



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**LINFOMA DE HODGKIN: QUIMIOTERAPIA E**  
**INMUNOTERAPIA**

Autor: Ana Antúnez Díaz-Meco

Fecha: 17/02/2020

Tutor: Felisa Repilado Grillo

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
2.1	LINFOMA DE HODGKIN.....	3
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>4</b>
5.1	LINFOMA DE HODGKIN.....	4
5.2	TRATAMIENTO.....	9
5.2.1	RADIOTERAPIA.....	10
5.2.2	QUIMIOTERAPIA.....	10
5.2.3	INMUNOTERAPIA.....	13
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>19</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>19</b>

# 1 RESUMEN

Este trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica de artículos que estudian tanto la patología como el tratamiento del LH, para el cual se han consultado las fichas técnicas en la AEMPS y la EMA de los distintos fármacos inmunoterápicos.

El Linfoma de Hodgkin (LH) es un tipo de linfoma, por lo que está considerado una enfermedad oncohematológica. Esta patología es más común en hombres que en mujeres, y en edades infantiles es muy poco común.

Además, se comentarán ciertos aspectos de vital importancia que se deben tener en cuenta a la hora de elegir un tratamiento. Un correcto y temprano diagnóstico, al igual que la observación mediante técnicas de exploración y técnicas anatomo-patológicas de posibles factores de riesgo de los pacientes, nos permite abordar esta enfermedad más eficazmente.

Actualmente se continúa investigando sobre fármacos biológicos y de nuevas formas de tratamiento como la radioinmunoterapia y la terapia CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*).

**Palabras clave:** linfoma de Hodgkin, linfocitos B, células de Reed-Sternberg, poli quimioterapia, inmunoterapia.

## Glosario:

- **LHc:** linfoma de Hodgkin clásico
- **NSCHL:** linfoma de Hodgkin clásico con esclerosis nodular
- **MCCHL:** linfoma de Hodgkin clásico con celularidad mixta
- **LRCHL:** linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
- **LDCHL:** linfoma de Hodgkin clásico con depleción linfocitaria
- **NLPHL:** linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular
- **LH r/r:** linfoma de Hodgkin en recaída o refractario
- **RS:** células de Reed-Sternberg
- **LT:** linfocitos T
- **PD-L1:** Programmed Death-ligand 1
- **PD-1:** Programmed Death 1
- **CD:** Cluster of differentiation
- **VIH:** virus de inmunodeficiencia humana
- **VSE:** velocidad de sedimentación eritrocitaria
- **PET-TC:** tomografía por emisión de positrones con fusión de imágenes con TAC
- **CT:** tomografía axial computarizada
- **TAPH:** trasplante de progenitores hematopoyéticos
- **BV:** Brentuximab Vedotina
- **ACC:** anticuerpo monoclonal conjugado
- **MMAE:** agente monometil auristatina E
- **CPNM:** cáncer de pulmón no microcítico
- **VEP:** virus de Epstein-Barr
- **ETS:** enfermedad de transmisión sexual
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud

## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 LINFOMA DE HODGKIN:

El linfoma de Hodgkin (LH) es un tipo de cáncer que afecta a los ganglios del sistema linfático, lugar donde los linfocitos maduran y se activan. Se caracteriza sobre todo por una proliferación masiva de linfocitos B, conocidos también como células de Reed-Sternberg (RS), en los ganglios. Estos han sufrido una alteración genética, de tal forma que no son capaces de producir anticuerpos ni de ejercer su función fisiológica. Estas células de RS expresan masivamente proteínas de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral que son CD30 y CD15, dianas moleculares para los anticuerpos monoclonales.<sup>1,5</sup>

Fue descrito por Tomas Hodgkin por primera vez en 1832 como un tumor que afectaba a los ganglios linfáticos y al bazo. Antiguamente era conocido como enfermedad de Hodgkin, pero fue Samuel Wilks quien estableció su nombre actual: Linfoma de Hodgkin.<sup>1,2</sup>

Esta enfermedad que, es más frecuente sobre todo en personas jóvenes, se da en dos periodos: entre los 15 y 40 años, y en mayores de 55 años. Sin embargo, en edades infantiles representa un 5% de los cánceres, y debido a que es poco frecuente, se debe considerar la participación de los pacientes en ensayos clínicos. En general, suele ser más frecuente en hombres que en mujeres. En Europa, la incidencia de nuevos casos es de 2,5 casos en varones frente a 2,1 casos en mujeres por cada 100.000 habitantes.<sup>5,9,10</sup>

Muchos estudios explican la posibilidad de que algunos virus como el VEP (virus de Epstein-Barr) o el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) que infectan a los linfocitos B, aumentan el riesgo de padecer LH. Esto es debido a que existe cierta carga viral de este tipo de virus en el interior de las células tumorales que ayudarían a que la célula tumoral evitara la apoptosis antes de haber desarrollado la enfermedad. Suele ser más común en países en vías de desarrollo (>90% de los casos) que en países desarrollados (30-40% de los casos).<sup>5,10</sup>

La esperanza de vida depende de muchos factores tales como: el tipo de LH (ya que hay algún subtipo más agresivo que otro), el alcance de la enfermedad, es decir, si hay metástasis o no; el cuadro clínico del paciente, y sobre todo, la respuesta de este al tratamiento. Por lo general, la tasa de curación de pacientes con LH es bastante elevada (>70%) pero estos tienen bastante incidencia de recaída. Hasta un 10% de las muertes por LH son debidas a recaídas, y el incremento del riesgo de la aparición de un segundo tumor se atribuye, sobre todo, al uso de la radioterapia.<sup>5</sup>

A pesar del buen pronóstico que tiene esta enfermedad, los pacientes que no consiguen curarse tras el tratamiento de primera línea de abordaje terapéutico o bien, los pacientes que tienen recidivas tardías, suelen presentar un pronóstico menos favorable.<sup>7</sup>

### 3 OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica de los últimos fármacos utilizados para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin, en concreto, todos aquellos avances obtenidos a partir del uso tanto de la quimioterapia, como de anticuerpos monoclonales en aquellos pacientes en los que se ha producido una refractariedad al tratamiento, o bien, han sufrido alguna recaída.

Para ello, también se incluirá investigación acerca del diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, la sintomatología, la evolución y los tratamientos utilizados hasta el momento y su posible toxicidad.

### 4 MATERIAL Y MÉTODOS

En la realización de este Trabajo de Fin de Grado sobre el tratamiento del Linfoma de Hodgkin se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica, consultando diferentes bases de datos científicas, principalmente PubMed-NCBI, UpToDate, Medline, American Cancer Society (ACS) y las guías clínicas actualizadas de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). También se ha utilizado CIMA (Centro de información de medicamentos de la AEMPS), la EMA y Botplus para obtener las fichas técnicas de los medicamentos comercializados en España y Europa, así como los informes de posicionamiento terapéutico de los mismos.

### 5 RESULTADOS

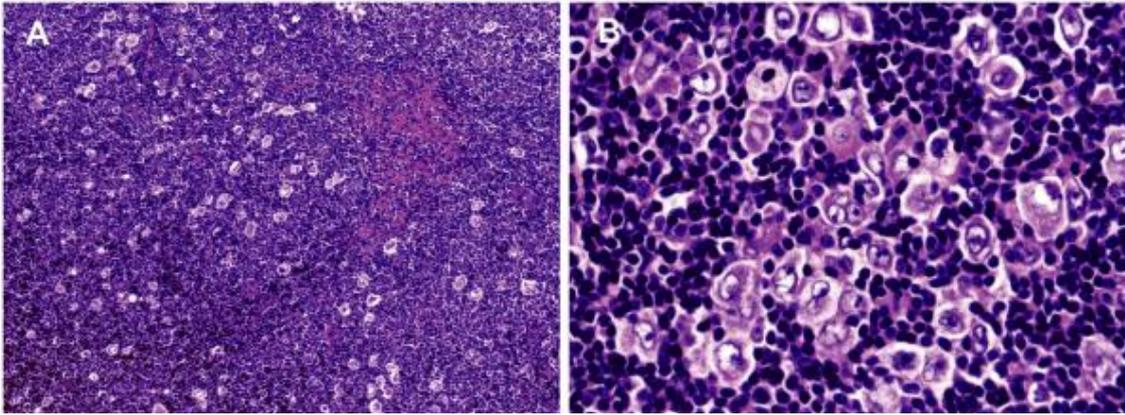
#### 5.1 LINFOMA DE HODGKIN

Basándonos en la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud), podemos clasificar a los LH según factores patológicos, genéticos y clínicos. De esta forma se pueden distinguir dos tipos de LH: Linfoma de Hodgkin clásico (LHc), con una incidencia del 95% de casos y Linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular (NLPHL), con una incidencia del 5% de los casos. El LHc es el más común y se puede subdividir a su vez en otros cuatro tipos, basándonos en la morfología y en la cantidad de células de Hodgkin y RS: con esclerosis nodular, con celularidad mixta, rico en linfocitos y con depleción linfocitaria.<sup>3,4,5</sup>

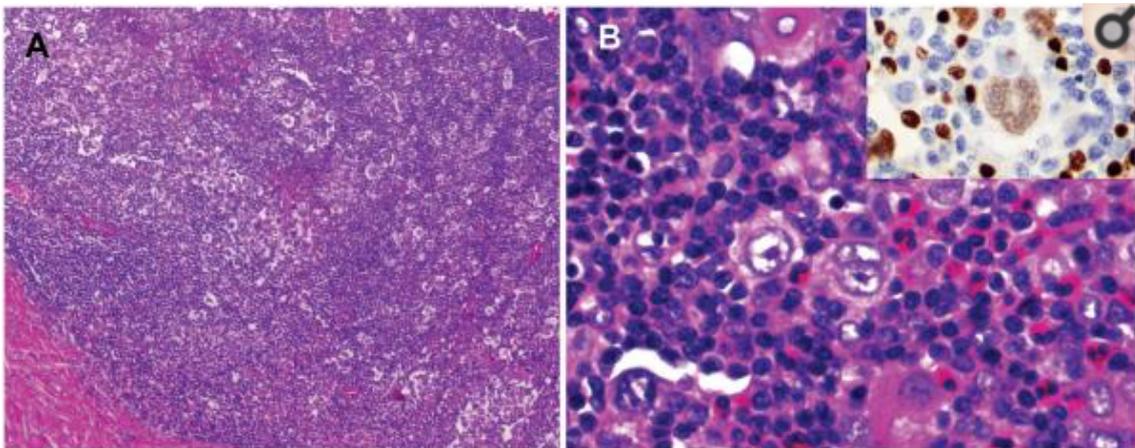
- Linfoma de Hodgkin clásico (LHc): es el más común dentro de los linfomas, como ya se ha mencionado anteriormente, y se caracteriza por la presencia de células de RS, un tipo de linfocitos B que derivan del centro germinal, pero cuyo tamaño es mayor que el de los linfocitos normales y que pueden poseer un núcleo o más. Son células muy características del LH. Además, la mayoría de los casos suele cursar con sobreexpresión de CD30 y CD15, al contrario que CD45 que es más complicado que se encuentre sobre expresada.<sup>6,7</sup>

- Linfoma con esclerosis nodular (NSCHL): este es el subtipo más común dentro de los LHc y suele afectar a adolescentes y a jóvenes adultos. En este tipo de linfoma, los ganglios afectados están rodeados por bandas de colágeno que contienen a su vez un número variable de células de RS de tipo lacunar donde además conviven otras células. Cuando las células de RS se asocian y forman combinaciones celulares, dan lugar a necrosis celular.<sup>1,2,8</sup>
- Linfoma con celularidad mixta (MCCHL): este subtipo se caracteriza por la presencia de células de RS, además de eosinófilos, neutrófilos, histiocitos etc. Además, suele presentar una mayor incidencia en pacientes inmunodeprimidos, con VIH y con el VEP.<sup>2,8</sup>
- Linfoma rico en linfocitos (LRCHL): se caracteriza por presentar pequeños linfocitos que forman los ganglios. En este tipo de linfoma, rara vez se observan neutrófilos y eosinófilos. Es muy similar al linfoma con predominio linfocitario celular, con la diferencia de que, en este caso, las células de RS son histológicamente normales o de tipo lacunar.<sup>2,9</sup>
- Linfoma con depleción linfocitaria (LDCHL): es el subtipo más raro, apenas un 1% de los casos. Los tumores presentan escasa cantidad de células de RS y otros marcadores de la inflamación. Suele ser más común en pacientes con VIH. Además, el desarrollo de este tipo de linfomas suele ser más agresivo que el resto.<sup>8</sup>
- Linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular (NLPHL): es menos común que el LHc. Las células más representativas de este tipo de linfoma se conocen como palomitas de maíz (“pop corn cells”) o células L&H (lymphocitic and hystiocytic). En este tipo de linfoma, se encuentran sobre todo linfocitos y, al contrario que en el LHc, encontramos CD45+ y antígenos asociados a la expresión de Linfocitos B como por ejemplo CD20 y CD79a. Este tipo de linfoma resulta menos agresivo y suele tener buen pronóstico, ya que, por lo general, los pacientes responden bien al tratamiento, aunque puede haber recaídas después de haber sido tratados.<sup>2,9,10</sup>

En el microscopio podemos distinguir el LH con predominio linfocitario nodular (Figura 1) y el LHc (Figura 2), ambas con sus células más características.



**Fig. 1 A:** Linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular. **Figura 1 B:** células L y H.<sup>11</sup>



**Fig. 2 A -** Linfoma de Hodgkin clásico. **Figura 2 B:** células de RS.<sup>11</sup>

Se desconoce la **causa** exacta de la aparición del LH, pero puede deberse a factores genéticos, a una disminución de la respuesta inmunológica del organismo debido a otros tratamientos inmunosupresores o a infecciones virales reincidentes. Además, hijos y/o hermanos de pacientes con LH presentan un mayor riesgo de padecerlo.<sup>2</sup>

No existe ninguna **sintomatología** que pueda evidenciar la presencia del LH, pero si que pueden aparecer alteraciones inespecíficas como fiebre, pérdida de peso injustificada, sudoración nocturna excesiva, picor en la piel o prurito.

Con respecto a la fiebre, presenta periodos intermitentes, dándose tanto periodos afebriles como picos de hasta 38°C, sobre todo durante las tardes. La pérdida de peso de más de un 10% del peso del paciente en los últimos seis meses podría ser un síntoma inespecífico. Por otro lado, la sudoración nocturna no sería debida a algún pico de fiebre si no a alteraciones inmunológicas de las citoquinas. Por último, en cuanto al prurito, según algunos estudios, podría estar más relacionado con aquellos nódulos linfáticos más aislados, como los del mediastino.<sup>12</sup>

Para realizar el **diagnóstico** del LH, se lleva a cabo en primera instancia una exploración física a aquellas personas que acuden a consulta médica debido a la aparición de un bulto indoloro, que se trataría de un sobrecrecimiento de un nódulo linfático. Puede darse en el área baja

cervical (60% de los casos), aunque puede afectar a otros órganos o regiones del cuerpo como por ejemplo en el bazo, hígado, pulmones (área mediastinal), área inguinal, axilas etc. aunque estas sean menos frecuentes.<sup>5, 12</sup>

Por un lado, se realiza un análisis de sangre, con el fin de observar si hay algún valor anormal de glóbulos blancos, VSE (velocidad de sedimentación eritrocitaria) y transaminasas (para ver la función hepática y renal).<sup>13</sup>

Por otro lado, se realizan una serie de pruebas anatómo-patológicas de un ganglio linfático de extensión representativa como es el caso de la biopsia de un ganglio entero (en los casos en los que sea posible) ya que, tanto la aspiración con aguja fina como la punción no serían orientativas para un diagnóstico inicial, puesto que el tejido obtenido sería demasiado pequeño como para encontrar células malignas de RS. Sin embargo, la técnica de punción mediante aguja gorda podría considerarse en el supuesto caso de que la biopsia por escisión no fuera posible. El estudio anatómo-patológico consiste en la realización de un estudio exhaustivo del tipo de células obtenidas de la biopsia, con el fin de ver cuáles son de origen maligno y cuáles no, además de analizar el tipo y la morfología celular, los datos moleculares y los datos genéticos del paciente.<sup>5,9,10</sup>

Para establecer un diagnóstico concluyente es necesario encontrar células de RS en un microambiente donde también podemos encontrar linfocitos, eosinófilos e histiocitos.<sup>1,9</sup>

Es importante que, una vez diagnosticado el linfoma, tengamos en cuenta en qué estadio se encuentra, ya que es de gran relevancia para la elección de un tratamiento u otro. Para ver en qué estadio nos encontramos, se realizan una serie de pruebas como análisis y exploraciones.

Además, se han utilizado otras técnicas como la PET-TC (Tomografía por emisión de positrones con fusión de imágenes con TAC) que permite ser más exactos a la hora de determinar el estadio de la enfermedad. Es una prueba que se realiza con radioisótopos con el fin de determinar con mayor exactitud el estadio de la enfermedad, así como asegurar que el tratamiento quimioterápico que esté recibiendo el paciente sea el adecuado o no. Si el resultado sale negativo, se considera como “sin evidencia de enfermedad” y si sale positivo “evidencia de enfermedad residual o sospecha de ello”.<sup>1</sup>

La clasificación actual de la estadificación del linfoma se basa en el sistema de Ann-Arbor con la modificación de Costwold. Esta clasificación tiene en cuenta el número de tumores nodales y extranodales, dónde se encuentran situados los mismos, y la presencia o ausencia de síntomas B, teniendo también en cuenta la presencia de enfermedad de bulky o no (presencia de masa voluminosa).<sup>14</sup>

- 1) **ESTADIO I O ESTADIO TEMPRANO:** estos pacientes suelen tener una alta probabilidad de curación (en ocasiones, superior al 90%). Este estadio afecta a un ganglio linfático o a un grupo de ellos.<sup>8</sup>
- 2) **ESTADIO II:** también suelen tener una alta probabilidad de curación, pero a diferencia del grupo anterior, se ven afectados dos o más grupos de ganglios linfáticos, encontrándose estos en el mismo lado del diafragma.<sup>8</sup>

- 3) ESTADIO III: se da en pacientes con más de dos grupos de ganglios linfáticos afectados, situados por encima y por debajo del diafragma. Los factores de riesgo que pueden provocar este tipo de desenlace son: <sup>5,8</sup>
- Más de tres áreas linfáticas afectadas
  - Tasa de sedimentación eritrocítica elevada: es una prueba que sirve para detectar el grado de inflamación del cuerpo, midiendo la velocidad con la que se depositan los glóbulos rojos en el fondo de un tubo de ensayo
  - Edad avanzada: mayores de 50 años
  - Más de un área extranodular afectada
  - Síntomas como inflamación del cuello, fatiga, fiebre, pérdida de peso injustificada, picor en la piel...
- 4) ESTADIO IV O ESTADIO AVANZADO: en este estadio se ven afectados otros órganos extralinfáticos, a parte de los ganglios y el bazo. Lo más frecuente es que se vea afectada la médula ósea. <sup>5,9</sup>

Además, estos estadios se subclasifican a su vez con las letras A o B, las cuales se refieren a la ausencia o presencia de los síntomas inespecíficos anteriormente mencionados. Por otro lado, cuando hay una zona extra ganglionar afectada, se añade el sufijo "E", cuando es el bazo el que se encuentra afectado, se añadiría la letra "S" y cuando hay presencia de masa voluminosa se añade "X".<sup>9</sup>

También se realiza un **pronóstico** con la finalidad de conocer cuál sería la probabilidad de que el paciente se cure, y de esta forma, elegir un tratamiento u otro.<sup>10</sup>

Estos estadios se subdividen de nuevo según las definiciones utilizadas por EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) y GHSG (German Hodgkin Study Group) en favorables o poco favorables, observando unos factores determinados.<sup>9</sup>

- Estadio I y II de pronóstico favorable
- Estadio I y II de pronóstico desfavorable: son aquellos que presentan uno o más factores pronóstico de la siguiente lista: <sup>9,10</sup>
  - Presencia de enfermedad en el mediastino con un radio > 10 cm
  - Tres o más de tres áreas ganglionares afectadas
  - Velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE)  $\geq$  50 mm
  - Presencia de síntomas B
  - Mayores de 50 años aproximadamente
  - Afectación de sitios extranodulares (órganos no linfáticos)
- Estadios avanzados: se refiere sobre todo a los estadios III y IV de la enfermedad, aunque hay algunas situaciones del estadio II que también podrían considerarse dentro de este grupo, como por ejemplo cuando existe un ganglio afectado, pero este

es muy voluminoso. Las siete variables o factores pronóstico que se tienen en cuenta en estadios avanzados son:<sup>9,10</sup>

- Edad > 45 años
- Sexo masculino
- Albúmina en sangre < 4g/dl
- Hemoglobina < 10,5 g/dl
- Total de leucocitos  $\geq 15.000/\text{mm}^3$
- Total de linfocitos <  $600/\text{mm}^3$  o menos del 8% del total de leucocitos

Los pacientes que presenten 5 o más de estos factores tendrán un riesgo mayor.<sup>9,10</sup>

Se incluye en la siguiente tabla (Tabla 1) una síntesis de los lugares del organismo que se ven afectados en función del estadio en el que se encuentra la enfermedad, además de si esta tiene o no un pronóstico favorable, según la cantidad de factores pronóstico que presente el paciente:

**TABLE 1. Staging Hodgkin Lymphoma and Risk Factors**

STAGE	INVOLVED SITES
<b>Limited stage favorable</b>	
I	One lymph node or a group of adjacent lymph nodes
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm
<b>Limited stage unfavorable</b>	
I/II	Limited stage with additional risk factors <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 3-4 lymph node areas</li> <li>• Elevated ESR</li> <li>• Advanced age</li> <li>• <math>\geq 1</math> extranodal site(s)</li> <li>• B symptoms</li> </ul>
<b>Advanced stage</b>	
II bulky	Single nodal mass, in contrast to multiple smaller lymph nodes, of 10 cm or greater than one-third of the transthoracic diameter at any level of thoracic vertebrae
III	Lymph nodes on both sides of the diaphragm; lymph nodes above the diaphragm with spleen involvement
IV	Additional, noncontiguous extralymphatic involvement (eg, for lung, liver, or skeletal metastases)
<b>A or B suffix to stage</b>	
	Absence or presence of B symptoms (below) qualifies any stage as A or B, respectively <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Fevers: unexplained fever with temperature <math>&gt;38^\circ\text{C}</math></li> <li>2) Night sweats: drenching sweats</li> <li>3) Weight loss: unexplained weight loss of <math>&gt;10\%</math> of the usual body weight in the 6 mo before diagnosis</li> </ol>

Abbreviation: ESR, erythrocyte sedimentation rate.

<sup>a</sup>Risk factors are defined differently by various study groups.

**Tabla 1 - Comparación del estadio del LH con los posibles factores de riesgo.<sup>8</sup>**

## 5.2 TRATAMIENTO

En cuanto al abordaje terapéutico del LH, podemos encontrar distintas líneas de tratamiento.

### 5.2.1 RADIOTERAPIA

Años atrás, la única línea de tratamiento era la radioterapia, ya que fue eficaz en la curación de pacientes con estadios poco avanzados de LH. Consistía en irradiar tanto las zonas ganglionares afectadas por la enfermedad como las zonas sanas, por lo que se conoce como radioterapia de campo extendido, de la que hay tres variantes:

1. **IRRADIACIÓN EN CAPA O MANTO:** consiste en irradiar todas las áreas ganglionares situadas por encima del diafragma
2. **IRRADIACIÓN GANGLIONAR SUBTOTAL:** es igual que la anterior, pero se incluyen las áreas ganglionares abdominales a excepción de la pelvis y las ingles
3. **IRRADIACIÓN GANGLIONAR TOTAL:** se irradian todas las zonas ganglionares

Sin embargo, hoy en día esta técnica no se utiliza debido a la gran toxicidad que puede producir. Actualmente la radioterapia consiste en irradiar únicamente los ganglios linfáticos, tratando de no incidir en las zonas no afectadas y se suele utilizar en combinación con la quimioterapia.<sup>10</sup>

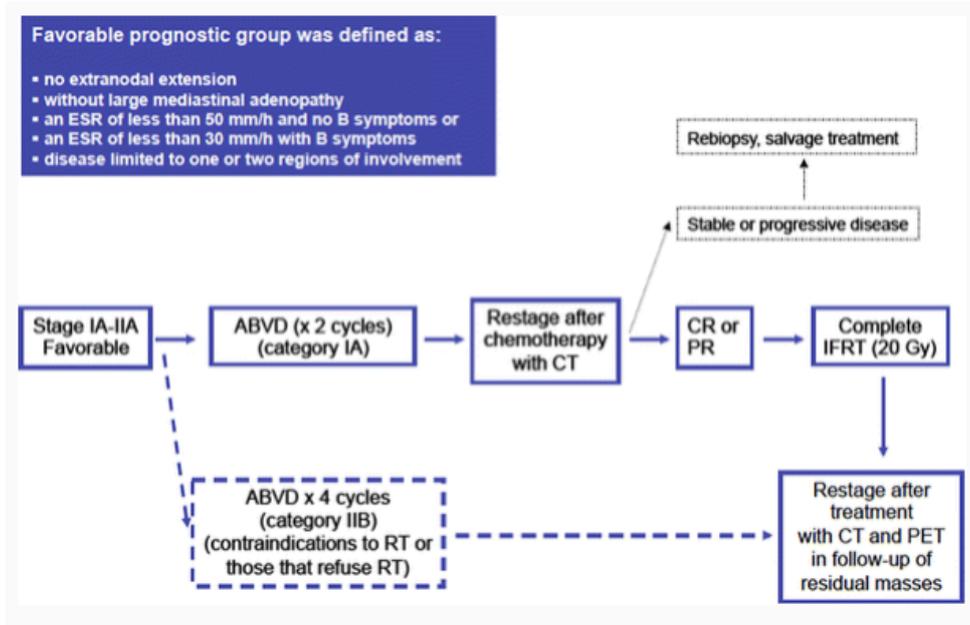
### 5.2.2 QUIMIOTERAPIA

En el LH se utiliza un tratamiento quimioterápico sistémico, es decir, un tratamiento que llega a todo el torrente sanguíneo, normalmente a través de catéteres, y que trata de eliminar las células tumorales.<sup>5,7</sup>

En cuanto a la primera línea de tratamiento, se utiliza la poli-quimioterapia ABVD (combinación de adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina). Esta se administra por vía endovenosa a pacientes ambulatorios (aquellos que no están ingresados en el hospital, sino que únicamente acuden a él para que les sea administrada la medicación).<sup>7,10</sup>

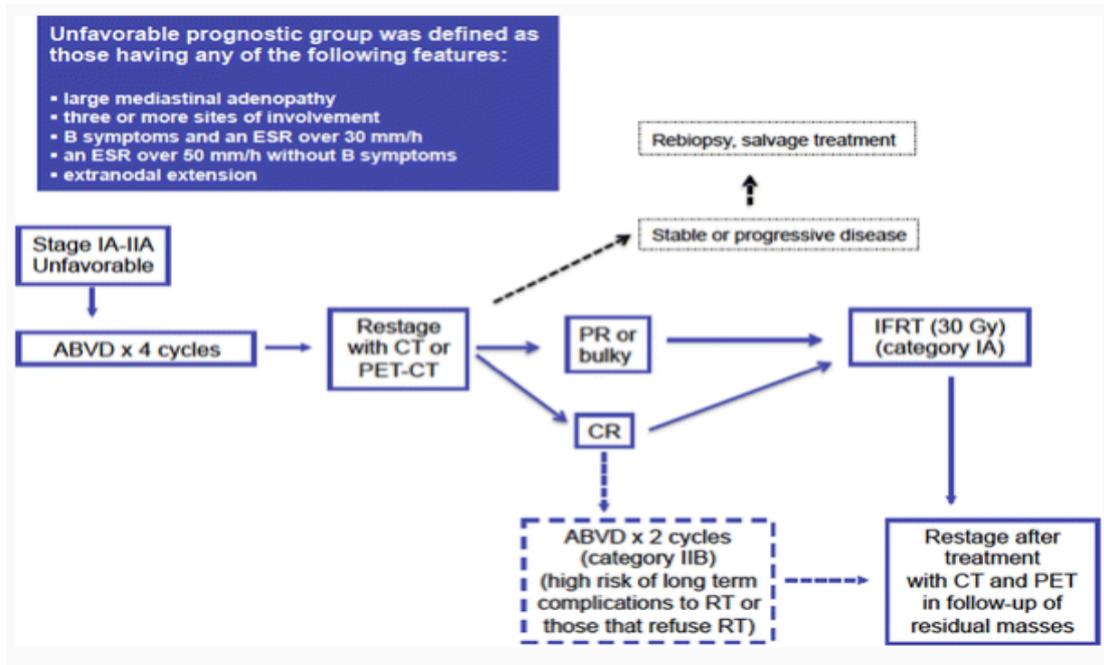
En función del estadio de la enfermedad, la quimioterapia se puede administrar con mayor o menor frecuencia, además de añadir tratamiento complementario con radioterapia.<sup>10</sup>

A aquellos pacientes en estadio I-IIA con factores de pronóstico favorable, se les administran 2 ciclos de poli-quimioterapia ABVD y radioterapia complementaria sobre los ganglios afectados. Sin embargo, a aquellos pacientes con síntomas B en los que la radioterapia está contraindicada o bien son refractarios a la misma, se les administran 4 ciclos de poli-quimioterapia. En ambos casos se realiza una re-estadificación con la técnica de tomografía axial computarizada (CT) con el fin de observar si hay remisión completa o parcial o bien si hay algún residuo de la enfermedad. (figura 3)<sup>9,10</sup>



**Fig. 3** - Esquema de tratamiento para estadios IA-IIA favorables. Esquema de tratamiento para estadio IIB refractarios a la radioterapia.<sup>9</sup>

Sin embargo, a los pacientes en estadios iniciales de LH, pero con factores de pronóstico desfavorables (I-IIA) se les suelen administrar 4 ciclos de ABVD con radioterapia sobre los ganglios afectados. Después se realiza una reestadificación con CT o PET-CT para observar si hay remisión parcial o completa, o bien, ver si el linfoma ha pasado a ser de categoría B (complicaciones con síntomas B). En este caso se administran 2 ciclos más de poliquimioterapia y se vuelve a reestadificar (figura 4).<sup>9,10</sup>



**Fig. 4** – Esquema de tratamiento para estadios I-IIA desfavorables. Esquema de tratamiento para evolución a estadio IIB.<sup>10</sup>

Por otro lado, en estadios más avanzados de la enfermedad (IIB, III, IV) a los pacientes se les suelen administrar únicamente 6 ciclos de la poliquimioterapia ABVD (máximo 8). En caso de que se observase enfermedad residual tras la quimioterapia, se administraría radioterapia sobre masas bulky (figura 5).<sup>9,10</sup>

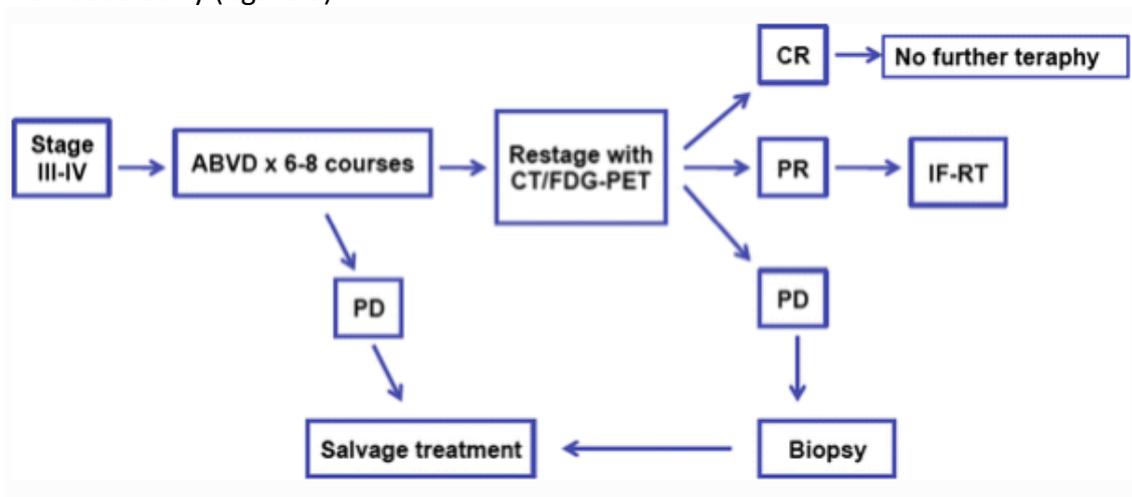


Fig. 5 – Esquema de tratamiento en estadios III-IV.<sup>9</sup>

Podría realizarse un escalado de tratamiento, aunque en nuestro país tampoco se utiliza demasiado. Estos tratamientos son: STANFORD V (adriamicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona) y BEACOPP estándar (Bleomicina, Etopósido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona).<sup>5</sup>

Cuando los pacientes son refractarios al tratamiento de primera línea o sufren una recaída tras la remisión completa de la enfermedad, existe un tratamiento de segunda línea mucho más potente que no utiliza los mismos fármacos utilizados en la primera línea de abordaje terapéutico.<sup>9</sup>

Cuanto más avanzado haya sido el estadio de la enfermedad, más probabilidad de recaída hay durante los siguientes 12 meses (20-40% de probabilidad de recaída de pacientes con LH en estadio avanzado). Para la elección de un tratamiento terapéutico en LH refractario o en una recaída, debemos tener en cuenta el tratamiento previo que ha recibido el paciente, así como el tiempo de duración de respuesta:<sup>9,14</sup>

- Si el paciente sufre recaída tras haber recibido radioterapia únicamente, se le administra quimioterapia ABVD
- Si el paciente sufre recaída tras haber recibido quimioterapia, siendo la duración de la respuesta mayor de 12 meses, se administra la misma quimioterapia que ha recibido anteriormente
- Si el paciente sufre una recaída antes de 12 meses, se suele administrar quimioterapia sin resistencia cruzada con la anteriormente recibida, seguida de quimioterapia a altas dosis y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Los tipos de quimioterapia más utilizados para el LH refractario son los basados en platino para pacientes tratados previamente con ABVD o BEACOPP, aunque el mayor inconveniente de este tipo de tratamientos es su toxicidad:<sup>10,14</sup>

- DHAP: dexametasona, dosis altas de citarabina y cisplatino
- ESHAP: etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina y cisplatino
- ICE: ifosfamida, carboplatino, etopósido

Otras opciones son tratamientos basados en gemcitabina como:<sup>4</sup>

- GVD: gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina
- IGEV: ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina
- GCD: gemcitabina, carboplatino, dexametasona
- Bendamustina
- Lenalidomida
- Everolimus

En cuanto a los efectos adversos que puede producir la quimioterapia encontramos: náuseas, vómitos, pérdida temporal del cabello, lesiones en la boca, anemia, riesgo de infecciones, afecciones pulmonares, nuevos tumores u otros tipos de linfoma distintos del inicial más a largo plazo y también puede verse afectada la fertilidad, sobre todo en personas más jóvenes.<sup>5</sup>

Estos tratamientos quimioterápicos van seguidos de un trasplante autólogo (del propio paciente) de células hematopoyéticas, con el fin de reconstruir la médula ósea, ya que esta ha sido sometida a altas dosis de quimioterapia. Estas células son extraídas antes del tratamiento con quimioterapia, se congelan y se almacenan. Una vez el paciente ha finalizado el tratamiento con quimioterapia, las células almacenadas previamente se devuelven al paciente por vía de administración intravenosa.<sup>4,16</sup>

Cuando los pacientes sufren una nueva recaída después de un trasplante autólogo, se les realiza un estudio para comprobar si son candidatos o no a recibir un trasplante alogénico, es decir, procedente de otra persona: un hermano gemelo, un donante familiar haploidéntico o bien un donante no emparentado compatible.<sup>7,16</sup>

### 5.2.3 INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia consiste en el uso de componentes del sistema inmune (anticuerpos, citoquinas, células dendríticas...) para tratar distintos tipos de cánceres, alergias, enfermedades autoinmunes etc.<sup>17</sup>

Dentro de la inmunoterapia podemos distinguir entre inmunoterapia específica e inmunoterapia inespecífica. Las vacunas y la terapia celular adoptiva son consideradas como inmunoterapia específica, ya que provoca una respuesta mucho más precisa contra un antígeno o una célula determinada. Por otro lado, los tratamientos de anticuerpos monoclonales se consideran inmunoterapia inespecífica, ya que, por el contrario, no tienen un objetivo tan preciso de una célula o un anticuerpo determinado, sino que estimulan de forma global el sistema inmune.<sup>10</sup>

La acción principal de la inmunoterapia es provocar una estimulación en el sistema inmunitario con el fin de que este sea capaz de reconocer las células tumorales y destruirlas.

Por consiguiente, una de las principales ventajas de la inmunoterapia es la menor toxicidad, además de conseguir una acción mucho más prolongada en el tiempo, comparada con la quimioterapia y la radioterapia.<sup>10</sup>

Como tratamiento para el LH existen varios anticuerpos monoclonales en el mercado como son: Brentuximab Vedotina, Nivolumab, Pembrolizumab (inhibidores de los puntos de control o ICI: immune checkpoints) y Rituximab, aunque este último se utiliza mucho menos que los otros.

### **BRENTUXIMAB VEDOTINA (ADCETRIS®):**

Se trata de un anticuerpo monoclonal conjugado (ACC) que consta de dos partes: el anticuerpo quimérico humano-murino y el agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE) o Vedotina. Estos se unen de forma covalente a través de SGN-35, un medicamento que se combina con este tipo de anticuerpos para tratar el LHc.<sup>18,19</sup>

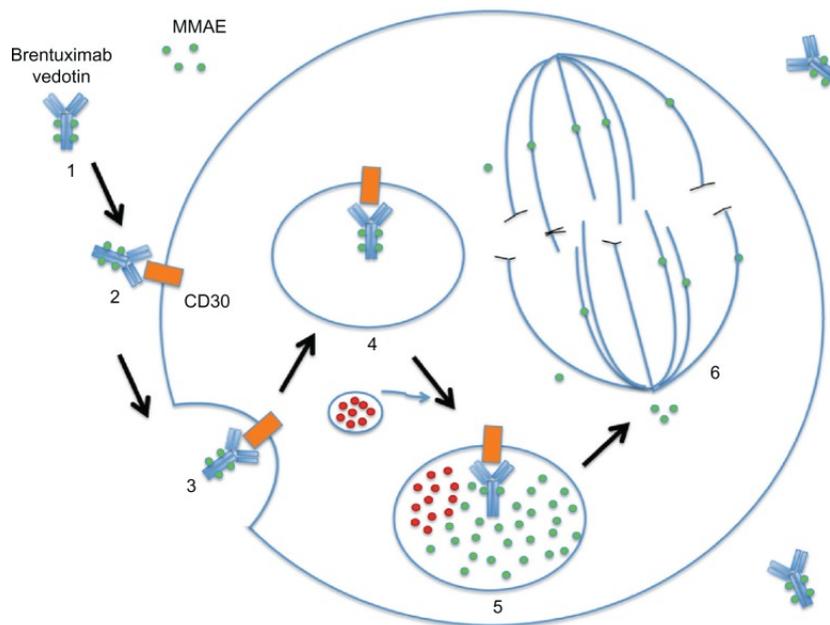
En el LHc, el CD30 quimérico recombinante (también conocido como inmunoglobulina G1), se encuentra sobre expresado como antígeno de superficie en células B, células T y en células de RS. La sobreexpresión de esta proteína es independiente del estadio en el que se encuentre el paciente, del tratamiento que se haya seguido o de la situación con relación al trasplante anteriormente realizado. Todo ello hace posible el abordaje terapéutico a través del CD30 como diana.<sup>18, 20</sup>

### **INDICACIONES:**

- Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con riesgo de recaída o progresión, después de un trasplante autólogo de células madre
- Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en estadio IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD)
- Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: después de trasplante autólogo de células madre o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica
- Otros tipos de linfoma (linfoma anaplásico de células grandes y linfoma cutáneo de células T)<sup>18,19</sup>

MECANISMO DE ACCIÓN: consta de varias etapas (figura 6)<sup>18, 21</sup>

1. Se produce la conjugación del ACC a la MMAE
2. Después el BV se une a las células tumorales que expresan CD30 en su superficie y se desplaza por endocitosis al interior de la célula
3. La Vedotina o MMAE (especie activa) se libera del ACC (Brentuximab) por acción proteolítica de enzimas lisosomales por la zona del SGN-35
4. Por último, se une la MMAE a la tubulina, alterando la red de microtúbulos y produciendo la detención del ciclo celular y, por consiguiente, dando lugar a la muerte apoptótica de la célula tumoral



**Fig. 6 – Mecanismo de acción de Brentuximab Vedotina<sup>22</sup>**

ADVERTENCIAS ESPECIALES:

Está recomendada la utilización de factores de crecimiento (G-CSF) como profilaxis, en pacientes con LH que no hayan recibido tratamiento previo, sobre todo en aquellos pacientes que van a recibir una terapia combinada desde el principio.

Podrían aparecer síntomas neurológicos, cognitivos y conductuales del paciente que se relacionan con una leucoencefalopatía multifocal progresiva, pero conviene continuar con el tratamiento hasta que la enfermedad progrese o bien se alcance un nivel de toxicidad inadecuado.<sup>19</sup>

**NIVOLUMAB (OPIDIVO ®):**

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano con estructura de Ig G4 isotipo  $\kappa$  que se produce a través de tecnología de ADN recombinante, en células de ovario de hámster chino.

Este anticuerpo actúa antagonizando al receptor de muerte programada 1 (PD-1) de los linfocitos T (LT), de tal forma que se impide el acoplamiento con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, expresados en células tumorales de RS o células del microambiente inflamatorio tumoral.

Esto tiene como resultado la inhibición de la proliferación de LT y la secreción de citoquinas, por lo que se considera que regula de forma negativa la actividad de las células T involucradas en el control de la respuesta inmune de las células.<sup>23, 24</sup>

#### INDICACIONES:<sup>23, 24</sup>

- Monoterapia en el tratamiento el Lhc refractario o en recaída tras TAPH (trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos) y tratamiento con Brentuximab Vedotina en adultos
- Tratamiento del melanoma avanzado o metastásico en adultos, en monoterapia o en combinación con ipilimumab
- Tratamiento de CPNM avanzado o metastásico después de quimioterapia previa
- Monoterapia del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) recurrente o metastásico en adultos, que progresa durante o después de un tratamiento basado en cisplatino
- Monoterapia de cáncer urotelial en adultos avanzado o metastásico después de un tratamiento previo con cisplatino que no ha tenido efecto positivo

#### **PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®):**

Al igual que Nivolumab, Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humano, con estructura de IgG4 isotipo  $\kappa$ , pero con la diferencia de que presenta una alteración en la región Fc de la secuencia estabilizadora. Se produce a través de tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Su mecanismo de acción es idéntico al de Nivolumab: actúa antagonizando PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados tanto en células presentadoras de antígenos como en células tumorales u otras células del microambiente tumoral.

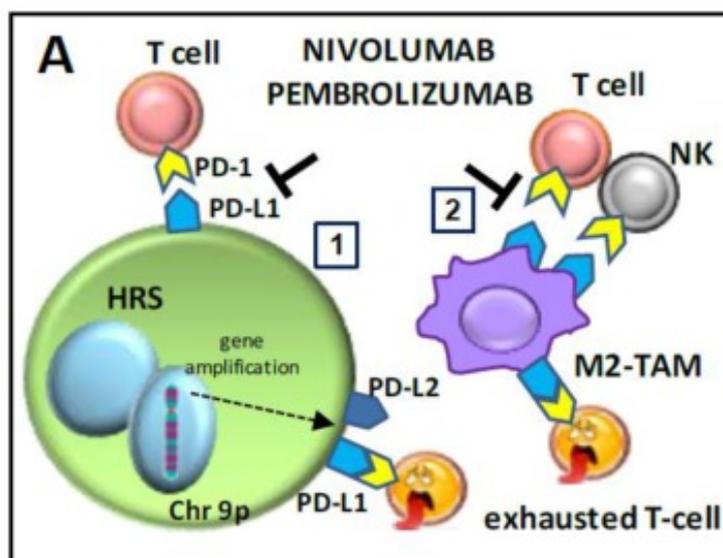
La ausencia de estos fármacos provoca la interacción de PD-1 con PD-L1 y/o con PD-L2, lo que permite a las células tumorales evitar la respuesta antitumoral. Sin embargo, cuando se bloquea la ruta de señalización celular PD-1, PD-L1 y PD-L2, Nivolumab y Pembrolizumab tratan de restaurar las funciones inmunitarias principales de los LT.<sup>25, 26</sup>

#### INDICACIONES:

- Monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con Lhc en recaída o refractario (Lhc r/r) que no hayan respondido al TAPH ni al tratamiento previo con BV o bien que no son candidatos al trasplante y no han respondido a BV
- Monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado en adultos

- Monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa
- Monoterapia como tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos
- En combinación con Pemetrexed y quimioterapia de platino, para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK
- En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos
- Monoterapia para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino o aquellos que no pueden recibir quimioterapia de cisplatino
- Monoterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino o bien que no pueden recibir quimioterapia de cisplatino
- Monoterapia o combinación con quimioterapia basada en platino y 5-FU para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello metastásico o recurrente
- Monoterapia para el tratamiento de CCECC recurrente o metastásico en adultos que progresen durante o después de la quimioterapia basada en platino
- En combinación con axitinib para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado (CCR) en adultos<sup>25, 26</sup>

En la siguiente imagen (figura 7) se puede observar el mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales antagonistas de PD-1.



**Fig. 7** – Mecanismo de acción de Nivolumab y Pembrolizumab en una célula de RS.<sup>27</sup>

## TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE PD-1:

Los efectos adversos derivados del uso de fármacos inhibidores de los puntos de control (ICI) derivan de una reacción autoinmunitaria. Suelen ser de leves a moderados, y además si se detectan rápido y se abordan eficazmente, son reversibles.<sup>28</sup>

El patrón de inicio de la toxicidad relacionada con la inmunoterapia varía en función de cada paciente y del tratamiento. Los efectos adversos pueden observarse en cualquier momento: días después de la primera administración del fármaco, a las pocas semanas, a los meses de iniciar el tratamiento, e incluso, tiempo después de haber finalizado con el tratamiento.<sup>28, 29</sup>

Las reacciones adversas pueden afectar a cualquier lugar del organismo, aunque lo más frecuente es que afecten a la piel, a los pulmones, al hígado, al colon y a los órganos endocrinos como la glándula tiroides. En función de la gravedad, el efecto adverso se asigna a una escala del 1 al 4 (1 sería leve, 2 moderado, 3 grave y 4 muy grave).<sup>28, 30</sup>

- Fatiga: es uno de los efectos adversos más frecuentes cuando existe tratamiento con anti PD-1.
- Cutáneos: erupción cutánea, comezón.
- Sistema respiratorio: tos, disnea, neumonitis (poco frecuente).
- Órganos endocrinos: hipertiroidismo, hipotiroidismo, diabetes (poco frecuente).
- Gastrointestinales: diarrea, náuseas, colitis (poco frecuente).
- Síntomas reumatológicos: dolor muscular y/o articular.
- Síntomas neurológicos: debilidad muscular, entumecimiento.
- Hepatitis

Para los efectos adversos de grado 1 y 2, se llevará a cabo un abordaje de tratamiento de los síntomas sin interrumpir la inmunoterapia. En cambio, para aquellos efectos adversos más graves, se daría lugar a una interrupción del tratamiento y se derivaría al paciente al médico especialista. Esto suele ser poco frecuente, pero en el supuesto caso de que ocurriera, se procedería a la utilización de cremas/pomadas hidratantes tópicas, antihistamínicos orales o tópicos, corticoesteroides intravenosos, orales, o tópicos y otros fármacos inmunosupresores si no hay mejora como es el caso del Infliximab.<sup>28, 29, 30</sup>

## RITUXIMAB (MABTHERA®):

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano obtenido a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino, que se une al CD20, una proteína localizada en los Linfocitos B maduros.<sup>31</sup>

Este fármaco se utiliza en alguna ocasión para el tratamiento del linfoma con predominio linfocitario nodular, en estadios IA sin factores de riesgo, ya que el CD20 se encuentra sobre expresado. Sin embargo, el tratamiento de elección sería la radioterapia de campo afectado.<sup>9,14</sup>

## 6 CONCLUSIONES

Después de haber realizado esta revisión bibliográfica, las conclusiones del trabajo serían:

1. Un correcto diagnóstico de la enfermedad, con los factores de riesgo (favorables o desfavorables) que pueda poseer el paciente, suponen una elección más eficaz del tratamiento, que se ajusta en mayor medida a ese paciente en concreto.
2. La radioterapia tiene índices de toxicidad más elevados que la quimioterapia o la inmunoterapia y es por ello por lo que no se utiliza como primera línea de tratamiento.
3. El avance de la inmunoterapia puede ayudar, no solo en el tratamiento del LH, sino en cualquier tipo de cáncer, enfermedades autoinmunes, incluso ETS como el VIH.
4. Existen fármacos que, aún estando fuera de indicación, han resultado eficaces y se utilizan para el tratamiento del LH, como es el caso del Rituximab.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Ansell, S. (2015). Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(11), 1574-1583. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005
2. Wang, H., Balakrishna, J., Pittaluga, S., & Jaffe, E. (2018). Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *British Journal Of Haematology*, 184(1), 45-59. doi: 10.1111/bjh.15614
3. Jiang, M., Bennani, N., & Feldman, A. (2017). Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Review Of Hematology*, 10(3), 239-249. doi: 10.1080/17474086.2017.1281122
4. Hoppe, R., Advani, R., Ai, W., Ambinder, R., Aoun, P., & Armand, P. et al. (2018). NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. *Journal Of The National Comprehensive Cancer Network*, 16(3), 245-254. doi: 10.6004/jnccn.2018.0013
5. Diagnóstico: Linfoma de Hodgkin. Retrieved 2 January 2020, from <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/linfoma-tipo-hodgkin/diagnostico>
6. Origen de las células de Reed-Sternberg y de L&H. Retrieved 28 December 2019, from [http://aeal.es/web\\_2014/index.php/origen-de-las-celulas](http://aeal.es/web_2014/index.php/origen-de-las-celulas)
7. Linfoma de Hodgkin. (2019). Retrieved 17 December 2019, from <https://www.fcarreras.org/es/linfomadehodgkin>
8. Shanbhag, S., & Ambinder, R. (2017). Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 68(2), 116-132. doi: 10.3322/caac.21438
9. Rueda Domínguez, A., Alfaro Lizaso, J., de la Cruz Merino, L., Gumá i Padró, J., Quero Blanco, C., & Gómez Codina, J. et al. (2015). SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clinical And Translational Oncology*, 17(12), 1005-1013. doi: 10.1007/s12094-015-1429-1
10. Linfoma de Hodgkin - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. (2017). Retrieved 13 December 2019, from <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin?start=5>
11. Song, J., Eberle, F., Xi, L., Raffeld, M., Rahma, O., & Wilson, W. et al. (2011). Coexisting and Clonally Identical Classic Hodgkin Lymphoma and Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. *The American Journal Of Surgical Pathology*, 35(5), 767-772. doi: 10.1097/pas.0b013e3182147f91
12. Gallamini, A., Hutchings, M., & Ramadan, S. (2016). Clinical presentation and staging of Hodgkin lymphoma. *Seminars In Hematology*, 53(3), 148-154. doi:10.1053/j.seminhematol.2016.05.005

13. Linfoma de Hodgkin - Diagnóstico. (2019). Retrieved 28 December 2019, from <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-de-hodgkin/diagn%C3%B3stico>
14. Albert Marí, A. Retrieved 2 January 2020, from [http://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-oncohematologia/modulo\\_02.pdf](http://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-oncohematologia/modulo_02.pdf)
15. Dosis altas de quimioterapia y trasplante de células madre para el linfoma de Hodgkin. (2018). Retrieved 27 December 2019, from <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-hodgkin/tratamiento/quimioterapia-en-altas-dosis-con-trasplante-de-celulas-madre.html>
16. Ann S LaCasce, MD. Treatment of relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on January 02, 2020).
17. Arruebo, M., Vilaboa, N., Sáez-Gutierrez, B., Lambea, J., Tres, A., Valladares, M., & González-Fernández, Á. (2011). Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. *Cancers*, 3(3), 3279-3330. doi: 10.3390/cancers3033279
18. AEMPS. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. Brentuximab Vedotina (Adcetris®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2012:1-41.
19. Brentuximab Vedotina. Retrieved 18 December 2019, from <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=FICHA&verDescripcion.x=1&epigrafe=0&clascodigo=02-3024>
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brentuximab Vedotina (Adcetris®) en Linfoma de Hodgkin. 2019:1-8.
21. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury (Internet). Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Bosutinib. (Updated 2017 Sep 30).
22. Fromm, J., Soma, L., & Chen, X. (2013). Targeted therapy for Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma: focus on brentuximab vedotin. *Oncotargets And Therapy*, 45. doi: 10.2147/ott.s39107
23. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. Nivolumab (Opdivo®). Agencia Eur Medicam. 2014:1-33.
24. Nivolumab. Retrieved 18 December 2019, from <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=FICHA&verDescripcion.x=1&epigrafe=0&clascodigo=02-3718>
25. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto. Pembrolizumab (Keytruda®). Agencia Eur Medicam. 2014: 1-33.
26. Pembrolizumab. Retrieved 18 December 2019, from <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx?accion=FICHA&verDescripcion.x=1&epigrafe=0&clascodigo=02-3719>
27. Aldinucci, D., Borghese, C., & Casagrande, N. (2019). Formation of the Immunosuppressive Microenvironment of Classic Hodgkin Lymphoma and Therapeutic Approaches to Counter It. *International Journal Of Molecular Sciences*, 20(10), 2416. doi: 10.3390/ijms20102416
28. European Society for Medical Oncology (ESMO). Los efectos secundarios de la inmunoterapia. Serie de guías ESMO; 2017.
29. Thompson JA. New NCCN Guidelines: Recognition and management of immunotherapy-related toxicity. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5.5):594-6.
30. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4 (12): 1721-8.
31. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto: Rituximab (Mabthera®). Agencia Eur Medicam. 2009:1-101.