

Enfermedad de Hodgkin

Servicio de Oncología ION-SOLCA

Autores: Dr. Francisco Ceballos E.*, Dr. Miguel Cedeño V. **

* Jefe Departamento Medicina Interna ION-SOLCA

** Médico Residente del Postgrado de Oncohematología
Universidad de Guayaquil – ION SOLCA

Abstracto

El estudio de la enfermedad de Hodgkin, tiene algunos siglos. Durante todo este tiempo, se han hecho adelantos notables en la patología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de esta poca común enfermedad. A pesar de todo esto todavía existen controversias con respecto a esta enfermedad. Este artículo revisa aquellos aspectos importantes de la literatura. Especial énfasis se da a los estudios de inmunopatología, de extensión incluyendo la tomografía computarizada, gammagrafía con galio, linfangiografía y laparotomía. Opciones de tratamiento, incluyendo radioterapia, quimioterapia, otras modalidades de tratamiento, y aquellas complicaciones más frecuentes encontradas en los pacientes.

Palabra Clave: Enfermedad de Hodgkin

Abstract

The study of Hodgkin's disease has spanned several centuries. During that time, advances have been made in the pathology, epidemiology, diagnosis, and treatment of this uncommon disorder. Despite this, several areas of controversy still exist. This review discusses these topics based on the current literature. Emphasis is placed on the crucial area of staging, including computed tomographic scanning, gallium scans, lymphangiography, and laparotomy. Treatment options, including radiotherapy, chemotherapy, and combined modality therapy, and their complications are presented for each stage of the disease.

Key words: Hodgkin's disease

Introducción

La enfermedad de Hodgkin, que fue identificada por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, de entre un grupo de procesos adenopáticos, fue la "pionera" de todas las hemopatías malignas, y la que sirvió de base para la sistematización clínica de las neoplasias y de la que se conocen más detalles pronósticos y evolutivo, y una de las que más se ha beneficiado de la moderna estrategia terapéutica oncológica.

Es una neoplasia que afecta al tejido linfóide (neoplasia linfoproliferativa) de una forma peculiar, ya que la mayor parte de la tumoración está constituida por un número variable de células reactivas (linfocitos, eosinófilos, granulocitos, histiocitos, células plasmáticas, etc.) entre las que se encuentran las células de Reed-Sternberg (RS) (células gigantes multinucleadas) y sus distintas variantes.

ETIOPATOGENIA

La enfermedad de Hodgkin, representa el 1% de todas las neoplasias malignas e incide con una frecuencia de 3-3,5 nuevos

casos por 100.000 habitantes. La curva de incidencia según la edad es típicamente bimodal, con un pico en los adultos jóvenes en la segunda década de la vida y otro después de los 50 años. Su frecuencia es mayor en sujetos de raza blanca que en afroamericanos.

La etiología de la enfermedad de Hodgkin se desconoce, pero se ha sugerido la hipótesis que podría ser "una manifestación poco común de una afección común" posiblemente viral, con mayores probabilidades de presentación a medida que la supuesta infección se da en edades próximas a la adolescencia. En el grupo de mayor edad, la enfermedad se presentaría en cambio como una neoplasia maligna espontánea.

El virus de Epstein-Barr se ha relacionado con esta enfermedad, debido al aumento del riesgo de padecerla en las personas con antecedentes de mononucleosis infecciosa y al hallazgo de células de Reed-Sternberg en las biopsias de ganglios linfáticos de pacientes con mononucleosis. Este dato puede sugerir papel etiológico de este virus pero no se ha demostrado su presencia en el tejido afecto por enfermedad de Hodgkin. También se ha vinculado con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, sobre todo con el tipo celularidad mixta, depleción linfóide, ambas presentaciones clínicas de mal pronóstico.

La enfermedad de Hodgkin cursa con déficit evidente de la inmunidad celular, debido por lo menos en parte, a la supresión activa de la actividad funcional de los linfocitos T, lo que se manifiesta por una susceptibilidad aumentada a las infecciones.

Continuamos sin conocer la auténtica filiación de las células de Reed-Sternberg (RS). En cultivo muestran aneuploidía y heterotrasplantabilidad que les da el carácter neoplásico, y cada

Correspondencia y separatas:

Dr. Francisco Ceballos E..

Servicio de Oncología
ION-SOLCA

Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)

e-mail: miguelharold@yahoo.com

Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador



vez hay más evidencia de su origen linfoide directamente o por exclusión, aunque todavía existe controversia. Las células cultivadas, si bien ofrecen características propias de histiocitos, muestran en cambio un comportamiento inmunológico que difiere fundamentalmente del que se observa en la células RS in vivo. Estas son CD 15 y CD 30 positivas mientras que las cultivadas son CD 15 y CD 30 negativas.

Carecen de marcadores mieloides específicos, macrofágicos o de células interdigitantes sin embargo, expresan, aunque de manera inconstante y con baja densidad, marcadores T y B. Otros hechos que apoyan el origen linfoide de las células tumorales son los siguientes: a) La detección de un 20 – 50% de los casos (mayoritariamente en el subtipo celularidad mixta) sólo en las células RS y no en las reactivas que las acompañan, del genoma del virus de Epstein-Barr (VEB). Además se ha podido confirmar la monoclonalidad del genoma del VEB en las células infectadas indicando la progenie de una única célula madre infectada por el virus; b) en el 30% de los casos se detecta la t(14;18) con sobreexpresión del protooncogen bcl-2 en las células de RS; c) la expresión de CD 40 en las células de RS, antígeno que esta presente en células linfoides B normales así como en muchos linfomas y leucemias de inmunofenotipo B, y d) la evidencia del que subtipo histológico con predominio linfocítico es realmente un linfoma B y que en ocasiones la frontera entre la enfermedad de Hodgkin (EH) y los linfomas no hodgkinianos (LNH) no esta bien definida. El único problema pendiente es la imposibilidad de demostrar de manera constante la existencia de reordenamiento de los receptores T y/o B.

El inmunofenotipo de las células de RS es variable según los subtipos histológicos. El más frecuente incluye positividad para el HLA DR (inespecífico, presente en células presentadoras de antígeno (Ag)), CD 30 (Ki 1, Ag de activación), CD w70 (Ki 24, Ag de activación), y CD 15. Los Ag de línea B ó T son habitualmente negativos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el simposio de Rye, celebrado en 1965, se distinguen 4 variedades histológicas de EH: esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), depleción linfocítica (DL), predominio linfocítico (PL). Su incidencia y características se resumen en la tabla 1. El nexo común y rasgo que les agrupa es la presencia de células de Sternberg, que muestran, por otra parte, características morfológicas sensiblemente distintas en cada variedad incluyéndose actualmente en la clasificación REAL otro subtipo más, como entidad provisional, que es la variante clásica rica en linfocitos

El aspecto global de cada una varía llamativamente, desde el predominio de células linfocitarios del tipo PL, a la llamativa carencia de las mismas con predominio de células atípicas en el denominado DL. La variedad CM es la más clásica y polimorfa con presencia de células de Sternberg típicas, necrosis y de un granuloma de aspecto pseudoinflamatorio formado fundamentalmente por neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. La histología más frecuente es la EN, que ofrece un aspecto distinto con estructura nodular, a menudo visible a simple

vista, integrada por nódulos rodeados por bandas colágenas, sin necrosis ni granuloma. Hay 2 grados de EN, el grado II, que acontece en el 20 – 30% de los casos de esta variedad y que cursa con depleción linfocítica o numerosas células gigantes de Hodgkin, y el grado I que se identifica cuando no se dan tales circunstancias. El grado I reviste mejor pronóstico que el grado II. El diagnóstico de EH, en todos y cada uno de sus variedades es sin dudar cuando se hallan células RE típicas. Incluso en la variedad EN, en la que el hallazgo de las células lacunares dentro de un contexto típico puede ser ya suficiente criterio diagnóstico, continua siendo idónea tal exigencia.

En cambio una vez establecido el diagnóstico cuando se trata de precisar la extensión de la enfermedad a otros órganos ya no se requiere la presencia obligada de las células RE, y puede bastar, como decíamos, el hallazgo de otros criterios cito/histológicos suficientemente expresivos para admitir la nueva localización. **Entidades provisionales:** Enf. De Hodgkin clásica rica en linfocitos y Linfoma Anaplásico Hodgkin-relacionado o relacionado con Enf. De Hodgkin

Variedades histológicas de la enfermedad de Hodgkin

	Incidencia (%)	Variedad de células de Sternberg	Estadio clínico predominante	Características histológicas	Clínica	Pronóstico (con tratamiento)
Esclerosis nodular (EN)	78	Lacunar	I y II	Patrón nodular Fibrosis colágena No necrosis No granuloma	Afectación mediastínica predominante	Bueno
Cellularidad mixta (CM)	17	Típica clásica	III	Granuloma Necrosis	Afectación abdominal predominante (rara la mediastínica)	Bueno
Depleción linfocítica (DL)	1	Sarcomatosa	III y IV	Depleción linfocítica Necrosis Fibrosis desorganizad a Numerosas células de Krimm	Afectación medular ósea y abdominal predominante	Malo
Predominio linfocítico (PL)	5	Grano de maíz (Popcorn cell) (L y H)	I	Gran proporción de linfocitos No Necrosis No fibrosis No granuloma Muy raras células de Sternberg típicas	Afectación ganglionar cervical o inguinal	Bueno

Tabla 1

Con la aplicación de los anticuerpos monoclonales se ha configurado un fenotipo inmunológico o relativamente característico de las células RE (Tabla # 2). En efecto, las células RE típicas de la variedad CM y las equivalentes de las variedades EN y DL poseen un fenotipo propio de las células linfoides activadas, con presencia de los antígenos CD 30 (Ki - 1), CD 25 (receptor de la interleucina -2), HLA - DR y CD 71 (receptor de la transferina). Es también muy positivo el marcador granolocítico CD 15 (LeuM1), mientras que es típicamente negativo el CD45 (antígeno leucocitario común), que por otra parte, es habitualmente positivo en los LNH. Con todo, y aunque raras veces, el CD45 puede ser (+) y el CD15 (-). Para evitar equívocos cabe añadir que en la célula RE pueden encontrarse marcadores T (CD2, CD3 ó CD4), marcadores B (CD19, CD20 ó CD22), ambos o ninguno de ellos. En la variedad PL y en concreto en su subtipo más



frecuente que es el nodular, las células RE llamadas "L y H" muestran un comportamiento atípico al ser CD 15 y CD30 (-) y CD45 y EMA (antígeno de la membrana epitelial) positivas, en un fondo de predominio linfocitario B, distinto del predominante T de las restantes variedades. Las células RE "L y H" del subtipo difuso, que también se acompañan de un fondo linfocitario de predominio B, son a diferencia de las del subtipo nodular CD15 y CD30 (+) (ver tabla 3 y 4). Este subtipo difuso, menos frecuente que el nodular, se presenta más a menudo como enfermedad menos limitada, y evoluciona clínicamente de forma más parecida a la que se admite como propia de la enfermedad de Hodgkin, con posible transformación histológica posterior en las variedades CM y DL. El subtipo nodular cabe adscribirlo a los LNH de bajo grado, y una similitud morfológica con la denominada hiperplasia folicular reactiva con progresiva transformación de los centros germinales, que puede manifestarse en forma de linfadenopatía asintomática aislada periférica y nunca mediastínica, aunque sin presencia de células RE "L y H".

La variedad DL puede confundirse fácilmente con otros LNH y en concreto con el linfoma de células grandes anaplásico Ki-1 (+), los linfomas de células T posttímicos o periféricos y el linfoma B esclerosante del mediastino. El diagnóstico diferencial más difícil se da con el linfoma Ki-1 (+) (ver tabla #5).

Una variedad especial de EH es la llamada Interfolicular que puede ser erróneamente diagnosticada como hiperplasia folicular benigna, al limitar su invasión a la región interfolicular y adoptar los folículos indemnes un aspecto floridamente reactivo. Por lo demás, sus rasgos clínicos no difieren de los propios de las restantes formas de la EH. En el último la EH adopta siempre la variedad EN.

Fenotipo de la célula de Sterberg típica

CD45 (antígeno leucocitario común): (-)
CD15 (marcador granulocítico Leu M1) (+)

Antígenos de células linfoides activadas:
CD30 (Ki-1) (+)
CD25 (receptor de la interleucina 2) (+)
CD71 (receptor de la transferina) (+)
HLA-DR (+)

Marcadores B
CD19 (+/-)
CD20 (+/-)
CD27 (+/-)

Marcadores T
CD2 (+/-)
CD3 (+/-)
CD4 (+/-)

Tabla 2

Formas nodular y difusa de la variedad predominio linfocítico de la enfermedad de Hodgkin.

	Célula L y H	Inmunotipo o del fondo linfocítico	Evolución	Estadio	Tratamiento
Forma nodular	CD15 y CD30 (-) CD45 (+) CD19 (+)	B	Recidivante con la misma histología	IA	Cabe la abstención posquirúrgica
Forma difusa	CD15 y CD30 (+) CD45 (+) CD19 (+)	B	Como la enfermedad de Hodgkin	IA o más extenso	Como en la enfermedad de Hodgkin

Tabla 3

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 90% de los pacientes, la EH se presenta con adenopatías superficiales no dolorosas y en el 60% de los casos afecta al cuello, sobre todo del lado izquierdo. A nivel periférico, le siguen en orden de frecuencia la axila y la ingle. El compromiso mediastínico suele ser importante en dos terceras partes de los pacientes. La enfermedad es fundamentalmente un proceso del sistema linfóide y el origen extraganglionar es raro y se asocia a HIV en el 50% de los casos. Solo en menos del 10% de los casos el comienzo es infradiaphragmático. El 30% de los pacientes presentan pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos de manera aislada o en combinación. En uno de cada 8 enfermos se presenta un prurito pertinaz. Tos no productiva, disnea de esfuerzo, aparece en el 15% de los casos, en los que se descubre ensanchamiento mediastínico en la radiografía de tórax. El síndrome de vena cava superior es ocasional, y la existencia de una masa mediastínica voluminosa nos debe hacer pensar en la presencia de un LNH.

En el mediastino la enfermedad invade inicialmente los grupos ganglionares anteriores, paratraqueales y traqueobronquiales. Más adelante afecta los ganglios hiliares (broncopulmonares), y desde aquí la enfermedad suele afectar los pulmones y la pleura, circunstancia que al comienzo sólo se da en un 10-20% de los pacientes. La afectación del pulmón y de la pleura no se da casi nunca sin la afectación contemporánea o previa del mediastino. La diseminación hematogena pulmonar es infrecuente. En el líquido pleural es muy raro hallar a las células RE.

La afectación de los ganglios paraórticos puede darse a partir de los del hilio esplénico, que, a su vez resultan de la lesión hematogena del bazo. Tales adenopatías paraaórticas son, en efecto, raras en ausencia de afectación esplénica, en cambio el bazo resulta a menudo afectado sin que se detecten adenopatías paraaórticas.

El bazo es un frecuente punto de partida aparente de numerosas localizaciones extraganglionares. El hígado casi nunca aparece infiltrado, si no lo está el bazo. En cambio, cuando este aparece lesionado, el daño hepático se presenta tarde o temprano en un 50% de los pacientes, si el tratamiento no lo impide.

La médula ósea aparece afectada en tan solo 5 al 15% de los pacientes en el momento del diagnóstico, y casi en todos ellos se

halla también el bazo infiltrado. El hueso puede afectarse por contigüidad o por vía hematológica. La lesión puede ser radiológicamente lítica o blástica. La afectación del cerebro, meninges y la compresión medular es excepcional. Otros órganos y sistemas como la piel, aparato genitourinario, gastrointestinal, y endócrino se afectan también sólo muy raramente.

Es posible la presencia de un síndrome nefrótico, precediendo o acompañando a la enfermedad y que cura siempre con el tratamiento, no teniendo de por sí ningún significado pronóstico especial.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El hemograma en la mayoría de los casos es normal, en menos del 30% de los casos existe leucocitosis con neutrófilia, eosinofilia y linfopenia absoluta. En estadios avanzados de la enfermedad se puede detectar anemia de patrón inflamatorio crónico y anemia hemolítica Coombs positiva en menos del 5%, a menudo sinónimo de enfermedad activa. Otro hallazgo infrecuente es la trombopenia autotínica, en general, no relacionada con enfermedad activa, pudiéndose detectar en pacientes en remisión.

Existe un aumento en la velocidad de sedimentación, en la mitad de los pacientes, y con más frecuencia en los que presenta manifestaciones sistémicas o enfermedad avanzada, como factor pronóstico y seguimiento evolutivo, aunque con poca especificidad. La elevación de la LDH es expresiva de enfermedad voluminosa y cuando es más acentuada puede tener mal significado pronóstico. La hipoproteinemia y la proteinuria en rango nefrótico puede preceder a la aparición de la enfermedad o ser concomitante. Se asocia sobre todo a nefritis de cambios mínimos y en menor frecuencia a amiloidosis presente en aquellos casos de enfermedad activa de larga evolución.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la EH es anatomopatológico. Para el mismo es imprescindible la identificación de la célula de RS en una muestra de tejido, a ser posible ganglionar. La presencia de las variantes mononucleares en el apropiado contexto histológico indica el diagnóstico pero no lo establece definitivamente.

Se ha distinguido clásicamente 4 subtipos histológicos (ver tabla #1), incluyéndose actualmente entidades consideradas provisionales según la clasificación REAL, de estas la variante clásica rica en linfocitos y el linfoma anaplásico Hodgkin-relacionado, que es fronteriza entre lo que se a denominado la variante sincitial de la EN (EN tipo II) y el linfoma anaplásico. Es importante reconocer esta última entidad ya que por los datos actuales tiene un comportamiento más agresivo que las otras variedades de la EH: afecta a personas jóvenes suele presentar en su inicio una afectación mediastínica voluminosa y, lo que es más importante suelen progresar con el tratamiento convencional que está pendiente de definición.

ESTUDIOS DE EXTENSIÓN

La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico es

el factor determinante del pronóstico y la guía del tratamiento a seguir.

La clasificación de Ann Arbor (tabla 4), basada en un estudio de extensión anatómico, ha servido durante muchos años para unificar criterios de decisión terapéutica. Su gran difusión ha facilitado el análisis de series grandes y homogéneas de pacientes con la identificación de nuevos factores pronósticos. De la revisión de estos factores surgió una nueva clasificación llamada de Costwolds. Se basa en la de Ann Arbor y añade el subíndice X para denominar la afectación masiva: ensanchamiento mediastínico superior a un tercio del diámetro torácico o afectación ganglionar superior a 10cm en su máxima dimensión y recomienda considerar el número de áreas ganglionares afectadas dentro de los distintos estadios, considerando el mediastino como una única localización y diferenciando como sitio adicional de afectación la infiltración del hilio pulmonar.

Clasificación de Ann Arbor

Estadio I

Afectación de una sola región ganglionar u órgano extraganglionar (IE).

Estadio II

Afectación de dos o más regiones ganglionares situadas al mismo lado del diafragma o afectación localizada de un órgano extraganglionar contiguo y de una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (IIE).

Estadio III

Afectación de regiones ganglionares situadas a ambos lados del diafragma. Se puede acompañar de la afectación localizada de un órgano extraganglionar (IIIE), del bazo (IIIS) o de ambos (IIIES).

Estadio IV

Afectación diseminada de uno o más órganos extraganglionares con o sin afectación ganglionar asociada.

Sufijo A

Sin síntomas.

Sufijo B

Fiebre > 38°C, sudación nocturna y/o pérdida de peso > 10% del peso basal durante 6 meses.

Clasificación de Costwolds

Añadir sufijo X para la afectación masiva y reseñar el número de cadenas ganglionares afectadas.

Estadaje clínico

Basado en los estudios clínicos, radiológicos y de biopsia medular, complementarios a la biopsia diagnóstica.

Estadaje patológico

Laparotomía con esplenectomía

Tabla 4



PRUEBAS RECOMENDADAS

Biopsia ganglionar, evitando a ser posible los ganglios submandibulares e inguinales, ya que pueden presentar cambios inflamatorios crónicos concomitantes, dificultando el diagnóstico. Historia clínica, con especial atención a los síntomas B y pérdida ponderal.

Exploración física completa con localización y medición de las megalias. El hallazgo de hepatomegalia no es sinónimo de afectación por la enfermedad, mientras que una esplenomegalia claramente palpable sí puede considerarse infiltrativa.

Análisis hemograma, VSG, albúmina, LDH y pruebas de función hepática. Las alteraciones en la bioquímica hepática no son equivalentes a la existencia de infiltración.

Radiología: radiografía de tórax, TC torácica, abdominal y pélvica y linfangiografía, esta última cada vez menos utilizada.

Biopsia medular, preferiblemente bilateral, fundamentalmente en el estadio II con factores adversos y en los estadios III y IV.

Pruebas a realizar según criterio:

- Laparotomía
- Resonancia nuclear magnética
- Gammagrafía con galio
- Gammagrafía con tecnecio

En cuanto a estas pruebas, hay que destacar:

1. TC torácica. Recomendable si el tratamiento incluye sólo radioterapia, aunque la radiografía de tórax sea normal, ya que puede pasar desapercibida la afectación si es pequeña.
2. Linfangiografía, su utilización ha disminuido notablemente siendo sustituida por la TC abdominal. Sin embargo, no son pruebas excluyentes sino complementarias. La linfangiografía tiene una sensibilidad del 30%, superior al TC en la detección de afectación retroperitoneal baja, dado que reconoce alteraciones arquitecturales específicas en ganglios de tamaño normal indetectables por la TC. La TC, por el contrario, detecta afectación retrocural, celíaca, mesentérica e hilar hepática y esplénica, indetectables por la linfangiografía, más molesta. Se recomienda la realización de la TC en primer lugar y si ésta es negativa, realizar la linfangiografía, más molesta para el paciente.
3. Laparotomía exploradora. Sigue siendo insustituible para detectar enfermedad en los territorios situados encima de la mesentérica superior, ya que la TC a este nivel tiene un porcentaje de falsos negativos que oscila entre un 15-30%. Así mismo, detecta enfermedad esplénica y hepática, silentes desde el punto de vista radiológico.

Por tanto, la linfangiografía y la laparotomía exploradora sitúan aproximadamente el 60% de los pacientes con estadios clínicos I y II supradiaphragmáticos en estadios avanzados y son imprescindibles si el tratamiento elegido incluye sólo radioterapia.

Sin embargo, su utilización es cada vez más restringida por varios motivos:

- La realización y la interpretación de la linfangiografía requiere mucha experiencia. Su sustitución por la TC en los últimos años ha hecho que en pocos centros se pueda realizar con resultados fidedignos.
- Identificación de tipos de presentación dentro de estadios

clínicos precoces en los que la posibilidad de laparotomía positiva es mínima. Son: suprahioides e inguinales, afectación asintomática mediastínica única, mujeres con estadio clínico IA, varones con estadio clínico I e histología con predominio linfocítico, y mujeres con estadio clínico IIA, no más de 3 áreas ganglionares afectadas y edad inferior a los 26 años.

- Identificación, en estadios clínicos precoces, de factores pronósticos al diagnóstico en los que la probabilidad de que exista diseminación abdominal indetectable por métodos no invasivos es superior a un 25-30%: síntomas B, afectación mediastínica voluminosa, subtipo depleción linfóide.
 - Algunos autores consideran que los riesgos de laparotomía no están justificados y a que tiene hasta el 10% de falsos negativos y las recidivas posradioterapia tienen generalmente muy buena evolución tras el tratamiento con quimioterapia.
4. Resonancia magnética. Útil para definir la extensión de una masa mediastínica al pericardio o hilio pulmonar y planificar mejor la radioterapia (RT). Así mismo, tiene mejor definición que la TC para estudiar los casos con sospecha de afectación de médula espinal. Actualmente se está investigando su papel en la detección de la afectación de la médula ósea.
 5. Gammagrafía con galio-67. La existencia de masas residuales postratamiento, muy frecuente en la EH, no es sinónimo de enfermedad activa. Esta situación se produce fundamentalmente en los lugares con afectación voluminosa. El galio-67 no es captado en el tejido fibrótico, por lo que esta prueba puede ser de mucha utilidad para el control evolutivo, sobre todo en los casos con afectación mediastínica, en donde tiene un 80-90% de especificidad, siendo de menor utilidad en el abdomen y la pelvis, con una especificidad del 60% o inferior. Hay falsos positivos en los casos de infección activa y falsos negativos cuando se ha administrado quimioterapia recientemente, cuando las lesiones son grandes y contienen áreas necróticas o en caso de lesiones muy pequeñas (<2cm). Actualmente, la utilización de técnicas de tomografía asociadas ha incrementado el poder discriminativo de esta técnica.
 6. Gammagrafía con tecnecio. Indicada sólo si se sospecha afectación ósea.

TRATAMIENTO.

El pronóstico de la EH ha mejorado notablemente en los últimos 20 años gracias a la aplicación de esquemas terapéuticos adaptados a las características pronósticas que los pacientes presentan al diagnóstico. En la actualidad, una vez logrados altos índices de curación, todos los esfuerzos se están encaminando a reducir la morbilidad relacionada con el tratamiento, sin disminuir su eficacia. También se necesitan nuevos factores pronósticos que discriminen a los pacientes de riesgo, ya que la mayoría de los disponibles hasta ahora para elegir los tratamientos han desaparecido con la efectividad de los mismos.

Podemos distinguir tres tipos de tratamiento:

1. Radioterápico
2. Combinado: quimioterapia más radioterapia
3. Quimioterápico.



TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Clásicamente utilizado en los estadios localizados de la enfermedad, se distinguen los siguientes campos:

Mantle. Incluye las cadenas cervicales, supra e infraclaviculares, axilares, hiliares y mediastínicas hasta el diafragma.

Paraaórtico. Incluye el bazo (si no ha sido extirpado en laparatomía), hilio esplénico y ganglios celíacos y paraaórticos hasta la bifurcación.

Pélvico. Incluye las cadenas ilíacas internas y externas, inguinales y femorales.

Y invertida. Paraaórtico. Se suele denominar irradiación nodal subtotal (INST). Hay autores que a este campo también lo denominan campo extenso.

Irradiación nodal total (INT). Mantle más Y invertida.

Dosis. La dosis será de 40 – 45 cGy para erradicar la enfermedad en las áreas afectadas y 30 – 35 cGy en las áreas adyacentes aparentemente sanas.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Los fármacos más activos en la EH son los agentes alquilantes, los alcaloides de la vinca y antibióticos (adriamicina y bleomicina) y otros: procarbina, dacarbina y prednisona. Todos éstos, utilizados como monoterapia, consiguen un porcentaje de respuestas que oscila entre un 40 – 70%. La combinación de estos fármacos dio lugar a los distintos tratamientos quimioterápicos utilizados en esta enfermedad.

Inicialmente reservada a los pacientes que fracasaban con el tratamiento radioterápico y a aquellos con estadios IIIB y IV, sus indicaciones actualmente son más amplias, como hemos visto anteriormente. La primera combinación utilizada fue el MOPP y, posteriormente, surgieron las denominadas variantes, con objeto de paliar la toxicidad aguda fundamentalmente hematológica, gastrointestinal y neurológica y, a largo plazo: leucemogénesis y esterilidad.

RESULTADOS

El porcentaje de remisión completa obtenido con el MOPP en estadios avanzados es de un 70 – 85% y la supervivencia libre de enfermedad de un 50 – 60%, con medianas de seguimiento superiores a los 10 años.

El 40% de los enfermos fracasan con este tratamiento por refractariedad inicial (15 – 30%) o recidiva (30 – 40%). Con objeto de rescatar a estos pacientes surgió hace años el régimen ABVD. Los buenos resultados obtenidos en este subgrupo de mal pronóstico, y la carencia de los efectos secundarios de la mostaza nitrogenada, indujo su utilización en el tratamiento de primera línea.

Los resultados con el ABVD son superiores a los obtenidos con el MOPP, siendo atribuida a su mayor eficacia a la posibilidad de administrar una mayor intensidad de dosis del fármaco más eficaz en este régimen, la doxorrubicina, frente a la intensidad de dosis que se puede administrar de mostaza con mielotoxicidad asociada aguda y crónica considerables.

Tratamientos de rescate

Podemos considerar dentro de este epígrafe:

- Tratamientos de segunda y tercera línea, con quimioterapia a dosis convencional.
- Quimioterapia a altas dosis con rescate de progenitores hemopoyéticos.

Los factores que tiene mayor impacto en la supervivencia libre de progresión obtenida con ambos tratamientos de rescate son la duración de la remisión obtenida con el tratamiento de primera línea y la extensión de la enfermedad en el momento de la recidiva.

Tratamiento de segunda línea con quimioterapia a dosis convencional

La indicación de este tratamiento de rescate depende del tratamiento recibido previamente y de los factores antes mencionados.

Se ha confirmado su eficacia en dos situaciones:

1. Pacientes que recidivan tras tratamiento radioterápico. Utilizando la misma quimioterapia que se ha administrado en primera línea, se obtiene una supervivencia libre de segunda progresión de un 50 – 60% a largo plazo y una supervivencia similar. Se han identificado como factores que influyen en el éxito del rescate respecto a la supervivencia: la edad y la historia de irradiación pélvica previa, reflejando la menor tolerancia a la quimioterapia administrada.
2. Pacientes que recidivan tras tratamiento quimioterápico con remisión completa previa de más de 12 meses de duración y que en la recidiva tienen un estadio precoz. Se ha comunicado que el tratamiento con los mismos fármacos puede inducir hasta el 50% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años, pero este hecho no ha podido ser confirmado en otros estudios. Si parece más constante la efectividad de la administración de fármacos no empleados en el tratamiento de primera línea para inducir remisiones de larga duración (p.ej., ABVD si se administró MOPP o viceversa). El problema se plantea cuando se han empleado todos o la mayoría de estos fármacos en el tratamiento de primera línea o cuando la recidiva es extensa. En este último supuesto, la utilización de quimioterapia cruzada a dosis convencional logra una supervivencia libre de enfermedad claramente inferior, en torno al 20%. En las dos situaciones mencionadas, la indicación actual es la de administrar altas dosis de quimioterapia con rescate de progenitores.

Un subgrupo especial de pacientes dentro de este grupo lo constituyen aquellos con recidivas muy localizadas, en los que se han comunicado buenos resultados con tratamiento radioterápico exclusivamente.



Quimioterapia de primera línea

MOPP	Mostaza nitrogenada	6mg/m ² i.v	D1 y D8
	Vincristina	1,4mg/m ² i.v	D1 y D8
	Procarbina	100mg/m ² p.o	D1 - D14
	Prednisona	40mg/m ² p.o	D1 - D14
ABVD	Adriamicina	25mg/m ² i.v	D1 y D15
	Bleomicina	10U/m ² i.v	D1 y D15
	Vinblastina	6mg/m ² i.v	D1 y D15
	Dacarbina	375mg/m ² i.v	D1 y D15

Tabla # 5

Tratamiento de tercera línea

En la actualidad, está reservado a aquellos pacientes con enfermedad que no son candidatos a las altas dosis de quimioterapia y que previamente han recibido los tratamientos más conocidos de rescate. Tienen por tanto carácter compasivo y pueden disminuir la sintomatología por un período de tiempo que oscila entre 15 – 20 meses, según la extensión de la enfermedad.

Transplante de progenitores hemopoyéticos

La utilización de altas dosis de quimioterapia en combinación o asociadas a radioterapia seguida de la infusión de progenitores está muy extendida en la EH como tratamiento de rescate. La fuente de progenitores debe ser autóloga, ya que los resultados del transplante alogénico no han sido superiores y sí lo ha sido la mortalidad asociada. Varios hechos han motivado la expansión de la utilización de las altas dosis, los cuales detallamos a continuación.

Los resultados obtenidos inicialmente en pacientes multitratados y con enfermedad extensa, en los que se lograba un control de la enfermedad claramente superior al obtenido con la quimioterapia convencional.

La disminución de la mortalidad relacionada con el procedimiento a menos de un 10% debido a la mayor experiencia de los equipos transplantadores, a una mejor selección de los candidatos y del momento de la indicación y a la utilización como fuente de progenitores la sangre periférica en lugar de la médula ósea, lográndose una recuperación hemopoyética más rápida con la consiguiente disminución de la mortalidad infecciosa.

Candidatos. El paciente debe tener un estado general aceptable (Zubrod >2), ausencia de infección activa y ninguna alteración significativa cardíaca, hepática, pulmonar o renal. La edad límite generalmente aceptada se sitúa en torno a los 60 – 65 años.

Indicaciones. En las siguientes situaciones, las altas dosis parecen lograr resultados superiores a la quimioterapia de rescate convencional:

1. Fracaso confirmado de obtención de la remisión completa con tratamiento quimioterápico de primera línea. De pronóstico muy adverso con la quimioterapia a dosis convencionales, se ha comunicado, con la utilización del transplante, una supervivencia libre de progresión del 40%, aunque cuando se tenga más seguimiento, probablemente sea menor. Es preciso

recordar que en la EH es frecuente la presencia de masas residuales no tumorales, por lo que es conveniente no precipitarse ya que de lo contrario se transplantaría a pacientes que no lo requieren. En este supuesto, es de esperar una mortalidad tóxica más alta que en las otras situaciones, cercana al 20%.

2. Recidiva postratamiento quimioterápico, tras remisión completa de menos de 12 meses de duración. La supervivencia libre de enfermedad comunicada oscila entre un 40 – 65%.
3. Recidiva postratamiento quimioterápico tras remisión completa previa de más de un año de duración o tras tratamiento de primera línea de 7 – 8 fármacos. Esta indicación, a diferencia de las otras dos, no es unánimemente aceptada. La supervivencia libre de enfermedad alcanzada en este grupo de pacientes con transplante alcanza el 75%.
4. Segundas o ulteriores recidivas. El transplante ofrece una supervivencia libre de enfermedad del 20%, claramente inferior a la utilización de las altas dosis en fases más tempranas.

Indicaciones pendientes de confirmación. No se ha confirmado el beneficio de la utilización del transplante como tratamiento de consolidación de la primera remisión completa. La morbimortalidad asociada al procedimiento y la posibilidad de inducir efectos secundarios tardíos, como son los síndromes mielodisplásicos, hace que esta indicación tenga que hacerse en pacientes con alto riesgo de recidiva tras la quimioterapia de primera línea. Sin embargo, no existen factores pronósticos unánimemente aceptados que predigan la recidiva. En la actualidad se están realizando estudios aleatorios para poder asentar esta indicación. Se consideran factores adversos al diagnóstico y que disminuyen significativamente la duración de la primera remisión completa la presencia de dos o más de las siguientes características: edad superior a 45 años, la afectación mediastínica voluminosa, la elevación de la LDH, la afectación de dos o más localizaciones extraganglionares, la localización inguinal y la presencia de un hematócrito bajo.

Factores pronósticos para la supervivencia postratamiento. Determinan la posibilidad de mayor éxito de control de la enfermedad con el transplante y de la mortalidad relacionada con el procedimiento. Podemos destacar: estado general bueno (Zubrod < 2), número de quimioterapias previas inferior a dos, enfermedad localizada o indetectable en el momento del transplante, y ausencia de síntomas B en la recidiva. A diferencia de lo que ocurre en los LNH, la existencia de enfermedad quimiorrefractaria en la recidiva no es criterio para la exclusión de candidatos.

Régimen de acondicionamiento. La mayoría de los regímenes de acondicionamiento utilizados en la EH ha sido regímenes poliquimioterápicos. No ha podido demostrarse la superioridad de los regímenes que contienen irradiación corporal total debido a la mayor toxicidad inducida, sobre todo pulmonar, derivada de que muchos de los pacientes ya han recibido radioterapia o fármacos con toxicidad pulmonar en un tratamiento inicial. El régimen hay que escogerlo en función del tratamiento previamente recibido. Los regímenes de acondicionamiento empleados varían

según los centros. La norma general ha sido la modificación en la escala de dosis de fármacos previamente utilizados o la adición de otros, sin que se haya logrado un impacto significativo en la supervivencia libre de progresión y sí un incremento de la mortalidad tóxica, sobre todo extrahematológica.

Cuestiones pendientes en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin

- Definición del papel del trasplante en el tratamiento de rescate. Los resultados comunicados pueden considerarse hasta cierto punto preliminares. Las recidivas tardías no son infrecuentes en la EH y debe transcurrir más tiempo antes de que sepamos con exactitud el poder curativo del trasplante. Además, hay que considerar los sesgos incuestionables que suelen tener los estudios, dado que los pacientes peores son excluidos de los programas de trasplante y, por el contrario, aquellos que son incluidos y con los que se obtienen mejores resultados son los que tienen una enfermedad menos agresiva.
- Valoración del papel del trasplante como tratamiento de consolidación.
- Definición de factores pronósticos al diagnóstico que permitan identificar a aquellos pacientes con un incremento del riesgo de recidiva.
- La ausencia de inocuidad de la utilización sistemática de factores de crecimiento hemopoyético durante la quimioterapia a dosis convencionales.
- Redefinición del impacto de la histología en el pronóstico de la enfermedad, ante la descripción de nuevas entidades.

Toxicidad del tratamiento:

El alto porcentaje de curabilidad en la EH hace necesario que la decisión terapéutica considere los efectos indeseables que se pueden producir a largo plazo.

Bibliografía

1. Murphy G, Lawrence W, Lenhard R, 1996. Oncología Clínica (American Cancer Society). Segunda Edición. 506-516.
2. Herrera G, 1999. Oncología Clínica: Instituto Nacional de Cancerología. Primera Edición. 579-584.
3. García J, 1998. Biología de los Linfomas. Primera Edición. 7-43.
4. Boring C, Squires T, Tong T, Montgomery S. Cancer Statistics, 1994. Cancer Journal Clinic. 1990;40: 7-24.
5. Wood M, 2000. Hematología y Oncología. Segunda Edición. 178-186.
6. Sabrafen J, Besses C, Castillo R, Florensa L, Pardo P, Vives J, Woessner S, 1994. Hematología Clínica. Tercera Edición. 403-421.
7. Aisenberg A, 1991. Hodgkin Disease. Filadelfia, Lea Febiger.
8. Cabanillas F, 1991. Tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin resistente a quimioterapia de primera línea. Sangre; 36 (Supl 3): 40.
9. Urba W, Longo D. Hodgkin's disease. New England Journal Medicine, 1992; 326: 678-687.
10. Banks P. The pathology of Hodgkin's disease. Seminars Oncology, 1990; 17: 683-695.

