tratamiento



El esquema BEACOPP Esc permite obtener mejores tasas de SLP, a expensas de mayor toxicidad hematológica aguda, incremento del riesgo de LMA/SMD secundarios y compromiso de la fertilidad.

Debido a que la ventaja en términos de SG es menos evidente, el esquema ABVD es el más utilizado en nuestro medio.

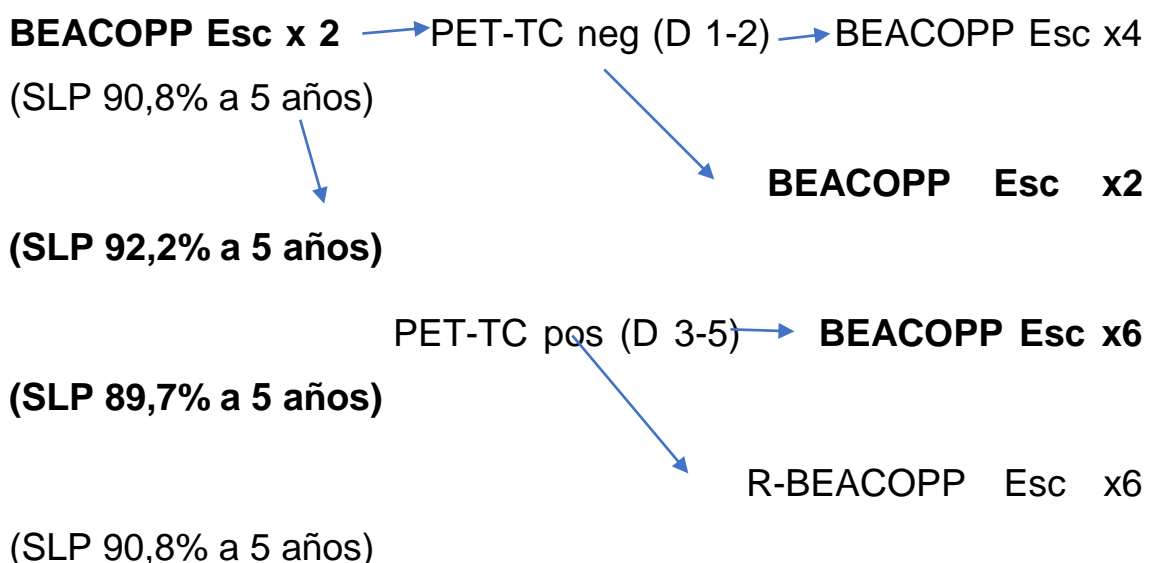
- Con PET-TC interino . Protocolo RAHTL



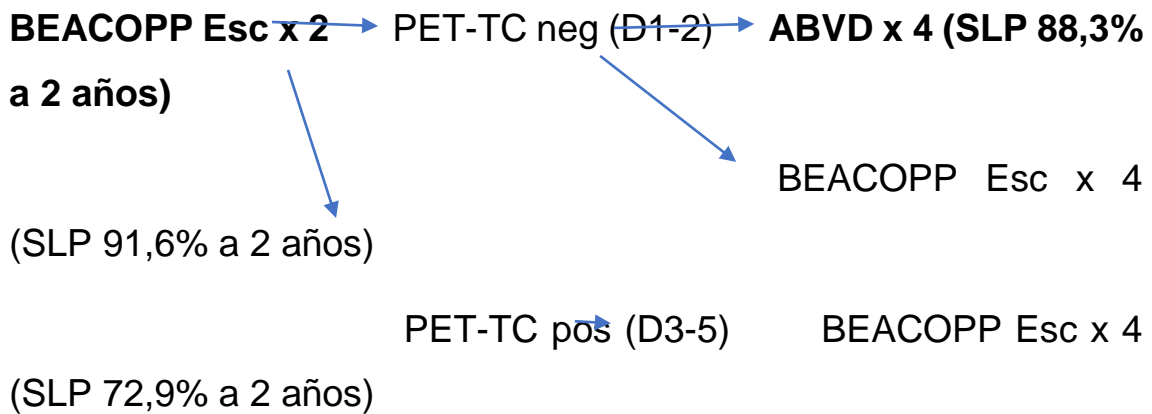
No se observaron diferencias en términos de SLP ni de SG con la omisión de bleomicina, permitiendo reducir la toxicidad pulmonar del esquema luego de un PET-TC 2 negativo.

A pesar del escalamiento con BEACOPP, la SLP de los pacientes con PET-TC 2 positivo fue menor.

Protocolo GHSG HD 18



Protocolo AHL 2011



Luego de 2 ciclos de BEACOPP Esc, un PET-TC negativo permite disminuir la toxicidad del tratamiento, reduciendo el número de ciclos totales a 4 o completando el esquema con 4 ciclos de AVBD. Los pacientes con PET-TC positivo, deben recibir 6 a 8 ciclos.

Independientemente del estadio y esquema utilizado, en los casos con enfermedad en progresión, se debe considerar un esquema de quimioterapia de rescate y repetir la biopsia ante la aparición de nuevas lesiones.

La RT en campos comprometidos (20-30 Gy) está recomendada en pacientes con respuesta parcial (lesiones residuales hipermetabólicas).

- Brentuximab Vedotin (inmunoconjugado anti CD30) en 1° línea

Estudio ECHELON 1: ABVD vs BV-AVD en pacientes con LH EIII-IV.

Se observó una modesta mejoría en la SLP modificada en el grupo BV-AVD (SLPm a 2 años 81.0% vs 74.4%, HR 0.72 IC 95% 0.57–0.91, p = 0.006). El beneficio fue mayor en menores de 60 años, enfermedad EIV y compromiso extra ganglionar. Debido a la mayor incidencia de neutropenia febril con BV-AVD, se sugiere profilaxis primaria con G-CSF.

Seguimiento luego de la remisión completa (RC)

Examen físico y laboratorio cada 4 meses los 2 primeros años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego en forma anual para evaluación de toxicidad tardía. No se recomienda control con imágenes de rutina, sólo su realización ante la sospecha de recaída. Pacientes con RT cervical: función tiroidea anual. Pacientes con RT mediastinal: función cardíaca y mamografía/ecografía mamaria anuales.

Tratamiento del Linfoma de Hodgkin Clásico recaído/refractario (R/R)

a- Segunda línea

El tratamiento estándar consiste en quimioterapia (QT) de rescate, seguida de altas dosis de QT y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). Esta estrategia permite obtener una RC sostenida en el 50% de los casos.

Se recomienda la confirmación histológica en todos los casos de recaída y también, de ser posible, en los casos de refractariedad (especialmente en aquellos con presentación atípica).

Los tratamientos de rescate generalmente incluyen 2 a 3 ciclos de esquemas de QT basados en platino o gemcitabina. Los más utilizados son: ICE, DHAP, ESHAP, IGEV, GVD, GDP. No se ha demostrado la superioridad de uno sobre otro, alcanzando tasas de respuesta global (RG) del 70-80% y de RC del 20-50%. Obtener un PET-TC negativo previo al TACPH se asocia con tasas de SLP y SG significativamente superiores. En un intento por mejorar los resultados, se han desarrollado protocolos que incorporan BV en esta instancia: BV-ESHAP, BV-DHAP, BV-Bendamustina, BV-ICE. Si bien no constituye una indicación aprobada en este momento, los

resultados obtenidos con esta estrategia son prometedores (RC 70-80% y SLP a 2 años 70%, aproximadamente).

b- Consolidación post TACPH con BV

Estudio AETHERA (BV vs placebo en pacientes con alto riesgo de recaída o progresión post TACPH): SLP a 5 años 59% vs 41% (HR 0.521, IC 95% 0.379 - 0.717). El beneficio fue aún mayor en el subgrupo con ≥ 2 factores de riesgo: recaída dentro de los primeros 12 meses o refractariedad a la 1° línea, respuesta parcial o enfermedad estable luego del último tratamiento, enfermedad extra ganglionar, síntomas B, necesidad de ≥ 2 líneas de rescate (HR 0.424, IC 95% 0.302-0.596).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento LH recaído/refractario

c- Tratamiento de 3° línea

Se dispone de nuevas opciones terapéuticas para estos pacientes intensamente tratados y refractarios a QT.

- Brentuximab Vedotin

Estudio pivotal fase II (pacientes recaídos post TACPH): tasa de RG 75% con RC 34%. Resultados a 5 años: SLP 22% con SG 41%. En los pacientes con RC se observó una SLP de 52%, lo que sugiere que un pequeño grupo podría alcanzar la curación.

- Anticuerpos anti-PD-1

Nivolumab

Estudio pivotal fase II (pacientes recaídos post TACPH, tratados o no con BV): tasa de RG 71% con RC 21%, mediana de SLP de 15 meses, mediana de SLP en pacientes con RC de 34 meses.

Pembrolizumab

Estudio pivotal fase II (pacientes recaídos post TACPH o no candidatos a TACPH recaídos post BV): tasa de RG 71% con RC 28%, mediana de SLP de 13,7 meses, mediana de SLP en pacientes con RC no alcanzada.

Si bien el porcentaje de pacientes que logran RC con anticuerpos anti PD-1 es bajo, la SG a 2 años del 80-90% sugiere un beneficio del efecto inmunomodulador de estos agentes.

-Pembrolizumab vs Brentuximab Vedotin

Estudio Keynote 204 (pacientes recaídos post TACPH o no candidatos a TACPH, tratados o no con BV). Mostró mejores resultados en el grupo tratado con pembrolizumab: tasa de RG 65,5% vs 54,2%, mediana de SLP de 13,2 meses vs 8,3 meses (HR 0,65, IC 95% 0,48-0,88, P 0,0027).

No está definido cuál de los dos agentes debe ser considerado el tratamiento estándar en esta instancia.

Resumen de las aprobaciones de los nuevos agentes por ANMAT

Brentuximab Vedotin

LH E III o IV, sin tratamiento previo, en combinación con QT.

LH en recaída o refractario.

LH post TACPH con alto riesgo de recaída (consolidación).

Nivolumab

LH recaído o en progresión luego de: TACPH y BV o ≥ 3 líneas previas que incluyan TACPH.

Pembrolizumab

LH recaído o refractario.

Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TAloCPH)

Debido a la elevada morbimortalidad asociada al procedimiento y a los buenos resultados obtenidos con los anticuerpos anti PD-1, la indicación y el momento óptimo para la realización de un TAloCPH son objeto de controversia. Son necesarios más elementos que permitan identificar a los pacientes que se beneficiarán con esta estrategia. **En la tabla 7** se describen los resultados obtenidos según el tipo de donante.

Tabla 7. Resultados a 2 años con TAloCPH según el tipo de donante

*Supervivencia libre de enfermedad injerto contra huésped extensa + recaída.

El trasplante con DH permite que casi la totalidad de los pacientes puedan acceder a un donante. Se asocia con:

Similar incidencia de EICH y menor riesgo de recaída que el trasplante con DR.

Menor incidencia de EICH y similar riesgo de recaída que el trasplante con DNR.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento en LH recaído post TACPH

Linfoma de Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN)

La mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios tempranos y tienen una evolución indolente, con muy buen pronóstico a largo plazo. Sin embargo, pueden presentar recaídas tardías o transformación a un Linfoma No Hodgkin B agresivo (7 a 12% a 10 años).

Desde el punto de vista histopatológico, el LHPLN puede dividirse en: patrón de crecimiento típico (75%) y variante (25%). Si bien la forma variante se asocia a enfermedad más avanzada y mayor riesgo de recaída, el tratamiento inicial para ambos grupos es el mismo.

Tratamiento de 1° línea

a) Estadio IA sin factores de riesgo desfavorable.

RT en campo comprometido. SLP 92% y SG 99% a 8 años.

Otras opciones (pacientes no candidatos a RT):

Vigilancia activa en casos de RC por PET-TC post biopsia excisional.

Rituximab monoterapia (4 dosis semanales).

b) Estadio II A sin factores de riesgo desfavorable.

ABVD x 2 (± Rituximab) + RT en campo comprometido 20 Gy.

SLP 75,5% y SG 92,1% a 10 años.

c) Estadio I/II A con ≥ 1 factor de riesgo desfavorable, Estadio IB/IIB sin masa voluminosa o compromiso extranodal

ABVD x 4 (± Rituximab) + RT en campo comprometido 30 Gy.

SLP 72,1% SG 96,2% a 10 años.

c) Estadio avanzado (E IIB con masa voluminosa y/o compromiso extranodal, EIII y IV)

R-CHOP x 6 +/- RT.

ABVD x 6 (\pm Rituximab) +/- RT (podría asociarse con mayor tasa de recaída y/o transformación)

Tratamiento en la recaída

En todos los casos se debe realizar nueva biopsia para descartar transformación histológica.

Confirmado el diagnóstico de LHPLN, la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con estrategias no intensivas. No existe un tratamiento estándar.

- Pacientes con recaída tardía, baja carga tumoral, curso clínico indolente: rituximab monoterapia, RT sola, QT convencional (ABVD, CHOP) \pm Rituximab \pm RT.

- Pacientes con recaída temprana < 2 años, compromiso de medula ósea o hepático, curso clínico agresivo: altas dosis de QT y TACPH (especialmente si habían recibido QT en 1° línea).

En los pacientes con transformación a Linfoma no Hodgkin B agresivo las opciones las opciones incluyen R-CHOP o altas dosis de QT y TACPH.

CONCLUSIONES

- El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia derivada de células B clonales que afecta principalmente a pacientes

jóvenes y se caracteriza por una elevada tasa de curación (70-90%) con estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo.

- Se reconocen 2 subtipos histológicos: LHC (95%) y LHPLN (5%). Para el diagnóstico se requiere la presencia de células de Reed-Sternberg o sus variantes (típicamente en forma minoritaria) acompañadas por células inflamatorias reactivas, en una biopsia ganglionar o de tejido extra linfático comprometido (menos frecuente).
- El tratamiento convencional de los pacientes con enfermedad en estadio temprano (F y D), consiste en un curso corto de QTP (ABVD x 2-4) + RT en CC. Con estrategias adaptadas al PET-TC interino se observó que, en aquellos con resultado negativo, la omisión de la RT permite mantener una elevada efectividad, pero se asocia a menor SLP.
- El tratamiento convencional de los pacientes con enfermedad en estadio avanzado consiste en QTP (ABVD/BEACOPP Esc x 6), pudiendo omitirse la RT en caso de PET-TC final negativo. Con estrategias adaptadas a PET-TC interino, un resultado negativo permite omitir la bleomicina en los ciclos posteriores en caso de usar ABVD o limitar el número de ciclos a un total de 4 en caso de indicar BEACOPP Esc.
- Para los pacientes con enfermedad R/R el tratamiento estándar consiste en QT de rescate seguida de TACPH. Obtener RMC previo al trasplante se asocia con mejores resultados a largo plazo. Los pacientes con mayor riesgo de recaída se benefician (mayor SLP) de la consolidación con BV post TACPH.

- En los últimos años han surgido nuevas drogas dirigidas a blancos moleculares (brentuximab vedotin, inhibidores de PD1). Si bien inicialmente demostraron ser efectivas en pacientes recaídos post TACPH o no candidatos, su lugar en la estrategia del tratamiento en LH está siendo redefinido.

Bibliografía

1. Andre M.P.E., Girinsky T., Federico M., et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 1786–1794.
2. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36: 1428–1439.
3. Chen R, Gopal A K, 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.
4. Chen R, Zinzani P L, Fanale M A, 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.
5. Connors JM, Jurczak W, Straus D J, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin’s Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 331–344.
6. Eichenauer DA, Engert, A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2017. 2017, 324–328.

7. Guías de Diagnóstico y tratamiento. Edición 2021. Sociedad Argentina de Hematología.
8. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z., et al. Hodgkin Lymphoma NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2020. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2020; 18: 755–781.
9. 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.
10. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). J. Clin. Oncol. 2020; 38: 8005.
11. Momotow J, Borchmann S, Dennis A, et al. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. J. Clin. Med. 2021;10,1125.
12. Moskowitz C, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximabvedotin 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. 2015; Lancet; 385: 1853–1862.
13. 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.
14. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A., et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 203–212.