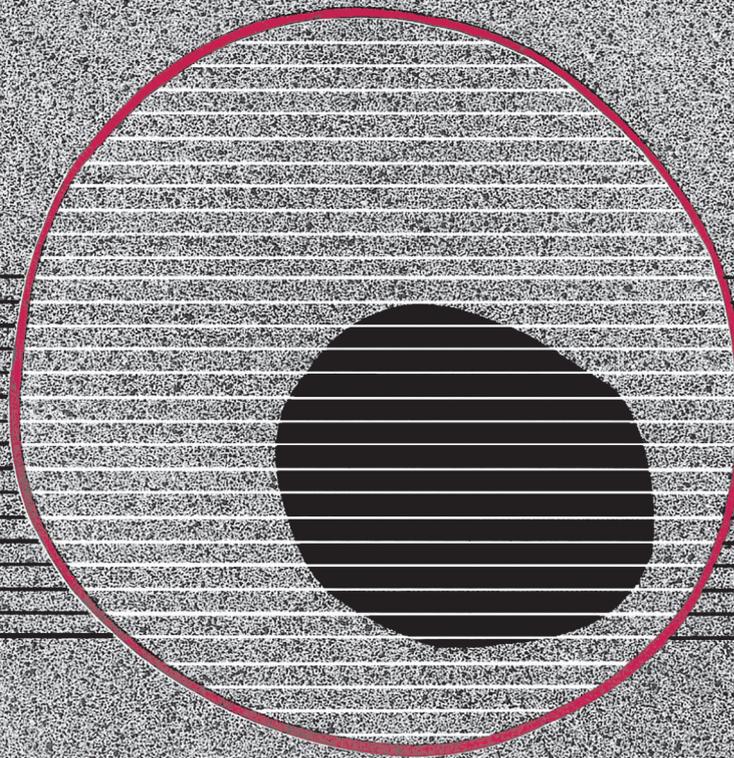


revisiones en

CANCER

ENFERMEDAD DE HODGKIN

VOL. 17, NUM. 4, 2003



ARAN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 17

NÚM. 4

Historia natural de la enfermedad de Hodgkin E. Flores Sañudo, P. Sabín Domínguez	131
Nuevos desarrollos en la estadificación y el seguimiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin D. J. Van Spronsen	136
Factores pronósticos en la enfermedad de Hodgkin M. González Barón, B. Castelo Fernández, A. Redondo Sánchez, N. Martínez Jáñez	143
Papel de la radioterapia en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Hodgkin M. Mege, E. Gamelin, F. Larra	154
El tratamiento de rescate de la enfermedad de Hodgkin M. Balzarotti, H. Soto Parra, A. Santoro	164

Historia natural de la enfermedad de Hodgkin

E. FLORES SAÑUDO, P. SABÍN DOMÍNGUEZ

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La enfermedad de Hodgkin (EH) constituye el paradigma de enfermedad neoplásica, en la que los tratamientos oncológicos activos (radioterapia y quimioterapia), han conseguido modificar de forma drástica su historia natural, obteniendo con las modernas estrategias terapéuticas hasta un 60-70% de curaciones.

La visión clásica de la historia natural de la EH según la teoría de Kaplan, tendría en la mayoría de los casos (85-90%) un inicio monotópico en un territorio ganglionar, diseminando con un patrón previsible en las fases iniciales por vía linfática, según el lugar de presentación, y originando sólo en etapas finales metástasis extraganglionares por vía hematogena, aunque los dos mecanismos de diseminación (linfático y hematógeno) se asocian de forma variable en base a otros factores. Estas hipótesis clásicas contribuyeron de forma importante al conocimiento de la historia natural de la EH, permitiendo un importante avance en las técnicas diagnósticas, que se tradujo de forma paralela en una mejor estadificación de los pacientes, conllevando una optimización del tratamiento y mejora de los porcentajes de curación.

Actualmente, el conocimiento exhaustivo de la morfología convencional de la EH, caracterizada por la presencia de la célula de Reed-Sternberg y sus variantes sobre un fondo celular acompañante característico, se ha visto complementado y mejorado por recientes técnicas de análisis inmunofenotípico, citogenética y de biología molecular, que han permitido conocer mejor la naturaleza del proceso, así como, los factores etiológicos implicados (virus de Epstein-Barr).

Quedan todavía por resolver algunos de los mecanismos implicados en la EH que ayudarán a comprender mejor su historia natural.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Hodgkin. Historia natural.

ABSTRACT

Hodgkin's disease (HD) is the paradigm of cancer disease in which active oncological treatments (radiotherapy and chemotherapy) have significantly modify its natural history and modern therapeutic approaches have achieved cure rates of up to 60-70%.

According to the traditional vision of the natural history of the HD based on Kaplan's theory, this disease would have in most patients (85-90%) a single-focus onset within a lymph node area, spreading with a predictable pattern through the lymphatic route in the first stages depending on the primary site of the disease, and only in the latter stages originating metastases outside the lymphatic nodes through the haematogenous route. The association between the two spreading mechanisms (lymph and blood) varies depending on other factors. These classical hypotheses contributed significantly to the knowledge of the natural history of HD and allowed great advances in the diagnostic techniques that resulted in a better staging of the patients and, hence, optimised treatments and better cure rates.

Currently, the deep knowledge of the HD standard morphology, characterized by the presence of the Reed-Sternberg's cell and its variants over a characteristic cellular background, has been complemented and improved by recent techniques in the fields of immunophenotypic analysis, cytogenetics and molecular biology that have allowed a better understanding of the nature of the process, as well as the etiological factors involved (Epstein-Barr virus).

There are some mechanisms involved in the HD still unknown that will help to better understand the natural history of this disease.

KEY WORDS: Hodgkin's disease. Natural history.

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 150 años desde que el patólogo inglés Thomas Hodgkin individualizara por primera vez la entidad clínica (1) a la que 30 años después Wilks (2) dio el nombre de enfermedad de Hodgkin (EH). Esta entidad, caracterizada por la presencia de la célula de Reed Sternberg (RS) sobre un fondo celular característico, parecía tener un comienzo ganglionar unifocal y extenderse después a áreas ganglionares vecinas, pero se comportaba claramente como una enfermedad maligna letal. Posteriormente, la aparición de la radioterapia y quimioterapia, modificaron de forma drástica su historia natural. No obstante, desde siempre se han planteado numerosas controversias con respecto a aspectos básicos de la misma, que incluyen desde la propia naturaleza del proceso, hasta el origen de la célula de RS, y el significado de las distintas variedades histológicas de la EH. Por tanto, un enfoque actual del problema de la historia natural de la EH debe incorporar, junto a la visión clásica de la misma, otros factores relativos a su naturaleza, diagnóstico y tratamiento que pueden tener una importancia decisiva en su pronóstico y evolución. Aunque la mayoría de estos aspectos son tratados en otros capítulos de esta monografía, en éste intentaremos plantear una visión de conjunto de los mismos, dado que en definitiva, el conocimiento de la historia natural de la EH y de los posibles factores que pueden alterarla, tiene como interés primordial la selección de un adecuado tratamiento.

HISTORIA NATURAL DE LA EH. VISIÓN CLÁSICA

Se acepta que la EH tiene dos picos de incidencia según la edad, uno en adultos jóvenes (entre los 15 y 35 años) y otro alrededor de los 50 años, con diferente comportamiento clínico, y posiblemente distinta naturaleza. En la mayoría de los casos (85-90%), la EH comienza en un territorio ganglionar, como una masa adenopática de consistencia semiblanda, no dolorosa y móvil. En un 70% de los casos, se detecta inicialmente afectación de los territorios ganglionares superficiales, aunque la afectación mediastínica está presente al diagnóstico en un 60%.

Existe discusión sobre la forma de diseminación de la enfermedad. Según la teoría de la diseminación por contigüidad, la EH se inicia en un área ganglionar y se propaga primero a los territorios linfáticos adyacentes y sólo en etapas finales a estructuras extralinfáticas. Esta hipótesis se basó en la observación de remisiones prolongadas tras la extirpación quirúrgica de adenopatías localizadas (3). Gilbert (4) fue el primero que aplicó esta teoría al tratamiento con radioterapia de las formas localizadas de la EH, consiguiendo excelentes resultados que fueron reproducidos por Peters (5). Con estos datos, Kaplan (6) defendió que la diseminación linfática de la EH seguía un patrón previsible a partir de una localización inicial, afectando paso a paso a grupos ganglionares contiguos. En estadios finales, la EH se diseminaría por vía hematógena, afectando a hígado, médula ósea y otros órganos. Sin embargo, esta hipótesis no puede explicar algunas formas

de presentación como son la afectación simultánea de ambas axilas, la afectación periaórtica y supraclavicular sin afectación mediastínica ni tampoco la afectación esplénica precoz que se ve en algunos casos (en el bazo sólo existe una corriente linfática eferente, y no ha podido demostrarse un flujo aferente a partir del conducto torácico o de los linfáticos lumbares) (7). Por otra parte se ha demostrado que en los pacientes con EH, los ganglios linfáticos están aumentados de tamaño pero permanecen permeables, por lo que sólo en etapas finales se producen fenómenos compresivos que alteran la dirección del flujo linfático y pueden permitir una diseminación retrograda. No obstante, existen redes que anastomosan grupo a grupo las cadenas ganglionares principales. Estas son redes de baja presión en las que el flujo retrógrado es posible, y que podrían explicar algunos casos de diseminación retrógrada, como ocurre entre las áreas ganglionares cervico-supraclaviculares y axilares. A pesar de sus incorrecciones, la teoría de Kaplan contribuyó de forma decisiva al conocimiento de la historia natural de la EH, y al impulso de exploraciones diagnósticas como la laparotomía exploradora y la linfografía pedía bilateral, para la detección de focos de enfermedad no accesibles con las técnicas disponibles en el momento (8).

De acuerdo con estos datos, y trabajando con modelos estadísticos basados en grandes series, se han podido establecer con bastante precisión las vías de diseminación linfática. La escuela francesa del Hospital de San Luis ha trabajado con gran brillantez en este campo (9,10), señalando las vías más probables de diseminación a partir de las principales formas de presentación:

1. Localización inicial cervical. Extensión a fosas supraclaviculares y axilares pero no al mediastino (Fig. 1).
2. Localización inicial axilar. Extensión principal a los territorios cervicosupraclaviculares homolaterales (Fig. 2).
3. Localización inicial mediastínica. Extensión supraclavicular bilateral, que suele ser la localización que permite el diagnóstico (Fig. 3).
4. Afectación inicial infradiafragmática (cadenas inguinales, ilíacas o lumboaórticas) con progresión hacia territorios supraclaviculares y axilares, salvando el mediastino (Fig. 4).

Una segunda teoría da más importancia a la forma hematógena de diseminación (11), apoyada en la observación de células de RS en la sangre de pacientes con EH (12). Esta teoría explicaría mejor la afectación visceral, y las formas diseminadas de comienzo. El punto clave para este tipo de diseminación es el bazo, ya sea por vía portal, o por émbolos celulares a partir de la pulpa roja (13).

Probablemente los dos mecanismos de diseminación, linfático y hemático, se asocian en grado variable dependiendo a su vez de otros factores. Parece que la diseminación linfática predomina en los estadios más iniciales de la enfermedad. Al contrario, la diseminación hematógena se ha relacionado con estadios avanzados.

Un 30% de los pacientes presentan síntomas relacionados con la enfermedad ("síntomas B"), sobre todo fiebre irregular fluctuante (fiebre de Pel-Epstein) con sudoración profusa nocturna. En un 10% de los casos hay un antecedente de astenia y pérdida de peso superior al 10% en los

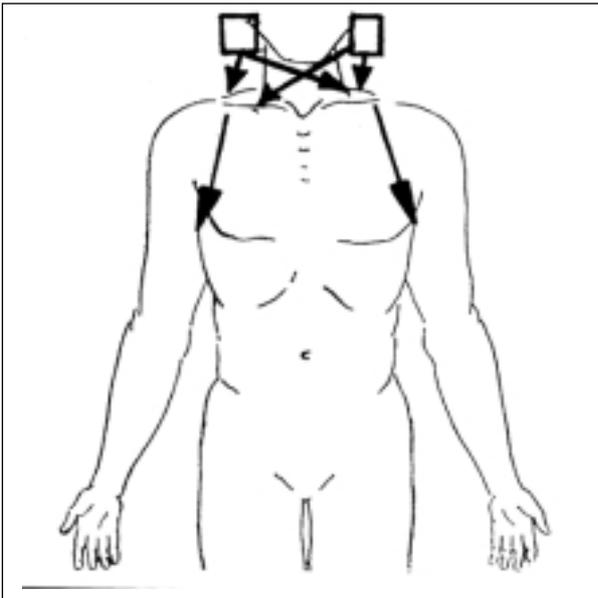


Fig. 1.

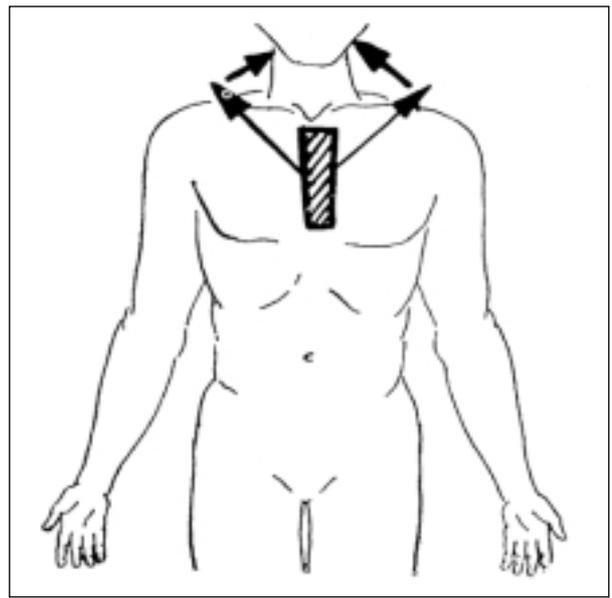


Fig. 3.

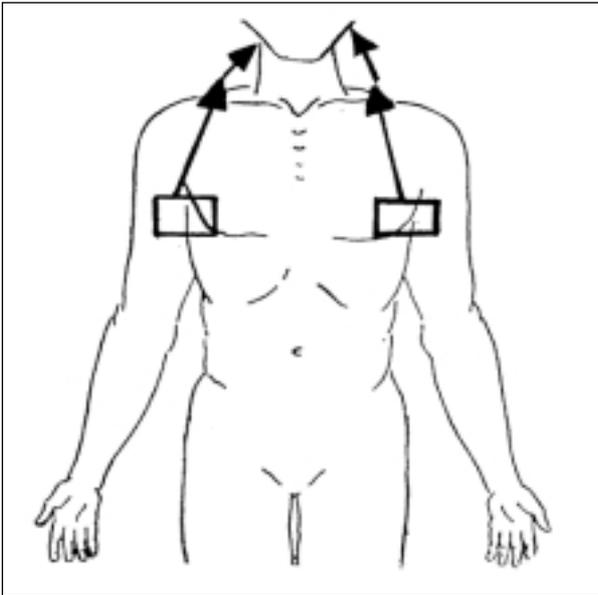


Fig. 2.

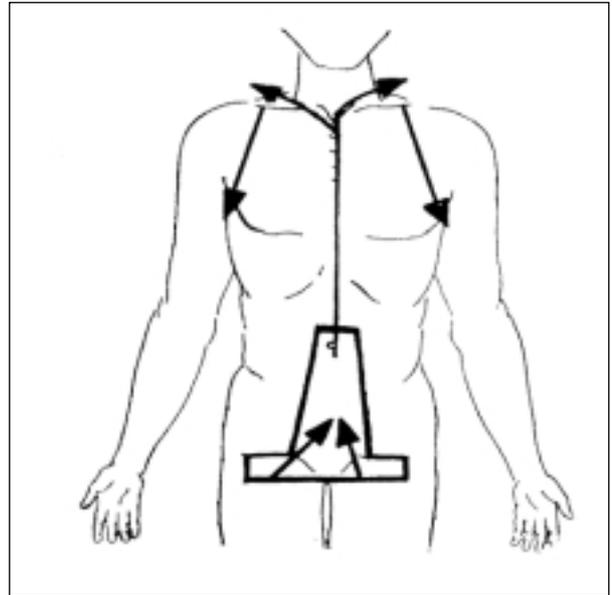


Fig. 4.

últimos 6 meses, y prurito generalizado. Estos síntomas son más frecuentes en pacientes mayores. Mucho más infrecuentes son los síntomas relacionados con otras localizaciones de la enfermedad, como dolor torácico, tos, disnea, dolor abdominal o clínica neurológica.

Clásicamente se definieron cuatro tipos histológicos de EH, predominio linfocítico (PL), esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM) y depleción linfocítica (DL), con diferente patrón histológico y evolutivo. Los pacientes con tipo PL suelen ser jóvenes, con enfermedad localizada y pocos síntomas. La forma de EN es más frecuente en jóvenes y tiene tendencia a la afectación mediastínica. El tipo CM ocurre en todas las edades, y en un 50% con afectación extensa al diagnóstico. La DL predomina en edades avanzadas, suele acompa-

ñarse de síntomas B y estadios avanzados. Aunque los modernos esquemas terapéuticos han restado importancia al valor de la histología como factor pronóstico, sin tratamiento, los pacientes con PL y EN presentan un curso más indolente de la enfermedad.

VISIÓN ACTUAL DE LA HISTORIA NATURAL

A pesar de que muchos de los enigmas sobre la EH continúan sin ser desvelados, algunos conocimientos recientes permiten entender mejor ciertos comportamientos de la enfermedad que no encajan con la visión más clásica de su historia natural.

El agrupamiento familiar de casos y otras caracte-

rísticas epidemiológicas han sugerido un origen infeccioso viral de la EH (14), de hecho, se ha encontrado genoma del virus de Epstein-Barr en cerca de un 50% de los pacientes, en especial en su forma de CM (15). También se ha demostrado en algunos pacientes la presencia de reordenamiento del gen bcl-2 causado por la translocación t(14;18) (16) y la expresión de oncogenes como el c-myc, N-ras, p53 y otros (17). No obstante, la etiología de la EH continúa sin estar aclarada y no existen datos concluyentes sobre la posible influencia de estos aspectos etiológicos en su historia natural.

Por otra parte, la información actual sobre el origen de la célula de RS sugiere que dentro de la EH pueden estar englobadas otras entidades. La mayoría de los trabajos recientes apoyan la tesis de que dicha célula tiene su origen en células de extirpe linfoide B o T (18, 19). La EH de tipo PL en su forma nodular, expresa un fenotipo de linfoma B, y clínicamente puede tener una evolución recidivante crónica similar a la de los linfomas de bajo grado (20). Se ha demostrado además que muchos casos de EH tipo CM corresponden a la entidad descrita con "linfoma B rico en células T", y tienen características similares a las de otros linfomas B de células grandes, excepto por su mayor tendencia al desarrollo de esplenomegalia y presentación de estadios avanzados (21,22). Por otra parte, actualmente se considera que muchas de las formas de depleción linfocítica son en realidad linfomas anaplásicos de células grandes (Ki-1 +) (23,24).

Los estudios clínicos y biológicos de los últimos 20 años, se han plasmado en la reciente clasificación de la OMS, en la que la EH se subdivide en dos entidades: linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN) y linfoma de Hodgkin clásico (LHC) que engloba a su vez a cuatro subtipos (esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocítica). Ambos grupos (LHPLN y LHC) difieren en sus características clínicas, morfología, inmunofenotipo y transcripción de inmunoglobulinas, así como en la composición de su fondo celular.

Por último, los avances en los métodos de diagnóstico (TAC, resonancia magnética, PET, etc.) junto con el desarrollo de las técnicas de irradiación y de los esquemas de quimioterapia, han restado protagonismo a la visión clásica de la historia natural de la EH. Hoy se puede realizar un correcto estudio de extensión y una planificación terapéutica sin tener un conocimiento exhaustivo de los patrones de diseminación ganglionar de la enfermedad, y sin necesidad de utilizar exploraciones agresivas como la laparotomía. Esto ha permitido incluso el desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos cuya intención es la de minimizar las complicaciones del tratamiento manteniendo los porcentajes de curación de la enfermedad (25).

CONCLUSIÓN

Por todo lo mencionado anteriormente, parece claro que en tanto no se resuelvan de forma definitiva los enigmas que acompañan a esta enfermedad, no será posible conocer su verdadera historia natural. Los avances en el conocimiento del origen de la célula de RS, los datos epidemiológicos, inmunofenotípicos y genéticos, parecen demostrar que bajo el término de EH se engloban entidades distintas con diferente historia natural, diferente pronóstico y probablemente requieran distintas estrategias terapéuticas.

CORRESPONDENCIA:

E. Flores Sañudo
Servicio de Oncología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent gland and spleen. *Med Chir Trans* 1832; 17: 68-114.
- Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen for Hodgkin's disease with bit remarks. *Guy's Hospital Rep* 1865; 11: 56-67.
- Kaplan HS, Gartner S, Stemberg-Reed. Giant cells of Hodgkin's disease: cultivation in vitro heterotrasplantation and characterization as neoplastic macrophages. *Int J Cancer* 1977; 19: 511-25.
- Gilbert R. Radiotherapy and Hodgkin's disease; anatomic and clinical foundations; governing principles; results. *Am J Roentgenol* 1939; 41: 198-241.
- Peters MW. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Am J Roentgenol* 1950; 63: 299-311.
- Kaplan HS. On the natural history treatment and prognosis of Hodgkin's disease. *Harvey lectures 1968-1969*, 215-259. New York: Academic Press, 1970.
- Dumont AE, Marten AB. Experimental studies bearing on the question of retrograde spread of Hodgkin's disease via the thoracic duct. *Cancer Res* 1973; 33: 3195-202.
- Kinmonth JD. Lymphangiography in man. Method of onlining lymphatic trunks and operation. *Clin Sci* 1952; 11: 13-20.
- Teillet F, Weisgerber C, Desprez-Curely JP, Bousquet R, Boiron M, Bernard J. L' extension du processus Hodgkinien. *Etude clinique. Bull Cancer* 1971; 58: 45-56.
- Teillet-Thiebaud F, Teillet F, Asselain B, Bayle C. *Maladie de Hodgkin. Presentation clinique et extension epidemiologic. En: Bernard J, ed. Perspectives en Hemathologie. Paris: Ed. Masson. 1982. p. 25-38.*
- Smithers DW, Lillicraps SC, Barnes A. Pattern of lymph node involvement in relation to hypothesis about the modes of spread of Hodgkin's disease. *Cancer* 1974; 34: 1779-86.

12. Bouroncle BA. Sternberg-Reed cells in the peripheral blood of patient with Hodgkin's disease. *Blood* 1966; 2: 514-50.
13. Aisenberg AC, Glodman JM, Rakes JW. Spleen involvement at the onset of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1971; 74: 544-9.
14. Mueller N. An epidemiologist's view of the new molecular biology findings in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1991; 2 (Supl. 2): 23-8.
15. Pallensen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumor cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 1991; 337: 320-2.
16. Stetler-Stevenson M, Crush-Stanton S, Cossman J. Involvement of the bcl-2 gene in Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 855.
17. Jucker M, Schaadt M, Diehl V, Poppema S, Jones D, Tesch H. Heterogeneous expression of proto-oncogenes in Hodgkin's disease. *Leukemia* 1988; 2: 325.
18. Drexler H, Jones D, Diehl V, Minowada J. Is the Hodgkin cell a T- or B- lymphocyte? Recent evidence from geno and immunophenotypic analysis and in vitro cell lines. *Hematol Oncol* 1989; 7: 95.
19. Diehl V, von Kalle C, Fonatsch C, Tesch H, Juecker M, Schaadt M. The cell of origin in Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990; 17: 660.
20. Regula DP, Hoppe RT, Weiss LM. Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 14-9.
21. Greer JP, Macon WR, Lamar RE, Wolff SN, Stein RS, Flexner JM, et al. T-Cell-Rich B-Cell Lymphomas: Diagnosis and response to therapy of 44 patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1742-50.
22. McBride JA, Rodríguez J, Luthra R, Ordóñez NG, Cabanillas F, Pugh WC. T-Cell-Rich B-Cell Lymphoma simulating lymphocyte rich Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (2): 193-201.
23. Kant JA, Hubbard SM, Longo DL, Simon RM, DeVita VT Jr, Jaffe ES. The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 284-94.
24. Rosso R, Paulli M, Magrini U, Kindl S, et al. Anaplastic large cell lymphoma. CD 30/Ki-1 positive, expressing the CD15/leu-M1 antigen. Immunohistochemical and morphological relationship to Hodgkin's disease. *Virchows Arch A (Pathol Anat)* 1990; 416: 226-35.
25. Cosset JM, Henry Amar M, Meerwaldt JH, Carde P, Noordijk EM, Thomas J, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC lymphoma cooperative group. *Eur J Cancer* 1992; 28^a (II): 1847-50.

Nuevos desarrollos en la estadificación y el seguimiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin

D. J. VAN SPRONSEN

Departamento de Oncología Médica. Centro Médico Universitario St. Radboud. Nijmegen, Países Bajos

RESUMEN

La apropiada estadificación de los pacientes con linfoma de Hodgkin recién diagnosticado es importante para determinar la localización y la extensión de la enfermedad, y resulta un aspecto clave a la hora de elegir el tratamiento. Permite que la planificación del tratamiento sea la óptima, en términos de equilibrio entre la toxicidad y la eficacia. La exploración total del organismo mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) supone una nueva y prometedora herramienta, ya que es especialmente sensible a las manifestaciones extraganglionares. También resulta prometedora esta herramienta para evaluar las masas residuales al final del tratamiento y para valorar la "respuesta precoz" durante la quimioterapia, de importancia para el pronóstico. Aunque entre los pacientes tratados en el seno de ensayos clínicos las tasas de supervivencia publicadas son elevadas, estas tasas son generalmente menores en las series obtenidas a partir de la población, donde la mitad de los pacientes de más de 60 años presentan comorbilidad. Como la comorbilidad repercute enormemente sobre las decisiones terapéuticas y la supervivencia, este factor pronóstico debería tenerse en cuenta en los futuros ensayos.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin. Estadificación. PET. Pruebas de imagen. Comorbilidad. Seguimiento.

ABSTRACT

Adequate staging of newly diagnosed patients with Hodgkin's lymphoma is important to determine the localisation and extent of disease and is the hallmark for the choice of treatment. It enables optimal planning of treatment in order to balance between treatment toxicity and efficacy. A promising new tool in the assessment of new patients is whole body scanning with positron emission tomography (PET) being especially sensitive for extranodal manifestations. It is also a promising tool for the evaluation of a residual mass at the end of treatment and for the assessment of the prognostically relevant "early response" mid-way chemotherapy. Although high survival rates have been reported for patients treated within the context of clinical trials these rates are generally lower in population-based series where co-morbidity is present in half of all patients > 60 years. Since co-morbidity has great impact on treatment decisions and survival this prognostic factor should be taken into account in future trials.

KEY WORDS: Hodgkin's lymphoma. Staging. PET. Imaging. Comorbidity. Follow-up.

DIAGNÓSTICO E HISTOLOGÍA

DIAGNÓSTICO

En el 80-90% de los casos, la primera manifestación del linfoma de Hodgkin (LH) son las linfadenopatías, que se localizan fundamentalmente en el cuello. El diagnóstico requiere la biopsia de un ganglio linfático extirpado para poder apreciar completamente su arquitectura, en la que la proporción relativa de células reactivas y células malignas de Hodgkin/Reed-Sternberg (células H/RS) varía ampliamente. La anterior clasificac-

ión histológica (clasificación de Rye) reconocía cuatro subtipos: predominio linfocítico (PL), celularidad mixta (CM), esclerosis nodular (EN) y depleción linfocítica (DL) (1).

La clasificación revisada europeo-americana del linfoma maligno (clasificación REAL) incluyó algunas modificaciones que han sido adoptadas por la reciente clasificación de la OMS (2). El tipo de linfoma de Hodgkin con nódulos de predominio linfocítico se considera ahora una entidad aparte por sus rasgos histológicos y clínicos característicos, con un curso clínico largo e indolente (3) (Tabla I).

TABLA I

CLASIFICACIONES HISTOLÓGICAS DEL LINFOMA DE HODGKIN	
<i>Clasificación de Rye</i>	<i>Clasificación REAL/OMS</i>
Predominio linfocítico	Predominio linfocítico nodular
	Linfoma de Hodgkin clásico
Esclerosis nodular	Esclerosis nodular (grados 1 y 2)
Celularidad mixta	Celularidad mixta
Depleción linfocítica	Depleción linfocítica
	Rico en linfocitos

La composición celular de los nódulos neoplásicos varía ampliamente entre los pacientes que presentan el subtipo de esclerosis nodular. Esto llevó al *British National Lymphoma Investigation group* (BNLI) a proponer una gradación basada en el número de células H/RS y en la cantidad de fibrosis, que parecía tener valor pronóstico (4). Varios grupos (5,6) confirmaron este significado pronóstico, aunque otros no observaron diferencias en cuanto a supervivencia (7). En un reciente estudio basado en la población esta gradación perdió su valor pronóstico independiente, al erradicar el empleo más frecuente de la quimioterapia la afectación abdominal oculta, que es más prevalente en el grupo de peor pronóstico (8).

ESTADIFICACIÓN

CLASIFICACIONES DE ESTADIFICACIÓN

La estadificación es necesaria para determinar la localización y la extensión de la enfermedad, para definir las manifestaciones valorables y los factores pronósticos; la estadificación es el punto clave a la hora de elegir el tratamiento. Además, la estadificación permite comparar los resultados terapéuticos entre los distintos grupos de estudio.

La clasificación de Ann Arbor se modificó en la reunión de Cotswold de 1988, lo que estuvo motivado por una mayor apreciación del significado pronóstico que poseía la carga tumoral y por la más amplia utilización de la TAC (9, 10) (Tabla II). En esencia, la estadificación se basa en el número de localizaciones de afectación ganglionar, en si los ganglios afectados se encuentran a ambos lados del diafragma, en si existe afectación visceral y en si se observan síntomas B (11).

EXPLORACIÓN CLÍNICA

La exploración clínica inicial consiste en: historia completa, exploración física, pruebas de laboratorio y exámenes radiológicos. La TAC torácica es muy útil, ya que puede influir enormemente en la política de tratamiento inicial. La estadificación por debajo del diafrag-

TABLA II

NOTACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE ANN-ARBOR MODIFICADA EN COTSWOLD	
Estadio I	Afectación de una sola region de ganglios linfáticos o estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer)
Estadio II	Afectación de dos o más regions de ganglios linfáticos al mismo lado del diafragma (el mediastino es un solo sitio, mientras que los ganglios del hilio se consideran bilateralmente). El número de sitios anatómicos se indica mediante un subíndice (ej. II ₃)
Estadio III	Afectación de regiones de ganglios linfáticos o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma III ₁ Con ganglios esplénicos, hiliares, celiacos o portales III ₂ Con ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos
Estadio IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extraganglionares, con o sin afectación de ganglios linfáticos asociados.
<i>Designaciones aplicables a cualquier estadio de la enfermedad:</i>	
A	Sin síntomas sistémicos
B	Presencia de síntomas B, uno o más: 1. Pérdida de peso inexplicada > 10% durante los 6 meses anteriores 2. Fiebre inexplicada (> 38 °C) durante los meses anteriores 3. Sudoraciones profusas nocturnas recurrentes durante los meses anteriores
	Los síntomas B normalmente se correlacionan con los estadios avanzados y la enfermedad masiva. La fiebre y la pérdida de peso tienen un impacto pronóstico más negativo que las sudoraciones profusas nocturnas
X	Existe enfermedad masiva cuando: * En términos de su dimensión mayor, los ganglios linfáticos palpables son > 10 cm * La anchura máxima de una masa mediastínica es > un tercio del diámetro transversal interno del tórax a nivel del espacio entre T5 y T6 en una radiografía torácica
E	El subíndice "E" se emplea cuando se documenta una extensión extraganglionar limitada, contigua o proximal a la afectación ganglionar conocida. Las afectaciones extraganglionares más extensas se designan como estadio IV
CS	Estadio clínico
PS	Estadio anatomopatológico (determinado por laparotomía)

ma tiene el inconveniente de que la TAC puede arrojar resultados falsos negativos, por su incapacidad para detectar el LH en ganglios de tamaño normal, y de que tanto a la TAC como a la ecografía les resulta difícil detectar el LH en el bazo (12).

Aunque la afectación de la médula ósea es relativamente rara, se recomienda la *biopsia de médula ósea*, por la elevada repercusión que tiene su positividad sobre la planificación del tratamiento.

La *linfangiografía* casi ha desaparecido totalmente de la exploración, no por su valor diagnóstico sino, principalmente, porque resulta invasora, requiere radiólogos muy expertos y un largo periodo de exploración, y es poco remunerante desde el punto de vista económico.

Hoy en día, la *laparotomía estadificadora* se realiza rara vez debido a que no supone ventaja alguna de cara a la supervivencia, ya que el uso de ciertos criterios clínicos ha facilitado la detección de aquellos pacientes que probablemente tengan afectación abdominal (13).

En el momento de la presentación, la mayoría de los pacientes (70-80%) tienen estadios II o III, mientras que un 10-15% muestran la enfermedad en estadio I o IV.

NUEVAS MODALIDADES DE IMAGEN PARA LA ESTADIFICACIÓN

La resonancia magnética nuclear (RMN) parece sensible para evaluar la afectación de la médula ósea. Sin embargo, esta modalidad tiene el inconveniente de que sólo puede investigar un área corporal limitada, lo que la hace útil para evaluar únicamente las zonas de sospecha clínica (14).

La *gammagrafía con galio 67* se cree que no es muy precisa para la estadificación inicial de los enfermos de Hodgkin. Sin embargo, una gammagrafía con galio antes del tratamiento resulta útil para luego valorar las anomalías radiológicas que quedan después del mismo, ya que la presencia de una masa negativa después del tratamiento, que era positiva antes del mismo, es probable que represente una fibrosis (15).

Aunque se han publicado resultados prometedores

con el uso de la *gammagrafía de receptores de somatostatina* en la estadificación de los pacientes con Hodgkin recién diagnosticado, esta modalidad no se emplea rutinariamente (16).

La *tomografía por emisión de positrones* (PET) con *18-F-fluorodesoxiglucosa* (FDG) es una modalidad no invasora que resulta muy prometedora para la estadificación de los enfermos de Hodgkin. Con la PET-FDG pueden obtenerse imágenes tomográficas de todo el organismo del paciente, y la actividad bioquímica que muestran permite detectar la enfermedad también en los ganglios y órganos no agrandados. Se ha publicado que la PET de cuerpo entero es al menos tan sensible como los procedimientos convencionales durante la estadificación inicial (17,18), resultando especialmente útil para detectar las localizaciones extraganglionares (19,20). Sin embargo, en un estudio de 33 pacientes consecutivos con Hodgkin, el empleo adicional de la PET no influyó en las estrategias de tratamiento ya planificadas, que se basaban en la estadificación convencional. Su elevado coste y su escasa disponibilidad representan un inconveniente para su empleo rutinario en la estadificación inicial, y su utilización en el futuro habrá de determinarse mediante nuevas investigaciones (Tabla III).

ANCIANIDAD Y COMORBILIDAD

En los pacientes que padecen otros cánceres se ha demostrado que la presencia de comorbilidad se asocia a los tratamientos menos agresivos y a un deterioro de la supervivencia (22). La comorbilidad puede influir en la toma de decisiones terapéuticas, pues podría resultar una contraindicación para el tratamiento anticanceroso o un motivo para reducir las dosis. Las menores tasas de super-

TABLA III

VALOR DE LAS DIVERSAS TÉCNICAS DE IMAGEN PARA LA ESTADIFICACIÓN INICIAL, LA VALORACIÓN DE LA RESPUESTA PRECOZ, LA RE-ESTADIFICACIÓN AL FINAL DEL TRATAMIENTO Y LA EVALUACIÓN DE MASAS RESIDUALES EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

	<i>Estadificación inicial</i>	<i>Respuesta precoz</i>	<i>Final del tratamiento</i>	<i>Masa residual</i>
Prueba TAC	Obligada	Rutinaria en ensayos (tras 3-4 ciclos)	Obligada	TAC a intervalos de 2-3 meses
PET	Sensible para afectaciones extraganglionares Probablemente sin cambiar la política	Prometedora como pronosticador	Prometedora como pronosticador	Prometedora para descartar la enfermedad activa
RMN	Útil para evaluar la sospecha de afectación de médula ósea	—	—	—
Galio	Útil para hacer comparaciones en caso de masa residual tras el tratamiento	-	-	Las imágenes negativas probablemente reflejan fibrosis, cuando eran positivas antes

vivencia que muestran los pacientes con comorbilidad también podrían estar relacionadas con mayores tasas de complicaciones a causa del tratamiento, o con un mayor riesgo de muerte a causa de la afección comórbida en sí. Puede que los estudios experimentales utilicen la comorbilidad como criterio de restricción de la elegibilidad, subestimando así su prevalencia y relevancia.

En un estudio poblacional del sudeste de los Países Bajos, la prevalencia de la comorbilidad pareció ser superior al 50% de los pacientes con Hodgkin de más de 60 años de edad. La comorbilidad se asoció a una reducción del 50% en la aplicación de la quimioterapia y a un deterioro de la supervivencia global. Si esta política está o no justificada merece investigarse más a fondo, ya que esta cuestión será cada vez más importante al ir aumentando la esperanza de vida de la población europea (23). La comorbilidad es probablemente uno de los principales motivos de las menores tasas de supervivencia global que se observan en el entorno sanitario general, cuando se comparan con las observadas en ensayos clínicos o centros de referencia (24).

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

ESTADIOS PRECOCES

La elección del tratamiento inicial para la enfermedad de Hodgkin se basa en el estadio de la presentación y los factores pronósticos (25). En el pasado, el tratamiento de elección de la enfermedad en sus *fases precoces* (CS I-II) era la radioterapia únicamente. Hoy en día existe una tendencia a minimizar las complicaciones tardías del tratamiento mediante el uso de pequeñas dosis de radioterapia con campos menores y la más frecuente aplicación de la quimioterapia para tratar la afectación oculta (abdominal) (26). Esta filosofía se ve reforzada por los resultados de un reciente meta-análisis, que demuestra que, en los estadios precoces, la quimioterapia adyuvante reduce a la mitad el riesgo de fracaso del tratamiento a 10 años, en comparación con la radioterapia adyuvante (27). La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) subdivide a los pacientes con LH en estadios precoces en “favorables” y “desfavorables” mediante un conjunto de criterios clínicos, reflejando el riesgo que supone la afectación abdominal no detectada. Se considera que un paciente es “desfavorable” cuando presenta cualquiera de los siguientes rasgos: una VSG > 50 mm/h; una VSG > 30 mm/h en presencia de síntomas B; una masa mediastínica con un cociente tumor/tórax > 0,35 (Tabla II), o cuatro o más localizaciones de la enfermedad. Se están llevando a cabo ensayos clínicos en fase III para averiguar si los tratamientos más intensivos resultan o no beneficiosos para los pacientes desfavorables (28).

ESTADIOS AVANZADOS

Los pacientes con *estadios avanzados* (CS III-IV) deben tratarse con quimioterapia, siendo la ABVD el tratamiento de elección (25). El *International Prognostic Fac-*

tor Project on Advanced Hodgkin's Disease creó un índice pronóstico basándose en siete rasgos desfavorables en el momento del diagnóstico: albúmina sérica 4 g/dL, hemoglobina < 10,5 g/dL, sexo masculino, edad > 45 años, estadio IV, recuento leucocitario > 15.000/μL y recuento linfocitario < 600/μL o < 8% del recuento leucocitario (29). Este análisis mostró una continua disminución de la supervivencia libre de acontecimientos a 5 años, con un número de factores de riesgo cada vez mayor. El problema del fracaso terapéutico en el LH avanzado ha sido abordado por el desarrollo de nuevas pautas, como la BEACOPP, y del protocolo Stanford V; los primeros resultados son excelentes, aunque se precisan seguimientos más largos, sobre todo para investigar los riesgos de un segundo cáncer (30, 31). En un reciente meta-análisis, la supervivencia global fue mejor entre los pacientes que habían recibido quimioterapia “adyuvante” que entre los que habían sido tratados con radioterapia adyuvante, ya que los pacientes que sólo habían recibido quimioterapia presentaban menos muertes tardías en relación con el tratamiento (32).

Todo paciente recién diagnosticado de Hodgkin debería, en lo posible, tratarse en el contexto de un ensayo clínico prospectivo, ya que ésta es la única manera de mejorar la supervivencia de los pacientes futuros.

MONITORIZACIÓN

MONITORIZACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

Durante el tratamiento, la historia clínica y la exploración física deben dirigirse hacia los síntomas B, la toxicidad y la reducción de los sitios afectados, ya que la quimioterapia habrá de cambiarse en caso de falta de respuesta. Para el seguimiento de los resultados anormales y la planificación de las dosis se necesitan pruebas de laboratorio. Las radiografías de tórax son útiles para monitorizar los sitios intratorácicos y para excluir la presencia de infecciones o toxicidad.

A los pacientes con afectación sólo visible en la TAC se les debe realizar esta exploración a mitad de la quimioterapia. Esta documentación resulta útil para evaluar la velocidad de la respuesta, pues una *respuesta completa precoz* predice una mayor supervivencia global y libre de enfermedad. Si esto debe o no influir sobre la planificación del tratamiento (por ejemplo, en el número de ciclos) es algo que se está abordando en ensayos clínicos (33). La PET parece una herramienta prometedora para valorar la *respuesta completa precoz*. Se ha publicado que el hecho de que la PET sea negativa después de 3 ciclos (34), o incluso después de 1 solo ciclo (35) de quimioterapia, pronostica un riesgo de recaídas menor (Tabla III).

EVALUACIÓN DESPUÉS DE FINALIZAR EL TRATAMIENTO (RE-ESTADIFICACIÓN)

Al cabo de 1-2 meses de finalizar el tratamiento, aproximadamente, la respuesta debe documentarse mediante historia clínica, exploraciones clínicas y pruebas de imagen.

La TAC es mucho más sensible que la radiografía de tórax para valorar la remisión completa a nivel torácico (36). Las anomalías residuales observadas en la TAC deben evaluarse para diferenciar la fibrosis residual de la enfermedad activa (37). Esta distinción puede verificarse mediante estudios seriados, ya que la afectación benigna permanece estable o disminuye, mientras que la enfermedad de Hodgkin persistente aumenta de tamaño. Una elevación persistente e inexplicada de la VSG requiere una vigilancia atenta (38).

Para evaluar la naturaleza de una masa mediastínica residual puede ser útil la *gammagrafía con galio*. Una masa residual galio-negativa suele representar una fibrosis / necrosis y puede justificar un seguimiento sin tratamiento (39).

Especialmente interesante resulta el prometedor papel de la PET en la *re-estadificación*. En un estudio de masas residuales post-tratamiento sobre 58 pacientes, el valor pronóstico negativo de la PET fue del 100%, mientras que el significado de una imagen positiva era menos seguro (40). En otro estudio, las imágenes de PET negativas no excluyeron totalmente la enfermedad residual, aunque la progresión de la enfermedad se asoció con mayor consistencia a una PET positiva que a las masas residuales halladas mediante TAC (41). En un estudio de 81 pacientes, la precisión de la PET pareció ser superior (91% con PET frente a 62% con imágenes convencionales) para la re-estadificación, empleándose la biopsia o el seguimiento clínico como confirmación (42).

La PET al final del tratamiento parece poseer *significado pronóstico*. En 60 pacientes que fueron sometidos a una PET al final del tratamiento, la supervivencia libre de progresión a los 2 años fue del 91% entre los pacientes PET-negativos y del 0% entre los PET-positivos. Además, la PET fue la primera prueba que se hizo positiva en las recaídas (43). En otro estudio, la recaída fue más frecuente entre los pacientes con masas residuales PET-positivas (6/10) que entre los que las tenían PET-negativas (3/19) (44) (Tabla III).

COMPLICACIONES TARDÍAS TRAS EL TRATAMIENTO

Tener en cuenta las secuelas del tratamiento es importante y merece especial atención durante el seguimiento (25). Mencionaremos brevemente las secuelas más importantes.

Tras la irradiación de campos en manto aparece gradualmente un *hipotiroidismo*, cuya incidencia acumulada a 20 años es de hasta el 41% (45).

El mayor riesgo de *coronariopatía* después de irradiarse el mediastino debe reducirse mediante el empleo de las modernas técnicas de irradiación (46).

La *neumonitis* y la *fibrosis pulmonar* son complicaciones frecuentes de la irradiación de campos en manto y pueden potenciarse con la bleomicina (47).

La probabilidad de que se mantenga la *fertilidad* es mayor entre las mujeres que en los varones, debiendo

considerarse la crioconservación de semen en cada caso antes del tratamiento (45).

La *leucemia mieloide aguda* secundaria suele presentarse inicialmente como un síndrome mielodisplásico y con frecuencia es refractaria al tratamiento. El riesgo acumulado tiende a formar una meseta después de 10-15 años y se asocia a fármacos tales como la mecloretamina y la procarbazona (48).

El *linfoma no-Hodgkin* secundario aparece 5-15 años después del tratamiento, con una incidencia acumulada de hasta el 4-5% (48).

La incidencia de *tumores sólidos secundarios* sigue aumentando al prolongarse el seguimiento. Los más frecuentes son los de pulmón, los de mama en la mujer, los de estómago, los tiroideos y los óseos, localizándose a menudo en el campo previamente irradiado (48,49).

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO TRAS EL TRATAMIENTO

Después de la re-estadificación realizada al finalizar el tratamiento, los pacientes deben acudir a consulta a intervalos regulares. En cada visita se recomienda realizar: historia clínica general, exploración física, VSG, fórmula y recuento hemático (para detectar si existe disfunción de médula ósea), fosfatasa alcalina, gGT, LDH, albúmina sérica y radiografía de tórax (especialmente en los fumadores tratados con radioterapia). Tras una irradiación en manto se recomienda realizar pruebas de función tiroidea al menos una vez al año. A los 5-10 años del tratamiento, se debe realizar una mamografía anual a las mujeres tratadas con irradiación en manto, especialmente cuando el tratamiento tuvo lugar a edades tempranas.

El sitio de recaída se determina parcialmente por el tipo de tratamiento inicial administrado. El empleo de una técnica apropiada de irradiación debe lograr un índice de control de la enfermedad dentro del campo superior al 96%. No está claro cuál es el uso apropiado y la frecuencia de las pruebas de imagen, como la TAC, en el seguimiento rutinario, pues los estudios retrospectivos han mostrado que la mayoría de las recaídas se detectan al evaluar los síntomas, más que al realizar exploraciones o pruebas de imagen rutinarias (50).

CORRESPONDENCIA:

D. J. van Spronsen
Afdeling Medische Oncologie
Universitair Medisch Centrum St. Radboud
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen, The Netherlands
Tel: +31-(0)24-3610353
Fax: +31-(0)24-3540788

BIBLIOGRAFÍA

1. Weinshel EL, Peterson BA. Hodgkin's disease. *CA Cancer J Clin* 1993; 43: 327-72.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-America classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361.
3. Diehl V, Sextro, Franklin J, Hansman ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte predominant HD and lymphocyte-rich classical HD: report from the European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte-predominant HD. *J Clin Oncol* 1999; 17: 776-83.
4. MacLennan K, Bennett M, Tu A, et al. Relationship of histopathological features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. *Cancer* 1989; 64: 1686-93.
5. Wijnhuizen TJ, Vrints LW, Jairam R, Breed WPM, Wijnen JTM, Bosch LJ, et al. Grades of nodular sclerosis (NSI-NSII) in Hodgkin's disease: are they of independent prognostic value? *Cancer* 1989; 63: 1150-3.
6. Ferry JA, Linggood RM, Convery KM, et al. Hodgkin's disease, nodular sclerosis type: implications of histological subclassification. *Cancer* 1993; 71: 457-63.
7. Hess JL, Bodis S, Pinkus G, Silver B, Mauch P. Histopathological grading of nodular sclerosing Hodgkin's disease: lack of prognostic significance in 254 surgically staged patients *Cancer* 1994; 74: 708-14.
8. van Spronsen DJ, Vrints LW, Hofstra G, Crommelin MA, Coebergh JWW, Breed WPM. Disappearance of prognostic value of histopathological grading of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1997; 96: 322-7.
9. Carbone, PP, Kaplan, HS, Musshoff, K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860.
10. 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.
11. Urba WJ, Longo DL. Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 1992; 326: 678-87.
12. Leopold K, Canellos B, Rosenthal D, Shulman L, Weinstein H, Mauch P. Stage IA-IIB Hodgkin's disease. Staging and treatment of patients with large mediastinal adenopathy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1059-65.
13. Advani RH, Horning SJ. Treatment of early-stage Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1999; 36: 270.
14. Tagaki S, Tsuduoda S, Tanaka O. Bone marrow involvement in lymphoma: the importance of marrow magnetic resonance imaging. *Leuk Lymphoma* 1998; 29: 515-22.
15. Bangerter M, Grieshammer M, Bergman L. Progress in medical imaging of lymphoma and Hodgkin's disease. *Current Opinion in Oncology* 1999; 11: 339-42.
16. Lugtenberg PJ, Krenning EP, Eijkemans JJC, Habbema JDF, Lamberts SWJ, Valkema R, et al. Detection of additional disease by somatostatin receptor scintigraphy in limited Hodgkin's disease: more precise characterization of truly stage I-II disease (abstract). *Br J Haematol* 1998; 102: 148.
17. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 721-8.
18. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotserke J, Grieshammer M, Hafner M, et al. Whole body FDG PET for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9: 1117-22.
19. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG-PET versus CT. *Radiology* 1998; 206: 475-81.
20. Carr R, Barrington SF, Mdan, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body PET. *Blood* 1998; 91: 3340-6.
21. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 266-73.
22. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg PPA, Crommelin MA, Coebergh JWW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 1998; 21: 105-13.
23. van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen MLG, Breed WPM, Coebergh JWW. Prevalence of co-morbidity and its relationship with treatment in unselected patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 1998; 76: 205-10.
24. van Spronsen DJ, Dijkema I, Vrints LW, Hofstra G, Crommelin MA, Erdkamp FLG, et al. Improved survival of Hodgkin patients in the south-east Netherlands since 1972. *Eur J Cancer* 1997; 33: 436-41.
25. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 1999; 93: 761-79.
26. Donaldson, SS, Hancock, SL, Hoppe, RT. The Janeway lecture. Hodgkin's disease-finding the balance between cure and late effects. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 325.
27. Specht L, Gray RG, Clarke MJ and Peto R for the International Hodgkin's disease Collobrative Group. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: A meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 830.
28. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1847.
29. Hasenclever D, 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.
30. Tesch H, Diehl V, Lathan B, et al. Interim analysis of the HD9 study of the German Hodgkin Study Group (GSHG)-BEACOPP is more effective than COPP-ABVD in advanced stage Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1998; 29 (S1): 15.
31. Horning SSJ, Rosenberg SA, Hoppe RT. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: an update. *Ann Oncol* 1996; 7: S105.
32. Loeffler M, Hasenclever D, Sextro M, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16: 818.
33. Carde P, Koscielny S, Franklin J, Axdorph U, Raemaekers J, Diehl V, et al. Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity. *Ann Oncol* 2002; 13: 86-91.
34. Hagemester FB, Purugganan R, Podoloff DA, et al. The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. *Ann Oncol* 1994; 5: 59.
35. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith J. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1018-27.
36. Khan A, Herman PG, Jojas KA, et al. Comparison of CT and chest radiographs in the evaluation of post-therapy lymphoma patients. *Eur J Radiol* 1989; 9: 96.
37. Devizzi L, Maffioli L, Bonfante V, et al. Comparison of gallium scan, computed tomography, and magnetic resonance in patients with mediastinal Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997; 8: 53.
38. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1991; 114: 361.
39. Boyart JA, Chung CT, Mariados NF, et al. The value of gallium imaging after therapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 82: 754.
40. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115: 793.
41. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 343.

42. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91: 302.
43. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J. Can positron emission tomography with [18F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001; 115: 272.
44. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S. Thoracic positron emission tomography using (18)F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001; 98: 2930.
45. Vose JM, Constine LS, Sutcliffe SB. Other complications of the treatment of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weis LM, eds. *Hodgkin's disease*. London: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999.
46. Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Agt MJ, van Putten WL, Levendag PC. Ischemic heart disease after mantle field irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiother Oncol* 1999; 51: 35-42.
47. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH. Long-term toxicity of early stages Hodgkin's disease therapy: the EORTC experience. *Ann Oncol* 1991; S2: 77-82.
48. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20 year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 312-25.
49. Van Spronsen DJ, Post PN, Crommelin MA, Breed WPM, Coebergh WPM. Modest decline in late mortality following Hodgkin's disease in the Southeast Netherlands since 1972. *Ann Hematol* 1998; 76: 205-10.
50. Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ* 1997; 314: 343.

Factores pronósticos en la enfermedad de Hodgkin

M. GONZÁLEZ BARÓN, B. CASTELO FERNÁNDEZ, A. REDONDO SÁNCHEZ, N. MARTÍNEZ JÁÑEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Aproximadamente el 75% de los pacientes con linfoma de Hodgkin se puede curar con los tratamientos actuales de quimioterapia y radioterapia. En la mayoría de los pacientes se tienen en cuenta el estadio de la enfermedad y los factores pronósticos asociados al enfocar el tratamiento. Estos factores pueden dividirse en dependientes del huésped (ej. edad, sexo), del tumor (ej. histología, carga tumoral, factores moleculares, perfil de crecimiento celular, capacidad de diseminación) y dependientes de la interacción entre el huésped y el tumor (ej. factores clínicos o analíticos). Desde el comienzo de la investigación clínica en la enfermedad de Hodgkin (EH), uno de los puntos más importantes es la adaptación del tratamiento en función del riesgo. En los últimos 10 años, se han elaborado diversos sistemas pronósticos para pacientes con EH. Sin embargo, a pesar del mejor pronóstico actual de estos enfermos, sigue resultando difícil identificar nuevos factores que identifiquen a los pacientes de mal pronóstico. Hasta la fecha, los mejores índices pronósticos son el Índice Pronóstico Internacional, el modelo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* y el del *International Database on Hodgkin's Disease*.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin. Factores pronósticos. Factores moleculares. Índice pronóstico.

ABSTRACT

Approximately 75% of patients with Hodgkin lymphoma can be cured with modern chemotherapy and radiation. Most patients are treated according to clinical stage and the associated prognostic factors. These factors may be categorized in host-related (e.g. age, sex), tumour-related (e.g. histology, tumour burden, molecular factors, growth patterns, spread of tumour cells) and host and tumour-related factors (e.g. clinical, analytical). Risk-adapted treatment has constituted a major issue since the beginning of clinical research in Hodgkin's disease (HD). Several prognostic systems have been elaborated for patients with HD over the last 10 years. However, owing to the striking improvement of the overall prognosis in HD patients it may be difficult to identify novel prognostic factors analysing the minority of patients with a fatal outcome. The prognostic systems of the International Database on Hodgkin's disease, the Memorial Sloan Kettering Cancer Center and the International Prognostic Factor Project showed the best prognostic power.

KEY WORDS: Hodgkin lymphoma. Prognostic factors. Molecular factors. Prognostic index.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han aumentado nuestros conocimientos de las enfermedades hematológicas, tanto en el aspecto clínico como en el terapéutico o en el pronóstico. Así, en el caso concreto de la enfermedad de Hodgkin (EH) se han descubierto nuevos marcadores celulares que determinan la agresividad de la enfermedad y que vienen a sumarse a los parámetros clínicos o analíticos ya conocidos. El poder establecer qué enfermos ten-

drán un buen pronóstico y qué otros tendrán una evolución, *a priori*, desfavorable nos llevará a aplicar a los primeros un tratamiento menos agresivo para minimizar la toxicidad y a ser más agresivos con los segundos. Por tanto, el conocimiento de los factores pronósticos ayudará al oncólogo a decidir la mejor opción terapéutica para cada enfermo.

Para facilitar la exposición dividiremos estos factores en cuatro grupos (dependientes del paciente, dependientes de la interacción entre el tumor y el

huésped, dependientes del tumor propiamente dicho y los relacionados con la evolución de la enfermedad), sin olvidarnos de los índices pronósticos que permiten clasificar a los enfermos en grupos de riesgo para aplicar el esquema terapéutico más adecuado en cada caso.

FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL PACIENTE

EDAD

Dentro de este grupo de factores pronósticos, la edad es el único que se menciona en casi todos los estudios (1,2). El pronóstico no sólo empeora con la edad sino que obliga, en ocasiones, a una modificación en la dosis de quimioterapia o de radioterapia prevista para el enfermo, pues la toxicidad derivada del tratamiento suele ser mayor (3-9). Hay estudios en los que incluso se relaciona la edad avanzada con subtipos histológicos más agresivos (10).

No está claro a partir de qué edad empeora el pronóstico ya que el límite varía según los autores entre los 40 y los 60 años. En la serie de nuestro hospital, el nivel significativo se situó en los 45 años. La mediana de supervivencia fue de 220 meses por debajo de dicha edad y de 90 meses (11) en los mayores de 45 años (Tabla I).

TABLA I

IMPORTANCIA DE DISTINTOS FACTORES PRONÓSTICOS PREDICTIVOS DE RC, SLE Y SG

	RC	SLE	SG
Edad	X		XX
Sexo	X ¹		
Síntomas B	XX*	X ¹	
Histología	X		XX
Estadio	XX		
Afectación extraganglionar	X ¹	X ²	
Aumento de la velocidad de sedimentación	X*	X ¹	
Anemia	X ¹		
Hipoalbuminemia	X*	X ¹	

Una marca simple (X) indica un riesgo relativo entre 1 y 1,5, mientras que una doble marca (XX) indica un riesgo relativo superior a 1,5. RC: respuesta completa, SLE: supervivencia libre de enfermedad, SG: supervivencia global. (*): estos factores se hallaban relacionados entre sí, ¹: excepto en el estadio IV, ²: sólo en los estadios IIB y IIIA.

SEXO

Se le ha considerado un factor pronóstico sin una clara explicación fisiopatológica (3,5,12-15). La mayoría justifica el mejor pronóstico de las mujeres por el mayor predominio en ellas del subtipo histológico de esclero-

sis nodular (16), pero no se ha podido demostrar que los varones evolucionen peor.

FACTORES DEPENDIENTES DE LA INTERACCIÓN TUMOR-HUÉSPED

FACTORES CLÍNICOS

Los llamados síntomas B (pérdida inexplicable de peso superior al 10% del peso corporal en los últimos seis meses, sudoración nocturna y temperatura superior a los 38 °C) se asocian a un peor pronóstico. De ellos la fiebre es el factor de mayor valor (11,17-19). La asociación de pérdida de peso y fiebre parece influir de forma más negativa en el pronóstico que el resto de las combinaciones de síntomas B. El futuro del paciente se ensombrece especialmente cuando estos síntomas están presentes desde más de seis meses antes del diagnóstico. En nuestra serie, la presencia de síntomas B disminuyó la mediana de supervivencia de 220 a 90 meses (Tabla I).

En diversos estudios se ha relacionado a los síntomas B con otros factores como el estadio (11), la velocidad de sedimentación eritrocitaria (13,14,20,21), los niveles de albúmina (14,22,23) y de hemoglobina (14), como analizaremos posteriormente.

FACTORES ANALÍTICOS

Son factores pronósticos desfavorables la anemia (14) (hemoglobina inferior a 11 g/dl), la leucocitosis (14) (superior a 15.000/mm³), la linfopenia (15,24,25) (inferior a 1.000/mm³), la elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y la hipoalbuminemia (14,26,27) (inferior a 2 g/dl).

Los niveles elevados de LDH son un reflejo indirecto de la cantidad de células tumorales y son un factor pronóstico desfavorable tanto en la EH como en los linfomas no Hodgkin (LNH) (28).

La elevación de otros parámetros como la ceruloplasmina, el cobre sérico y la ferritina (29,30) se ha relacionado con la recaída. El valor de la velocidad de sedimentación eritrocitaria se señala sólo en algunas series y, en ocasiones, los cambios en este parámetro tras el tratamiento se correlacionan con la respuesta y la recaída.

La β 2-microglobulina y su elevación (superior a 2,5 mg/l) se asocian a una menor tasa de respuesta y una menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) (31).

Todos estos parámetros guardan una relación biológica con las citoquinas secretadas por las células tumorales y los linfocitos circundantes reflejando la interacción entre el tumor y el huésped.

FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR

HISTOLOGÍA

Cuando se analiza la biopsia de un ganglio linfático de un paciente con sospecha de EH, la célula de Reed-

Sternberg (RS), que es la célula tumoral diagnóstica, se ve rodeada de un infiltrado inflamatorio formado principalmente por linfocitos, eosinófilos, fibroblastos e histiocitos.

La EH es la única enfermedad maligna en la que las células tumorales tienen una representación histológica minoritaria, pudiendo incluso resultar difícil su identificación, pues el mayor componente lo constituyen células inflamatorias.

La célula de RS podría ser el resultado de la expresión de múltiples citoquinas liberadas por los linfocitos y las propias células tumorales. La proporción de éstas en un estudio histológico parece tener significación pronóstica independiente en cuanto a SLE y supervivencia global (SG) (15,32).

Los subtipos histológicos se gradúan de mejor a peor pronóstico en el siguiente orden: predominio linfocítico (PL), esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM) y depleción linfocítica (DL) (11-19). Nuestra serie encontró una mediana de supervivencia superior a 200 meses para las variedades de predominio linfocítico y esclerosis nodular, de 132 para la de celularidad mixta y de 64 para la de depleción linfocítica.

El subtipo histológico más frecuente es la EN, que representa aproximadamente más de un 70% en la mayoría de las series. La nueva clasificación de la OMS sobre enfermedades hematológicas añade dos subtipos de EN, basándose en los criterios del BNLI (*British National Lymphoma Investigation*), la EN-I y la EN-II. Esta última se caracteriza por áreas de depleción linfocítica y gran cantidad de células de RS y por su peor pronóstico independientemente del estadio. No obstante, esta diferencia pronóstica no se ha demostrado en todos los estudios (33).

La eosinofilia tisular se ha relacionado con el pronóstico de la EH. Von Wasielski y cols. analizaron 1.511 biopsias de pacientes tratados según el protocolo del German Hodgkin's Lymphoma Study Group. En el 38% se encontró una marcada eosinofilia. En el análisis multivariante resultaba ser el factor pronóstico más importante para la recaída y la supervivencia global. Este hallazgo se hacía especialmente significativo en el subtipo I de la EN (34).

Las diferencias de supervivencia a largo plazo se han reducido con los actuales tratamientos de rescate, de modo que la determinación del subtipo histológico no aparece como un factor pronóstico importante en series modernas. A esto hay que añadir que, gracias a la inmunocitoquímica, hoy sabemos que muchos de los casos antes diagnosticados de DL eran en realidad linfomas difusos de alto grado, con lo que la incidencia de este subtipo histológico ha descendido considerablemente.

En pacientes portadores de la infección por el VIH predomina el subtipo DL, que les confiere un peor pronóstico. Además, en la gran mayoría de estos enfermos, la enfermedad suele diagnosticarse en estadios avanzados con infiltración del hígado y de la médula ósea. La mala respuesta a la quimioterapia, habitual en este contexto, es todavía peor si el paciente ha padecido ya infecciones que definen el estadio de sida (35).

De todos modos, el significado pronóstico de los

subtipos y las características histológicas no es lo suficientemente consistente para que afecte a las decisiones terapéuticas.

EXTENSIÓN DEL TUMOR

La capacidad biológica de las células tumorales para escaparse de los mecanismos reguladores de división celular, su habilidad para circular por la sangre o la linfa y su potencial invasivo explican la diseminación tumoral más allá del lugar donde se originó (36).

Aunque es posible que todo este proceso sea distinto en tumores sólidos y en tumores hematológicos, la presencia de enfermedad diseminada en la EH, que corresponde a los estadios III-IV de la clasificación de Ann Arbor, es un factor de mal pronóstico (14), traducido tanto en una menor SLE como en una menor SG (3,14,16,28,37-39). Determinadas localizaciones de la EH pueden tener una significación pronóstica. Por ejemplo, parece que la infiltración de la médula ósea se asocia a un peor pronóstico, aunque no se ha confirmado en todos los estudios (37,40-43). La afectación pleural también tiene un valor pronóstico negativo tanto al diagnóstico de la enfermedad como en la recaída (44,45).

La presencia de una masa mediastínica parece tener valor en los estadios I y II, mientras que la afectación esplénica amplia (más de cinco lesiones) empeora el pronóstico en el estadio IIIA (20,37,44-46). Mauch y cols. concluyen que la afectación esplénica tiene significación pronóstica en un análisis univariante en pacientes tratados sólo con radioterapia, pero deja de tenerla en el análisis multivariante y tras aplicar un tratamiento combinado (47).

En la serie de nuestro hospital la infiltración del hígado, del pulmón y de la médula ósea se asociaron significativamente a un peor pronóstico (11).

El avance en los tratamientos de rescate y los tratamientos intensivos ha permitido disminuir la importancia del estadio de la enfermedad como factor pronóstico, de modo que, actualmente la principal utilidad de la estadificación en la EH es la optimización del tratamiento para cada enfermo. En los estadios avanzados habría que plantear tratamientos más agresivos, debido a la mayor posibilidad de recaídas. Sin embargo, no todos los enfermos son subsidiarios de recibir tratamiento a altas dosis. Recordemos que la EH posee un pico de incidencia a partir de la quinta década de la vida, y que, por tanto, muchos pacientes superan el límite permitido para entrar en un programa de quimioterapia a altas dosis. En otros, el procedimiento está contraindicado por la existencia de enfermedades intercurrentes o de toxicidad grave por el tratamiento previo. El valor pronóstico de la extensión de la enfermedad se puede aplicar plenamente a este grupo de pacientes.

MASA TUMORAL

El número total de células tumorales es uno de los parámetros que predice el efecto del tratamiento antineoplásico. La proporción celular que se encuentre en fase

de división será la que más influya en la eficacia del tratamiento por ser las células verdaderamente sensibles tanto a la quimioterapia como a la radioterapia (48). Se considera que la masa tumoral es elevada cuando existe:

- Afectación de dos o más áreas ganglionares.
- Adenopatías mayores de 5 cm, o mayores de 3 cm si la localización es retroperitoneal.
- Masa mediastínica que produce síntomas, mide más de 10 cm de diámetro máximo u ocupa más de un tercio del mediastino (masa *bulky* mediastínica).
- Elevación de la β 2-microglobulina.

La presencia de una masa *bulky* mediastínica ha demostrado tener un peor pronóstico en estadios localizados de la EH (12,49-52). Sin embargo, los datos son menos consistentes cuando se asocia a una enfermedad ya diseminada.

Para conseguir aumentar el valor pronóstico de la carga tumoral, se debería combinar la medida de la enfermedad macroscópica (volumen y áreas ganglionares afectas) con los parámetros moleculares que informan sobre la enfermedad microscópica (LDH, CD30s, β 2-microglobulina) (53).

FACTORES MOLECULARES

En la última década, se han podido determinar nuevos factores pronósticos moleculares a través de estudios retrospectivos y de tamaño reducido. Compararlos entre sí resulta difícil pues las características de la población, los datos clínicos y los procedimientos técnicos empleados suelen ser diferentes. Para facilitar la exposición dividiremos estos factores en cuatro grupos: marcadores de proliferación celular, moléculas reguladoras de la apoptosis, moléculas de membrana y antígenos solubles relacionados con la EH y citoquinas (Tabla II).

Marcadores de proliferación celular y genes supresores

Como ocurre en otros tumores, en la EH la elevación de índices de proliferación celular como el antígeno Ki67 o el PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular) repercute negativamente en el pronóstico (54). Morente y cols. tras un análisis retrospectivo de 140 pacientes procedentes de 11 centros distintos del *Spanish Collaborative Group for the Study of Hodgkin's Disease* confirmaron que un índice de Ki67 elevado se asociaba a una menor SG y a un menor porcentaje de remisiones completas (55). En este mismo trabajo se observó que la pérdida de expresión del gen supresor del retinoblastoma (Rb) también se asociaba a un peor pronóstico.

Moléculas reguladoras de la apoptosis

Algunos autores han descrito una relación entre el estadio y el subtipo histológico y la positividad tisular

TABLA II

PRINCIPALES FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES EN LA EH

Marcadores de proliferación celular

- Ki67
- PCNA

Moléculas reguladoras de la apoptosis

- Rb
- p53
- bcl-2
- bax
- Caspasas

Moléculas de membrana y antígenos solubles relacionados con la EH

- LMP-1
- CD8
- CD20
- CD30s
- CD25s

Citoquinas

- IL-2
- IL-6
- IL-7
- IL-8
- IL-10
- IL-12
- IL-13
- TNF

para p53 con técnicas de inmunohistoquímicas, otros, sin embargo no han encontrado ninguna asociación (55-57). Smolewski y cols. (54) demostraron una menor tasa de remisiones completas, una menor SG y una menor SLE en aquellos tumores en los que la expresión de p53 resultaba positiva en más de un 25% de los núcleos celulares.

En aproximadamente el 65% de los pacientes con EH, la proteína p53 resulta positiva sin que se relacione con una menor tasa de SG o SLE, sin embargo, la proteína bcl-2 es un potente inhibidor de la apoptosis y es expresada, en ocasiones, por las células de RS traduciendo un valor pronóstico negativo (56,58,59). Rassidakis y cols. (60) evaluaron su presencia en 707 enfermos. Se expresaba en el 65% de los casos de EN, el 47% de los de CM y en todos los casos de DL. El grupo de pacientes que expresaba bcl-2 presentaba una menor SLE respecto a los que no hacían (74 vs 84%).

La expresión de la proteína Bax (proteína pro-apoptótica) se puede observar en las células de RS pero su significación pronóstica exacta se desconoce (22,61). Rigal-Huguet y cols. encontraron una relación directa entre la expresión de esta proteína y una mejor respuesta a la quimioterapia (62).

Las caspasas son el último escalón en la cascada de activación de la apoptosis siendo las responsables de la ruptura proteolítica de la membrana nuclear. Se detectan, por métodos de inmunohistoquímica, en un 0-13%

de las células neoplásicas y se consideran niveles enzimáticos altos a la presencia de más de un 5% de células tumorales con activación enzimática. Dukers y cols. (63) consideran que los niveles elevados de caspasa 3 son un factor pronóstico favorable pues aumentan la sensibilidad y la respuesta a la quimioterapia. Ninguno de los 22 pacientes, que estudiaron con dicha actividad, fallecieron, frente a 11 de los 41 que no la presentaban ($p=0,007$).

Moléculas de membrana y antígenos solubles relacionados con la EH

Aproximadamente el 50% de los pacientes con EH tienen serología positiva para el virus de Epstein Barr (VEB). La proteína LMP-1 (proteína latente de membrana) del VEB interacciona en la cascada de la apoptosis. Diversos estudios han analizado el papel de la expresión de dicha proteína en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia siendo los resultados contradictorios (55,64-68). En un trabajo realizado por Glavina-Durdov y cols. concluyen que la infección por VEB, medida por la expresión de LMP-1 en las células de RS, podría ser un marcador pronóstico positivo, con una mayor SLE, en un subgrupo concreto de pacientes jóvenes y con EH localizada (69). Murray y cols. corroboran también este buen pronóstico, en pacientes con VEB positivo, en cuanto a SLE a los 2 años, sin existir diferencias significativas entre los 2 y los 5 años. Además se observó un mayor porcentaje de respuestas completas a la quimioterapia en el grupo con infección por el VEB (66).

Los linfocitos circulantes de los pacientes con EH suelen presentar deficiencias en el número o en el funcionamiento. La linfopenia, como ya se ha comentado, y el descenso del índice CD4/CD8 son factores pronósticos negativos (70) y se asocian al estadio IV. Por otra parte, cuando se detecta en los linfocitos un aumento de la síntesis espontánea de ADN o un descenso de la misma en respuesta a la concavalina-A, la supervivencia a largo plazo disminuye. Este defecto de síntesis linfocitaria suele concurrir con otros parámetros desfavorables como el estadio avanzado, la histología de CM o de DL y la edad avanzada (11,71).

El antígeno CD8 es un componente de membrana de los linfocitos supresores y citotóxicos. Se encontraron niveles elevados en suero de la forma soluble de CD8 (CD8s) en pacientes con enfermedad en estadios III-IV, síntomas B o alteración de la función linfocitaria, asociándose a un descenso en la supervivencia. Sin embargo, el nivel de CD8s no añadió información pronóstica a la que ofrecían la edad, el sexo, el nivel de LDH y el estadio clínico (72,73).

El papel pronóstico de la expresión de CD20 en las células de RS es controvertido. Las series del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* confirman un peor pronóstico en los pacientes con células RS CD20 positivo, mientras que en la experiencia del *M.D. Anderson Cancer Center* no se encuentra ninguna diferencia entre los casos CD20 positivos y los CD20 negativos.

El antígeno soluble asociado al Hodgkin (CD30s) es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), que aunque no es específico de la EH, se expresa tanto en las células de Hodgkin como en las de RS. Diferentes estudios demuestran que la determinación de CD30s tiene un valor pronóstico independiente. Se relaciona con el estadio, la presencia de síntomas B, la carga tumoral y el número de células de RS, elevándose, sobre todo, en el subtipo de DL (73-75). Cifras de CD30s superiores a 100 U/ml se presentan en casos de mala respuesta al tratamiento o recaída precoz (73). En un trabajo publicado por Nadali y cols. (74), se evaluó el significado pronóstico de los niveles de CD30s en 303 pacientes. La SLE, a los 5 años, fue del 59,9% si el CD30s era >100 U/ml y del 87,5% si era <100 U/ml. En el análisis multivariante, en el que se incluyeron niveles elevados del CD30s, estadio III-IV, síntomas B, niveles bajos de hemoglobina y edad >50 años, los niveles elevados del CD30s y el estadio avanzado se relacionaron, de manera independiente, con un peor pronóstico.

Niveles del receptor soluble de la interleuquina-2, también llamado CD25s, superiores a 1.000 U/ml se asocian a la presencia de síntomas B y al estadio IV. Por el contrario, los niveles inferiores a 1.000 U/ml definen a un subgrupo de pacientes con excelente respuesta al tratamiento (76).

Niveles elevados de la fracción soluble de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 se relacionan con la presencia de síntomas B, la histología y la carga tumoral (no con la presencia de una masa *bulky*) y tienen la misma significación pronóstica que el aumento de la LDH, la VSG o la fracción soluble del receptor de la IL-2 o del CD30 con quienes también se relaciona. Para Christiansen y cols. los niveles de IL-2s, ICAM-1, VCAM-1 y CD30s podrían ser factores predictivos de recaída en la EH (77,78).

Citoquinas

De la interacción entre las células de RS y los linfocitos T-helper-2 (Th-2) resultan también citoquinas secretadas por ambos (IL-2, TNF, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13) a las que se les ha otorgado un papel clínico generando un infiltrado reactivo con eosinófilos, células Th-2 y fibroblastos, suprimiendo a nivel local la respuesta inmune celular mediada por los linfocitos Th-1. En la mayoría de los pacientes, los niveles de interleuquinas descienden tras el tratamiento, aunque en algunos pueden permanecer elevados pese a estar en remisión completa (79).

Los niveles séricos de IL-2, IL-6 e IL-7 se relacionan con los estadios avanzados de la EH y con la presencia de síntomas B (80,81).

La IL-10 también es producida por las células de RS (especialmente las infectadas de forma latente por el VEB) y en menor grado por linfocitos reactivos. Las células de RS además expresan receptores para IL-10. Dicha interleuquina aumenta los niveles de bcl-2 y protege a las células de la apoptosis inducida

por los esteroides o las antraciclinas. En un trabajo del *M.D. Anderson Cancer Center* se encontraron niveles elevados de IL-10 (>10 pg/ml) en el 50% de los pacientes con histología de predominio linfocítico, relacionándose con una baja tasa de SLE y SG (82).

La IL-13 es importante para el crecimiento y el mantenimiento de las células de RS y los linfocitos Th-2 (79).

FACTORES EVOLUTIVOS

Los parámetros comentados hasta ahora pueden conocerse desde el momento del diagnóstico, pero hay otros que aparecen durante la evolución de la enfermedad. Su interés ha aumentado en los últimos años al desarrollarse mejores tratamientos de rescate.

INTENSIDAD DE LA DOSIS DE QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADA

La intensidad de dosis influye en la SLE y en la SG. Así, en una serie del *National Cancer Institute* la intensidad de dosis fue de 0,85, consiguiéndose una tasa de respuestas completas del 84% y una SLE del 55%. En otra serie del *European Collaborative Oncology Group* (35) la intensidad de dosis fue inferior (0,6). Las tasas de respuestas completas y de SLE descendieron a un 73 y 37% respectivamente. Sin embargo, la importancia de este parámetro queda de manifiesto sólo cuando se analiza aisladamente (83-85), sin alcanzar significación estadística en los estudios multivariantes (19). La necesidad de administrar dosis suficiente de citostáticos en los tiempos previstos queda fuera de toda duda, pero probablemente este factor depende de otros muchos. Por ejemplo, los enfermos con peor estado general o más edad podrán recibir menos dosis de quimioterapia que los demás.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Lo ideal es conseguir la respuesta completa durante los tres primeros ciclos o durante la primera parte de la radioterapia. Cuando no se consigue una respuesta completa tras haber concluido el tratamiento disminuye la mediana de supervivencia (17).

FACTORES PRONÓSTICOS DE LA RECAÍDA

La recaída en sí misma es un factor pronóstico desfavorable, pero dentro de esta situación se pueden analizar otros factores que ayudan a saber lo que ocurrirá con el paciente. Lo que se conoce sobre este punto proviene tanto de series generales como de series de pacientes sometidos a quimioterapia intensiva.

Duración de la remisión completa

Cuando la SLE es superior a un año, el pronóstico es favorable y existen muchas posibilidades de conseguir una nueva remisión. Sin embargo, cuanto menor es el intervalo sin enfermedad el pronóstico se acerca más al de los pacientes que no llegan a alcanzar la remisión completa (17). Dentro del contexto de la recaída, la SLE es el factor pronóstico más importante.

La posibilidad de aplicar quimioterapia intensiva a muchos pacientes con recaída ha modificado las cifras de supervivientes. Así, cuando la SLE es inferior a un año, la quimioterapia de rescate a dosis estándar logra un 10% de curaciones, mientras que la quimioterapia intensiva eleva la cifra al 45-60% (48,86). Si la recaída sucede después del año, los valores son del 25-30% con las dosis estándar y hasta del 85% con las dosis altas.

Hagamos un cálculo de las posibilidades de supervivencia a largo plazo para los estadios III y IV. Con quimioterapia de primera línea, la tasa de respuestas completas es del 85% y llega al 93% tras añadir radioterapia complementaria. Aproximadamente recaerá la tercera parte de estos enfermos lo cual significa que el tratamiento completo de primera línea consigue poco más de un 60% de supervivientes a largo plazo. Ya se ha comentado antes el valor que tiene el momento de la recaída para el éxito del tratamiento de rescate. La mitad de los pacientes que recaen lo hacen antes del año y, de este grupo de mal pronóstico, la mitad puede rescatarse con quimioterapia de segunda línea. Hay que tener en cuenta que una recaída tan precoz puede deberse a que no se administró una quimioterapia lo suficientemente intensa o bien a que la enfermedad es resistente a los citostáticos: de ahí que sólo algunos casos sean recuperables. La otra mitad de las recaídas tiene lugar después de un año y, de éstas, puede rescatarse el 85% con quimioterapia de segunda línea (incluyendo la intensiva). La recaída más tardía responde muchas veces a la misma quimioterapia que se utilizó en primera línea, lo cual puede indicar que no se aplicaron las dosis suficientes. Sumando todos los porcentajes se obtiene que, de los enfermos que responden a la primera línea de tratamiento, un 82% sobrevive a largo plazo.

Por otra parte, el 7% de los enfermos no logra la remisión completa con el tratamiento de primera línea. En esta circunstancia, el tratamiento intensivo puede llevar a salvar al 40%, es decir, un 3% del total. Resumiendo, un 85% de los pacientes con enfermedad avanzada consigue sobrevivir a largo plazo, lo cual no es muy diferente de lo que ocurre en estadios I y II (48,87).

Edad

Cuanto más joven es el paciente, mejor es su porvenir tras la recaída (48). Hay que tener en cuenta que la edad avanzada impide la aplicación de tratamientos agresivos. La edad límite para la administración de quimioterapia intensiva suele situarse entre los 60-65 años.

Otros factores

La extensión de la enfermedad, la presencia de síntomas B o de una masa *bulky* mediastínica, el estado general, el número de tratamientos previos, la edad >45 años, la anemia, la elevación de la VSG, los niveles altos de CD30, de IL-10 o de IL-2 suelen considerarse como datos importantes en la recaída y predicen un peor pronóstico (88-90). En dos trabajos en los que se aplicó quimioterapia intensiva a enfermos con EH en recaída se identificaron los factores que más influían en la recaída: la afectación extranodal en la recaída, la SLE inferior a un año y la presencia de síntomas B. Los pacientes que presentaban uno o ninguno de estos factores tenían una SG del 90-97% y una SLE del 82%. Si presentaban dos factores, la SG disminuía al 47-57% y la SLE al 27% y con la presencia de tres, a un 1,5-25% y un 10%, respectivamente (48,91). Parece bastante claro que si se plantea quimioterapia intensiva como tratamiento de rescate, los resultados son mejores en aquellos pacientes que sólo han recibido una línea previa de tratamiento (22). Si bien en alguna serie el tratamiento inicial no resultó significativo (93), la mayoría de los autores está de acuerdo en que la primera recaída o la segunda remisión completa es el momento ideal para aplicar quimioterapia a altas dosis, ya que posteriormente la posibilidad de respuesta disminuye notablemente.

ÍNDICES PRONÓSTICOS

La aparición de un número cada vez mayor de factores pronósticos puede suponer más una complicación que una ayuda para el médico. Ningún paciente tiene todos los datos favorables o adversos, sino que habitualmente concurren de signo contrario. El médico entonces tiene que seleccionar aquéllos más importantes para decidir el tratamiento. La existencia de índices pronósticos simplifica este proceso de selección, ya que agrupan los factores más significativos.

En los diez últimos años se han descrito varios índices pronósticos sin que exista todavía un consenso internacional sobre cuál utilizar. Gobbi y cols. (94) han publicado una revisión de los 7 mejores modelos pronósticos de la EH que se han aplicado retrospectivamente a 576 pacientes con enfermedad diseminada. Los tres mejores son el Índice Pronóstico Internacional (que emplea la albúmina, la hemoglobina, el sexo, el estadio, la edad, la cifra de leucocitos y la de linfocitos), el modelo del *Memorial Sloan-Kettering Center* (que incluye el estadio, la edad, los síntomas B, la albúmina y el sexo) y el modelo del *International Database on Hodgkin's Disease* (que emplea el estadio, la edad, los síntomas B, la albúmina y el sexo). La integración de estos tres modelos en un único modelo lineal mejora su valor predictivo.

A continuación, resumiremos cuatro índices pronósticos, distintos entre sí, como ejemplos significativos.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPS) (14)

Fue propuesto por Hasenclever y Diehl en 1998, se aplica a la EH avanzada y es probablemente el índice más aceptado. Está basado en un análisis retrospectivo de 1.618 enfermos de 25 centros diferentes. El índice pronóstico fue definido como el número de factores adversos presentes al diagnóstico. Siete factores tenían valor pronóstico independiente: albúmina <4 g/dl, hemoglobina <10,5g/dl, sexo masculino, estadio IV de la clasificación de Ann Arbor, edad > 45 años, leucocitos >15.000/mm³, linfocitos < 600/mm³ o menor del 8% de la cifra de leucocitos. El índice predice la SLE a los 5 años de la siguiente manera: 0 factores: 84%, 1 factor: 77%, 2 factores: 67%, 3 factores: 60%, 4 factores: 51%, y 5 o más factores: 42%. Cada factor adicional reduce el porcentaje en un 8% aproximadamente. Identifica dos grandes grupos de riesgo según se tengan tres factores o menos o entre cuatro y siete.

Zanotti y cols. (95) completan dicho índice analizando marcadores moleculares como los niveles de CD30s. Los 101 pacientes que incluyen se randomizan según 9 factores: IPS (>2 o <2), histología de CM o de EN, presencia de masa *bulky* mediastínica, existencia de síntomas B, infiltración de médula ósea, afectación de ganglios inguinales, niveles de LDH y de CD30s (<100 U/ml o >100 U/ml). Se pretendía poder identificar a un grupo de alto riesgo de recaída con el tratamiento convencional (con una SLE a los 5 años <50%) en el que estaría indicada una quimioterapia más agresiva de primera línea. La SLE en los pacientes con CD30s >100 U/ml fue del 58% frente a un 87% en aquéllos con CD30s <100 U/ml (p=0,003). En el análisis multivariante sólo fueron los niveles del CD30s los que de manera independiente se asociaban con la menor SLE. Aunque no fue una variable pronóstica independiente, el IPS se evaluó junto con los niveles de CD30s. La SLE si CD30s >100 U/ml e IPS >2 fue de 44% frente a un 89%, si CD30s <100 U/ml e IPS <2 (p<0,001) y un 73% si sólo estaba presente uno de los dos parámetros.

ÍNDICE DEL HOSPITAL LA PAZ (11)

Se analizaron inicialmente 80 enfermos para componer un índice pronóstico que incluía: sexo masculino, edad superior a 40 años, presencia de síntomas generales, duración de dichos síntomas igual o superior a seis meses, histología de celularidad mixta, histología de depleción linfocítica, estadio II abdominal, estadio III, estadio IV, afectación supraclavicular en los estadios I-II-III, afectación de ganglios supraclaviculares, esplenomegalia igual o superior a 5 cm, síntomas de compresión mediastínica y síndrome de vena cava superior. A cada uno de estos parámetros se le otorgaba un punto cuando estaban presentes, excepto la duración de los síntomas superior a seis meses, la histología de depleción linfocítica y el estadio IV, que recibían 2 puntos cada uno.

	< 45 años				> 45 años			
	PL	EN	CM	DL	PL	EN	CM	DL
I								
II								
III								
IV								

Fig. 1. Índice pronóstico del Hospital La Paz.

Se distinguen tres grupos según el riesgo sea bajo (color blanco), intermedio (color gris) o elevado (color negro). Los factores que se introducen son la edad, el estadio de Ann Arbor y el subtipo histológico. PL: Predominio linfocítico, EN: Esclerosis nodular, CM: Celularidad mixta, DL: Depleción linfocítica.

Se comprobó que un índice igual o superior a 5 confería menor supervivencia y mayor probabilidad de recaída.

La ampliación de la serie a 223 pacientes permitió realizar un análisis multivariante, en el que tres factores mantuvieron su significación de manera independiente: edad, histología y estadio. De este modo, se construyó un modelo con tres grupos pronósticos (Fig. 1):

—*Buen pronóstico*: estadios I, II y III de las variedades de predominio linfocítico y esclerosis nodular en pacientes menores de 45 años. La mediana de supervivencia fue de 204 meses.

—*Mal pronóstico*: estadios III y IV de estas dos mismas variedades histológicas en pacientes mayores de 45 años y todos los mayores de 45 años con celularidad mixta o depleción linfocítica. La mediana de supervivencia fue de 84 meses.

—*Pronóstico intermedio*: el resto de los pacientes. La mediana de supervivencia fue de 135 meses.

La clasificación es sencilla de aplicar, evita parámetros de valoración difícil (síntomas generales, tamaño de los ganglios) y resta importancia a la necesidad de laparotomía para catalogar el estadio. Además, no incluye parámetros analíticos, que pueden verse alterados por otros procesos patológicos.

GRUPO ESCOCÉS (2)

El índice pronóstico se calculaba con una fórmula muy compleja que incluía el estadio de Ann Arbor, la edad, la cifra de leucocitos, la hemoglobina y la presencia o ausencia de masa mediastínica mayor de 10 cm. La fórmula es fácil de aplicar si se introduce en una calculadora. Se aplicó el índice a 455 enfermos. De ellos 101 presentaban un valor superior a 0,5 y el 61% falleció en un plazo de 4 años. Esta cifra fue del 18% entre los que tenían un índice inferior a 0,5. Incluso en los estadios I y II se mantenía el poder discriminativo del índice: si éste era menor de 0,5, la supervivencia estaba entre 85-90%, mientras que bajaba de 60% en caso contrario (Tabla III).

TABLA III

FÓRMULA PARA CALCULAR EL ÍNDICE PRONÓSTICO DEL GRUPO ESCOCÉS DE LINFOMAS

Índice = $1,5858 - (0,0363 \times \text{edad}) + (0,005 \times \text{edad}^2) + (0,0683 \times \text{estadio}) - (0,086 \times \text{linfocitos}) - (0,0587 \times \text{hemoglobina}) + 0,3$ (sólo en caso de masa >10 cm)

Puntuación del estadio:

1= estadios IA, IIA y IIIA; 2= estadios IB y IIB; 3= estadio IIB; 4=estadio IV

Puntuación de linfocitos:

1=<1.000/mm³, 2=1.000-1.500/mm³, 3=1.500-2.000/mm³; 4=>2.000/mm³

La cifra de hemoglobina se introduce en g/dl.

ÍNDICE PRONÓSTICO DEL GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP (9%)

Justing y cols. han publicado recientemente un estudio retrospectivo cuyo objetivo principal era determinar qué parámetros, en el momento de la recaída de la EH, resultan significativos y determinar con ellos un índice pronóstico. Incluyeron 422 pacientes (170 con recaídas precoces y 252 con recaídas tardías) con un seguimiento de 45 meses. El 45% de las recaídas se diagnosticaron en estadios III-IV, los síntomas B estaban presentes en un 24%, un 29% tenía elevación de la VSG, un 13% anemia y 13% un índice Karnofsky menor de 90. En cuanto al tratamiento previo, un 13% recibió exclusivamente radioterapia, un 54% quimioterapia y un 33% quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de *stem-cells*. La SLE hasta una segunda recaída y la SG a los 4 años fue de un 81 y un 89% respectivamente en los tratados con radioterapia, de un 33 y un 46% en las recaídas precoces tras quimioterapia y de un 43 y un 71% en las tardías. Tras un análisis multivariante se identificaron como variables de riesgo independientes en el momento de la recaída: el estadio III-IV, la recaída precoz (entre los 3-12 meses de finalizar el tratamiento) y la hemoglobina <10,5 mg/dl en las mujeres

o <12 mg/dl en los hombres. Con estos parámetros se establecieron cuatro subgrupos de mejor a peor pronóstico, según existieran ninguno, uno, dos o tres de estos factores. Este índice pronóstico resultó significativo independientemente del tratamiento previo recibido.

CONCLUSIONES

El estudio de los factores pronósticos en la EH permite determinar las posibilidades de supervivencia a largo plazo de un paciente y seleccionar los mejores tratamientos en cada caso. La edad, los síntomas generales y la extensión de la enfermedad siguen siendo los parámetros fundamentales. Habría que añadir factores analíticos clásicos como la hemoglobina, la albúmina o la LDH y alguno más novedoso como las citoquinas, las moléculas de adhesión o los reguladores de la apoptosis.

El perfeccionamiento de los tratamientos de rescate ha aumentado también el interés por los factores pronósticos evolutivos, es decir, los que se conocen una vez se ha comenzado el tratamiento: la respuesta al mismo, el tiempo libre de enfermedad y las características de la recaída. Aún así, sabemos que los tratamientos aplicados en función del estadio igualan el pronóstico en la mayoría de los pacientes.

El futuro se plantea con índices pronósticos que utilicen parámetros tanto clínicos como moleculares para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo y, de esta manera, decidir el tratamiento más adecuado.

CORRESPONDENCIA:

M. González Barón
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Löffler M, Mauch P, MacLennan K, Specht L, Henry-Amar M. Workshop I: review on prognostic factors. *Ann Oncol* 1992; 4 (Supl. 3): 63-6.
- Proctor S, Taylor P, Mackie MJ, et al. A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis. *Leuk Lymphoma* 1992; 7: 17-20.
- Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989; 73: 47-56.
- Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bergsagel DE, et al. Prognostic groups for management of localized Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985; 3: 393-401.
- Haybittle JL, Hayhoe FG, Easterling MJ, et al. Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985; 1: 967-72.
- Vaughan HB, MacLennan K, Easterling MJ, et al. The prognostic significance of age in Hodgkin's disease: examination of 1500 patients (BNLI report n° 23). *Clin Radiol* 1983; 34: 503-6.
- Henry-Amar M, Somers R. Survival outcome after Hodgkin's disease: a case report from the international database on Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990; 17: 758-68.
- Specht L, Nissen NL. Hodgkin's disease and age. *Eur J Haematol* 1989; 43: 127-35.
- Strauss DJ, Gaynor J, Myers J, et al. Results and prognostic factors following optimal treatment of advanced Hodgkin's disease. *Recent Results Cancer Res* 1989; 117: 191-6.
- Björkholm M, Holm G, Mellstedt H. Prognostic factors in Hodgkin's disease. I: analysis of histopathology stage distribution and results of therapy. *Scand J Haematol* 1977; 19: 487-95.
- García de Paredes ML, Sánchez JJ, González Barón M. Enfermedad de Hodgkin. Propuesta de un índice pronóstico de utilidad clínica. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1991.
- Crnkovich MJ, Leopold K, Hoppe RT, Maugh PM. Stage I to IIB Hodgkin's disease: the combined experience of Stanford University and the Joint Center for Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1041-9.
- Specht L, Lauritzen AF, Nordentoft AM, et al. Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group. *Cancer* 1990; 65: 2594-601.
- Hassenclever D, 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: 1506-14.
- Gobbi PG, Cavalli C, Federico M, et al. Hodgkin's disease prognosis: a directly predictive equation. *Lancet* 1988; 1: 675-9.
- Specht L. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 146-61.
- García de Paredes ML, Sánchez JJ, González Barón M. Enfermedad de Hodgkin: factores pronósticos. En: González Barón M, ed. Factores pronósticos en oncología. Madrid: Interamericana McGraw-Hill. 1994. p. 346-66.
- López-Aldeguer J, Munarriz EB, et al. Hodgkin's disease: results and study of response in a series of 228 patients. Second International Symposium on Hodgkin's disease. Cologne. Germany. 1991. p. 26.
- Brusamolino E, Orlandi E, Morra E, et al. Analysis of long term results and prognostic factors among 138 patients with advanced Hodgkin's disease treated with the alternating MOPP/ABVD chemotherapy. *Ann Oncol* 1994; 5 (Supl. 2): 53-7.
- Tubiana M, Henry-Amar M, Werf-Messing B, et al. A multivariate analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 23-30.
- Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984; 54: 885-94.
- Sarris AH, Kliche KO, Nadali G. Biologic factors in Hodgkin's disease: a window into prognosis and a guide for investigational therapy. *Leuk Lymphoma* 2001; 42 (Supl. 2): 10.
- Gobbi PG, Comelli M, Grignani GE, et al. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting

- prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's disease (IDHD). *Haematologica* 1994; 79: 241-55.
24. Specht L, Nissen NI. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur J Haematol* 1988; 41: 359-67.
 25. Bezwoda WR, Derman DP, Bothwell TH, et al. Serum ferritin and Hodgkin's disease. *Scand J Haematol* 1985; 35: 505-10.
 26. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, et al. Prognostic significance of serum albumin in Hodgkin's disease. *Haematologica* 1986; 71: 95-102.
 27. Gobbi PG, Cavalli C, Federico M, et al. Increasing interdependency of prognosis and therapy related factors in Hodgkin's disease. *Acta Haematologica* 1989; 81: 34-40.
 28. Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1173-86.
 29. Margerison AC, Mann JR. Serum cooper, serum ceruloplasmin and erythrocyte sedimentation rate measurements in children with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma and nonmalignant lymphadenopathy. *Cancer* 1985; 55: 1501-6.
 30. Schulof RS, Bockman RS, Garofalo JA, et al. Multivariate analysis of T-cell functional defects and circulating serum factors in Hodgkin's disease. *Cancer* 1981; 48: 964-73.
 31. Dimopoulos M, Cabanillas F, Lee J, et al. Prognostic role of β_2 -microglobulin in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1108-11.
 32. Loeffler M, Pfreundschuh M, Hasenclever D, et al. Prognostic risk factors in advanced Hodgkin's lymphoma. Report of the German Hodgkin Study Group. *Blut* 1988; 56: 273-81.
 33. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of Hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol* 2000; 13: 193-207.
 34. Von Wasielewski R, Seth S, Franklin J, et al. Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. *Blood* 2000; 95: 1207-13.
 35. DeVita V, Hellman S, Jaffe E. Hodgkin's disease. En DeVita V, Hellman S, Rosenbreg S. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott. 2001. p. 2339-87.
 36. Engers R, Gabbert HE. Mechanism of tumor metastases: cell biological aspects and clinical implications. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 682-92.
 37. Pillai GN, Hagemeister FB, Velasquez WS, et al. Prognostic factors for stage IV Hodgkin's disease treated with MOPP, with or without bleomycin. *Cancer* 1985; 55: 691-7.
 38. Prosnitz LR, Farber LR, Kapp DS, et al. Combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease: long-term follow-up data. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 871-9.
 39. Jaffe HS, Cadman EC, Farber LR, et al. Pretreatment hematocrit as an independent prognostic variable in Hodgkin's disease. *Blood* 1986; 68: 562-4.
 40. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al. Assessment of bone marrow histology in Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1982; 51: 345-60.
 41. Specht L, Nissen NI. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur J Haematol* 1988; 41: 359-67.
 42. Selby P, Patel P, Milan S, et al. ChlVPP combination chemotherapy for Hodgkin's disease: long term results. *Br J Cancer* 1990; 62: 279-85.
 43. Wagstaff J, Steward W, Jones M, et al. Factors affecting remission and survival in patients with advanced Hodgkin's disease treated with MVPP. *Hematol Oncol* 1986; 4: 135-47.
 44. Longo DL, Young RC, Wesley M, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1295-306.
 45. Bonnadona G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 1986; 104: 739-46.
 46. Tubiana M, Henry-Amar M, Burgers MV, et al. Prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate in clinical stages I-II of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1984; 2: 194-200.
 47. Mauch P, Goffman T, Rosenthal DS, et al. Stage III Hodgkin's disease: improved survival with combined modality therapy as compared with radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1166-73.
 48. Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, et al. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide +/- cisplatin and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination therapy. *Blood* 1994; 83: 1193-9.
 49. Anderson H, Deakin DP, Wagstaff J, et al. A randomised study of adjuvant chemotherapy after mantle radiotherapy in supradiaphragmatic Hodgkin's disease PS IA-IIB: a report from the Manchester Lymphoma group. *Br J Cancer* 1984; 49: 695-702.
 50. Cimino G, Biti GP, Anselmo AP, et al. MOPP chemotherapy versus extended-field radiotherapy in the management of pathological stages I-IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7: 732-7.
 51. Leslie NT, Mauch PM, Hellman S. Stage IA to IIB supradiaphragmatic Hodgkin's disease. Long-term survival and relapse frequency. *Cancer* 1985; 55: 2072-8.
 52. Tarbell NJ, Thompson L, Mauch P. Thoracic irradiation in Hodgkin's disease: disease control and long-term complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 275-81.
 53. Specht L. Tumor burden as the main indicator of prognosis in Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1982-5.
 54. Smolewsky P, Niewiadomska H, Blonski JC, et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and p53, bcl-2 or C-erbB-2 proteins on Reed-Sternberg cells: prognostic significance in Hodgkin's disease. *Neoplasma* 1998; 45: 140-7.
 55. Morente MM, Piris MA, Abaira V, et al. Adverse clinical outcome in Hodgkin's disease is associated with loss of Retinoblastoma protein expression, high Ki67 proliferation index and absence of Epstein-Barr Virus-latent membrane protein 1 expression. *Blood* 1997; 90: 2429-36.
 56. Xerri L, Bouabdallah R, Carmelo J, et al. Expression of the p53 gene in Hodgkin's disease: dissociation between immunohistochemistry and clinicopathological data. *Hum Pathol* 1994; 25: 449-54.
 57. Brink AA, Oudejans JJ, van de Brule AJ, et al. Low p53 and high bcl-2 expression in Reed-Sternberg cells predicts poor clinical outcome for Hodgkin's disease: involvement of apoptosis resistance? *Mod Pathol* 1998; 11: 376-83.
 58. Smolewsky P, Niewiadomska H, Los E, Robak T. Spontaneous apoptosis of Reed-Sternberg and Hodgkin cells: clinical and pathological implications in patients with Hodgkin's disease. *Int J Oncol* 2000; 17: 603-9.
 59. Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Nadali G, et al. BCL-2 expression in Hodgkin/Reed-Sternberg cells UHRS: prognostic significance in Hodgkin's disease (HD) patients. *Leuk Lymphoma* 2001; 42 (Supl. 2): 83.
 60. Rassidakis Z, Medeiros LJ, Vassilakopoulos TP, et al. BCL-2 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease predicts a poorer prognosis in patient treated with ABVD or equivalent regimens. *Blood* 2002; 100: 3935-41.
 61. Brousset P, Benharroch D, Krajewski S, et al. Frequent expression of the cell death-inducing gene Bax in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Blood* 1998; 91: 2470-84.
 62. Rigal-Huguet F, Gopas J, Prinsloo I, et al. Frequent expression of the death-inducing gene Bax in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *Blood* 1996; 87: 2470-5.
 63. Dukers DF, Meijer CLM, ten Berge RL, et al. High numbers of active caspase 3-positive Reed-Sternberg cells in pretreatment biopsy specimens of patients with Hodgkin's disease predict favorable clinical outcome. *Blood* 2002; 100: 36-42.
 64. Cheveresan L, Ionita H, Cheveresan M, et al. Impact of BCL-2 expression, Ki67 proliferation index and Epstein-Barr Virus-latent membrane protein 1 expression on the clinical outcome in Hodgkin's disease patients. *Leuk Lymphoma* 2001; 42 (Supl. 2): 78.
 65. Montalban C, Abaira V, Morente M, et al. Epstein-Barr Virus-latent membrane protein 1 expression has a favorable influence in the outcome of patients with Hodgkin's disease treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 563-72.
 66. Murray PG, Billingham J, Hassan HT, et al. Effect of Epstein-Barr virus infection on response to chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *Blood* 1999; 94: 442-7.
 67. Morente MM, Montalban C. EBV-LMP-1 expression as prognostic factor. *Leuk Lymphoma* 2001; 42 (Supl. 2): 10.

68. von Wasielewski R, Wiebusch A, Mengel M, et al. Clinical relevance of EBV-detection in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 2001; 42 (Supl. 2): 82.
69. Glavina-Durdov M, Jakic-Razumovic J, Capkun V, et al. Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2001; 84: 1227-34.
70. Oudejans JJ, Jiwa NM, Kummer JA, et al. Activated cytotoxic T cells as prognostic markers in Hodgkin's disease. *Blood* 1997; 89: 1376-82.
71. Tullgren O, Grimfors G, Holm G, et al. Granulocyte abnormalities predicting a poor prognosis in Hodgkin's disease: a long term follow-up. *Cancer* 1991; 68: 768-75.
72. Grimfors G, Andersson B, Tullgren O, et al. Increased serum CD8 soluble antigen level is associated with blood lymphocyte abnormalities and other established indicators of a poor prognosis in adult Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1992; 80: 166-71.
73. Gause A, Jung W, Schmits R, et al. Soluble CD8 and CD30 antigens as prognostic markers in patients with untreated Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1992; 3 (Supl. 4): 49-52.
74. Nadali G, Tavecchia L, Zanolin E, et al. Serum levels of the soluble form of the CD 30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease at high risk of unfavorable outcome. *Blood* 1998; 91: 3011-6.
75. Nadali G, Vinante F, Ambrosetti A, et al. Serum levels of soluble CD30 are elevated in the majority of untreated patients with Hodgkin's disease and correlate with clinical features and prognosis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 793-7.
76. Gause A, Roschansky V, Tschiersch A, et al. Low serum interleukin-2 receptor levels correlate with a good prognosis in patients with Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1991 (Supl. 2): 2: 43-7.
77. Christiansen I, Enblad G, Kalkner KM, et al. Soluble ICAM-1 in Hodgkin's disease: a promising independent predictive marker for survival. *Leuk Lymphoma* 1995; 19: 243-51.
78. Christiansen I, Sundstom C, Enblad G, Totterman TH. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) is an independent prognostic marker in Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1998; 102: 701-9.
79. Skinnider BF, Tak MW. The role of cytokines in classical Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2002; 99: 4283-97.
80. Gorschluter M, Bohlen H, Hassenclever D, et al. Serum cytokine levels correlate with clinical parameters in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995; 6: 477-82.
81. Trumper L, Jung W, Dahl G, et al. Interleukin-7, interleukin-8, soluble TNF receptor and p53 protein levels are elevated in the serum of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1994; 5 (Supl. 1): 93-6.
82. Vassilakopoulos TP, Nadali G, Angelopoulou MK, et al. Serum interleukin-10 levels are an independent prognostic factor for patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2001; 86: 274-81.
83. Rijswijk R, Haanen C, Dekker A, et al. Dose intensity of MOPP chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1776-82.
84. Lagarde P, Bonichon F, Eghbali H, et al. Influence of dose intensity and density on therapeutic and toxic effects in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1989; 54: 645-9.
85. Longo D, Duffey P, DeVita V, et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease: alternating noncrossresistant MOPP/CABS is not superior to MOPP. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1409-20.
86. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-4.
87. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD. High dose cyclophosphamide, carmustine and etoposide with or without cisplatin and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995; 86: 451-6.
88. Kessinger A, Biermann P, Vose J, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine and etoposide followed by autologous peripheral stem cell transplantation for patients with relapsed Hodgkin's disease. *Blood* 1991; 77: 2322-5.
89. Jones R, Piantadosi S, Mann R, et al. High-dose cytotoxic therapy and bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990; 8: 527-37.
90. Armitage J, Bierman P, Vose J, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed Hodgkin's disease. *Am J Med* 1991; 91: 605-11.
91. Moskowitz CH, Nimmer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97: 616-23.
92. Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, et al. Allogenic, singenic and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2348-50.
93. Longo D, Duffey P, Young R, et al. Conventional dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992; 10: 210-8.
94. Gobbi PG, Zinzani PL, Brogna C, et al. Comparison of prognostic model in patients with advanced Hodgkin disease. Promising results from integration of the best three systems. *Cancer* 2001; 91: 1467-78.
95. Zanotti R, Trolese A, Ambrosetti A, et al. Serum levels of soluble CD30 improve International Prognostic Score in predicting the outcome of advanced Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1908-14.
96. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treated outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 221-30.

Papel de la radioterapia en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Hodgkin

M. MEGE, E. GAMELIN, F. LARRA

Centre Paul Papin, Centre Régional de Lutte contre le Cancer. Angers. Francia

RRESUMEN

El papel curativo de la radioterapia en la enfermedad de Hodgkin ha sido bien establecido. Todavía continúa el debate sobre la dosis umbral y dosis óptima para conseguir el control local de la enfermedad. Se considera que 35-40 Gy son suficientes para los volúmenes tumorales pequeños (menores de 6 cm), mientras que parecen necesitarse dosis más altas (40-45 Gy) para las masas más voluminosas. La enfermedad microscópica suele controlarse con dosis de 25-30 Gy, aunque usualmente se administran 35 Gy si la radioterapia es el tratamiento único.

El campo clásico de Kaplan continúa siendo utilizado por algunos autores. La irradiación supradiaphragmática (manto) incluye las regiones cervicales, supraclaviculares, axilares, mediastínicas e hiliares pulmonares. A nivel subdiaphragmático se irradian las regiones paraaórticas, el bazo, los pedículos esplénicos y la cadena ganglionar esplénica.

La radioterapia puede ser el tratamiento único en los estadios iniciales de buen pronóstico, reservándose la radioterapia para las recaídas. En los estadios más avanzados o cuando existen masas más voluminosas, se suele asociar quimioterapia para evitar campos demasiado extensos y tratar la enfermedad microscópica. Cuando se asocian quimioterapia y radioterapia, la pauta de elección es un protocolo tipo ABVD, ya que las pautas tipo MOPP se asocian con una elevada incidencia de leucemias. En los estadios finales (IIIB y IV) la quimioterapia es el tratamiento de elección, estando mal definido el papel de la radioterapia.

En la enfermedad de Hodgkin pediátrica, se administra quimioterapia aun en los estadios precoces con el fin de reducir la dosis y extensión de la irradiación, con el fin de evitar efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Enfermedad de Hodgkin.

ABSTRACT

The curative properties of radiation therapy in Hodgkin's disease has been clearly established. There is still a debate about the threshold dose and the optimal dose to be delivered in order to control locally the disease. It is considered that 35-40 Gy could be enough for small tumors (less than 6 cm size), while higher doses are needed (40-45 Gy) to control larger tumors. Microscopic disease is usually controlled with a dose of 25-30 Gy, although a dose of 35 Gy is usually delivered if radiation is the unique therapy.

The classical Kaplan field is still used by some authors. Supradiaphragmatic irradiation (mantle) includes cervical, supraclavicular, axillary regions as well as the hilum of the lungs. At the subdiaphragmatic level, the paraaortic regions, the spleen and spleen hilum and the splenic lymph node chain are included.

Radiation can be the unique therapeutic modality in good-prognosis early stage cases, leaving chemotherapy for the treatment of recurrent disease. In more advanced stages or when there is an important tumor burden, chemotherapy is usually added to radiation in order to avoid large radiation fields and to treat microscopic disease. When radiation and chemotherapy are given together, ABVD is the regimen of choice, since MOPP-like regimens are associated with an elevated incidence of secondary leukemia.

In stages IIIB and IV, chemotherapy is the treatment of choice. The role of radiation in these late stages is undefined.

In pediatric Hodgkin's disease, chemotherapy is given even in early stages, in order to reduce dose and extent of radiation and to avoid secondary effects.

KEY WORDS: Radiation therapy. Hodgkin's disease.

INTRODUCCIÓN

Las radiaciones ionizantes han sido empleadas durante casi un siglo en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. La radiosensibilidad de la enfermedad de Hodgkin ha sido demostrada a principios del siglo XX pero las tasas de curación eran escasas. Por lo tanto, la radioterapia se ha beneficiado de las ventajas de los dramáticos progresos técnicos y sobre todo del mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad. De tal modo, la introducción de los fotones de alta energía asociados con una irradiación extensa de campo, descrita por Kaplan, permitió la curación de los estadios precoces ya por el año 1960.

La estrategia de tratamiento fue completamente modificada en 1964 cuando De Vita publicó la famosa quimioterapia combinada MOPP (15). Los primeros resultados fueron excelentes y se demostró la quimiosensibilidad de la enfermedad de Hodgkin con buenos resultados en los estadios más avanzados, los cuales nunca se habían obtenido con la radioterapia simple. Además, podían ser evitadas las complicaciones de la radiación. Sin embargo, diez años después aparecieron las primeras recidivas y una incidencia relativamente elevada de leucemia secundaria debido al tratamiento prolongado con mostaza de fenilalanina.

Las modalidades de tratamiento cambiaron de nuevo, combinando ambas terapias, radioterapia y quimioterapia, incrementando la supervivencia libre de enfermedad y reduciendo la incidencia y el grado de los distintos tipos de toxicidad.

Actualmente, si la finalidad todavía consiste en incrementar el control de la enfermedad en los estadios avanzados, la filosofía del tratamiento ha cambiado. Después de ochenta años de incrementar la intensidad del tratamiento, tanto de la radioterapia como de la quimioterapia, se investiga encontrar el mejor equilibrio entre eficacia y toxicidad.

Los límites y las modalidades de toxicidad son bien conocidas.

La laparotomía, frecuentemente realizada unos años atrás, proporcionaba bastante información, pero las técnicas de imagen han mejorado notablemente. En los años ochenta e incluso más en los noventa, la meta ha sido adaptar la intensidad del tratamiento al estadio y pronóstico de la enfermedad, sin detrimento de la calidad de vida.

En la presente revisión trataremos algunos aspectos técnicos de la radioterapia y desarrollaremos las clases de complicaciones que pueden aparecer. Además discutiremos sobre el papel de la radioterapia en los años previos y en los últimos programas terapéuticos, en combinación con la quimioterapia.

PARÁMETROS TÉCNICOS

*DOSIS PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN**Dosis óptima*

Hasta ahora, no se ha demostrado ninguna dosis umbral para el control local de la enfermedad de Hodgkin. Kaplan, en 1966, estableció el concepto de dosis

terapéutica mínima en 40 Gy, a partir de series retrospectivas entre pacientes con enfermedad en diferentes estadios, sin especificar el tamaño tumoral y sin descripción de los parámetros de irradiación (32). Este autor empleó estas dosis de radioterapia simple en los estadios precoces de la enfermedad obteniendo una probabilidad del 90-95% de control local, con un riesgo aceptable de complicaciones secundarias (31). Kaplan describió una curva de regresión lineal para la relación entre dosis y control local. Esto es muy importante ya que elevar las dosis indicaba aumentar las tasas de control. Por contra, Fletcher describió una curva de respuesta sigmoide con una meseta tras la aplicación de 35-40 Gy (95% de control local) (18).

Esta diferencia en la interpretación de la relación entre dosis y control, curva de regresión lineal o sigmoide, ha influido en las estrategias terapéuticas durante varios años. La sigmoide de Fletcher ha sido preferida y dosis más bajas han sido dadas en los últimos veinte años. Actualmente, el nivel del umbral es el centro de debate: ¿30-35 Gy o 40 Gy?

Ha sido llevado a cabo un estudio retrospectivo en 125 pacientes con enfermedad de Hodgkin estadios I-III tratados con radioterapia simple, encontrándose que no había relación dosis-respuesta para el control tumoral más allá de 30 Gy, especialmente en los volúmenes tumorales pequeños (50).

Hasta el momento los análisis dosis-respuesta que han empleado datos recopilados de todos los estudios publicados desde 1960 hasta 1990, han mostrado que la dosis requerida para controlar la enfermedad en un 98% era de 37,5 Gy (60). Sin embargo, persisten las dudas sobre la interpretación por parte de los autores de los datos recopilados. Por consiguiente, se ha realizado un reanálisis de los mismos datos y no se ha podido demostrar ninguna relación dosis-respuesta a dosis más elevadas de los 32,5 Gy (7).

Hasta ahora, el descenso de la dosis desde los 40 Gy a los 35 Gy y la equivalencia de ambas dosis permanece controvertida. En consecuencia, mientras que algunos autores sugieren dosis entre los 35 y los 40 Gy en las localizaciones comprometidas con un 7% de recaída local (18,30,38), otros autores recomiendan dosis entre los 40 y los 45 Gy con un 98% de control local.

Éste constituye uno de los principales puntos que no pueden ser ignorados en este debate sobre la "dosis óptima", tamaño tumoral, número de localizaciones afectas y asociación con la quimioterapia (47) (ver abajo).

Influencia del volumen tumoral

El tamaño tumoral es un factor pronóstico tanto de recaída como de supervivencia, especialmente los nódulos mediastínicos con una relación de masa mediastínica mayor del 35% (36). Parece ser que una dosis de 36 Gy es suficiente cuando el tamaño de los ganglios infiltrados es menor a los 6 centímetros (39,54), mientras que un tumor inicial voluminoso necesita un mínimo de 40 Gy. Para ganglios menores a los 3 centímetros, probablemente 35 a 40 Gy son sufi-

cientes para lograr un 95-98% de control local. Esto es completamente diferente para los ganglios voluminosos, pero actualmente parece que dosis totales elevadas (más de 40 Gy) no mejoran el control local de los ganglios de gran tamaño (51).

La sobreimpresión, inútil en una zona voluminosa ya irradiada con una dosis de 40 ó 45 Gy, se discute cuando la dosis es más baja, o cuando el tumor no ha regresado completamente después de 40 Gy (38). Se dan 5 a 10 Gy en volúmenes pequeños. Esto no es recomendable en mediastinos grandes debido a que puede incrementarse la tasa de complicaciones (pericarditis, fibrosis pulmonar).

Influencia del número de localizaciones afectas

Un elevado número de localizaciones inicialmente afectadas reduce la probabilidad de control local mediante radioterapia única. Para Kaplan, la incidencia de recidiva supradiagmática después de la irradiación en manto con 44 Gy es inexistente en el caso de localización única, pero alcanza aproximadamente el 45% cuando son siete los sitios afectados; esta relación es lineal: el riesgo de fallos se incrementa con el número de localizaciones afectas. Para algunos autores, hay un 12% de recidivas en el estadio IIIA tratado mediante radioterapia única, con un 60% en los sitios irradiados (35,39,44).

Importancia de la rapidez de la regresión

La rapidez de la regresión no parece ser un factor predictivo de un mejor control local. Un tumor mediastínico puede disminuir en el plazo de algunos meses, especialmente si presenta una esclerosis ganglionar. Esta lenta reducción no implica que el tumor sea radiorresistente, y el control mediante TAC durante dos años no mostrará recaída local (55). Éste es uno más de los argumentos para evitar una sobreimpresión en un tumor residual mediastínico después de 40 Gy.

Control de la enfermedad microscópica

No está claramente definida la dosis requerida para el control de la enfermedad microscópica. Algunos autores sugieren un rango de dosis entre los 25 Gy (50) y los 30 Gy (54), pero 35 Gy es la dosis usualmente elegida para la irradiación exclusiva.

Dosis empleada después de la quimioterapia primaria

Cuando la radioterapia es realizada después de la quimioterapia, hay una tendencia a reducir tanto el volumen como la dosis de irradiación. Sin embargo, es prudente esperar estudios controlados más amplios antes de reducir la dosis por debajo de los 40 Gy. El concepto de radioterapia a bajas dosis se entiende en base a una buena respuesta a la quimioterapia (43).

Influencia del fraccionamiento y tiempo total de tratamiento

El control local de la enfermedad parece ser independiente del fraccionamiento y tiempo total del tratamiento cuando la irradiación total no excede de los 40-45 días (30,37). Clásicamente, se han administrado 40 Gy en 4 semanas mediante 5 fracciones de 2 Gy o 4 fracciones de 2,5 Gy por semana. Algunos autores amplían la dosificación a 5 semanas mediante la administración de fracciones de 1,5 a 1,7 Gy en función de mejorar la tolerancia tardía del tejido normal (37,38). El mejor esquema parece ser el de 5 fracciones de 1,8 Gy por semana. Por otro lado, el hipofraccionamiento caracterizado por una elevada dosis por fracción (mayor de 2,5 Gy) y la disminución del número de fraccionamientos por semana deben de ser prohibidos debido al incremento significativo del riesgo de efectos secundarios severos.

EQUIPOS DE TRATAMIENTO

Se prefieren los aceleradores lineales de alta energía de 6 a 25 MV por su buena tasa de penetrabilidad en relación a la bomba de cobalto 60. Proporcionan una dosis relativamente baja en los tejidos superficiales y la amplia apertura del colimador permite tratar campos extensos. De tal manera que el cobalto 60 debería ser prohibido. Se han realizado importantes avances en la técnica gracias a la dosimetría computarizada, los diferentes cortes que aporta la TAC y las protecciones individuales mediante cerrobend.

CAMPOS DE IRRADIACIÓN

La técnica de campo extenso descrita por Kaplan en 1962 continúa empleándose. La totalidad de las áreas ganglionares linfáticas supradiagmáticas (manto) o subdiagmáticas son tratadas al mismo tiempo. Ambos tratamientos son llevados a cabo empleando campos opuestos anterior/posterior, de igual intensidad en cada sesión.

El manto incluye las regiones cervical, supraclavicular, axilar, mediastínica e hilio pulmonar. Puede ser necesaria la inclusión de otros volúmenes (tórax anterior, región pulmonar adyacente o anillo de Waldeyer) cuando éstos están infiltrados.

Es importante la irradiación de los ganglios subdiagmáticos, principalmente los ganglios paraaórticos, el bazo, los pedículos esplénicos y la cadena ganglionar esplénica. También puede extenderse la irradiación al hilio hepático. Los campos pélvicos e inguinales se incluyen en los pacientes con presentación ganglionar femoral. En los ganglios inguinales se emplean campos anteriores de electrones.

Los nuevos campos derivan de los de Kaplan. Pero son más pequeños debido a que muchos oncólogos usan campos ampliados focalizados, los cuales abarcan el tumor primario y los ganglios linfáticos adyacentes. De tal modo que la radiación se adapta a la

localización primaria de la enfermedad, su estadio y la quimioterapia.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

La tolerancia inmediata es bastante aceptable con la irradiación en manto. Ésta puede generar sequedad de boca, radiomucositis de la faringe o esofagitis. Con la irradiación subdiafragmática se observan problemas digestivos tales como náuseas, vómitos o diarrea. La emesis inducida por la radiación puede evitarse con agonistas de la 5-HT₃ y los pacientes con diarrea pueden beneficiarse de una dieta, de tal forma que la irradiación pueda ser concluida.

Las secuelas tardías tras la irradiación en manto son bien conocidas. Puede aparecer xerostomía cuando el campo incluye las glándulas salivares. Éstas pueden ser evitadas después de la quimioterapia primaria en los pacientes con presentación infracervical. Las afecciones dentales se previenen con flúor helado aplicado diariamente, lo cual es altamente recomendable.

Es muy raro detectar clínicamente un hipotiroidismo. Éste puede requerir de un tratamiento sustitutivo. Están justificados los tests funcionales anuales después de la irradiación.

La afectación pulmonar puede objetivarse como una neumonitis aguda por radiación que aparece 3-9 meses después de la irradiación y como una fibrosis pulmonar que se desarrolla de 6 meses a un año después del tratamiento. Tras 12-24 meses, los volúmenes funcionales pulmonares están prácticamente reestablecidos a menos que se desarrolle una fibrosis. En un estudio retrospectivo, los tests de función pulmonar se realizaron en pacientes que habían sido tratados mediante un campo de irradiación en manto 10-18 años antes y mostraban un pequeño pero significativo deterioro que persistía después de 14 años (22). La neumonitis por irradiación depende de la relación dosis-volumen. Es probable que la incidencia se incremente en los pacientes con enfermedad mediastínica extensa y si se ha empleado una técnica con campo estrecho (36). El tratamiento con bleomicina se ha relacionado con un incremento de la neumonitis sintomática.

Por lo tanto, la función pulmonar debe ser evaluada antes y a lo largo del tratamiento y posteriormente durante varios años si los resultados del primer test mostraron desviaciones significativas.

La incidencia de lesiones cardíacas no se ha valorado adecuadamente. Se ha comunicado la presencia de pericarditis en un 5-8% de los casos (11,14), pero el riesgo de lesiones pericárdicas clínicamente importantes es muy bajo (19).

La incidencia de daño miocárdico, recientemente descrito, no ha sido evaluada con exactitud pero se necesita un cierto control de seguridad debido a que los efectos cardíacos tardíos, especialmente el infarto miocárdico, pueden incrementar la mortalidad. La tomografía miocárdica parece ser interesante, y no es invasiva en la evaluación de la perfusión miocárdica, pudiendo detectar la isquemia miocárdica silente (19).

La función ventricular puede ser evaluada antes de la irradiación y debe continuarse un seguimiento durante varios años después del tratamiento con ecocardiografía o escintigrafía miocárdica usando tecnecio-99m. La adriamicina combinada con la radioterapia incrementa la cardiotoxicidad. El riesgo de muerte por patología coronaria y otras enfermedades cardíacas se incrementa tras la radioterapia mediastínica durante la niñez y la adolescencia (20).

La aparición de un segundo cáncer es la más importante, aunque rara, de las complicaciones de los tratamientos en la mayoría de las series de pacientes curados de su enfermedad de Hodgkin. Los más frecuentes son los linfomas no Hodgkin, el cáncer de pulmón, el cáncer gástrico, melanomas y sarcomas (6,61). El riesgo de leucemia con radioterapia es de aproximadamente el 1%, el cual se incrementa al combinarse con la quimioterapia, al igual que el riesgo de un segundo cáncer (6).

Para las mujeres irradiadas antes de los 30 años de edad se incrementa el riesgo de cáncer de mama, con un riesgo relativo total de 1,3 según Van Leeuwen (58) y 1,4 para Boivin (6); para las mujeres menores de 20 años en el momento de la radioterapia, el riesgo se incrementa a 4,1 (58).

Los problemas gastrointestinales que aparecen después de la irradiación de los ganglios subdiafragmáticos pueden ser generalmente evitados mediante una técnica cuidadosa, pero puede haber un deterioro de la motilidad gástrica, dispepsia, gastritis atrófica crónica y enteritis post-radiación debido a la laparotomía y la concentración de radiación.

Con la irradiación pélvica debe prevenirse la esterilidad secundaria del hombre mediante una protección testicular destinada a reducir la radiación dispersa hacia los testículos. En la mujer, la protección ovárica es más difícil y puede necesitar de una transposición quirúrgica.

La tolerancia de la médula ósea es generalmente satisfactoria en adultos jóvenes irradiados solamente en un lado del diafragma. Puede observarse una hipoplasia severa tras la irradiación subdiafragmática en personas afeadas.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA A LO LARGO DE LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS

El papel y el momento de la radioterapia han sido debatidos durante los últimos 20 años, después de la publicación del primer protocolo eficaz de quimioterapia en 1964.

En principio, la radioterapia fue completamente sustituida. La combinación de drogas ha mejorado los resultados en los estadios avanzados y ha reducido los efectos tóxicos de la irradiación en los estadios precoces de la enfermedad, con unas tasas de respuesta completa inicialmente muy buenas. Posteriormente, se comprobó que la incidencia de leucemia secundaria se incrementaba (7 a 10%) después de la quimioterapia aislada y se señaló el problema de los tratamientos médicos prolongados a altas dosis.

Si la quimioterapia intensiva es unánimemente aceptada en los estadios avanzados, el debate todavía conti-

núa sobre los respectivos papeles de la radioterapia y quimioterapia en la enfermedad localizada.

Actualmente, la discusión sobre la indicación de los dos enfoques terapéuticos se ha trasladado, teniendo en cuenta la experiencia de cada grupo, hacia la búsqueda del tratamiento óptimo que mejor se adapte a la extensión de la enfermedad, al mejor conocimiento de los factores pronósticos en los estadios precoces y al riesgo de complicaciones (24).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS EN EL ESTADIO I Y II

RADIOTERAPIA EXCLUSIVA: PRIMER PERIODO

Ya en 1962, el grupo de Stanford demostró en un estudio prospectivo la superioridad en términos de supervivencia libre de enfermedad de la irradiación en campo extenso en las regiones infiltradas y contiguas, en comparación con la irradiación local (48,57). El campo fue el manto o la región subdiafragmática en las infrecuentes presentaciones subdiafragmáticas.

Al mismo tiempo el Instituto Gustave-Roussy comunicó con la irradiación en manto una supervivencia del 60% a los 10 años, con una tasa de recidivas del 40-60%, las cuales siempre aparecían en las regiones subdiafragmáticas (56).

La incorporación de la irradiación paraaórtica no reduce la tasa de recaída sub-diafragmática, la cual proviene de una infiltración oculta del bazo (1).

Por consiguiente, el grupo de Stanford sugirió una laparotomía exploradora inicial con esplenectomía en función de definir los estadios anatómicos I y II (20 a 30% de estadios clínicos IA y IIA y 30 a 50% de estadios clínicos IB a IIB son estadios III). Sin embargo, para los estadios anatómicos IA y IIA fue necesaria una irradiación linfóide total o subtotal (supervivencia libre de recaída del 80% a los 10 años frente al 32% cuando la irradiación se localiza en las regiones infiltradas definidas en la laparotomía exploradora) (48).

Gracias a este tratamiento, la supervivencia a los 10 años, según amplias series, está cercana al 90% y la supervivencia libre de recaída también a los 10 años es del 75 al 85% (25).

La mayoría de las recidivas aparecen en las regiones irradiadas, en especial cuando hay inicialmente una importante masa mediastínica (17,33,26). El grupo de Stanford comunicó una supervivencia a los 10 años del 50% cuando la relación de la masa mediastínica excedía del 30%, con la irradiación única (26).

ASOCIACIÓN DE RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Aparecen algunos protocolos terapéuticos nuevos con MOPP en 1964.

Dos ensayos randomizados compararon esta quimioterapia con la irradiación en campo extenso presentando diferentes resultados:

—El estudio del *National Cancer Institute* comunicó

resultados similares en términos de respuesta en los dos brazos del estudio, con una mejor supervivencia y supervivencia libre de recaída con la quimioterapia (34). Pero no aparecieron diferencias cuando se excluían a los pacientes con gran masa mediastínica y estadio IIIA (24).

—En un estudio multicéntrico italiano se encontró la misma tasa de respuestas completas (90 al 100%) y de supervivencia libre de recaída a los 8 años (70%), pero la supervivencia total fue significativamente superior con radioterapia que con quimioterapia (93 vs 56%); esta diferencia se explica porque la supervivencia empeora cuando la recaída aparece después de la quimioterapia (15%) en comparación con la radioterapia (85%).

Para muchos grupos de estudio, el interés de la quimioterapia se encuentra en su asociación con la radioterapia en función de disminuir la toxicidad por irradiación, reducir el volumen de radiación, tratar la enfermedad microscópica y mejorar el pronóstico en los estadios avanzados.

Un metaanálisis sobre 33 ensayos clínicos randomizados desde 1975 hasta 1986 encontró que la supervivencia libre de recaída a los 10 años es superior con el tratamiento combinado (83%) que con la irradiación linfóide total exclusiva (54%), pero la supervivencia global no es significativamente diferente en ambas ramas (cercana al 80%). Estos resultados son inferiores cuando solamente son irradiados los campos infiltrados (52). Sin embargo, los resultados de los estadios IA, IB, IIA y IIB no pudieron ser analizados separadamente debido a que esta información no estuvo disponible en los distintos estudios comunicados.

La experiencia de tres importantes grupos debe ser descrita:

1. Experiencia de Stanford

En 1968 este grupo comparó en estadios anatómicos I y II la asociación de la irradiación del campo infiltrado y 6 MOPP a la irradiación linfóide total. La supervivencia libre de recaída a los 10 años fue mejor con el tratamiento combinado, pero la supervivencia global fue similar. El MOPP (así como también la irradiación linfóide total) logró controlar la enfermedad microscópica y parecía ser un progreso (48). Sin embargo, después de 9 años, la incidencia de leucemia fue del $7 \pm 3\%$ con quimiorradioterapia frente a tan sólo un caso descrito con radioterapia única (10). Este riesgo y el 100% de esterilidad masculina fueron inaceptables teniendo en cuenta los resultados similares y la toxicidad relativamente moderada de la irradiación exclusiva.

Ya en 1980, este mismo grupo intentó adaptar la intensidad del tratamiento al riesgo de la enfermedad y distinguió dos grupos de pacientes, favorable y desfavorable, de acuerdo con nuevos factores pronósticos diferentes de los síntomas constitucionales (B): mediastino amplio, múltiples localizaciones ganglionares linfáticas, infiltración esplénica importante y abdominal extensa.

En el grupo favorable se comparó la irradiación de los lugares infiltrados seguida de 6 ciclos de una quimioterapia menos tóxica (vinblastina, bleomicina y

methotrexate) con una irradiación subtotal (irradiación del campo en manto, paraaórtica y esplénica) o linfoide total (28). La supervivencia libre de recaída a los 5 años, idéntica en los estadios IA y IIA, fue mejor en los estadios Ib y IIB con el tratamiento combinado; la supervivencia global fue la misma.

Para Hoppe, la radioterapia permanece como tratamiento de referencia en los estadios precoces (24-26). Sin embargo, el autor distingue diversas situaciones:

—Estadios IA-IIA supradiaphragmáticos tratados mediante irradiación linfoide subtotal, con una supervivencia libre de recaída y supervivencia total a los 20 años del 68 y el 75% respectivamente. El tratamiento subdiaphragmático y la laparotomía parecen ser innecesarios en muchos de los casos favorables (según la edad, sexo, velocidad de sedimentación eritrocitaria y número de localizaciones infiltradas).

—Estadios IB-IIB supradiaphragmáticos tratados con radioterapia o tratamiento combinado después de la laparotomía, con resultados equivalentes.

—Estadios I-II con afectación mediastínica voluminosa (más del 30%): debería ser tratado inicialmente con quimioterapia (para reducir el volumen de la masa mediastínica), seguida de radioterapia a dosis variables, de acuerdo a la respuesta; la laparotomía no ha sido frecuentemente indicada, la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global fue del 83 y del 80% respectivamente.

—En la presentación subdiaphragmática, la linfografía precede al tratamiento; la irradiación de los ganglios subdiaphragmáticos puede ser suficiente para los pacientes con presentaciones inguinofemorales; en los casos restantes, el tratamiento es similar que para los pacientes con enfermedad supradiaphragmática.

2. *Experiencia de Saint-Louis Laennec*

Este grupo descarta rápidamente la laparotomía debido a sus limitaciones diagnósticas, su mortalidad, su morbilidad, el retraso en la quimioterapia y un posible incremento de las complicaciones del tracto digestivo de la radioterapia (2).

En los estadios IA-IIA, 3 ciclos de MOPP son seguidos de una irradiación en manto y del área subdiaphragmática: 40 Gy en los lugares infiltrados y 30-35 Gy en los restantes; en esta presentación, no es necesario irradiar el mediastino cuando la enfermedad inicial está limitada a la zona superior del cuello y cuando el mediastino no está inicialmente infiltrado. Desde 1977, el tratamiento ha ido decreciendo en intensidad, la irradiación se limita a las áreas infiltradas y también a las adyacentes, con ningún impacto negativo en la supervivencia.

En los estadios IB-IIB, la incidencia de recidiva local fue del 1% y la incidencia de recidiva visceral del 1,5%. Por otro lado, esta incidencia se incrementa en las regiones paraaórticas no irradiadas: 5% en estadio IA-IIA y 10% en estadio B (3). Consecuentemente, se asocia al campo en manto una irradiación paraaórtica y esplénica de 35 Gy.

Debido a la elevada incidencia de leucemia secundaria, el MOPP se sustituye por ABVD (3). El riesgo de cardiotoxicidad es insignificante desde que el mediastino es escasamente irradiado.

3. *Experiencia EORTC*

Muy precozmente, este grupo decidió adaptar la intensidad del tratamiento al pronóstico de la enfermedad.

Desde 1964 a 1988, cuatro ensayos han permitido definir progresivamente factores pronósticos (13), aislándose un grupo favorable para el cual la irradiación exclusiva fue suficiente. Así, el porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia ha descendido (73, 56 y 45%), sin impacto en la supervivencia libre de recaída ni en la supervivencia global (57).

El ensayo H1 (1964-1971), comparó la radioterapia regional sola o seguida de una monoquimioterapia (vinblastina durante 2 años). Se realizó laparotomía. Los resultados a los 15 años mostraron una mejoría en la supervivencia libre de recaída pero no en la supervivencia global en el grupo con vinblastina. Además, la incidencia de recaída en la región paraaórtica unirradiada fue elevada.

El ensayo H2 (1971-1976), incluyó pacientes con enfermedad supradiaphragmática y comparó la esplenectomía con la irradiación esplénica. Los pacientes fueron randomizados y sometidos a: a) laparotomía de estadiaje y esplenectomía, seguida de irradiación del campo en manto y paraaórtica o b) irradiación del campo en manto, paraaórtica y esplénica (irradiación ganglionar subtotal). La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los 12 años no fue significativamente diferente (76 y 79% respectivamente en el primer brazo, 68 y 77% en el segundo). Cuando la laparotomía fue positiva, la supervivencia libre de recaída a los 12 años descendió del 83 al 56%, la supervivencia global permaneció inalterada. Además, la vinblastina sola o asociada a la procarbina fue testada en los dos tipos histológicos (celularidad mixta y depleción linfocítica), con éxito, a los 12 años, en relación a la supervivencia libre de recaída (85 vs 65%) pero sin diferencia en cuanto a la supervivencia global.

El ensayo H5 (1977-1982), adaptó la estrategia a los factores pronósticos y distinguió un grupo favorable de un grupo desfavorable.

En el grupo favorable se realizó laparotomía:

—Cuando ésta fue negativa, la randomización entre la irradiación en manto exclusiva y la irradiación paraaórtica mostró la misma supervivencia libre de recaída (70%) y la misma supervivencia global (90%). De tal forma que la irradiación subdiaphragmática después de la laparotomía es inútil y aumenta el riesgo de toxicidad digestiva.

—Los pacientes con laparotomía positiva fueron remitidos al grupo desfavorable.

En el grupo desfavorable (estadiaje clínico) no se realizó laparotomía. Los pacientes fueron randomizados entre la irradiación ganglionar total y la modalidad de tratamiento combinado: 3 MOPP - radioterapia en manto - 3 MOPP. La supervivencia libre de recaída fue significativamente mejor en el segundo brazo (83 vs 66), los resultados para la supervivencia global mostraron una mejoría *borderline* en este brazo (88 vs 73) excepto para los pacientes con edad inferior a los 40 años.

El ensayo H6 (1982-1988) comparó la laparotomía frente al estadiaje clínico en el grupo favorable (9). Los pacientes "sin laparotomía" fueron tratados con irradiación exclusiva (en manto + paraaórtica + esplénica). En el grupo "con laparotomía", los pacientes recibían irra-

diación en manto si ésta era negativa y un tratamiento combinado si era positiva. Los resultados a los 6 años mostraban una mejor supervivencia libre de recaída con la laparotomía pero la supervivencia global era la misma (90%) puesto que fue posible el tratamiento de rescate con quimioterapia con baja toxicidad.

La laparotomía fue abandonada incluso en los casos favorables.

Para el grupo desfavorable este ensayo comparó dos tratamientos combinados: 3 MOPP- radioterapia en manto - 3 MOPP y 3 ABVD - radioterapia en manto- 3 ABVD. La supervivencia libre de recaída fue mejor en el grupo ABVD (89%) que en el grupo MOPP (79%), pero la supervivencia global no mostró diferencias.

De ahora en adelante, son identificados tres grupos de acuerdo a los factores pronósticos (12). Los principales factores pronósticos predictivos de una menor supervivencia son:

- Más de 3 sitios no contiguos infiltrados.
- Una relación de masa mediastínica superior al 35%.
- Una velocidad de sedimentación eritrocitaria superior a 50 incluso sin síntomas constitucionales, superior a 30 con síntomas constitucionales y una edad superior a los 50 años.

Uno de estos parámetros es suficiente para clasificar al paciente en el grupo desfavorable, el cual abarca el 55% de los pacientes.

Los factores accesorios son: el sexo masculino y los tipos histológicos 3 (celularidad mixta) y 4 (depleción linfoide). Su ausencia permite clasificar al paciente en el grupo muy favorable (5%).

El grupo favorable abarca los pacientes que no están en cualquiera de los otros grupos.

El ensayo H7, desde 1988, propone:

- En el grupo muy favorable, irradiación exclusiva en manto.

- En el grupo desfavorable, 6 ciclos de quimioterapia EVBP (epirubicina, vinblastina, bleomicina y prednisona) o 6 ciclos de MOPP/AVB seguidos por la irradiación de las zonas infiltradas.

- En el grupo favorable, irradiación ganglionar subtotal o 6 ciclos de EBVP seguida por la irradiación de las zonas infiltradas.

El actual ensayo H8 propone:

- En el grupo muy favorable, el mismo esquema.
- En el grupo desfavorable, 4 ciclos de MOPP/AVB seguidos por una irradiación ganglionar subtotal o 4-6 ciclos de MOPP/AVB seguidos por la irradiación de las zonas infiltradas.

- En el grupo favorable, 3 ciclos de MOPP/AVB seguidos por una irradiación ganglionar subtotal o irradiación de las zonas infiltradas.

CONCEPTOS ACTUALES

Por consiguiente, a pesar de los diferentes enfoques, la mayoría de los autores adoptan estrategias similares. La discusión entre radioterapia y quimioterapia es anticuada. La meta está en un mejor compromiso entre eficacia y toxicidad.

El factor más importante en el manejo terapéutico es la determinación de los factores pronósticos clínicos. Éstos permiten adaptar el tratamiento de la enfermedad y descender el riesgo de toxicidad tardía.

La combinación de radioterapia y quimioterapia se lleva a cabo en el grupo de alto riesgo, los ensayos investigan algunos esquemas de quimioterapia menos tóxicos.

La radioterapia constituye un tratamiento de elección en el grupo con muy buen pronóstico, la quimioterapia de rescate está siendo efectiva en el caso de recaída (8).

Los problemas del grupo intermedio aún no están resueltos, especialmente el papel que podría tener una breve quimioterapia no tóxica en la disminución de la dosis y el volumen de radioterapia.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS EN LOS ESTADIOS III Y IV

Solamente algunos pacientes con enfermedad en estadio III podrían curarse con la radioterapia. Los estadios IIIB y IV están demasiado avanzados.

Para el estadio IIIA, se han definido progresivamente dos grupos (16).

En el grupo favorable (enfermedad limitada a la región superior del abdomen, bazo y/o hilio esplénico, ganglios celiacos o portales) la irradiación linfóide total es suficiente (27,45), especialmente en los pacientes menores de 40 años; estos resultados son equivalentes a los de la combinación radioterapia-quimioterapia: supervivencia a los 5 años del 93G (21).

El grupo desfavorable, constituido por los estadios IIIB y IV, supone el grupo de enfermedad avanzada de Hodgkin; en estos estadios la quimioterapia es el tratamiento fundamental. Por el contrario, el papel de la radioterapia no está definido. Procedente de ciertos estudios retrospectivos y unos pocos prospectivos, existe una tendencia a añadir una dosis de radioterapia intermedia en los lugares inicialmente muy infiltrados, cuando hay una respuesta completa, para prevenir la recaída local (37,46). El impacto sobre la supervivencia aún no ha sido probado.

En el ensayo SMOG 7808, los pacientes en respuesta completa después de 6 ciclos de quimioterapia son randomizados entre administrar 20 Gy en las zonas inicialmente infiltradas o no hacer nada más. La supervivencia libre de recaída y la duración de la remisión han sido aumentadas en el caso del tipo histológico de esclerosis nodular, pero el ensayo todavía se está llevando a cabo.

El ensayo actual de la EORTC compara después de 6-8 ciclos de MOPP/AVB, en el caso de respuesta completa, radioterapia (24 Gy en los lugares inicialmente infiltrados) o nada.

CASOS PARTICULARES

LA ENFERMEDAD DE HODGKIN PEDIÁTRICA

Los excelentes resultados proporcionados por el tratamiento combinado y los importantes efectos tardíos

de la irradiación han inducido a disminuir esta última indicación en los casos más favorables.

Muchos grupos abandonaron la laparotomía (40). Estos mismos emplean algunos protocolos de quimioterapia menos tóxica y modifican los parámetros clásicos de la radioterapia.

La asociación sistemática de quimioterapia en la enfermedad microscópica permite limitar la irradiación de los lugares inicialmente infiltrados en los casos favorables, sin modificación de la supervivencia libre de recaída (40,41,49,59).

En los estadios avanzados se asocia la irradiación paraaórtica.

Por otra parte, también tratan de reducir la dosis de irradiación (41,49,59). La experiencia de la *French Society of Pediatric Oncology*, en un estudio prospectivo desde 1982 y 1988 (238 pacientes), ha mostrado la posibilidad de disminuir la dosis desde 40 a 20 Gy después de una buena remisión con la quimioterapia (97% de los pacientes) (41). La quimioterapia fue adaptada al estadiaje inicial. La supervivencia a los 6 años fue del 92% y la supervivencia libre de enfermedad del 86%. En los casos favorables, la ABVD sola o alternando MOPP y ABVD fueron equivalentes. La inclusión del estadio IV se suspendió en 1987 debido a los pobres resultados.

El grupo de Stanford (29) tuvo muy buenos resultados (excepto en los estadios IV) con la asociación de 6 MOPP y la irradiación subtotal o total: 97% de control local, 90% de supervivencia libre de recaída y supervivencia global a los 10 años. La dosis de irradiación se ajustó según la edad: 15 Gy por debajo de los 6 años, 20 Gy desde los 6 a los 10 años y 25 Gy en mayores de 10 años. Una sobreimpresión de 10 Gy fue administrada en la enfermedad voluminosa. Pero dos problemas han seguido a esta asociación: esterilidad masculina y 6,5% de leucemias secundarias. De tal modo que un segundo ensayo (desde 1982 a 1990) propuso la asociación MOPP/ABVD con irradiación de 15 Gy después de dos ciclos y 10 Gy en las localizaciones nodulares o en los sitios residuales. Después de 6,7 años, los resultados esperados a los 10 años son 93% de supervivencia libre de recaída y 96% de supervivencia global. Estos resultados son inferiores cuando el estadio IV se estudia aisladamente: 85% de supervivencia global y 69% de supervivencia libre de recaída. Ningún caso de leucemia se ha registrado durante este periodo. La evaluación de la función tiroidea, pulmonar y cardíaca se realizó rutinariamente cada 1 ó 2 años después de finalizada la radioterapia; ningún paciente tenía enfermedad sintomática y la función del ventrículo izquierdo no estaba alterada después de 6 años. Pero el retraso de la enfermedad cardíaca inducida por la radiación e incrementada por la adriamicina no está definida y el seguimiento de la función ventricular debería prolongarse.

Ciertos grupos dan 40 Gy en el caso de respuesta no completa después de la quimioterapia o de respuesta inferior al 70% (SFOP) (42).

ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LOS PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS

El protocolo MOPP es muy tóxico para estos pacientes. Un protocolo del grupo EORTC emplea la asociación de radioterapia y quimioterapia (EBV, sin DTIC y con epiadriamicina en lugar de adriamicina). En los estadios I-II, 6 ciclos son seguidos por una irradiación con 30-36 Gy en las localizaciones inicialmente infiltradas. En los estadios III-IV, 6-8 ciclos no se continúan con ningún tratamiento en el caso de respuesta completa sin enfermedad nodular inicial o se siguen de 36 Gy en el caso de respuesta parcial después de 4 ciclos y/o enfermedad nodular.

CONCLUSIÓN

La radioterapia ha sido, durante mucho tiempo, el único tratamiento curativo de la enfermedad de Hodgkin. Éste permanece como tratamiento de referencia.

Sin embargo, la llegada de protocolos de quimioterapia efectivos ha modificado el pronóstico del estadio avanzado y el lugar de irradiación en el estadio precoz.

Después de un incremento en la intensidad terapéutica con serias complicaciones y leucemia secundaria, los grupos de estudio ajustan sus protocolos a los factores pronóstico.

Los ensayos finalizados y los actuales serán muy interesantes en relación a los resultados a largo plazo y a la toxicidad. Sin embargo, la radioterapia, aislada o combinada, continúa considerándose como referencia en todos los estadios de la enfermedad.

En los estadios locales con un buen pronóstico, la radioterapia es el tratamiento de elección debido a su efectividad, poca toxicidad y a que no reduce la eficacia de un tratamiento de rescate.

Los estadios intermedios (IIIA, IB, IIB favorables) son tratados mediante modalidad combinada. La dosis y el volumen de la irradiación deben ser mejor definidos.

Los estadios avanzados (IIIA, IB, IV desfavorables) tienen un mal pronóstico con una tasa de recaída del 30 al 40% a pesar de la poliquimioterapia. La intensificación precoz y algunas nuevas modalidades de irradiación son actualmente debatidas.

CORRESPONDENCIA:

M. Mege
Oncology Department
Centre Paul Papin
2 Rue Moll
49033 Angers Cedex 01
France

BIBLIOGRAPHIE

1. Aisenberg SA, Linghodd RM, Leww RA. The changing face of Hodgkin's disease. *Am J Med* 1979; 67: 921-8.
2. Andrieu JM, Coscas Y, Jacquillat C, Julien C. Chemotherapy (3 MOPP OR 3 CVPP) and irradiation in Hodgkin's disease, clinical stage IA to IIIB results of the 477 trials (1977-1980). *J C O*, 1985; 4: 830 (abstract).
3. Andrieu JM, Montagnon B, Asselain B, Bayle C. Chemotherapy and radiotherapy association for Hodgkin's disease stages IA IIA. *Cancer* 1980; 46: 2126-30.
4. Arseneau JC, Sponzo RW, Levin DL, et al. Non lymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease, possible association with intensive therapy. *N Engl J Med* 1972; 287: 1119-22.
5. Biti GP, Gimino G, Cartoni C, et al. Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight-year update of an Italian Prospective Randomized Study. *J C O* 1992;13: 378-382.
6. Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87: 732-41.
7. Brincker H, Bentzen SM. A re-analysis of available doseresponse and time dose data in Hodgkin's disease. *Radiother and Oncol* 1994; 30: 227-30.
8. Carde P, Hangenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J C O* 1998;6: 239-52.
9. Carde P, Hangenbeek 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 EORTC. *J C O* 1993; 11: 2258-72.
10. Coleman CM, Burke JS, Varguese A, Rosenberg SA, Kaplan HS. Secondary leukemia and non Hodgkin's lymphoma in patients treated for Hodgkin's disease. In: Rosenberg SA, Kaplan HS. *Malignant lymphomas: etiology, immunology, pathology, treatment*. New York: Academic Press, 1982. p. 259-67.
11. Cosset JM, Henri Amar M, Ozanne F, et al. Les péricardites radiques: études des cas observés dans une série de 160 cas de maladies de Hodgkin irradiées en mantelet à l'Institut Gustave Roussy de 1976 à 1980. *J Eur Radioth* 1984; 5: 297-308.
12. Cosset JM, Henry Amar M, Meerwaldt JH, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 28A: 1847-50.
13. Cosset JM, Henry Amar M, Carde P, Clarke D, LE Bourgeois JP, Tubiana M. The prognostic significance of large mediastinal masses in the treatment of Hodgkin's disease. The experience of the Institut Gustave Roussy. *Hematol Oncol* 1984; 2.
14. Dana M, Colombel P, Bayle-Weisgerber F. Les péricardites apres irradiation par grands champs pour la maladie de Hodgkin. *J Radiol Electrol* 1978; 59: 335-41.
15. De Vita VT, Simon RM, Hubbard SM. Curability of advanced Hodgkin's with chemotherapy. Long term follow up of MOPP treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980; 92 (5): 587-95.
16. Desser RK, Colomb H, Ultman JE, et al. Prognostic classification of Hodgkin's disease in pathologic stage III, based on anatomic considerations. *Blood* 1977; 49: 883-93.
17. Dolginoww D, Colby TV. Recurrent Hodgkin's disease in treated sites. *Cancer* 1980; 46: 2403-9.
18. Fletcher GH, Shukovsky LJ. The interplay of radiocurability and tolerance in the irradiation of human cancers. *J Radiol Electrol* 1975; 56: 383-400.
19. Glanzman C, Huguenin P, Lutolf UM, et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiotherapy and Oncol* 1994; 30: 43-54.
20. Hancock SL, Donalson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J C O* 1993; 11: 1208-15.
21. Hartsell WF, Faran R, Murthy A, et al. Is pelvic irradiation necessary in stage IIIIA Hodgkin's disease? *IJROBP* 1990; 19: 715-9.
22. Hassink E, Souren TS, Boersma J, et al. Pulmonary morbidity 10-18 years after irradiation for Hodgkin's disease. *European Journal of Cancer* 1993; 29A: 343-7.
23. Henry-Amar M. Second cancers after radiotherapy and chemotherapy for early stage of Hodgkin's disease. *JNCI* 1984; 71: 93-4.
24. Hoppe RT. Early Hodgkin's disease: a choice of treatments or a treatment of choice. *J C O* 1991; 9: 897-901.
25. Hoppe RT. Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 704-15.
26. Hoppe RT, Coleman CN, Cox RS, et al. The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: the Stanford experience. *Blood* 1992; 59: 455-65.
27. Hoppe RT, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Prognostic factors in pathologic stage III Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 743-50.
28. Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL, Rosenberg SA. Vinblastine, bleomycine and methotrexate: an effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. *J C O* 1988; 6: 1822-31.
29. Hunger SP, Link MP, Donalson SS. ABVD/MOPP and lowdose involved field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J C O* 1994; 12: 2160-6.
30. Jonson RE, Ruhl U, Jonson SK, Glorez M. Split course radiotherapy of Hodgkin's disease. Local tumor control and normal tissue reactions. *Cancer* 1976; 37: 1713-7.
31. Kaplan HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962; 78: 553-61.
32. Kaplan HS. Evidence for a tumoricidal dose in the radiotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26: 1221-4.
33. Lee CK, Bloomfield CD, Goldman AJ, Levitt SH. Prognostic significance of mediastinal involvement in Hodgkin's disease treated with curative radiotherapy. *Cancer* 1981; 46: 2403-9.
34. Longo DL, Glastein E, Duffey PL, et al. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven year results of a prospective randomized trial. *J C O* 1991; 9: 906-17.
35. Mauch P, Goodman R, Rosenthal DS, Botnik L, Pivo AJ, Hellman S. An evaluation of total nodal irradiation as treatment for stage IIIA Hodgkin's disease. *Cancer* 1979; 43: 1255-61.
36. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1978; 42: 1039-45.
37. Meerwaldt H, Coleman CN, Fischer RI, Lister TA, Diehl V. Role of additional radiotherapy in advanced stages of Hodgkin's disease. *Annals Of Oncology* 1992; 3: S83-S85.
38. Million RR. *The lymphomatous disease*. In: Fletcher GH. *Textbook of radiotherapy*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1980. p. 584-636.
39. Reinhard EH, Loch V, Parnell DN. Extended field radiation therapy in Hodgkin's disease. Analysis of failures. *Cancer* 1977; 40: 2896-2904.
40. Oberlin O, Boilletot A, Leverger G, Sarrazin D, Schaison G, Lemerle J. Clinical staging, primary chemotherapy and involved field radiotherapy in childhood Hodgkin's disease. *Eur Pediatr Haematol Oncol* 1985; 2: 65-7.
41. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10: 1602-8.
42. Oberlin O, Habrand JL, Schaison G, Leverger G, Zucker JM, Olivé D, et al. *Maladie de Hodgkin de l'enfant. Stratégies thérapeutiques actuelles*. *Bull Cancer* 1988; 75: 53-60.
43. Prosnitz LR. Hodgkin's disease, the right dose. *IJROBP* 1990; 19: 803-4.
44. Prosnitz LR, Montalvo RL, Fishcer DB, Silberstein AB, Berger DS. Treatment of stage IIIA Hodgkin's disease: is radiotherapy alone adequate? *IJROBP* 1978; 4: 781-7.
45. Prosnitz LR, Cooper D, Cox EB, Kapp DS, Farber LR. Treatment selection for stage IIIA Hodgkin's disease patients. *IJROBP* 1985; 11: 1431-7.
46. Prosnitz LR, Farber R, Kapp DS, et al. Combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease: 15 year follow up data. *J C O* 1988; 6: 603-12.
47. Richau P. *Maladie de Hodgkin: quelle dose d'irradiation délivrer?*

- Bull Cancer/Radiother 1992; 79: 185-7.
48. Rosenberg SA, Kaplan HJS. The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *IJROBP* 1985; 11: 5-22.
 49. Schellong G, Bramswig JH, Schwarze EW, Wannemacher M. An approach to reduce treatment and invasive staging in childhood Hodgkin's disease: the sequence of the gerlman DAL multicenter studies. *Bull Cancer* 1988; 41-60.
 50. Schewe KL, Reavis J, Kun LE, Cox JD. Total dose, fraction size and tumor volume in the local control of Hodgkin's disease. *IJROBP* 1988; 15: 25-8.
 51. Seydel HG, Bloedern FG, Wizenberg MJ. Time dose volume relationship in Hodgkin's disease. *Radiology* 1967; 89: 919-922.
 52. Shore D, Nelson NJ, Weinerman B. A meta-analysis of stages I and II Hodgkin's disease. *Cancer* 1990; 65: 1155-60.
 53. Spetcht A, Carde PJ, Magrinis M, Santarelli MT. Radiotherapy versus combined modality in early stages of Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 1992; 3: 77-81.
 54. Thar TL, Million RR. Hodgkin's disease stages I and II. Relationship of recurrence to size of disease, radiation dose and number of sites involved. *Cancer* 1979; 43: 1101.
 55. Thomas F, Cosset JM, Chevel PJ, Renaudy N, Carde P, Piekarski JD. Thoracic CT scanning follow up of residual mediastinal masses after treatment of Hodgkin's disease. *Radiotherapy and Oncology* 1988; 11: 119-22.
 56. Tubiana M, Mathe G, Hayat M, LE Bourgeois JP, Henryamar M, Laugier A. Le traitement des stades cliniques I et II de la maladie de Hodgkin. *Nouv Rev Fr Hematol* 1977; 18 (2): 463-72.
 57. Tubiana M, Cosset JM, Carde P, et al. The contribution of clinical trials to the treatment of patients with early stage of Hodgkin's disease. *Drugs Exptl Clin Res* 1986; 12: 105.
 58. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hangenbeek A, et al. Second-cancer risk following Hodgkin's disease: a 20 year follow-up study. *J C O* 1994; 12: 312-25.
 59. Vecchi V, Burnelli R, De Bernardi B. Hodgkin's disease in childhood. First Italian multicentric study (AIEOP-HD 83). Preliminary results of a chemoradio therapeutic protocol (abstract). *Proceedings XVIIIth SIDP, Belgrade*, 181-182.
 60. Vijayakumar S, Myrianthopoulos LC. An updated doseresponse analysis in Hodgkin's disease. *Rad and Oncol* 1993; 24: 1-13.
 61. Watine O, Morel P, Bauters F, Ribet M. Tumeurs thoraciques apres traitement de la maladie de Hodgkin. *Annales de Chirurgie* 1995; 49: 225-31.

El tratamiento de rescate de la enfermedad de Hodgkin

M. BALZAROTTI, H. SOTO PARRA, A. SANTORO

Departamento de Oncología y Hematología. Instituto Clínico Humanitas. Milán, Italia

RESUMEN

El linfoma de Hodgkin recidivante/refractario es ahora una enfermedad que puede curarse con la administración sistemática de un tratamiento de altas dosis de células madre de rescate. En general, entre el 40 y el 50% de todos los pacientes pueden curarse con este tratamiento, entre ellos el 20-30% de los casos con enfermedad primaria refractaria. A casi todos los pacientes sin enfermedades concomitantes que supongan una contraindicación se les debe ofrecer dicho tratamiento con independencia de la duración de la primera respuesta. De hecho, se está abandonando la clasificación del pronóstico basada exclusivamente en la duración de la primera respuesta y están surgiendo factores de pronóstico nuevos para predecir el resultado. En particular, la respuesta a la quimioterapia de reinducción ha tenido un papel relevante en algunas de las series publicadas. Por consiguiente, la búsqueda de nuevos principios activos que combinen su actividad clínica con la capacidad de movilización de células madre tiene actualmente un gran interés, junto con la mejora del tratamiento de acondicionamiento y la posibilidad de planificar un tratamiento de altas dosis en tándem para pacientes de especial riesgo.

Por otra parte, estudios recientes sugieren la existencia de una "enfermedad injerto contra Hodgkin" en el trasplante de células madre alogénicas cuando se reduce la intensidad del tratamiento de acondicionamiento. En futuros estudios se determinará si este tratamiento tiene que reservarse a las recaídas después de un trasplante autólogo o a pacientes de muy alto riesgo que sufren una recaída (es decir, pacientes con una respuesta subóptima a la quimioterapia de reinducción).

Por último, la especial estructura histológica y la evaluación inmunobiológica del tejido neoplásico en la enfermedad de Hodgkin ha limitado el desarrollo de tratamientos biológicos específicos hasta ahora, pese a que algunos estudios recientes sobre anticuerpos bioespecíficos son alentadores.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento. Células madres de rescate. Enfermedad de Hodgkin.

ABSTRACT

Relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma is now a curable disease with the systematic use of high dose therapy with stem cell rescue. In general, 40 to 50% of all patients can be cured by high dose therapy, including 20-30% of cases with primary refractory disease. Virtually, each patient without contraindicating concomitant illnesses should be offered this strategy independent of the duration of first response. In fact, the prognostic classification based exclusively on duration of first response is being abandoned, and new prognostic factors have emerged for predicting outcome. In particular response to re-induction chemotherapy shows a significant role in several published series. Thus, the identification of new active regimen sharing clinical activity and progenitor cell mobilizing potential is at present of major interest, along with the best conditioning regimen and the opportunity of planning tandem high dose therapy to patients at particularly high risk.

Furthermore, recent trials suggest the existence of a "graft versus Hodgkin's disease" in allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning regimen. Whether this approach must be reserved to relapses after autologous transplants or to very high risk patients at relapse (i.e. those with sub-optimal response to reinduction chemotherapy) will be explored in future trials.

Finally, due to the particular histologic structure and immunobiological assessment of Hodgkin's disease neoplastic tissue, the identification of biological targeted therapies has been limited up to now, even though some recent reports on bispecific antibodies are encouraging.

KEY WORDS: Treatment. Stem cell rescue. Hodgkin's disease.

INTRODUCCIÓN

En general, del 10 al 20% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin en estados iniciales y un 30-40% de aquellos con estadios avanzados de la enfermedad, recaen después de haber conseguido una remisión completa. A pesar de ello y por ser ésta una enfermedad curable en un alto porcentaje de los casos, la selección del tratamiento de segunda línea reviste una importancia fundamental (1-3).

Existe una amplia literatura sobre los tratamientos sistémicos de segunda y tercera línea para los pacientes con enfermedad de Hodgkin avanzada, que han recaído o que son resistentes al tratamiento inicial. Es importante señalar que, en la estrategia de tratamiento de esta enfermedad, pueden ser aplicados algunos conceptos ampliamente discutidos de la quimioterapia moderna, como por ejemplo los conceptos de la dosis-respuesta, el incremento de la dosis y la multirresistencia a los fármacos quimioterápicos.

FACTORES PRONÓSTICOS Y SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La selección del tratamiento en la enfermedad de Hodgkin está relacionada con cuatro grupos de pacientes quienes tienen implicaciones pronósticas diferentes, ellos son:

1. Pacientes con recaída después de un tratamiento radioterápico exclusivo.
2. Pacientes con recaída después de 12 meses tras haber logrado la remisión completa con el tratamiento de primera línea.
3. Pacientes con recaída antes de los 12 meses después de haber logrado la remisión completa con el tratamiento de primera línea.
4. Pacientes quimiorresistentes.

Actualmente la distinción entre la segunda y tercera categoría ha sido prácticamente eliminada por el amplio uso de la quimioterapia con altas dosis en asociación a células progenitoras, esquema terapéutico utilizado hoy en día en casi todos los pacientes con recaída después de haber realizado un tratamiento quimioterápico de primera línea. Por otra parte el número de casos del primer grupo presenta cada día una tendencia a la disminución ya que sólo pocos pacientes son tratados con radioterapia exclusivamente.

Es importante señalar en el tratamiento de las recaídas que, el amplio uso de altas dosis de antraciclinas en la primera línea terapéutica, impide muchas veces su reutilización en la recaída obligando al médico al uso de fármacos diferentes en los tratamientos de rescate.

En el pasado, la duración de la primera remisión completa venía señalada como el factor pronóstico más importante para predecir una segunda posibilidad de curación; de hecho muchos estudios han demostrado intervalos libres de enfermedad prolongados con el mismo tratamiento de primera línea.

El 59% de 32 pacientes con recaída tras un tratamiento quimioterápico primario consiguieron una segunda remisión siendo tratados nuevamente con

MOPP (4). Sólo un 29% de los pacientes en los cuales la remisión duró menos de 12 meses, lograron una segunda remisión completa, comparados con el 93% de los pacientes en los cuales la remisión completa fue mayor de 1 año. También en la experiencia del grupo de Milán, los pacientes con recaída después de 12 meses y retratados con MOPP-ABVD (5), estuvieron en un 57% libres de enfermedad al quinto año. La duración de la segunda remisión en los pacientes en los cuales la remisión inicial superó el año, fue también mayor que en aquellos pacientes en los cuales la remisión fue menor de 12 meses.

El mismo grupo (6) evaluó retrospectivamente 115 pacientes que fueron tratados con curas convencionales tras haber recaído con MOPP-ABVD. Mientras la supervivencia libre de recaída fue del 54% en pacientes con recaída después de 12 meses de tratamiento, la misma fue del 28% en aquellos pacientes con recaída antes de 12 meses y del 8% en aquellos quimiorresistentes.

Hasta ese momento, la duración de la respuesta a la primera línea quimioterápica y la extensión de la enfermedad en el momento de la recaída, eran considerados los únicos factores pronósticos significativos que ayudaban a seleccionar entre las opciones "tratar nuevamente con los fármacos iniciales" o "utilizar fármacos diferentes sin resistencia cruzada".

En los últimos años, después de haber utilizado ampliamente la quimioterapia en altas dosis con la ayuda de células progenitoras hematopoyéticas autólogas, han sido reconocidos otros factores pronósticos de la respuesta al tratamiento de rescate; estos factores son por ejemplo la presencia de signos B, la respuesta al tratamiento de inducción que precede la consolidación con altas dosis y la misma terapia a altas dosis (6-11). Para ilustrar este último aspecto, una revisión de las casuísticas de Stanford (8), en las cuales fue hecha una estricta comparación histórica entre 60 pacientes trasplantados y 103 tratados con tratamiento estándar, señala que la respuesta al tratamiento de reinducción que precedió la consolidación con altas dosis parece ser el factor pronóstico más significativo. En este último estudio así como en un estudio alemán (9), se observa además la exhaustiva selección de un subgrupo de pacientes en modo favorable (recaídas después de un año, buen PS, extensión limitada de la enfermedad, ausencia de anemia) quienes probablemente no necesitaban de un tratamiento con altas dosis en el momento de la recaída (8-10).

Por otra parte el tratamiento de rescate más agresivo en los pacientes quimiorresistentes, ha dado resultados poco confortantes especialmente en presencia de factores pronósticos negativos. Para estos pacientes, posiblemente resistentes no sólo al tratamiento de rescate convencional sino también a la quimioterapia con altas dosis, es necesario evaluar modalidades terapéuticas no convencionales como por ejemplo el trasplante alogénico de un donador consanguíneo o no consanguíneo, el tratamiento con inmunotoxinas u otros tipos de tratamientos biológicos. La tabla I resume los factores pronósticos de las principales casuísticas.

TABLA I
FACTORES PRONÓSTICOS EN LAS RECAÍDAS DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Autor	Nº pacientes	Tiempo a la recaída	Extensiones a la recaída	Difusión extranodal	Respuesta inducciones	Síntomas B	Performance status	Anemia	Tratamiento (altas dosis vs estándar)	Nota
Bonfante (6)	115	X	X		-	-	-	-	NV	Pacientes no trasplantados
Horning (7)	119		X	X	X	X	NV		X	Todos trasplantados
Josting (9)	422	X	X		NV	X	X	X	NV	Score pronóstico 33% trasplantados
Youen (8)	163	X	-	-	X	X	-	-	X	Comparación "matched" entre trasplantados sí/no
Vassilakopoulos (10)	113	X	X	NV	X	-	-	X		10% trasplantados
Fermé (11)	157	-	NV	-	X	X	-	-	X	30% no trasplan- tados y selecciona- dos negativamente

NV: sin valor

RECAÍDAS DESPUÉS DE RADIOTERAPIA

Como antes hemos mencionado, del 20 al 40 por ciento de los pacientes con estadio I y II tratados solamente con radioterapia pueden presentar recaídas durante los primeros 3 años después de haber completado la quimioterapia. En el pasado y sólo en pocas oportunidades, la radioterapia como única modalidad, ha sido capaz de rescatar pacientes cuando las recaídas ocurrían en una sola sede linfoidal y generalmente después de 5 años de haber completado el tratamiento radioterápico inicial; en todos los otros casos la supervivencia de los pacientes tratados con quimioterapia tras haber sufrido una recaída después de la radioterapia, resultó igual que en aquellos pacientes inicialmente tratados con quimioterapia en un estadio similar. La supervivencia global y libre de enfermedad para estos pacientes se encuentra entre el 60 y 80 por ciento (12,13). Analizando en su totalidad los otros grupos de pacientes estudiados se observa una ligera mejora de la supervivencia en aquellos pacientes con recaída después de haber efectuado exclusivamente radioterapia como tratamiento inicial, sin embargo este hecho ha sido atribuido a una selección de pacientes con menor extensión de la enfermedad.

También en estos casos, el estadio al momento de la recaída tiene un valor pronóstico importante. En el grupo de Stanford el intervalo libre de recaídas a los 10 años fue del 88% para el estadio I, 58% para los estadios IIA-III A y del 34% para el estadio IV o cuando existen signos B al momento de la recaída.

Con relación a la selección del tipo de tratamiento quimioterápico son válidas las mismas consideraciones que han sido hechas para el tratamiento de primera línea, es decir, ABVD es superior a MOPP en el tratamiento de las recaídas después de haber efectuado la radioterapia y como de hecho sucede también en la enfermedad avanzada (14,15).

RECAÍDAS DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA

Exceptuando las ya discutidas recaídas tardías, el tratamiento de elección para los pacientes con recaída después de quimioterapia ha sido históricamente representado por la combinación de fármacos sin resistencia cruzada y a dosis convencionales. En el pasado, los pacientes recaídos después del uso del esquema MOPP habían sido tratados con ABVD obteniendo una segunda posibilidad de curación que en estos casos resulta mayor del 40% (16). Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes son tratados inicialmente con esquemas semejantes al MOPP-ABVD y por este motivo ha sido necesario crear una serie de tratamientos sin resistencia cruzada. Estos tratamientos han sido capaces de lograr remisiones completas en más del 50% de los casos, de los cuales un 50 al 70%, recaerán nuevamente; estos últimos tendrán una probabilidad de supervivencia tras haber recaído del 15 al 30% y la misma será menor del 10% en aquellos pacientes quimiorresistentes (17-20). Resultados alentadores han sido obtenidos con esquemas con dosis medio-altas de ifosfamida en combinación con etopósido o con nuevos fármacos como por ejemplo la vinorelbina (21-23); en un reducido número de pacientes, esta última ha mantenido la remisión por 2 años en más del 70% de los los casos (21) independientemente de que estos pacientes hubieran sido pacientes con recaída o pacientes quimiorresistentes.

Generalmente sólo un grupo seleccionado de pacientes con recaídas tardías y con factores pronósticos positivos como la enfermedad limitada, las buenas condiciones generales y la ausencia de síntomas B, puede obtener resultados terapéuticos similares ya sea con el mismo tratamiento inicial que con las altas dosis (8).

El tratamiento con altas dosis asociado al uso de células progenitoras de rescate es actualmente aplicable

a la gran mayoría de los pacientes con recaídas de enfermedad de Hodgkin; los riesgos fatales han sido eliminados con el uso correcto de los factores de crecimiento y gracias a la mejora de los tratamientos de sostén que han permitido ampliar notablemente los criterios de elección para las altas dosis. La menor morbilidad de los tratamientos con altas dosis y la tendencia a mejorar los resultados en muchas casuísticas en pacientes con recaída, ha eliminado la necesidad de realizar comparaciones con el tratamiento convencional en estudios randomizados. Otro aspecto resaltante es el hecho de que los pacientes con recaídas en esta enfermedad son generalmente jóvenes y en buenas condiciones siendo por ello candidatos ideales para tratamientos intensivos.

Examinando la literatura actual (Tabla II) de las casuísticas tratadas con altas dosis, el intervalo libre de progresión a 5 años es aproximadamente del 40-50% siendo éste un dato considerable si tomamos en cuenta la heterogeneidad de las mismas en cuanto a características y numerosidad, así como también con respecto al tipo de tratamiento de inducción o acondicionamiento (24-31).

Dos estudios randomizados (32,33) que comparan un tratamiento con altas dosis con rescate de células estaminales *versus* un tratamiento convencional en pacientes con recaída de enfermedad de Hodgkin, han dado el rol definitivo como tratamiento estándar al uso de altas dosis. En ambos estudios, el uso de altas dosis de quimioterapia dieron mejoras significativas en lo que respecta al intervalo libre de enfermedad y a la supervivencia. En especial el grupo alemán investigó, en pacientes con recaída y quimiosensibles, el papel del tratamiento de rescate consolidado con altas dosis *versus* una modalidad agresiva conven-

cional. Este estudio fue realizado en 161 pacientes los cuales fueron randomizados, después de recibir dos ciclos citorreductivos con dexta-BEAM, y divididos en 2 grupos: uno en el cual se aplicó la consolidación con altas dosis (esquema BEAM) y otro en el cual se practicaron dos ciclos adicionales de dexta-BEAM. En este estudio las altas dosis fueron superiores, especialmente en el intervalo libre de progresión a los 3 años (55 *versus* 34% $p=0,019$). Es significativo señalar que solamente los pacientes con enfermedad quimiosensible al tratamiento de inducción (dos ciclos de dexta-BEAM), pudieron ser efectivamente randomizados. Este estudio demuestra que la respuesta a la inducción constituye el principal índice pronóstico, sin embargo el tipo de respuesta a la inducción (RC *versus* RP), no constituyó un elemento pronóstico; en el análisis del mismo es cuestionable la evaluación de la respuesta después de haber realizado sólo dos ciclos de quimioterapia pudiendo ser considerada ésta demasiado prematura. Así mismo no se demuestra un mejoramiento substancial en la supervivencia general pudiendo ser tal hallazgo atribuido a que los pacientes con recaída después de tratamiento convencional pudieron ser curados en caso de una recaída sucesiva. En cierto modo, como comentan los autores, este estudio compara un tratamiento con altas dosis realizado en modo anticipado o tardío en los casos de recaídas de la enfermedad de Hodgkin.

Igualmente importante, a pesar de no ser un estudio randomizado, es la comparación histórica de casuísticas semejantes realizada por el grupo de la Universidad de Standford (8). En la misma se demostró un incremento estadísticamente significativo del intervalo libre de la progresión en los pacientes tratados con altas dosis en compa-

TABLA II

TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS CON SOSTÉN DE CÉLULAS PROGENITORAS EN PACIENTES CON PRIMERA RECAÍDA: ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS

Autor (ref.)	Nº	Criterio de selección	Acondicionamiento	Intervalo libre de progresión	Seguimiento años
Chopra (24)	52	Recaídas antes de 1 año Al menos 2 tratamientos precedentes	BEAM	47	5
Nademanee (25)	43	Recaídas antes de 1 año Ninguna RC después de tratamiento de rescate	BCNU/VP16/CTX TBI/VP16/CTX	40	3
Bierman (26)	58	Cualquier recaída después de quimioterapia	CBV	40	5
Reece (27)	58	Cualquier recaída después de quimioterapia	CBV +/- CDDP	61	5
Yuen (8)	47	Cualquier recaída después de quimioterapia	BCNU/VP16/CTX TBI/VP16/CTX	56/50	4
Wheeler (28)	42	Cualquier recaída después de RC	CBV	44	4
Sweetenham* (121)	139	Cualquier recaída después de RC	BEAM/CBV/otros +/- TBI	44,7	5
Brice** (122)	220	Cualquier recaída después de RC	CBV/BEAM/BEAC/ otros	71	5
Sureda *** (...)	321	Cualquier recaída después de RC	CBV/BEAM/BEAC	45	5

*Datos del *International Bone Marrow Transplantation Registry*; **Datos de la *Société Française de Greffe de Moelle*; BEAM = BCNU, etopósido, cytarabina, melfalán; CTX = ciclofosfamida; CBV = ciclofosfamida, BCNU, VP16; TBI = total-body irradiation; CDDP= cisplatino; BEAC= BCNU, etopósido, cytarabina, ciclofosfamida; BEAM = BCNU, etopósido, cytarabine, melfalán; ***Datos del Grupo Español del Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea. RC= remisión completa.

ración con aquéllos tratados con dosis convencionales (62 *versus* 32%) mientras que se observó una tendencia a mejorar la supervivencia global (54 *versus* 47%). También en este caso, se pudo explicar una casi paridad en la supervivencia, gracias a que los pacientes tratados en el periodo PRE-trasplantes fueron rescatados con el tratamiento de tercera línea que incluía las altas dosis.

Los casos de recaída tras una remisión de larga duración también podrían ser candidatos a un tratamiento con altas dosis, excepto algunos casos con bajo riesgo, como por ejemplo aquellos pacientes en buenas condiciones, con larga duración de la primera remisión y con enfermedad muy limitada. En este último caso, el pronóstico de estos pacientes es similar siendo tratados con dosis convencionales o con altas dosis (34).

CASOS DESFAVORABLES

Contrariamente a lo que se creía originalmente, algunos estudios publicados en los años pasados (Tabla III) han fundado las bases para utilizar los tratamientos con altas dosis en los pacientes con enfermedad refractaria, inicialmente definidos como aquéllos que nunca ha logrado obtener una remisión completa tras efectuar un tratamiento de primera línea (38-42). Lazarus (38) ha reportado el resultado de la terapia con altas dosis en 122 pacientes quimiorresistentes quienes obtuvieron con la misma, remisiones completas en el 50% de los casos y un 38% de supervivencia a 3 años, a pesar de ser descrita una cierta mortalidad peri-trasplante. Un análisis similar fue realizado por el grupo alemán (39) que señala una supervivencia global del 19% entre 67 pacientes refractarios; este índice fue del 53% en 25 de los pacientes que pudieron realizar efectivamente la consolidación con altas dosis. Es importante puntualizar

que sólo en el 33% de este grupo de pacientes desfavorables se pudo realizar el tratamiento programado ya que hubo una alta incidencia de progresiones durante la quimioterapia de reinducción; sin embargo esta reducida probabilidad de curación comparado con el "Registro de Datos" pudiera ser el resultado de una diferencia en la recolección entre datos de un único centro y cuanto sucede en datos aportados por un estudio multicéntrico. Será interesante evaluar en estudios futuros si la obtención de una respuesta parcial o completa con el tratamiento de inducción PRE-altas dosis en los pacientes inicialmente refractarios, podrá dar a estos pacientes un pronóstico semejante a aquellos pacientes con recaída después de una remisión; en este sentido, el esfuerzo para mejorar las respuestas con la quimioterapia de segunda línea sería consolidado.

Refiriéndose siempre a estos pacientes con enfermedad de Hodgkin refractaria o con recaídas, con pronóstico infausto, el grupo de estudio GELA/SFGM ha demostrado la factibilidad de la aplicación de un doble tratamiento de quimioterapia con altas dosis (*tándem*) (44) ya que un 74% de 43 pacientes evaluados pudieron completar el tratamiento. Las toxicidades de este método incluyeron el retardado aumento de las plaquetas, dos casos de enfermedades venoso-obstructivas, de las cuales una resultó fatal, y una cistitis hemorrágica. La supervivencia a dos años para estos pacientes fue del 74% y para la serie completa de pacientes del 65%. Probablemente estos efectos no deseados podrán ser reducidos próximamente con la eliminación del busulfán y de la irradiación "total body" en los regímenes de acondicionamiento (45).

Existen pocos datos que permitan identificar cuál es la mejor dosis estándar de rescate para los tratamientos con altas dosis. El mini-BEAM es seguramente eficaz pero no es apropiado para proporcionar una adecuada recolección de las células progenitoras (46).

TABLA III

ALTAS DOSIS CON SOSTÉN DE CÉLULAS PROGENITORAS CON PACIENTES CON ENFERMEDAD REFRACTARIA INICIALMENTE

Autor (ref.)	Nº	Criterio de selección	Acondicionamiento	Intervalo libre de enfermedad	Seguimiento años
Gianni (40)	16	No RC con primera línea MOPP/ABVD	TAS + TBI o IF-RT	31	6
Chopra (24)	46	No RC con MOPP, MOPP/ABVD o análogos	BEAM	33	5
Reece (43)	30	Enferma histológica de persistencia de enfermedad	CBV +/- CDDP	42	4
Prince (41)	30	RC, enfermedad quimiosensible	VP16/melfalán	34	3
Sweetenham* (42)	290	SD o PD después 1ª o 2ª línea quimioterapia	BEAM/CBV/otros +/- TBI	30	5
Horning (7)	29	RP or PD durante CT PD antes 4 semanas desde la culminación quimioterapia	TBI/VP16/CTX BCU(CCNU)/VP16/CTX	50	4
Lazarus (38)	122	No RC	Altas dosis +/-TBI	38	3
Josting (39)	70	PD durante CT RP o RC ≤ 90 días	BEAM o CBV	31	5

TAS= terapia altas dosis secuencial; CTX-‡ metotrexato-‡ VP16 -‡ TBI/melfalán; IFRT= "involved-field radiotherapy"; CR= remisión completa; SD= estabilidad; PD= progresión.

El grupo Koln demostró la factibilidad de suministrar 3 ó 4 ciclos de dexaBEAM antes de las altas dosis BEAM con sostén de células progenitoras, sugiriendo la necesidad de lograr la máxima respuesta posible al tratamiento de inducción antes de realizar las altas dosis (47). Otros tratamientos que contienen etopósido, derivados del cisplatino, ARA-C, ifosfamida o vinorelbina son también utilizados frecuentemente, combinando actividad antiblastica y movilización de células progenitoras (48-52).

Para alcanzar el precedente objetivo, nuestro grupo desde el 1997 y en colaboración con el grupo de Oncología Médica de Aviano, ha diseñado el esquema IGEV constituido por la ifosfamida 2.000 mg/m²/día (1º-4º día); gemcitabina 800 mg/m² (1º y 4º día); vinorelbina 20 mg/m² (1º día) y prednisolona 100 mg/día (1º día) con repetición del ciclo cada 3 semanas. El G-CSF fue utilizado desde el día 7 al 12 de cada ciclo y durante el ciclo de la movilización. Fueron planificados un total de 4 ciclos de quimioterapia mientras la recolección de las células progenitoras fue realizada en los primeros 13 pacientes durante el primer y el segundo ciclo (esto con el objetivo de evaluar la potencialidad o movilizante de este tratamiento; seguidamente, los pacientes con respuestas completas o con respuestas parciales tras 4 ciclos de IGEV realizaron un único tratamiento con altas dosis que incluía tiotepa (160 mg/m²) y melfalán (160 mg/m²). A partir de enero de 2001 los pacientes en dicho programa fueron candidatos a doble trasplante acondicionados con melfalán 200 mg/m² y con BEAM (BCNU, etopósido, ARA-C y melfalán) respectivamente. De los 59 pacientes actualmente evaluados tras IGEV, 36 pacientes obtuvieron la remisión completa y 12 la remisión parcial, siendo por lo tanto la respuesta general del 84%. La toxicidad del esquema fue aceptable con una incidencia de neutropenia G3-4 del 35% y de la trombocitopenia G3-4 del 25%. En general, fueron trasfundidas 11 unidades de plaquetas y 19 de concentrados de glóbulos rojos solamente. Todos los pacientes, excepto uno, movilizaron un buen número de células estaminales CD34+ (3 x 10⁶/kg). Veintiséis pacientes fueron candidatos posteriormente a una quimioterapia con altas dosis y 21 la recibieron correctamente. A la conclusión del programa, 18 pacientes lograron la remisión completa y dos la remisión parcial; mientras antes de la consolidación (dopo IGEV), las remisiones parciales fueron 4, las altas dosis convirtieron dos de éstas en remisiones completas. Con un seguimiento mediano de 32,5 meses (rango 5-61 meses) la supervivencia libre de enfermedad proyectada a 3 años fue del 65% mientras la supervivencia global fue del 71%. Por el momento, en cuanto respecta a los pacientes candidatos a altas dosis *tándem*, sólo 14 pacientes han sido evaluados en lo concerniente a las respuestas; de éstos, 12 pacientes han logrado obtener la remisión completa observándose siempre un progresivo aumento de las remisiones completas en las diferentes fases del programa (IGEV->melfalán->BEAM). La tolerabilidad del segundo programa ha sido aceptable en comparación con el primero, en especial no se ha visto hasta el presente un

aumento de las infecciones o del tiempo de recuperación de los neutrófilos o de las plaquetas; naturalmente la casuística es poco numerosa para poder dar conclusiones definitivas (53).

En resumen, para mejorar los resultados terapéuticos de los pacientes con recaída de la enfermedad de Hodgkin, es necesario incrementar las remisiones completas con el tratamiento de inducción; este objetivo puede ser alcanzado aumentando la intensidad de las dosis, aumentando el número de ciclos suministrados o incluyendo nuevas drogas. Secundariamente el uso concomitante de agentes biológicos de tipo "target" como inmunotoxinas o anticuerpos monoclonales, así como también los trasplantes alogénicos de medula ósea, deberán ser estudiados en estos pacientes con el objetivo de eliminar la enfermedad residual mínima (35,53).

TRASPLANTES ALOGÉNICOS

Hasta hace algunos años atrás existía una escasa experiencia en cuanto al uso del trasplante alogénico de médula ósea en esta enfermedad, en especial debido a la alta mortalidad relacionada con este método que en algunas casuísticas alcanzaba el 40%. Además los pacientes hasta aquel momento tratados con trasplante alogénico, habían realizado en precedencia innumerables tratamientos con los cuales la inmunidad celular mediada de estos pacientes resultaba muy comprometida.

Las experiencias acumuladas en los últimos años unido a la posibilidad de controlar de manera más eficaz las complicaciones infectivas y a la introducción del trasplante con acondicionamiento reducido, han permitido dar un nuevo interés en utilizar este tipo de terapia.

Muchas señalizaciones sosteniendo la existencia de un "graft versus Hodgkin" (GVHL) en esta enfermedad (55) han sido basadas en algunas evidencias directas e indirectas:

1. Algunos estudios sugieren una menor incidencia de recaídas en los pacientes tratados con trasplante alogénico (56,57).

2. En los registros EBMT, a pesar del pésimo intervalo libre de enfermedad, se observa una relación directa entre probabilidad de curación y GVHD ("graft versus host disease", reacción del trasplante hacia el huésped) de grado II-IV.

3. Datos todavía muy prematuros sugieren una actividad anti-linfoma directa por parte de los linfocitos del donador tras infusiones de los mismos al momento de la recaída después de trasplante alogénico.

Posiblemente 10 años atrás el beneficio del trasplante era superado por su alta mortalidad, mientras que actualmente el trasplante con acondicionamiento reducido, ha optimizado el efecto GVHL a través de un régimen de acondicionamiento completamente ausente de toxicidad. De hecho la mortalidad trasplantológica con este tipo de tratamiento es aproximadamente del 20% y probablemente esté destinada a reducirse utilizando regímenes de acondicionamiento más apropiados,

menos tóxicos (con nuevos inmunosupresores, uso de antivirales, uso de antimicóticos y con la identificación precoz de las infecciones).

La tabla IV resume los resultados terapéuticos y la toxicidad de las principales casuísticas publicadas hasta ahora. Se trata siempre de casuísticas con pronóstico infausto generalmente de pacientes con recaída después de trasplante. En la revisión de los datos del EBMT (61), resulta evidente que la actividad terapéutica de este método puede lograr una probabilidad de supervivencia a dos años del 47% pero con una mortalidad peritrasplantológica del 15%; en particular los pacientes vivos a dos años incluyen, no solamente aquéllos curados o en remisión, sino también aquéllos que a través del trasplante asociado a otros procedimientos como la DLI (*donor lymphocyte infusion*) logran alcanzar un "equilibrio" entre el sistema inmunitario y su enfermedad.

En este orden de ideas, el estadio de la enfermedad en el momento de realizar el trasplante para los casos tratados con trasplante alogénico, sería el factor pronóstico más importante, si bien el análisis de los factores pronósticos actualmente es limitado por la escasa información de las casuísticas. En este sentido algunos autores (62) han propuesto culminar el periodo de inducción con un trasplante autólogo en modo de incrementar las remisiones antes de realizar el trasplante alogénico.

En conclusión, el trasplante alogénico es considerado actualmente una nueva arma terapéutica contra esta enfermedad, ya que los datos publicados hasta el presente en las recidivas después de trasplante autólogo, sostienen que este método debería ser incluido probablemente en fases más iniciales en la estrategia de tratamiento de esta enfermedad, p. e. en los pacientes que con la quimioterapia estándar de inducción PRE altas dosis no obtienen la remisión completa y disponen de un donador consanguíneo.

Hasta el momento y a pesar de todos los esfuerzos, diferentes problemas quedan sin resolver y tendrán que

ser enfrentados en el futuro. Un ejemplo de ello lo constituyen los esquemas de acondicionamiento los cuales son extremadamente diferentes entre sí y con un solo elemento común: el uso de la fludarabina; el mismo concepto vale para los protocolos de inmunosupresión post-trasplante. La necesidad de usar la DLI también tendrá que ser establecida de modo más homogéneo y tomando en consideración las características de la enfermedad, la severidad de la GVHD y a la suspensión de los tratamientos inmunodepresores. Para concluir queda abierto todavía el paréntesis acerca de la mejor conducta terapéutica en los pacientes que no disponen de un donador en familia y en los cuales, considerando la demostración definitiva de la GVHL, se pudiera considerar el trasplante aploidéntico o a un donador no consanguíneo.

NUEVAS FRONTERAS

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin son potencialmente buenos candidatos a la inmunoterapia por múltiples razones, entre ellas las células de Reed Stenberg tienen alta expresión de marcadores específicos de superficie (CD15, CD25; CD30), el número de células neoplásicas en el tejido linfóide es escaso y el tejido tumoral posee una excelente vascularización. A pesar de esto y de los grandes esfuerzos en las investigaciones de base y en la ingeniería genética, no se ha logrado hasta ahora identificar moléculas con características que puedan ser evaluadas en estudios clínicos de fase II o III como ha sucedido por ejemplo con el rituximab en los linfomas no Hodgkin.

En este campo los resultados más importantes han sido obtenidos con las inmunotoxinas y con los anticuerpos bi-específicos. Las primeras provienen de la conjugación de una toxina proteica de origen vegetal o bacteriana (ricina, saporina o toxina diftérica) a un anticuerpo monoclonal de un antígeno específico (CD30 o CD25), siendo el mayor inconveniente en el

TABLA IV
TRASPLANTES ALOGÉNICOS CON ACONDICIONAMIENTO REDUCIDO: EFICACIA Y TOXICIDAD

Autor	Nº pte.	Donante Fam/UD	Estado de la enfermedad Sens/res	Acondicionamiento	GvHD Profilaxis	aGvHD* > 2	eGvHD*	TRM 1 año	Seguimiento medio (meses)	PFS 1 año	OS 1 año
Anderlini (58)	6	4/2	3/3	Varios	CsA/Mtx	4/6	2/4	2/6	ND	ND	ND (3 vivos en RC)
Kottaridis (59)	10	ND	8/2	Flu-Mel- Campath-1h	CsA+/-Mtx	0/10	0/10	0/10	9,5	ND	ND (10 vivos, 9 en RC)
Robinson (60)	47	ND	28/19	ND	CsA+/-Mtx	ND	ND	17%	ND	43%	72% (2 años)
Carella (62)	10	10/0	10/0	FluCy	CsA/Mtx	1/10	1/9	10%	11	ND	ND
Sureda (63)	18	17/1	7/11	Flu-Mel/FluCy	CsA+/-Mtx	5/17	3/9	32%	6,5	37%	53

Nº casos/total evaluables; Fam/UD = donante familiar/no familiar; TRM= mortalidad relacionada con el trasplante; aGvHD: reacción aguda de rechazo al huésped; cGvHD= reacción amplia de rechazo al huésped; Flu=fludarabina; Cy = ciclofosfamida; Mel = melfalán; CsA= ciclosporina; Mtx = methotrexate. OFS = supervivencia libre de progresión; OS = supervivencia global.

uso de este método la incompleta especificidad de la inmunotoxina hacia la célula tumoral, lo que permite también su conjugación con antígenos de tejidos normales.

Los anticuerpos bi-específicos contienen dos sitios diferentes que permiten reconocer el antígeno en la célula neoplásica y en las células efectoras del sistema inmunitario, en particular macrófagos, células T o NK (54). Estos anticuerpos atraen y activan las células citotóxicas del sistema inmunitario por medio de antígenos "target". Se pueden obtener a través de la fusión somática de dos líneas celulares de hibridoma o con técnicas recombinantes.

En el linfoma de Hodgkin ha sido utilizado como "target" el antígeno CD30 y CD16. Schnell y cols. (35) han publicado su experiencia con la inmunotoxina anti VCD25-ricina (cadena A), suministrada en 17 pacientes pluri-recidivados. Los efectos secundarios han sido aceptables siendo señalados el edema, la disnea, las mialgias y la astenia de 3^{er} grado. El mismo autor ha descrito dos remisiones parciales, una respuesta menor y cinco estabilizaciones. Una de las razones que explica el escaso porcentaje de respuestas pudiera ser debido a que la elevada densidad en la expresión de CD25 se encuentra sólo en el 30% de las células de Reed-Stemberg. Para las otras inmunotoxinas, sólo han sido publicados pocos estudios de fase I que comprenden menos de 10 pacientes y algunos estudios preclínicos.

Hartmann y cols. (54) han tratado 15 pacientes con anticuerpos biespecíficos anti-CD16-CD30 (HRS-3/A9); dicha molécula se liga al antígeno CD30 con un brazo y con el brazo extremo (anti-CD16), al dominio extracelular de las células NK, provocando una doble

señal apoptótica que actúa en forma directa y a través de un mecanismo de tipo ADCC. En este estudio fueron inducidas una remisión completa y una remisión parcial con duración de 6 y 3 meses respectivamente; 4 pacientes presentaron reacciones alérgicas y en 9 pacientes se observaron anticuerpos anti-inmunoglobulinas.

Otro tipo de tratamiento experimental de interés, al menos desde el punto de vista conceptual, es el uso de linfocitos T citotóxicos anti-EBV. La dificultad en producir tales moléculas se encuentra en primer lugar, en el ya debilitado sistema inmunitario del paciente con enfermedad de Hodgkin y en segundo lugar, a la baja inmunogenicidad de las proteínas EBV asociadas que vienen expresadas.

El grupo del St. Jude Hospital (63) ha creado un método para producir linfocitos T citotóxicos EBV-específicos tras estimulación *in vitro* de los linfocitos T del paciente. En 11 de los 15 pacientes ha sido posible realizar linfocitos T citotóxicos, con especificidad HLA restringida, en 2 pacientes se observó una momentánea reducción de los signos sistémicos mientras en un paciente se describe el aumento de un derrame pleural cuyo análisis citológico mostró grupos de células T dirigidas exclusivamente contra la proteína LAMP2. Este experimento lejos de ser un éxito clínico, representa una especie de análisis *in vivo* de este método que, actualmente, tiene en previsión el uso de células dendríticas con adyuvante en la producción de una respuesta citotóxica específica. Más recientemente, con el aumento del uso del trasplante alogénico, se han hecho hipótesis sobre el uso de linfocitos T-citotóxicos EBV específicos del donador para inducir GVHL aunque se trata sólo de una hipótesis fascinante que todavía no ha podido ser ampliamente experimentada sino en contados casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonadonna G. Salvage treatments in Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1991; 27: 530.
- Canellos GP. Is there an effective salvage regimen for advanced Hodgkin's disease? *Ann Oncol* 1991; 2: 1.
- Bonadonna G, Santoro A, Gianni AM, et al. Primary and salvage chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. The Milan Centre Institute Experience. *Ann Oncol* 1991; 1 (Supl. 1): 9.
- Fisher RI, DeVita VT jr, Hubbard SP, et al. Prolonged disease-free survival in Hodgkin's disease with MOPP reinduction after first relapse. *Ann Intern Med* 1979; 90: 761-3.
- Viviani S, Santoro A, Negretti E, Bonfante V, Valagussa P, Bonadonna G. Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Results in patients relapsing more than twelve months after first complete remission. *Ann Oncol* 1990; 1(2): 123-7.
- Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997; 15: 528.
- Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997; 89: 801.
- Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1991; 89: 814.
- Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280-6.
- Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, et al. Hodgkin's lymphoma in first relapse following chemotherapy or combined modality therapy: analysis of outcome and prognostic factors after conventional salvage chemotherapy. *Eur J Haematol* 2002; 68: 289-98.
- Fermè C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupes d'études des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 467-75.
- Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stage I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1997; 33: 848-53.
- Bodis S, Henry-Amar M, Bosq J, et al. Late relapse in early stage Hodgkin's disease patients enrolled on European Organization for Research and Treatment of Cancer protocols. *J Clin Oncol* 1993; 11: 225.
- Santoro A, Bonadonna G, Bonfante V, et al. Alternating drug combination in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 1992; 306: 770.
- Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results

- of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 27.
16. Bonadonna G, Santoro A, Gianni AM, et al. Primary and salvage chemotherapy in advanced Hodgkin's disease: The Milan cancer Institute experience. *Ann Oncol* 1991; 1: 9.
 17. Santoro A, Viviani S, Valagussa P, et al. CCNU, etoposide and prednimustine (CEP) in refractory Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1986; 13 (Supl. 1): 23.
 18. Pfreundschuh MG, Schoppe WD, Fuchs R, et al. Lomustine, etoposide, vindesine and dexamethasone (CEVD) in Hodgkin's lymphoma refractory to cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone (COPP) and doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD): a multicenter trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 1203.
 19. Longo DL, Duffey PL, Young RC, et al. Conventional dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992; 10: 210.
 20. Brice P, Bastion Y, Divine M, et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. *Cancer* 1996; 78: 1293.
 21. Bonfante V, Viviani S, Santoro A, et al. Ifosfamide and vinorelbine: an active regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1998; 103 (Supl. 2): 533.
 22. Fermè C, Bastion Y, Lepage E, et al. MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995; 6: 517.
 23. Devizzi L, Santoro A, Bonfante V, et al. Vinorelbine in the treatment of refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1994; 5: 817.
 24. Chopra R, McMillian AK, Linch DC, et al. The place of high dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor risk Hodgkin's disease: a single center eight years study of 155 patients. *Blood* 1993; 81:1137.
 25. Nademanee A, Molina A, magis A, et al. Autologous stem-cell transplantation for poor-risk and relapsed intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2000; 1: 46-54.
 26. Bierman PJ, Anderson JR, Freeman MB, et al. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin's disease patients following first relapse after chemotherapy. *Ann Oncol* 1996; 7: 151.
 27. Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide +/- cisplatin and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood* 1994; 83: 1193.
 28. Wheeler C, Eickhoff C, Elias A, et al. High-dose cyclophosphamide, Carmustine and Etoposide with autologous transplantation in Hodgkin's disease: a prognostic models for treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3: 98.
 29. Sweetenham JW, Taghipour G, Milligan D, et al. High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapse after chemotherapy: results from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 745.
 30. Josting A, Kätay I, Rueffer U, et al. Favourable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dexa-BEAM). *Ann Oncol* 1998; 9: 289.
 31. Sureda A, Arranz R, Iriando A, et al. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Ósea Spanish cooperative group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1395-404.
 32. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 1993; 341: 1051.
 33. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-71.
 34. Canellos GP: Treatment of relapsed Hodgkin's disease: strategies and prognostic factors. *Ann Oncol* 1998; 9 (Supl. 5): S91-6.
 35. Schnell R, Vitetta E, Schindler J, et al. Treatment of refractory Hodgkin's lymphoma patients with an anti-CD25 ricin a-chain immunotoxin. *Leukemia* 2000; 14: 129.
 36. Devizzi L, Santoro A, Bonfante V, et al. Vinorelbine in the treatment of refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1994; 5: 817.
 37. Santoro A, Bredenfield H, Devizzi L, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2615.
 38. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 1999; 17: 534.
 39. Josting A, Reiser M, Ruffer U, et al. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J Clin Oncol* 2000; 18: 332.
 40. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. High dose sequential chemoradiotherapy with peripheral blood progenitor cell support for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1993; 4: 889.
 41. Prince HM, Crump M, Imrie K, et al. Intensive therapy and autotransplant for patients with an incomplete response to front line therapy for lymphoma. *Ann Oncol* 1996; 7: 1043.
 42. Sweetenham JW, Taghipour G, Linch DC, et al. Thirty percent of adult patients with primary refractory Hodgkin's disease are progression free at five years after high-dose therapy (HDT) and autologous stem cell transplantation (ASCT). Data from 290 patients reported to the EBMT. *Blood* 1996; 88 (Supl. 1): 486 (A).
 43. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, et al. High dose Cyclophosphamide, Carmustine (BCNU), and Etoposide (VP16-213) with or without Cisplatin (CBV +/-P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995; 86: 451.
 44. M Magagnoli, M Balzarotti, L Castagna, et al. Feasibility and toxicity of tandem high-dose therapy with peripheral blood progenitor cells transplantation (PBSC) for patients with lymphomas. *The Hematol J* 2003; 80 (abstr 242).
 45. Weaver CH, Zhen B, Buckner CD. Treatment of patients with malignant lymphoma with mini-BEAM reduces the yield of CD34+ peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21: 1169.
 46. Josting A, Katay I, Rueffer U, et al. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dexa-BEAM). *Ann Oncol* 1998; 9: 289-95.
 47. Raiser M, Josting A, Draube A, et al. Successful peripheral blood stem cell mobilization with etoposide (VP-16) in patients with relapsed or resistant lymphoma who failed cyclophosphamide mobilization. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23: 1223.
 48. Rodríguez J, Rodríguez MA, Fayad L, et al. ASHAP: A regimen for cyto-reduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood* 1999; 93: 3632.
 49. Aurelin E, Holte H, Pharo A, et al. Combination chemotherapy with mitoguanzone, ifosfamide, MTX, etoposide (MIME) and G-CSF can efficiently mobilize PBPC in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 1989; 21: 873.
 50. Ribrag V, Nasr F, Bouhris JH, et al. VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatin) as a salvage intensification program in relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21: 969.
 51. Magagnoli M, Sarina B, Balzarotti M, et al. Mobilising potential of ifosfamide/vinorelbine-based chemotherapy in pretreated malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 923-7.
 52. Balzarotti M, Magagnoli M, Castagna L, et al. IGEV as pre-transplant induction and mobilizing regimen in pretreated Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 1170 (Abstract).

53. Hartmann F, Renner C, Jung W, et al. Anti-CD16/CD30 bispecific antibody as possible treatment for refractory Hodgkin's disease. *Leuk and Lymphoma* 1998; 31: 385.
54. Porter DL, Stadtmauer EA, Lazarus HM: "GVHD": graft versus host disease or graft versus Hodgkin's disease? An old acronym with new meaning. *Bone marrow Transplant* 2003; 31: 739-46.
55. Jones R, Ambinder R, Piantadosi S, et al. Evidence of a graft versus lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 77: 649-53.
56. Anderson J, Litzow M, Appelbaum F, et al. Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21 year Seattle experience. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2342-50.
57. Anderlini P, Giralt S, Anderson B, et al. Allogeneic stem cell transplantation with fludarabine-based, less intensive conditioning regimens as adoptive immunotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 615-20.
58. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft versus-host -disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96: 2419-25.
59. Robinson SP, Mackinnon S, Goldstone AH, et al. Higher than expected transplant-related mortality and relapse following nonmyeloablative stem cell transplantation for lymphoma adversely affects progression-free survival. *Blood* 2000; 96: 554a (Abstr. 2380).
60. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 4310-6.
61. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3918-24.
62. Sureda A, Schmitz N, Cnals C, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation after a reduced conditioning regimen in refractory or relapsed Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 42 (Supl. 2): 75 (abstr 150).
63. Roskrow MA, Suzuki N, Gan YJ, et al. Epstein-Barr specific cytotoxic T lymphocytes for the treatment of patients with EBV-positive Hodgkin's disease. *Blood* 1998; 9: 2925.