



LINFOMA DE HODGKIN

Antonio Rueda Domínguez

Servicio de Oncología Médica
Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

La historia del tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH) se inició en el comienzo del siglo XX con las primeras comunicaciones de la eficacia del tratamiento con rayos X. Hoy, las modernas técnicas terapéuticas consiguen la curación del 80% de los pacientes. La radioterapia de megavoltaje, la poliquimioterapia o la combinación de ambas son modalidades terapéuticas efectivas. El tratamiento óptimo para cada situación dependerá del conocimiento de: 1) Los factores pronósticos del paciente; 2) los resultados de las diferentes alternativas terapéuticas; y 3) el riesgo de complicaciones agudas y tardías inducidas por estos tratamientos.

PATOLOGÍA Y BIOLOGÍA

Los ganglios linfáticos afectados por el LH presentan una mezcla heterogénea de linfocitos, histiocitos, eosinófilos, células plasmáticas, fibroblastos y otras células reactivas. Las células neoplásicas mononucleadas (células de Hodgkin) y sus variantes polinucleadas (células de Reed-Sternberg), que son el sustrato maligno de la enfermedad, representan únicamente el 0,1-1% de la población celular en el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) (esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y LH clásico rico en linfocitos). Del mismo modo, en el LH predominio linfocítico (LHPL) las células patognomónicas (células LH) representan únicamente una pequeña minoría de la población celular total. Mientras que en el LHPL las células neoplásicas expresan antígenos de superficie B (CD 19, CD20), en el LHC las células de Hodgkin-Reed-Sternberg (H-RS) expresan el marcador de activación Ki-1 (CD-30), el antígeno Leu M1 (CD-15), el receptor de la interleukina-2 (CD 25) y el receptor de la transferrina (CD 71).

El desarrollo de las técnicas de micromanipulación de células neoplásicas aisladas de las secciones ganglionares, la amplificación génica del gen de las inmunoglobulinas y el análisis de la expresión génica de estas células, nos ha permitido saber que, en casi todos los casos, las células H-RS derivan de linfocitos B del centro germinal que han conseguido un reordenamiento funcional del gen de las inmunoglobulinas pero han perdido la capacidad de transcribir dicho gen debido a defectos funcionales en los elementos reguladores del mismo. En condiciones fisiológicas estas células deberían sufrir apoptosis en el centro germinal.

Por el contrario, las células LH de la variedad LHPL son células B clonales del centro germinal que aún tienen capacidad de proliferar siguiendo el proceso de selección antigénica.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

En la actualidad siguen vigentes las normas de estadificación de Ann-Arbor modificadas en Cotswolds. Sin embargo, hay que destacar la práctica desaparición de la laparotomía de estadificación debido a su morbilidad y a la menor utilización de la radioterapia como tratamiento único.

En este momento, asistimos a la irrupción de la tomografía por emisión de positrones que ha demostrado ser superior a la gammagrafía con galio-67 en el estudio de extensión y, además, detecta las recidivas antes que las técnicas de seguimiento habituales. Sin embargo, aún no existe evidencia de que su utilización se traduzca en un aumento de la supervivencia o en una menor morbilidad de los tratamientos.

FACTORES PRONÓSTICOS

Aún a riesgo de simplificar en exceso, parece razonable (de acuerdo con los grupos norteamericanos) dividir el LHC en dos grandes grupos pronósticos:

Enfermedad temprana

Incluye, únicamente, a los estadios I y II sin enfermedad masiva mediastínica y sin síntomas B. Dentro de este grupo se conocen factores pronósticos que condicionan la probabilidad de curación cuando se utiliza tratamiento radioterápico aislado. Estos factores son: edad > 50 años, más de 3 áreas ganglionares afectas, VSG > 50 mm y afectación extranodal "E" por extensión directa.

Enfermedad avanzada

Se consideran dentro de este grupo a los estadios III y IV y a todos los pacientes con enfermedad masiva mediastínica o con síntomas B. Históricamente, este grupo ha sido tratado de forma más homogénea, lo cual, unido a la mayor probabilidad de recidiva y de muerte, ha permitido al *International Prognostic Factor Project* definir 7 factores de mal pronóstico dentro de este grupo: albúmina sérica < 4 gr/dl, hemoglobina < 10,5 gr/dl, sexo masculino, estadio IV, edad > 45 años, recuento de leucocitos > 15000/mm³ y recuento de linfocitos < 600/mm³ o < 8% del total de leucocitos. La presencia de cada uno de estos factores disminuye, por separado, la probabilidad de supervivencia libre de fallo en un 7%.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA

La radioterapia extendida (irradiación subnodal total +/- irradiación esplénica) consigue, en pacientes sin factores de mal pronóstico, una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global a 6 años del 78% y 93%, respectivamente. Sin embargo, dos hechos han favorecido su progresiva desaparición como tratamiento estándar: 1) La aparición de efectos tóxicos tardíos potencialmente mortales, especialmente la alta incidencia de segundos tumores sólidos; y 2) su menor eficacia en pacientes con algún factor de mal pronóstico, en los cuales no consigue supervivencias libres de progresión superiores al 60%. Estas circunstancias han favorecido la aparición de un nuevo estándar: la administración de un reducido número de ciclos de quimioterapia con escaso contenido alquilante, seguido de la irradiación exclusiva de las áreas ganglionares afectas al diagnóstico.

Varios estudios han contribuido a esta situación. El ensayo HD7 del *German Hodgkin Study Group* (GHSG) aleatorizó a 571 pacientes a recibir radioterapia extendida o 2 ciclos de ABVD seguidos de radioterapia extendida; la supervivencia libre de progresión fue significativamente mejor en el grupo que recibió quimioterapia (84% vs 95%). Posteriormente el GHSG comparó, en 965 pacientes, 4 ciclos de quimioterapia COPP/ABVD seguidos de radioterapia extendida con la misma quimioterapia seguida de radioterapia sobre áreas afectas; la supervivencia libre de progresión a 5 años fue igual en los dos grupos de tratamiento (87%). Mientras tanto la EORTC llevaba a cabo un estudio en pacientes de buen pronóstico (enfermedad favorable de la EORTC) comparando irradiación subnodal total con la administración de tres ciclos del esquema MOPP/ABV seguido de radioterapia de campo afecto; la supervivencia libre de progresión a cuatro años fue del 77% versus el 99% ($p < 0.001$).

El *Instituto de Tumori de Milán* aleatorizó a 133 pacientes a recibir 4 ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia extendida o de radioterapia sobre áreas afectas (30-36 Gy). La supervivencia libre de progresión a 5 años (96% vs 93%) y la supervivencia global (100% vs 96%) fueron iguales en los dos grupos.

No obstante, la forma más radical de reducir la radioterapia es no administrarla. Un estudio del NCI norteamericano, aleatorizó a 110 pacientes a radioterapia extendida o a recibir 6 ciclos de quimioterapia MOPP; a 17 años, la supervivencia libre de progresión (85% vs 64%) y la supervivencia global (93% vs 76%) fueron significativamente superiores en la rama de quimioterapia.

El régimen de quimioterapia ABVD es superior a MOPP y menos tóxico que MOPP/ABV en enfermedad avanzada. En nuestra experiencia (estudio fase II con 95 pacientes) la administración de 6 ciclos de ABVD como

tratamiento exclusivo consigue una supervivencia libre de progresión del 84% y una supervivencia global del 96% a seis años; datos concordantes con los observados en un estudio aleatorizado recientemente comunicado.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

Los resultados del tratamiento en la enfermedad avanzada no son tan prometedores. La quimioterapia convencional consigue una supervivencia libre de progresión del 55% y una supervivencia global del 68% a 10 años.

Desde la publicación en 1992 de los resultados del estudio del *Cancer and Leukemia Group B* se considera que el tratamiento estándar consiste en la administración de 6-8 ciclos de ABVD +/- radioterapia sobre las áreas con enfermedad masiva al diagnóstico. Posteriormente, el estudio del *Intergroup* norteamericano demostró la superioridad de ABVD sobre el híbrido MOPP/ABV, pues aunque la eficacia de los dos tratamientos fue la misma, la toxicidad del híbrido (hematológica, pulmonar y segundas neoplasias) fue superior a la observada con ABVD.

Recientemente el GHSG diseñó un esquema de quimioterapia que combina fármacos usados en primera y segunda línea y, además, aumenta la intensidad de dosis de los mismos con la ayuda de G-CSF. En 1992, el GHSG diseñó un estudio aleatorizado con tres ramas que comparaba COPP/ABVD, BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbicina y prednisona) a dosis estándar y BEACOPP escalado. Se asoció radioterapia (30 Gy) a las áreas con enfermedad > 5 cm al diagnóstico o enfermedad residual tras 8 ciclos de quimioterapia.

En el segundo análisis interino (sobre 1.070 pacientes) se apreció una supervivencia libre de progresión superior con BEACOPP escalado (88%) que con BEACOPP estándar (79%) y COPP/ABVD (69%). Además, en los pacientes tratados con BEACOPP, las variables pronósticas encontradas por el *International Prognostic Factor Project*, pierden su valor predictivo. Como era esperable, BEACOPP escalado se asoció con mayor toxicidad hematológica, incluyendo una utilización mayor de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. Además, ya se han descrito los primeros casos de leucemia mieloide aguda asociada con las dosis altas de etopósido.

Hasta hace poco, en la mayoría de los centros especializados, la radioterapia formaba parte del tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada. El metaanálisis de los ensayos con y sin radioterapia, recientemente publicado, indica que la ventaja que ofrece la irradiación depende de la quimioterapia administrada. Cuando se administra un número adecuado de ciclos de un esquema con antraciclinas (ABVD, MOPP/ABVD o híbrido) el efecto de la radioterapia sobre la supervivencia es negativo. Además, dos estudios cooperativos europeos han demostrado, recientemente, que la administración de radioterapia tras la remisión completa con quimioterapia no aumenta la supervivencia libre de progresión. Por ello, sólo existe una indicación absoluta de radioterapia complementaria en pacientes con enfermedad avanzada, la presencia de enfermedad masiva mediastínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diehl V, Josting A.: Hodgkin's disease. *Cancer J* 2000; 6 (suppl 2): S150-S158.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.
3. Marafioti T, Hummel M, Foss H-D, et al.: Hodgkin and Reed-Sternberg cells represents an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000; 95: 1443-1450.
4. Braeuninger A, Küppers R, Strickler JG, et al.: Hodgkin Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin's disease represent clonal population of germinal center-derived tumor cells. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 9337-9342.

5. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-1636.
6. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al.: Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2258-2272.
7. Kostakoglu L, Leonard JP, Coleman M, et al.: Comparative evaluation of FDG-PET and GA-67 SPECT in staging of patients with lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:10a.
8. Specht LK, Hasenclever D.: Prognostic factor of Hodgkin's disease. In Mauch P, Armitage J, Diehl V, Hoppe R, Weiss L (Eds): *Hodgkin's Disease*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 1999. Pgs: 295-326.
9. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factor Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514.
10. Diehl V, Sieber M, Rüffer U.: Treatment of early-stage Hodgkin's disease: considerations in the use of chemotherapy. Presented at the 1998 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Los Angeles, CA.
11. Rüffer U, Sieber M, Pfistner B, et al.: Involved field radiation is as effective a extended field radiation following chemotherapy for intermediate stage Hodgkin's disease expecting a reduction of long-term side-effects: interim analysis of the HD8 trial (GHSG). *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl 3): 250.
12. Santoro A, Bonfante U, Viviani S, et al.: Subtotal versus involved field irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 415.
13. Longo DL.: Chemotherapy alone in the treatment of patients with early stage Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1996; 7 (suppl 4): S85-S89.
14. Rueda A, Alba E, Ribelles N, et al.: Six cycles of ABVD in the treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma: A pilot study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1118-1122.
15. Rueda A, Sevilla I, Gumá J, et al.: Secondary prophylactic G-CSF (filgrastim) administration in chemotherapy of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD. *Leuk & Lymphoma* 2001; 41:353-358.
16. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-1485.
17. Duggan D, Petroni G, Johnson J, et al.: MOPP/ABV versus ABVD for advanced Hodgkin's disease – a preliminary report of CALGB 8952 (with SWOG, ECOG, NCIC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 12a.
18. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al.: BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3810-3821.
19. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al.: Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16: 818-829.