

# Tratamiento del linfoma de Hodgkin

## Treatment of Hodgkin's lymphoma patients

Caballero Barrigón D



LINFOMA  
DE HODGKIN

*Jefe de Sección de Clínica y de la Unidad de Trasplante del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca  
Profesora Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca  
Presidenta de la Fundación GELTAMO*

cabarri@usal.es

HEMATOLOGÍA  
Volumen • 20  
Número Extraordinario: 118 - 123  
I Jornada Latinoamericana de la SAH:  
Agosto 2016

**Palabras clave:** Linfoma de Hodgkin, tratamiento, rescate.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, treatment, salvage therapy.

### Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es un linfoma de células B, compuesto por una población polimorfa de células entre las que menos del 1% son células tumorales (células Reed-Sternberg y sus variantes). Supone el 10% de todos los linfomas y en la Unión Europea se estima en 2,2% y una mortalidad de 0,7 individuos/100.000 habitantes y año. De acuerdo con los datos del Registro del Grupo Español, GELTAMO, comprende el 12 % de todos los linfomas, siendo la mayor incidencia hasta los 30 años.

Es una enfermedad considerada curable en la mayoría de los casos con tratamiento quimioterápico con o sin radioterapia. De hecho, en la actualidad, uno de los primeros objetivos es disminuir la toxicidad a

largo plazo y mortalidad no asociadas al tumor pero sí a los tratamientos recibidos (antraciclinas, RT, etc). La mayoría de los pacientes alcanza la curación.

El tratamiento no es homogéneo en los distintos países, existiendo todavía la controversia de si es necesaria la RT, número de ciclos en estadios precoces, así como la intensidad del tratamiento de primera línea. que se debe usar en los estadios avanzados<sup>(1-10)</sup>. La revisión que aquí se realiza se basa en datos extraídos de la literatura y en la Guía de Tratamiento del Linfoma de Hodgkin realizada por el subcomité del LH del Grupo español GELTAMO:

[www.geltamo.com](http://www.geltamo.com)

## 1. Manejo del paciente en estadio precoz

### 1.1 Factores pronósticos

Los pacientes con LH en estadios localizados pueden clasificarse en dos grupos, favorable y desfavorable, en función de la presencia o no de factores pronósticos adversos. Los diferentes grupos cooperativos utilizan definiciones propias para cada uno de estos subgrupos pronósticos. Estos factores desfavorables incluyen: masa mediastínica  $>1/3$  del diámetro torácico, edad  $\geq 50$  años, VSG  $\geq 40$  ó de 50 sin síntomas B o  $\geq 30$  con síntomas B, enfermedad extraganglionar,  $\geq 3$  o de 4 áreas ganglionares, e histología diferente de PL/EN.

En base a esto:

#### **Pacientes con factores favorables:**

Estadios I-II supradiafragmáticos sin factores de riesgo.

#### **Pacientes con factores desfavorable**

Estadios I-II supradiafragmáticos con  $\geq 1$  factor de riesgo (diferenciando entre enfermedad voluminosa y otros factores de riesgo), Estadio IIB con VSG  $\geq 50$  sin síntomas B o  $\geq 30$  con síntomas B o  $\geq 3$  áreas ganglionares pero sin masa mediastínica  $>1/3$  del diámetro torácico ni enfermedad extraganglionar

### 1.2. Tratamiento

(Recomendaciones basadas en la Guía del Grupo GELTAMO)

En estadios localizados con pronóstico favorable se recomienda el tratamiento con 2 ciclos de ABVD seguidos de 20 Gy de IF-RT.

El esquema ABVD administrado en 4-6 ciclos sin RT es una opción terapéutica en pacientes seleccionados, tales como aquéllos que rehúsan la RT o tienen un riesgo potencialmente elevado de efectos secundarios graves por la RT.

En los estadios localizados con pronóstico desfavorable se recomienda el tratamiento combinado de ABVD durante 4 ciclos seguido de IF-RT (30 Gy).

## 2. Manejo en estadios avanzados

La definición de estadio avanzado incluye los estadios clínicos III-IV y estadios clínicos IIB con masa mediastínica voluminosa o con enfermedad extranodal.

### 2.1. Tratamiento

Recomendado en pacientes con LH en estadio avanzado es 6-8 ciclos de ABVD.

Seis ciclos de BEACOPP escalado es una alternativa terapéutica en pacientes menores de 60 años y con IPI  $>2$ .

El esquema Stanford V puede ser una alternativa terapéutica a ABVD o BEACOPP en pacientes con LH en estadio avanzado que presenten riesgo de toxicidad cardíaca y/o pulmonar.

### 2.2. Papel de la radioterapia en estadios avanzados

Los pacientes con LH en estadio avanzado sin masa voluminosa al diagnóstico que alcanzan RC con PET negativa tras ABVD o BEACOPP no precisan RT complementaria.

En los casos de masa voluminosa al diagnóstico o de enfermedad residual  $> 1.5$  cm PET positiva la RT puede considerarse como una opción terapéutica adicional.

### 2.3. Papel de la PET

Varios ensayos han utilizado la PET para cambiar la estrategia terapéutica (aumentar o disminuir la intensidad del tratamiento en base a la respuesta precoz medida por PET). El grupo inglés ha publicado recientemente los datos del estudio RATHL, con más de 1200 pacientes; la PET se realizaba tras 2 ciclos ABVD, tras los que los pacientes con PET negativa se aleatorizaban a recibir ABVD o ABV, 4 ciclos y aquéllos con PET positiva recibían 4 ciclos BEACOPP-14; si la PET seguía siendo positiva, los pacientes pasaban a recibir terapia de rescate y salían del estudio; de acuerdo con este estudio, la bleomicina puede omitirse en pacientes con LH avanzado que negativizan la PET tras 2 ciclos ABV. Aquéllos PET pos tras 2 ciclos que negativizan tras 4 ABVD tienen buen pronóstico y no requieren intensificación. Este estudio ha sido el más importante en establecer la importancia de la estratificación en base a la PET en pacientes con linfoma de Hodgkin<sup>(17)</sup>.

### 3. Tratamiento de rescate

Entre un 20-40% de los pacientes con LH no responden al tratamiento inicial (refractariedad o resistencia primarias) o bien recaen tras el mismo (progresión o recaída). La resistencia al tratamiento en el LH es prácticamente inexistente en estadios localizados de la enfermedad, mientras que en los estadios avanzados las tasas de resistencia primaria a la QT de primera línea varían entre el 20-25% en los pacientes tratados con ABVD, frente al 10% cuando se utilizan esquemas más intensivos como BEACOPP escalado. El pronóstico de estos enfer-

mos es malo y las posibilidades de curación con QT de rescate convencional están en torno al 20%. La introducción de esquemas de QT más intensivos y el uso del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en el tratamiento de rescate, ha mejorado notablemente la supervivencia de estos pacientes<sup>(11-12)</sup>.

Varios estudios coinciden en que la recaída del LH durante el primer año tras finalizar la QT de primera línea es el principal factor adverso en estos pacientes. Otros factores pronósticos predictivos de la SLE son la presencia de enfermedad extraganglionar, el estadio avanzado en la recaída, la anemia, la presencia de síntomas B y la RT durante el tratamiento de primera línea. Recientemente, varias series retrospectivas han identificado el posible valor pronóstico de las técnicas funcionales de imagen mediante PET.

Antes de iniciar el tratamiento de rescate, se recomienda nueva biopsia y estadificar la enfermedad.

Se han estudiado combinaciones de fármacos sin resistencia cruzada, como el platino y la citarabina, en esquemas como DHAP, ASHAP, o ESHAP, o los basados en ifosfamida, como el ICE o el MINE, demostrando que son eficaces (tasas de respuestas hasta del 88%) y buenos movilizadores. Más recientemente, la gemcitabina, bien como agente único o en combinación con ifosfamida, vinorelbina o platino ha demostrado una alta tasa de respuestas completas y un perfil favorable de toxicidad en estudios fase II. El esquema IGEV utilizado en una serie de 91 pacientes con LH resistentes y en recaída resultó en 81% de respuestas de las que un 54% fueron completas con un excelente rendimiento de movilización y poca toxicidad.

### 3.1. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

La indicación del trasplante autólogo como terapia de rescate en pacientes con LH se estableció tras la superioridad de esta estrategia frente a la quimioterapia convencional por el Grupo Británico, BNLI (53% frente a 10%, respectivamente).

Posteriormente otro estudio del EBMT en el que se incluyeron 144 pacientes en recaída quimiosensible, la SLP fue significativamente superior a la SLP de los pacientes únicamente tratados con QT (55% vs 34%)<sup>(10-12)</sup>.

Nuestro grupo analizó los resultados de ESHAP en

82 pacientes con LH, la mitad de ellos refractarios; 75 alcanzaron el trasplante siendo la mediana de SLP de 52 meses y la supervivencia a los 5 años del 73 %; los pacientes que alcanzaron RC tras ESHAP tuvieron una SLP mucho mejor (78% vs 16%, aunque no hubo diferencias en supervivencia. De acuerdo con nuestra experiencia ESHAP es un régimen seguro, consiguiendo la movilización de células progenitoras en el 94% de los casos<sup>(16)</sup>.

Los datos de grandes series de pacientes con enfermedad primariamente resistente sometidos a TAPH con largo seguimiento indican que estos pacientes tienen una supervivencia libre de progresión entre el 25-40% y una supervivencia global entre el 30-40%, significativamente peores que los que recaen tras haber alcanzado la RC con tratamiento de primera línea.

No existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen los diferentes esquemas de altas dosis de QT o acondicionamiento previo al TAPH. La irradiación corporal total se desaconseja por su mayor toxicidad e incidencia de neoplasias secundarias. El esquema de acondicionamiento BEAM es el más utilizado; otros esquemas incluyen el CBV o los esquemas basados en busulfán, ciclofosfamida y etopósido, todos ellos con SLP en torno al 50%<sup>(13-16)</sup>.

### 3.2. Nuevas terapias de rescate

Recientemente ha sido aprobado el uso del anticuerpo monoclonal conjugado brentuximab vedotin en los pacientes refractarios o en recaída tras TAPH pero también para aquellos refractarios o recaídos tras al menos dos tratamientos de quimioterapia previos cuando el TAPH o la poliquimioterapia no constituyen una opción terapéutica. El mecanismo de acción de brentuximab vedotin se basa en la unión del anticuerpo anti-CD30 a monometilauristatina, un citostático antitubulina que induce parada del ciclo celular y apoptosis de la célula tumoral. Esta indicación ha sido aprobada a raíz de los resultados de un estudio fase II abierto, multicéntrico, que incluyó 102 pacientes con LH CD30+ recaídos tras TAPH. Brentuximab vedotin proporcionó un 75% de respuestas globales de las que 34% fueron respuestas completas. La mediana de duración de la respuesta global fue de 6,7 meses. Tras una mediana de seguimiento de 32,7 meses, 14 pacientes continúan en remisión completa. La mediana de ciclos recibidos fue de 9 y el evento adverso más común

fue la neuropatía periférica. Este fármaco está aprobado por la FDA y por la EMA<sup>(21)</sup>.

Nuestro grupo (GELTAMO) ha realizado recientemente un ensayo clínico Fase I-II asociando brentuximab a ESHAP; los estudios preliminares fueron presentados en ASH 2015 y demuestran que el esquema es seguro, siendo la dosis de brentuximab y ESHAP las habituales.

Recientemente se han reportado los resultados del nivolumab, un fármaco que bloquea las interacciones entre el receptor de muerte programada (PD-1) en la célula tumoral y su ligando anti PDL-1, mecanismo utilizado por la célula tumoral para escapar al sistema inmune. Veintitrés pacientes con LH recaído/refractario recibieron nivolumab en un estudio multicéntrico fase 2. Setenta y ocho por ciento habían recaído tras TASPE y 78% tras BV. La respuesta global fue del 87% con 17% de RC y 70% de RP. La SLP a los 24 meses fue de 86%. La toxicidad fue similar a la reportada en tumores sólidos, con 22% de eventos adversos grado 3: síndrome mielodisplásico, pancreatitis, neumonitis, estomatitis, diarrea, trombocitopenia, aumento de la lipasa y leucopenia. Este estudio ha hecho que la FDA apruebe el fármaco para LH refractario<sup>(22)</sup>.

#### 4. Trasplante alogénico

Los pacientes que progresan tras un TAPH tienen muy mal pronóstico con una mediana de supervivencia inferior a los dos años.

Las opciones terapéuticas incluyen el trasplante alogénico (aloTPH), quimioterapia, radioterapia, fármacos experimentales y tratamiento paliativo. Tal y como se comentaba en el apartado previo, brentuximab vedotin ha sido aprobado recientemente para el tratamiento del LH en recaída o refractario tras TAPH.

El interés del trasplante alogénico (aloTPH) en el LH deriva no únicamente de la cito-reducción causada por la QT, sino también del potencial beneficio del efecto injerto anti-linfoma mediado por el sistema inmune del donante. Sin embargo, los resultados iniciales del aloTPH con acondicionamiento mieloablato en pacientes con LH refractarios o en recaída fueron desalentadores, debido a unas tasas de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) superiores al 50%.

La introducción de los acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) y la infusión de linfocitos del

donante han permitido disminuir significativamente las tasas de MRT manteniendo el efecto injerto contra linfoma, y haciendo accesible el aloTPH a pacientes con comorbilidad o con edad avanzada. En el estudio publicado por Robinson et al con 285 receptores de aloTPH AIR del registro EBMT pacientes con LH quimiorrefractario en el momento del trasplante presentaron peor SG, SLP y mayor mortalidad. La edad > 45 años y el mal estado general fueron también factores pronósticos adversos. El desarrollo de enfermedad del injerto contra huésped crónica se asoció a una menor recaída.

Finalmente, los resultados del mayor estudio prospectivo fase II publicado hasta la fecha que incluye 78 pacientes con una mediana de seguimiento de 4 años muestra una mortalidad del 15% al año. La recaída fue la principal causa de fracaso del tratamiento. La SLP fue del 48% a un año y 24% a los 4 años. De nuevo, el desarrollo de EICH crónica se asoció con menor tasa de recaídas y mejor SLP. Los pacientes trasplantados en RC tuvieron mejor pronóstico. En este estudio, la SG fue del 43% a los 4 años<sup>(18-19)</sup>. Desafortunadamente sólo uno de cada 4 pacientes tendrán un donante familiar HLA idéntico, en el resto habrá que recurrir a un donante alternativo de los registros internacionales de médula, sangre y cordón umbilical; en los últimos años, el trasplante a partir de un donante familiar haploidéntico está demostrando ser una opción terapéutica para aquellos pacientes sin donante HLA idéntico; concretamente en el linfoma de Hodgkin varios estudios demuestran su potencial efecto injerto contra tumor; el Grupo Español de Trasplante (GETH) ha reportado recientemente los resultados en 43 pacientes que han recibido trasplante haploidéntico con acondicionamiento basado en la fludarabina y el busulfan y ciclofosfamida postrasplante como profilaxis de a EICH. 97.5% de los pacientes injertaron con una mediana para granulocitos y plaquetas de 18 y 26 días respectivamente. La incidencia de EICH agudo grado II-IV y crónico ha sido de 39% y 19%, respectivamente. Con una mediana de seguimiento para los supervivientes de 25.5 meses, 27 pacientes están vivos, 22 libres de enfermedad. La mortalidad acumulada al año y a los 2 años ha sido de 21% y 24% y la SLE y la SG de 48% y 58%, respectivamente. Los pacientes en RC antes del trasplante tienen una mejor SLE y SG. Nuestra serie corrobora los resultados de otros grupos que indican el poten-



cial curativo del trasplante haploidéntico<sup>(20)</sup>.

Al igual que se ha dicho en relación al trasplante autólogo, la buena respuesta antes del trasplante alogénico es importante para conseguir mejores resultados, por lo que los nuevos fármacos deben ser testados en este ámbito para confirmar su seguridad y eficacia.

En resumen, el linfoma de Hodgkin es una enfermedad curable en casi el 80% de los pacientes tras la primera línea de quimioterapia, con o sin RT; para aquellos pacientes refractarios o que recaen, si son jóvenes, el trasplante autólogo es la mejor opción; si esta opción fracasa, el trasplante alogénico debe ofrecerse a los pacientes; tras la incorporación de las altas dosis de ciclofosfamida como parte de la profilaxis en el trasplante alogénico, permite que casi la totalidad de los enfermos puedan tener un donante apropiado.

La evaluación precoz con técnicas metabólicas como la PET permitirá en el futuro adaptar el tratamiento al riesgo, minimizando la toxicidad del tratamiento y reduciendo la mortalidad a largo plazo de los pacientes por causas debidas al tratamiento y no a la enfermedad.

Los nuevos fármacos como el brentuximab vedotin o los inhibidores de PD1 han sido los primeros incorporados al arsenal terapéutico de este linfoma, pero otros muchos están siendo testados en la actualidad y seguro que contribuirán a mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

La autora declara que no posee conflictos de interés.

#### **Bibliografía**

- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2012 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012 May 1, 2012;10(5):589-97.
- Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2835-41.
- Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(7):640-52.
- Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(8):CD007941.
- Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD Compared With BEACOPP Compared With CEC for the Initial Treatment of Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results From the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 February 10, 2009;27(5):805-11.
- Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):607-14.
- Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig W-D, et al. Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 September 20, 2009;27(27):4548-54.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, 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 May 12;379(9828):1791-9.
- Johnson PWM, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Walewski J, Jack AS, et al. Comparison of ABVD and Alternating or Hybrid Multi-drug Regimens for the Treatment of Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (IS-

- RCTN97144519). *Journal of Clinical Oncology*. 2005 December 20, 2005;23(36):9208-18.
10. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized Comparison of the Stanford V Regimen and ABVD in the Treatment of Advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 November 10, 2009;27(32):5390-6.
  11. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.
  12. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carrella AM, Haenel 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. *The Lancet*. 2002;359(9323):2065-71.
  13. Brusamolino E, Carella AM. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):6-10.
  14. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, García-Conde J, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Hodgkin's Disease: Results and Prognostic Factors in 494 Patients From the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Ósea Spanish Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 March 1, 2001;19(5):1395-404.
  15. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, Heras I, García-Sanz R, Vazquez L, et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Bone marrow transplantation*. 1997 Sep;20(6):451-8.
  16. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E, Mateos MV, Vázquez L, Caballero MD, García-Sanz R. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2014 Oct;93(10):1745-53
  17. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, Brun E, Hjorthaug K, Viney ZN, Pike LC, Federico M, Luminari S, Radford J, Trotman J, Fosså A, Berkahn L, Molin D, D'Amore F, Sinclair DA, Smith P, O'Doherty MJ, Stevens L, Johnson PW. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood*. 2016 Mar 24;127(12):1531-8.
  18. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Feb;12(2):172-83.
  19. Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):230-8.
  20. Gayoso J, Balsalobre P, Pascual MJ, Castilla-Llorente C, López-Corral L, Kwon M, Serrano D, Piñana JL, Herrera P, Ferrá C, Pascual C, Heras I, Montesinos P, Zabalza A, Bento L, Figuera A, Buño I, Díez-Martín JL. Busulfan-based reduced intensity conditioning regimens for haploidentical transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Spanish multicenter experience. *Bone Marrow Transplant*. 2016 May 9. doi: 10.1038
  21. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363:1812-1821.
  22. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 372:311-319.