



**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

# **FACTORES PRONÓSTICOS EN EL LINFOMA DE HODGKIN**

## Revisión de una serie clínica

MIRIAM DESVAUX GARCÍA

ÁNGELA ANTÓN RODRÍGUEZ

**TUTORA**

DRA. MARÍA JESÚS PEÑARRUBIA PONCE

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

**VALLADOLID, JUNIO 2019**

## **ÍNDICE**

- 1. Resumen**
- 2. Introducción**
- 3. Material y métodos**
  - 3.1. Objetivos del estudio
  - 3.2. Diseño y materiales
    - 3.2.1. Población y periodo de estudio
    - 3.2.2. Variables
  - 3.3. Análisis estadístico
- 4. Resultados**
  - 4.1. Características de la muestra
  - 4.2. Factores asociados con la remisión completa tras una primera línea de tratamiento
  - 4.3. Análisis de supervivencia
    - 4.3.1. Factores asociados con la supervivencia libre de recaída
- 5. Discusión**
- 6. Conclusiones**
- 7. Bibliografía**
- 8. Anexos**

## 1. RESUMEN

El linfoma de Hodgkin (LH) es un tipo de neoplasia maligna de origen clonal, que deriva de los linfocitos B del centro germinal de los ganglios linfáticos y constituye el 10% de todos los linfomas. Gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos logrados durante las últimas décadas, el pronóstico del LH ha mejorado muy significativamente alcanzando la curación en aproximadamente el 80% de los pacientes. A pesar de la mejora en la supervivencia, se necesitan índices pronósticos adaptados a los nuevos regímenes terapéuticos con el objetivo de ajustar la intensidad de los mismos a la agresividad de la enfermedad, reduciendo así los posibles efectos secundarios del tratamiento. Dada la importancia del pronóstico en el manejo de esta enfermedad, este trabajo tiene como objetivo principal describir factores relacionados con el pronóstico del LH mediante el análisis observacional de tipo retrospectivo de 99 pacientes diagnosticados de LH en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2003 y 2017. Además se revisó la supervivencia global (SG) y libre de recaída (SLR) de la muestra y la toxicidad a largo plazo relacionada con el tratamiento.

Los resultados del estudio confirman la relación entre la cifra de hemoglobina al diagnóstico de la enfermedad y la obtención de una remisión completa (RC) tras una primera línea de tratamiento (Odds Ratio 1,440  $p=0,045$ ). Los datos de SG y SLR a 10 años fueron 72% y 64% respectivamente. Tanto en la SG como en la SLR, se demuestra una importante disminución de las mismas en caso de no alcanzar una RC tras una primera línea de tratamiento. La SG a 10 años desciende de un 79% en los que la obtienen frente a un 31% en los que no. En relación a la SLR a 10 años, esta se ve mermada de un 70% a un 23%. Asimismo, sostiene que los pacientes diagnosticados con un estadio avanzado tienen más probabilidad de recaída (Hazard Ratio 2,953  $p=0,043$ ). Se confirma además la existencia de toxicidad postratamiento en la muestra a estudio, con un 7,1% de cardiotoxicidad, 8,1% de segundas neoplasias y un 7,1% de toxicidad pulmonar.

Estos resultados apoyan la importancia de obtener una remisión completa con la primera línea de tratamiento. Asimismo, validan en la muestra a estudio las cifras de hemoglobina y el estadio avanzado como factores pronósticos. Finalmente, los resultados sugieren la necesidad de optimizar el tratamiento para evitar efectos tóxicos, especialmente en la población por encima de 60 años.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma de Hodgkin, pronóstico, supervivencia, toxicidad, hematología

## 2. INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH), descrito por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, es un tipo de neoplasia maligna de origen clonal que deriva de los linfocitos B del centro germinal de los ganglios linfáticos. Es característica su histología, para su diagnóstico debe estar presente la célula maligna de Reed-Stenberg (CRS) o una de sus variantes, rodeadas por un infiltrado de células inflamatorias reactivas. (1)(2)(3)

El LH constituye el 10% de todos los linfomas (4). Cada año la incidencia en Europa es de 2,5 casos en varones y 2,1 en mujeres por 100.000 habitantes. El LH ocupa el puesto 23 en cuanto a incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2017 según SEOM con 1106 casos nuevos. La mortalidad europea por LH se estima en 0,7 individuos por cada 100.000 habitantes. (5)(6)

El LH tiene una distribución bimodal. En países desarrollados presenta un aumento de la incidencia en pacientes en torno a 20 años y un segundo pico en torno a mayores 55 años. (5)(3)

La causa es desconocida, pero se han encontrado factores asociados con un aumento del riesgo de padecer LH:

- Existe predisposición genética o factores ambientales comunes ya que los familiares de pacientes con LH tienen un riesgo 3 a 5 veces mayor de padecer la enfermedad. Se ha encontrado asociación con haplotipos HLA como HLA – A1. (7)
- Los fumadores activos y pasivos y expuestos a radiaciones ionizantes tienen mayor riesgo de padecer LH. Un bajo estatus socioeconómico se asocia a un peor pronóstico. (8)
- El VEB se encuentra relacionado con un aumento del riesgo de padecer LH. Parece que se debe a que proteínas de membrana virales ayudan a escapar a las células tumorales de la apoptosis. (8)(9)
- La inmunosupresión se asocia a un mayor riesgo de LH. (7)

Como factores protectores es de destacar el uso regular de dosis bajas de aspirina, ejercicio dos veces por semana y haber padecido infecciones en la infancia como paperas, rubeola, varicela, tosferina y sarampión. (3)(8)

En relación con la clínica, la manifestación más frecuente es la presencia de una adenopatía supradiaphragmática (90%), siendo la localización más habitual la clavicular seguida de la axilar. Son menos frecuentes las adenopatías retroperitoneales e inguinales. Esta presentación puede ser asintomática o debutar con un síndrome

compresivo con tos, disnea, síndrome de vena cava superior y edemas en EEII. Hay casos en los que el diagnóstico se realiza por hallazgo de una masa adenopática mediastínica en radiografía, denominada masa *bulky* si su diámetro mayor sobrepasa los 10 cm. (1)(3)(10)

Se puede acompañar en un 25% de los pacientes de sintomatología B que incluye fiebre inexplicada mayor de 38°C, sudoración nocturna y pérdida de peso mayor de 10% en los 6 meses anteriores. Otros síntomas son prurito crónico, dolor adenopático con la ingesta alcohólica y síndromes paraneoplásicos. (1)(3)

Ante un cuadro clínico sugestivo, la valoración inicial debe incluir una anamnesis detallada junto a una exploración clínica minuciosa. En cuanto a pruebas complementarias, inicialmente debe realizarse un hemograma con determinación de la velocidad de sedimentación globular, bioquímica completa y serologías virales (VHB, VHC y VIH). (11)

El diagnóstico definitivo lo aporta la anatomía patológica. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) resulta inadecuada para establecer el diagnóstico ya que no representa la arquitectura del ganglio linfático. Se recomienda realizar la biopsia de un ganglio linfático, siendo preferible el análisis de una adenopatía con afectación primaria y de gran tamaño, ya que la biopsia de tejido extraganglionar puede no ser diagnóstica. (1)(2)

Para su diagnóstico es necesario identificar la célula de Reed-Stenberg (CRS) o una de sus variantes (célula de Hodgkin, célula lacunar y célula L&H o “en palomita de maíz”). Estas células representan el 2% de la población celular, aunque son las realmente tumorales. La arquitectura ganglionar está destruida por un infiltrado compuesto por dichas células tumorales y células reactivas con morfología normal como linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. (1)(2)(12)

Actualmente la OMS (Organización Mundial de la Salud) clasifica el LH en dos categorías: LH de predominio linfocítico nodular y LH clásico, basándose en sus diferentes características morfológicas, inmunofenotípicas y curso clínico. (13)

La variante clásica representa aproximadamente el 95% de los casos de linfoma de Hodgkin. Aunque sus células neoplásicas derivan de células B del centro germinal, estas han perdido los marcadores típicos de las células B. Por tanto, son negativas para CD20 y CD79a, así como para CD45, siendo positivas para CD30 y CD15. (2)

Se puede dividir en cuatro subgrupos atendiendo a sus diferentes características morfológicas: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y rico en linfocitos. (2)(3)(14)

Por otro lado, se encuentra el LH predominio linfocítico nodular. A diferencia de la variedad clásica, las células malignas expresan los marcadores característicos de las células B, siendo positivas para CD20, CD79a y CD45, y negativo para CD15 y CD30. (1)(2)(3)

Una vez realizado el diagnóstico definitivo, un estadiaje adecuado es vital para seleccionar la estrategia de tratamiento y como indicador pronóstico. El sistema de estadificación para el LH usado actualmente es el de Ann Arbor con las modificaciones de Cotswolds. La información necesaria procede de una historia clínica y exploración física adecuadas, integradas con los resultados de las pruebas de imagen, siendo de elección la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET/TC). La biopsia de médula ósea ya no se realiza de forma rutinaria. (4)(8)

La clasificación sitúa a los pacientes en cuatro estadios, según la localización y el número de áreas ganglionares afectadas.

- Estadio I: afectación de una única región ganglionar.
- Estadio II: afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
- Estadio III: afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma.
- Estadio IV: afectación diseminada de uno o más órganos extraganglionares.

Complementando esta información, cada estadio se subclasifica en A o B, dependiendo de la presencia o ausencia de síntomas B. (8)

Gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos logrados durante las últimas décadas, el pronóstico del LH ha mejorado muy significativamente alcanzando la curación aproximadamente el 80% de los pacientes diagnosticados. (3)

Dependiendo del estadio de la enfermedad se establecen distintos factores de mal pronóstico. En primer lugar, en los estadios localizados (estadio I y II de Ann Arbor), estos factores varían según el grupo de estudio, aunque los presentados a continuación son comunes a todos ellos. La existencia de una gran masa mediastínica,

la elevación de la velocidad de sedimentación globular, la presencia de síntomas B, el número de áreas ganglionares afectas y la extensión extranodal. (11)(15)

En cuanto a los estadios avanzados (III y IV según Ann Arbor) se consideran factores de mal pronóstico: el estadio IV, el sexo masculino, la edad  $\geq 45$  años, la albúmina  $< 4$  g/dl, la hemoglobina  $< 10,5$  g/dl, la leucocitosis  $\geq 15000$ /microL, la linfopenia  $< 600$ /microL o  $< 8$  % del recuento leucocitario. Estos criterios forman el Índice Pronóstico Internacional (IPS) desarrollado por Hasenclever y colaboradores en 1998, la presencia de 4 o más factores determina peor pronóstico, pudiendo considerar en estos pacientes tratamientos más agresivos. (11)(15)(16)

Estos factores pronósticos han permitido dividir a los pacientes en tres grupos de tratamiento ajustando la intensidad del mismo a la agresividad de la enfermedad reduciendo así los efectos secundarios. (1)(15)

1. Pacientes con estadio temprano con factores favorables de pronóstico.

La mayoría de los pacientes reciben de 2 a 4 ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia. Otra opción de tratamiento es recibir 3 ciclos de ABVD y valorar la respuesta realizando un PET. Esta respuesta se considera positiva si la captación es igual o superior a la captación basal del hígado y del mediastino. Si es negativo, no es necesario tratamiento con radioterapia. Si aparecen zonas de captación en el PET el tratamiento se ampliará con 1 ciclo más de ABVD seguido de RT con 30 Gy. (10)

2. Pacientes con estadio temprano con factores desfavorables de pronóstico.

En estos pacientes el tratamiento de elección es 4 ciclos de quimioterapia seguidos de RT 30 Gy. Si el PET es positivo después de 3 ciclos de tratamiento, se añade un ciclo más de ABVD seguido de RT 30 Gy. (10)

3. Pacientes con estadio avanzado de enfermedad. Para los estadios avanzados (IIB, III y IV) existen varias opciones de tratamiento:

- 6 ciclos de ABVD. Se hace PET en el segundo ciclo y si es negativo se continúa hasta 6 ciclos. Si es positivo pero con baja respuesta se recomienda quimioterapia de rescate con ESHAP y autotrasplante. Si el PET es positivo con buena respuesta hay dos opciones de tratamiento, dar 6 ciclos de BEACOPP o 2 ciclos de ABVD y repetir PET. Si es negativo se completará hasta 8 ciclos de ABVD y si es positivo se administrará tratamiento de segunda línea. (11)(10).

- BEACOPP se utiliza en pacientes jóvenes (< 60 años) con enfermedad de alto riesgo (IPS >4) durante 4 - 6 ciclos. Se administran 8 ciclos de BEACOPP escalado o 4 ciclos de dosis estándar y otros 4 ciclos a dosis escaladas. Tiene mejores resultados que ABVD pero mayor toxicidad. (1)(10)(11)

Entre 5-10% de los pacientes no alcanzan la remisión completa y otro 20-30% recaen tras obtenerla. Para estos pacientes existen regímenes quimioterápicos de segunda línea siendo ESHAP 2 -4 ciclos (etopósido, esteroides, citarabina y cisplatino) uno de los más utilizados (1). Las respuestas obtenidas tras estos regímenes deben consolidarse con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. El trasplante alógeno sigue siendo una opción terapéutica en pacientes que recaen tras trasplante autólogo. (1)

Actualmente se dispone de nuevas terapias, moléculas inmunomoduladoras y anticuerpos monoclonales como son el brentuximab vedotín, que es un anticuerpo monoclonal anti-CD30 y el nivolumab, un fármaco inhibidor de la vía PD-1/PD-L1. (1)(10)

A pesar de la alta tasa de pacientes con LH que consiguen la curación, el tratamiento del LH puede causar complicaciones que causan morbilidad y mortalidad y que pueden no aparecer hasta años después del tratamiento. La mayoría de las muertes en los 5 – 10 años tras el tratamiento se deben a recaídas pero las muertes más tardías generalmente se deben a segundas neoplasias y enfermedad cardiovascular. (4)

Como efectos tóxicos agudos más frecuentes tras ABVD se pueden encontrar neutropenia (34%), alopecia (31%) y náuseas y vómitos (13%) (10). En cuanto al tratamiento con BEACOPP, entre sus complicaciones más comunes se incluyen supresión de médula ósea, náuseas, alopecia, esterilidad y segundas neoplasias. (17)

La enfermedad cardiovascular es la causa de muerte más común a largo plazo tras neoplasias. La cardiotoxicidad del tratamiento consiste fundamentalmente en daño miocárdico y fibrosis y se encuentra relacionada con la dosis acumulada de doxorubicina (17). La RT cervical y mediastínica también se relaciona con el aumento de riesgo de enfermedad aterosclerótica no coronaria. (4)

Hay un aumento del riesgo de desarrollar segundas neoplasias, tanto tumores sólidos como hematológicos, en pacientes que hayan sido sometidos a tratamientos con QT y RT (10)(17). Se estima que de 40 a 90 casos de segundas neoplasias por cada 10.000 pacientes al año puede atribuirse al tratamiento. Los factores de riesgo relacionados



con segundas neoplasias son campo y dosis de radiación, agentes y dosis de QT, tiempo tras tratamiento, tabaco, edad, e historia familiar. (17)

El riesgo de desarrollar Linfoma No Hodgkin (LNH) y leucemia aguda, la mayoría de serie mieloide, aumenta con respecto a la población general. El riesgo de desarrollo tumores de órgano sólido parece estar relacionado con la proximidad de la radiación al tejido y los más frecuentes son tumores de pulmón y mama aunque también pueden presentarse en el tracto gastrointestinal, piel, hueso y tiroides. (10)(17)

La toxicidad del tratamiento puede alcanzar otros órganos como pulmones, glándula tiroides y órganos reproductores (4)(10)(17). La toxicidad pulmonar se encuentra relacionada con la bleomicina y puede ocurrir de forma aguda o en los 6 primeros meses tras tratamiento en un 20 – 30% de casos. Se suele manifestar como descenso de la Capacidad Vital Forzada (CVF) y de la capacidad de difusión de CO (DLCO), especialmente si el paciente recibe RT mediastínica tras la QT. (10)

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. Objetivos del estudio**

- Analizar las características de los pacientes diagnosticados de LH en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2003 y 2017.
- Describir factores relacionados con el pronóstico del LH. Para ello se analizó la asociación distintos factores descritos en la literatura con la remisión completa tras una primera línea de tratamiento y con la supervivencia libre de recaída.
- Revisar la toxicidad a largo plazo de los distintos tratamientos en la muestra de estudio.
- Estudiar la supervivencia global y libre de recaída total, y en relación con la remisión completa tras una primera línea de tratamiento.

#### **3.2. Diseño y materiales**

##### **3.2.1. Población y periodo de estudio**

Se ha realizado un análisis de tipo observacional retrospectivo a partir de una muestra extraída de los registros de pacientes diagnosticados de LH que fueron tratados en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en un periodo de catorce años. Dicho hospital atiende al Área de Salud Este de la provincia de Valladolid con una población asignada de unos 235.000 habitantes.

Como criterios de inclusión, se establecieron:

1. Pacientes mayores de 14 años.
2. Diagnóstico anatomopatológico de Linfoma de Hodgkin por biopsia ganglionar.
3. Atendidos entre octubre de 2003 y octubre de 2017 en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Como criterio de exclusión, únicamente no se incluyeron en el análisis aquellos pacientes con diagnóstico de LH que fallecieron antes de recibir tratamiento.

Finalmente, un total de 99 pacientes cumplieron dichos criterios.

Previamente a la recogida de los datos de interés, se realizó una búsqueda bibliográfica pormenorizada sobre diferentes aspectos referentes a la patología de estudio y relacionados con su pronóstico. De esta manera se decidieron las variables de interés, resumidas en *Tabla 1 (anexos)*. Asimismo, se redactó un informe dirigido al Comité Ético de Investigación del Área Sanitaria Este de Valladolid. Una vez aprobado el estudio por el comité, se comenzó la recogida de datos a partir de los registros electrónicos y escritos del historial clínico de los pacientes incluidos en el estudio en la base de datos *Noray Banks versión 3.0*, que cumple el reglamento general de protección de datos 2016/679

### **3.2.2. Variables del estudio**

En todos los pacientes se recogió la edad, el sexo y la fecha de diagnóstico, tomando esta última del informe de confirmación del servicio de Anatomía Patológica. Además, de una serie de datos clínicos como la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo), el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tipología de la misma. En relación con variables referentes a la enfermedad de estudio, se examinó el tipo histológico de LH y la presencia de síntomas B, siendo estos: fiebre mayor de 38°C, sudores nocturnos o pérdida de peso superior al 10% en los 6 meses precedentes. Las variables analíticas se recogieron a partir de la última analítica disponible previa al inicio del tratamiento: VSG (mm/hora), albúmina (g/dL), hemoglobina (g/dL), leucocitos totales (/mm<sup>3</sup>), cifra absoluta de linfocitos (/mm<sup>3</sup>) y porcentaje respecto al total de leucocitos y, finalmente, cifra absoluta de monocitos (/mm<sup>3</sup>) y porcentaje respecto al total de leucocitos. En cuanto a las variables radiológicas, fueron recogidas a partir del primer PET/TC, TC o gammagrafía, debido a que el método varía en función del año de diagnóstico. A partir de dichos estudios de imagen se estableció el número de áreas ganglionares afectadas (1, 2, 3 o  $\geq 4$ ), la presencia de enfermedad

extraganglionar y su localización, el estadio determinado mediante el sistema de estadificación de Ann Arbor con modificación de Cotswolds, y la existencia de masa *bulky*, definida como una masa mediastínica cuyo diámetro máximo es mayor o igual a 10 cm.

Además, se analizó el tipo de tratamiento utilizado en cada paciente. El tipo de tratamiento de primera línea (ciclos de ABVD u otros esquemas quimioterápicos, uso de radioterapia junto a dosis y campo, fecha de inicio y fin de primera línea), el tipo de respuesta (remisión completa, parcial o refractariedad al tratamiento). También se registró la fecha de la primera recaída, si la hubiere, junto al tipo de tratamiento de segunda línea, el uso de trasplante (autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos), si hubo tratamiento de tercera línea y la utilización de nuevos fármacos como brentuximab o nivolumab.

Finalmente, se examinaron variables clínicas posteriores al tratamiento como el fallecimiento de algunos pacientes, junto a la fecha y la causa del mismo. En caso de los pacientes vivos, se registró la fecha de última consulta junto al tipo de respuesta actual. Además, se analizaron una serie de variables para valorar la toxicidad a largo plazo de los tratamientos: presencia de factores de riesgo cardiovascular postratamiento, gestación, existencia de enfermedad cardíaca, respiratoria o segundas neoplasias.

### **3.3. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático *IBM SPSS Statistic versión 24.0*. En primer lugar, se analizaron características de tipo descriptivo de la muestra a estudio. Con el objetivo de determinar qué variables eran factores determinantes en la obtención de remisión completa, se llevó a cabo un análisis univariante con cada una de las variables a estudio mediante regresión logística. Las variables que alcanzaron valores estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) fueron examinadas en un análisis multivariante, con el propósito de identificar aquellas con un mayor peso en el pronóstico de la enfermedad.

Además, se estudió la supervivencia global (SG) y libre de recaída (SLR) mediante tablas de mortalidad, curvas de Kaplan-Meier y el test Log-Rank. Se definió la SG como el periodo de tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la de fallecimiento; en los pacientes vivos se consideró la fecha de cierre del estudio (31/03/2019). La SLR se definió como el periodo de tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la recaída o fallecimiento. Se consideraron pérdidas de seguimiento aquellos pacientes con seguimiento mayor de cinco años con fecha de

última consulta superior a 12 meses. Se estudió la influencia de las variables recogidas en la supervivencia global y libre de recaída mediante la regresión de Cox.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características de la muestra

Se llevó a cabo un análisis descriptivo, resumido en la *Tabla 2 (anexos)*. En cuanto a las características de los 99 pacientes que hemos seleccionado para llevar a cabo el estudio, 59 eran hombres (59,6%) y 40 mujeres (40,4%). La mediana de edad al diagnóstico se encuentra en 37 años (23,9-57,9).

En relación a las características premórbidas de esos 99 pacientes, el 67,7% eran fumadores y de ellos el 11,1% presentaban algún tipo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), predominando EPOC tipo enfisema en 6 de ellos. Se ha considerado fumador aquellos que fumaban en el momento del diagnóstico o habían dejado de fumar hacía menos de 10 años.

Previo al diagnóstico de LH, 26 pacientes (26,3%) presentaban algún factor de riesgo cardiovascular (FRCV) o cardiopatía. De ellos, presentaban dislipemia 18 pacientes (69,2%), 5 (19,2%) diabetes mellitus tipo 2 y 15 (57,69%) hipertensión arterial. Además, 2 pacientes (7,6%) presentaban valvulopatía previa al diagnóstico.

En cuanto al tipo histológico del LH al diagnóstico (*gráfico 1, anexos*) el más frecuente fue la esclerosis nodular en el 51,5% de los casos, seguido por el tipo celularidad mixta con el 30,3% de los casos, después el rico en linfocitos con el 8,1% de los casos y depleción linfocítica con el 3% de los casos. En un 8,1% de los casos, estaba determinado que pertenecían al subtipo clásico sin determinar la tipología concreta.

Según la clasificación de Ann Arbor con las modificaciones de Cotswolds (*gráfico 2, anexos*) el 13,1% de los pacientes fueron diagnosticados en estadio I, el 41,4% de los pacientes fueron diagnosticados en estadio II, el 25,3% en estadio III y el 20,2% en estadio IV. Entre todos los pacientes, el 42,4% presentaba síntomas B al diagnóstico.

Un 15,2% de los pacientes presentaban masa *bulky* al diagnóstico. El 19,2% de los pacientes presentaron enfermedad extraganglionar al diagnóstico, siendo la localización más frecuente la hepática. De ese 19,2% de pacientes, el 21% pacientes presentaron enfermedad extraganglionar únicamente en el hígado, solo en pulmón el 21%, solo en médula ósea 10,5% y solo ósea 5,2%. Sin embargo, el 42,1 % de los pacientes con enfermedad extraganglionar la presentan en dos o más localizaciones.

Al diagnóstico, el 60,2% de los pacientes presentaba 4 o más áreas ganglionares infiltradas, el 13,3% presenta 3 áreas, el 20,4% presenta dos y el 6,1% presenta un área afectada.

El tratamiento de primera línea elegido fue la quimioterapia ABVD en el 94,9% de los casos, el tratamiento con BEACOPP en 1% de los casos y un 3% de pacientes recibieron otros tratamientos, un paciente fue tratado con el esquema COPPABV y dos fueron tratados con PVAG. El número de ciclos de ABVD dependió del estadio al diagnóstico, un 57,6% de pacientes recibieron 6 ciclos de ABVD.

El 46,5% de los pacientes recibieron tratamiento con radioterapia (RT). El campo más frecuentemente irradiado fue el mediastínico, recibiendo radiación sobre este el 53,3% de los pacientes. La dosis media de RT fue 32 Gy +/- 3,7.

Tras el tratamiento de primera línea se consiguió respuesta completa en el 86,9% de los casos. Siendo refractarios el 5,1% de los casos y obteniendo respuesta parcial el 2% de los casos. En un 6% de los pacientes no se pudo evaluar la respuesta por fallecer durante el tratamiento. El 11,1% de los pacientes tuvieron una primera recaída de la enfermedad.

Un 13,4% de los pacientes tuvieron que recibir quimioterapia de segunda línea. Se realizó tratamiento con diferentes esquemas utilizándose ESHAP en el 68% de los pacientes. Solo 3 pacientes recibieron tratamiento de tercera línea, uno con ESHAP, otro con GEMOX y otro con IGEV. En sólo tres pacientes se utilizaron nuevas terapias: dos pacientes recibieron brentuximab y uno nivolumab. En cuanto al trasplante, 9 pacientes fueron tratados con trasplante autólogo y un paciente recibió un segundo trasplante alogénico.

En relación a los efectos postratamiento, se registraron efectos cardiológicos en 7 pacientes (7,1%), dos de ellos desarrollaron valvulopatía de nuevo diagnóstico y cuatro de ellos alteración tanto de la función sistólica como de la función diastólica de ventrículo izquierdo.

Además 20 pacientes (20,2%) desarrollaron FRCV posteriores al tratamiento., siendo el más frecuente la dislipemia, que apareció en 9 de ellos.

Ocho pacientes (8,1%) presentaron segundas neoplasias. Tres pacientes fueron diagnosticados de cáncer colorrectal, dos de cáncer de vejiga y el resto de próstata, pulmón y testículo.

Además, 7 pacientes (7,1%) manifestaron toxicidad pulmonar postratamiento. La más frecuente fue la fibrosis relacionada con el uso de bleomicina registrada en 5 de los 7 pacientes. En la historia de los dos pacientes restantes se registró empeoramiento del enfisema previo y neumopatía organizada.

Diecisiete pacientes habían fallecido en el momento de cierre del estudio. Sólo cuatro fallecieron por progresión de la enfermedad. Otros cuatro murieron por segundas neoplasias. En tres pacientes mayores de 65 años la causa de muerte fue toxicidad pulmonar por bleomicina. Los otros seis pacientes murieron por infección: cuatro eran mayores de 60 años; los dos pacientes jóvenes, uno había recibido un trasplante allogénico y el otro falleció de shock séptico en el seno de tratamiento con BEACOPP.

#### **4.2. Factores asociados con la remisión completa tras una primera línea de tratamiento**

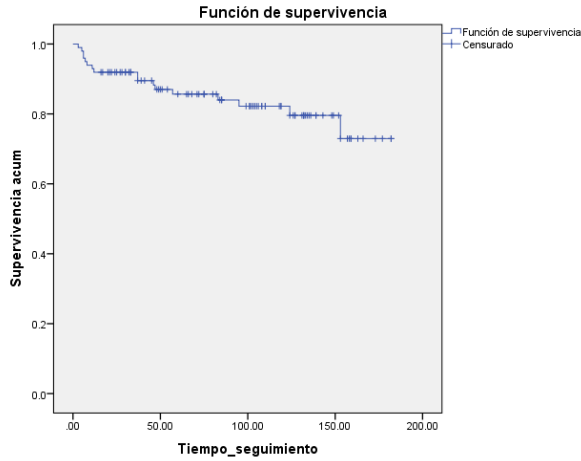
Tras el análisis univariante se determinó qué variables estaban asociadas a la posibilidad de alcanzar una remisión completa (RC) tras una primera línea de tratamiento, *Tabla 3 (anexos)*.

Se demostró una mayor probabilidad de RC tras una primera línea de tratamiento en caso de Índice Pronóstico Internacional (IPS) bajo (Odds Ratio [OR] 5,844 p=0,006), cifras de hemoglobina altas (OR 1,575 p=0,006), y la ausencia enfermedad extraganglionar (OR 3,622 p=0,049). Presentar estadio avanzado (OR 0,119 p=0,008), demostró mayor probabilidad de no alcanzar la RC. Tras someter estas variables a análisis multivariante, mostrado en la *Tabla 4 (anexos)*, la única que mantuvo una relación significativa fue la cifra de hemoglobina (OR 1,440 p=0,045).

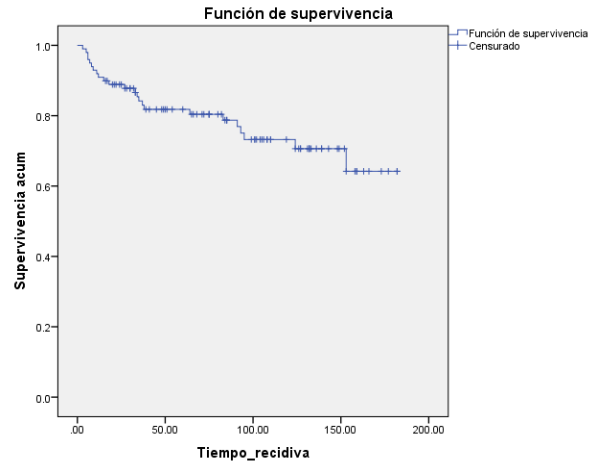
#### **4.3. Análisis de supervivencia**

El análisis de la supervivencia se realizó según la función Kaplan-Meier, siendo la mediana de seguimiento de la muestra 85 meses con un rango de 179 (3-182). De los 99 pacientes con los que contamos para realizar el estudio, 17 de ellos fallecieron, lo que corresponde con el 17,1% de la muestra, viendo que el mayor número de eventos terminales, un total de 7, ocurrieron en el primer año tras el diagnóstico. Con tasas de supervivencia global (SG) a 5 y 10 años de 86% y 72% respectivamente. *Tabla 7 (anexos)*.

En cuanto a la supervivencia libre de recaída (SLR), 24 pacientes fueron diagnosticados de recaída o fallecimiento. Las tasas de SLR a 5 y 10 años fueron 80% y 64% respectivamente. *Tabla 7 (anexos)*.



**Figura 1:** curva de supervivencia según la función Kaplan-Meier para análisis de la SG de la muestra.



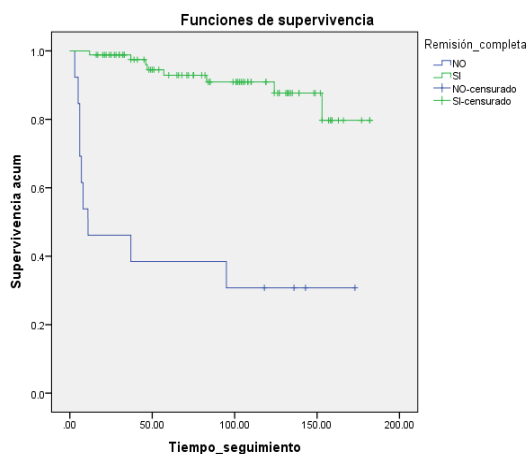
**Figura 2:** curva de supervivencia según la función Kaplan-Meier para análisis de la SLR de la muestra.

Para comparar la supervivencia de los pacientes que alcanzaron la remisión completa (RC) tras una primera línea de tratamiento con los que no, se utilizó el test de contraste de hipótesis Log-Rank. Para ello se tomó como hipótesis nula que el grupo que no ha alcanzado remisión completa tiene la misma supervivencia que el grupo que no la ha alcanzado. En análisis alcanzó significación estadística lo que permitió rechazar la hipótesis nula y aceptar que sí que hay diferencias en la supervivencia entre los dos grupos. *Tablas 8 y 9 (anexos).*

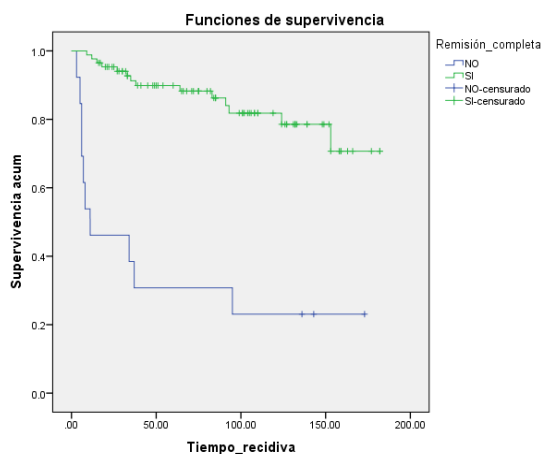
De los 99 pacientes, 13 de ellos no alcanzaron RC tras la primera línea de tratamiento, falleciendo 9 de ellos. De los 86 pacientes que sí alcanzaron RC, fallecieron 8. Se registraron 24 eventos (entre recaídas y muertes), de los cuales 10 tuvieron lugar en los pacientes que no alcanzaron RC tras la primera línea de tratamiento y 14 en los que sí.

En cuanto a los pacientes que no alcanzaron RC tras la primera línea de tratamiento, la tasa de SG a 5 años fue de 38% y a 10 años de 31%. Sin embargo, la tasa de SLR a 5 años fue 31% y a 10 años de un 23%.

En referencia a los pacientes que alcanzaron RC tras la primera línea de tratamiento, las tasas de SG a 5 y 10 años fueron 93% y 79% respectivamente. En comparación, las tasas de SLR a 5 y 10 años fueron 88% y 70%.



**Figura 3:** curva de supervivencia para análisis de SG de la muestra comparando supervivencia de los pacientes que obtienen RC con la primera línea de tratamiento (verde) con respecto a los que no (azul).



**Figura 4:** curva de supervivencia para análisis de SLR de la muestra comparando supervivencia de los pacientes que obtienen RC con la primera línea de tratamiento (verde) con respecto a los que no (azul).

### 4.3.1. Factores asociados con la supervivencia libre de recaída

Se llevó a cabo la comparación entre distintas variables y la supervivencia libre de recaída en un análisis univariante, *Tabla 5 (anexos)*. Fueron factores pronósticos adversos en la supervivencia libre de recaída la edad avanzada (HR 1,027 p=0,014), la VSG elevada (HR 1,013 p=0,050), una cifra alta de monocitos absolutos (HR 1,001 p=0,031) y el estadio avanzado (HR 4,202 p=0,01). Las cifras de hemoglobina altas (HR 0,778 p=0,024) fueron un factor favorable.

Posteriormente se examinaron las variables anteriores mediante análisis multivariante, *tabla 6 (anexos)*, solo el estadio avanzado mantuvo relación significativamente estadística con la posibilidad de recaída (HR 2,953 p=0,43).

Asimismo, se analizó el impacto pronóstico de las distintas variables en la supervivencia global, sin resultar ninguna significativa en el análisis multivariante.

## 5. DISCUSIÓN

En cuanto a las características de la muestra, la mediana de edad en la muestra es de 37 años (23,9-57,9), similar a lo contrastado en la bibliografía. En el estudio sobre incidencia del LH en el Reino Unido entre los años 2004-2014 realizado por Smith A. et al, se objetivo una mediana de edad de 41,3 años (26,8-63,5).(19) La relación entre



sexos hombre:mujer, aproximadamente es de 1,5:1 lo que parece coincidir con lo descrito en la literatura.(5)

La variedad histológica más frecuente al diagnóstico es, dentro del tipo clásico, la esclerosis nodular siendo aproximadamente del 54% en la bibliografía consultada, lo que parece también coincidir con el porcentaje realizado en el estudio que es del 51,1%, seguido de celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocítica. El estadio más frecuente al diagnóstico entre la muestra seleccionada es el estadio II. (1)(2)(3)

El sistema de estadiaje más utilizado para el LH es el Ann Arbor con las modificaciones de Cotswolds. Para ello se requiere indagar en la historia clínica del paciente y exploración física junto con pruebas de imagen complementarias. Al ser un estudio retrospectivo se han encontrado dificultades para encontrar datos de algunas variables, especialmente entre los años 2003 y 2005, debido a que en aquellos años las historias clínicas no se encontraban informatizadas. Otra debilidad del estudio, es la pérdida de seguimiento de algunos pacientes por factores como el cambio de centro hospitalario de referencia.

Al tratarse de un estudio retrospectivo que abarca un periodo de catorce años, los métodos de imagen han ido variando y mejorando. En los primeros años de estudio se valoraba la presencia de enfermedad extraganglionar con técnicas como la gammagrafía y el TC. Sin embargo, en los últimos años el avance de técnicas como el PET/TC ha permitido mejorar la detección de enfermedad extraganglionar y, por ello, el estadiaje, así como el pronóstico, al conseguir tratamientos más adecuados al estadio de cada paciente.

En relación a los resultados de nuestro trabajo con respecto al pronóstico del LH, cabe destacar que en el análisis multivariante el IPS carece de valor estadístico, así como la mayoría de sus variables por separado, lo que puede ser debido a una muestra de pequeño tamaño. Los análisis multivariantes consultados en la bibliografía forman parte de grandes estudios multicéntricos con un tamaño muestral de miles de pacientes, un tamaño muestral que era imposible alcanzar en este proyecto. Pese a ello, los resultados del estudio apoyan la relación entre la cifra de hemoglobina al diagnóstico de la enfermedad con la no consecución de una remisión completa tras una primera línea de tratamiento. Este mismo parámetro está descrito en diferentes escalas pronósticas realizadas por distintos grupos de trabajo. En caso de estadios iniciales I y II, el Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) (15) describe cifras de hemoglobina iguales o inferiores a 10,5 g/dl como un factor de mal pronóstico. En cuanto a los estadios avanzados III y IV, el Índice Pronóstico

Internacional (IPS) descrito en 1998 por Hasenclever et al (16) repite esas mismas cifras como factor de mal pronóstico. Otro de los factores de mal pronóstico descritos en el IPS es el estadio avanzado. Los resultados del trabajo coinciden en que los pacientes diagnosticados con un estadio avanzado presentan una menor supervivencia libre de recaída.

En cuanto al tratamiento, actualmente es de elección la administración de ABVD dependiendo el número de ciclos del estadio al diagnóstico. Este fue el esquema mayoritariamente administrado a los pacientes (94,9% de los casos). Dos pacientes ancianos recibieron PVAG, esquema atenuado para evitar toxicidades.

No hay que obviar los efectos postratamiento ya que pueden ser causa de mortalidad en pacientes años después de haber recibido el tratamiento. La toxicidad pulmonar junto con la cardiaca son dos de las toxicidades más frecuentes a largo plazo. Coincidiendo con la literatura, la toxicidad más frecuentemente registrada ha sido la fibrosis pulmonar atribuida a bleomicina. La cardiotoxicidad en la muestra a estudio ha consistido en disfunción sistólica y diastólica, sin registrar ningún evento isquémico postratamiento. Se registraron ocho pacientes diagnosticados de segundas neoplasias en la muestra analizada que han consistido en su totalidad en tumores de órgano sólido, en contraste con la bibliografía en la que se recoge que los tumores de órgano sólido suponen aproximadamente dos tercios de segundas neoplasias. Todos estos pacientes fueron tratados con ABVD como primera línea y tres de ellos recibieron radioterapia. La media de años de aparición tras el tratamiento fue de 5,8 años. Las dos segundas neoplasias de órgano sólido más comunes son cáncer de pulmón y de mama, contrastando con la muestra del estudio en la que solo un paciente ha sido diagnosticado de cáncer de pulmón y cuatro de cáncer colorrectal. (17)(18)

Serían necesarios más análisis para evaluar con más profundidad dichas toxicidades, puesto que diferentes factores de confusión como el tipo de quimioterapia recibida, dosis y campo de radioterapia, la enfermedad pulmonar y cardiaca, el tabaquismo o FRCV previos han podido influir en los resultados.

Destaca en nuestra serie la incidencia de mortalidad relacionada con toxicidad pulmonar e infección en los pacientes mayores de 60 años tratados con ABVD, lo que apoyaría el abandono de este esquema de tratamiento en este rango de edad y la sustitución por regímenes menos tóxicos como PVAG. (20)

Los datos de SG y SLR a 10 años fueron 72% y 64% respectivamente. En un estudio retrospectivo sobre supervivencia con seguimiento de 20 años realizado en Holanda

por Liu L. et al, la cifra de SG a 10 años se encuentra en 71% en los pacientes. Esta cifra es similar a la obtenida en nuestra muestra, con un 72%. Sin embargo, estas supervivencias son inferiores a las obtenidas en ensayos clínicos, que se encuentran en torno al 80-82%. Esto demuestra la importancia de los estudios sobre pacientes de vida real que reflejan mejor la efectividad de los tratamientos. (21)

Los resultados del estudio demuestran tanto SG como SLR, se demuestra la existencia de una importante disminución de las mismas en caso de no alcanzar una remisión completa tras una primera línea de tratamiento. La SG a 10 años desciende de un 79% en el caso de sí conseguirla, a un 31%. En relación a la SLR a 10 años, esta se ve mermada de un 70% a un 23%.

## **6. CONCLUSIONES**

Los resultados del estudio confirman la relación entre la cifra de hemoglobina al diagnóstico de la enfermedad y la obtención de una remisión completa (RC) tras una primera línea de tratamiento. Asimismo, sostiene que los pacientes diagnosticados con un estadio avanzado tienen menor supervivencia libre de enfermedad.

Tanto en la SG como en la SLR, se demuestra una importante disminución de las mismas en caso de no alcanzar una RC tras una primera línea de tratamiento. Estos resultados apoyan la importancia de una primera respuesta al tratamiento como elemento clave en la supervivencia. A pesar de la mejora en las últimas décadas de la supervivencia en el LH, se necesitan índices pronósticos que permitan adaptar los regímenes terapéuticos con el objetivo de optimizar tasas de respuesta y disminuir toxicidad.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Moraleda JM. Linfoma de Hodgkin. En: Pregrado de hematología 4ªEd. Madrid: Luzán. 2017;(17):363-382. [ISBN:978-84-7989-874-8]
2. Rueda Domínguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, Gumá I Padró J, Quero Blanco C, Gómez Codina J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Clin Transl Oncol. 2015;17(12):1005-1013
3. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2015;90(11):1574-1583
4. Approach to the adult survivor of classic Hodgkin lymphoma - UpToDate
5. Las cifras del cáncer en España 2019 | Día Mundial del Cáncer 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/las-cifras-del-cancer-en-espana-2019/>

6. Martínez et al. Guía de práctica clínica de GELTAMO para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (GELTAMO) 2019. [ISBN: 978-84-09-11251-7]
7. Maggioncalda A, Malik N, Shenoy P, Smith M, , Sinha R, Flowers CR. Clinical, molecular, and environmental risk factors for Hodgkin lymphoma. *Adv Hematol.* 2011;2011:736261
8. Greer JP, Arber DA, Appelbaum FR, Rodgers GM, Means RT, Dispenzieri A, Glader B, List AF, Fehniger TA. Hodgkin Lymphoma. En: *Wintrobe's Clinical Hematology.* 14<sup>a</sup> Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2019;(94):6218-6283. [ISBN:9781496347428].
9. The role of Epstein-Barr virus in Hodgkin lymphoma – UpToDate
10. Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.*2009;15(2):124-128
11. Linfoma de Hodgkin. En: *Guía de linfomas Castilla y León 2017.* Asociación castellano-leonesa de hematología y hemoterapia. 2017;(15):108-116. [ISBN: 978-84-940139-6-6]
12. Peñarrubia MJ. Linfoma de Hodgkin. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.* 2013;(50):259-271
13. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. Hodgkin Lymphoma. En: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press. 2008;(12):321-334. [ISBN 978-92-832-2431-0]
14. Epidemiology, pathologic features, and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma - UpToDate
15. Staging and prognosis of Hodgkin lymphoma - UpToDate
16. 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
17. Initial treatment of advanced (stage III-IV) classic Hodgkin lymphoma – UpToDate
18. Second malignancies after treatment of classic Hodgkin lymphoma– UpToDate
19. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1575-1584.
20. Borchmann S, Engert A, Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Current Opinion in Oncology.* 2018;30(5):308.
21. Liu L, Giusti F, Schaapveld M, Aleman B, Lugtenburg P, Meijnders P, et al. Survival differences between patients with Hodgkin lymphoma treated inside and outside clinical trials. A study based on the EORTC-Netherlands Cancer Registry linked data with 20 years of follow-up. *British Journal of Haematology.* 2017;176(1):65-75.