



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
DIRECCION DE EDUCACION MEDICA  
SUBDIRECCION DE EDUCACION MEDICA

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
HEMATOLOGIA

**“COMPARACION DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DE SEGUNDA  
LINEA EN LINFOMA DE HODGKIN”**

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

PRESENTA

DR. MALDONADO LOPEZ CARLOS DE JESUS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS

DR. VALENTIN LOZANO ZAVALA

2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LINEA EN LINFOMA DE HODGKIN”**

Autor: Dr. Maldonado López Carlos de Jesús

Vo. Bo.

Dr. Juan Rafael Labardini Méndez

---

Titular del curso de especialización en Hematología

Vo. Bo.

Dra. Silvia Verónica Villavicencio Valencia

---

Subdirección de educación médica.

Instituto Nacional de Cancerología

Vo. Bo.

Dr. Valentín Lozano Zavaleta

---

Director de tesis

Médico adscrito al departamento de Hematología

Gracias a Dios por darme la oportunidad y fuerza  
de haber concluido esta etapa de mi vida.

Agradezco a toda mi familia, a mi madre Carmen,  
a mis hermanos María Elena, Héctor y Dante  
que me han apoyado incondicionalmente en esta travesía.

A mi padre Carlos Maldonado que lamentablemente falleció  
quien fue una persona imprescindible para alcanzar esta meta  
y que infortunadamente no pudo ver realizado este sueño.

A Elizabeth por estar a mi lado, en la lucha incansable  
de traerle a los pacientes un poco de confort  
y por darme una de mis mayores alegrías

A la Universidad Nacional Autónoma de México  
por abrir sus puertas y permitir alcanzar este logro.

Al Instituto Nacional de Cancerología  
por brindarnos sus instalaciones  
para el aprendizaje y superación continua

Al Dr. Juan Rafael Labardini Méndez por permitirnos  
ser parte de sus alumnos y transmitirnos su sapiencia.

## INDICE

Resumen .....	5
Antecedentes .....	6
Planteamiento del problema .....	21
Pregunta de investigación .....	21
Justificación .....	21
Hipótesis .....	22
Objetivos .....	22
Metodología .....	23
Análisis estadístico .....	25
Resultados .....	25
Discusión.....	29
Conclusiones .....	30
Bibliografía .....	31

## **RESUMEN**

### **COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LINEA EN LINFOMA DE HODGKIN**

**OBJETIVO:** Determinar que esquema de tratamiento de segunda línea tiene mejores resultados en pacientes con Linfoma de Hodgkin en recaída/refractario

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, cualquier subtipo y estadio clínico, que presentaron recaída de la enfermedad o refractariedad a tratamiento, que fueron tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2005 y 2012. Para el análisis de los datos se utilizó la media, porcentajes, desviación estándar. La comparación de medias se hizo a través de t de student, asociación entre variables cualitativas la  $\chi^2$ . Los datos se ingresaron en hoja de cálculo de Excel y el programa estadístico SPSS versión 22.

**RESULTADOS:** Se registraron a 63 pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario, con una prevalencia de recaída/refractariedad de 23%. El promedio de edad de los pacientes fue de 38 años, con un rango de 17 a 90 años. El 58.7% correspondió a hombres. De acuerdo al subtipo histológico el 50.7% fue esclerosis nodular y el 33.3 % fue celularidad mixta. la beta 2 microglobulina no demostró ser útil para sospechar o predecir recaída/refractariedad. El 74.6% de los pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario se encontraba en estadio avanzado (III-IV), en 13 de ellos que representó el 27.6%, con enfermedad voluminosa. Se encontraron 11 esquemas de quimioterapia de segunda línea. El ESHAP fue el más utilizado con respuesta completa de 76.4% y respuesta parcial de 11.7%.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de recaída es similar a lo encontrado en la literatura internacional (23%). De los esquemas utilizados solo se pudieron evaluar 4, aunque solo el esquema ESHAP fue el que mostró mejores resultados, ya que se obtuvo una respuesta global del 88.1%

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma de Hodgkin, enfermedad en recaída/refractaria, segunda línea de tratamiento.

## COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LINEA EN LINFOMA DE HODGKIN

### ANTECEDENTES.

El linfoma de Hodgkin es una de las pocas neoplasias malignas que puede curarse en la mayoría de los casos, una característica de este linfoma es la rareza (alrededor del 1%) de los elementos neoplásicos en la población celular, siendo la mayoría de las células no neoplásica, consistiendo principalmente de linfocitos T.<sup>1</sup>

Hace más de 150 años, Thomas Hodgkin describió varios casos de una enfermedad linfoproliferativa, que posteriormente fue nombrada por Samuel Wilkins enfermedad de Hodgkin. En 1898 y 1902, Carl Sternberg and Dorothy Reed describieron de forma independiente las células típicas para el diagnóstico. En 1956, Smetana y Cohen identificaron una variante histopatológica de enfermedad de Hodgkin granulomatosa, que fue caracterizada por cambios escleróticos y con mejor pronóstico. Esta variante se denominó “esclerosis nodular” en la clasificación propuesta por Lukes, Butler y Hicks en 1964. En la clasificación Revisada Europeo-Americana de Linfoma (REAL) de 1994 se dividió en 2 grandes grupos: nodular predominante en linfocitos (LHNPL) y linfoma de Hodgkin clásico (LH), esto de acuerdo a la morfología, fenotipo, genotipo y hallazgos clínicos. El LH clásico incluyó los siguientes subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, depletado en linfocitos y rico en linfocitos. Esta clasificación fue finalmente adoptada por la Organización Mundial de la Salud en 2001 y 2008.<sup>2, 3</sup>

Representa aproximadamente el 30% de todos los linfomas, es más frecuente el LH clásico, que representa aproximadamente el 95%. Se reporta una incidencia anual de 7000 a 7500 casos nuevos en Estados Unidos, la mayoría de los pacientes tienen enfermedad temprana. Tiene una curva bimodal de incidencia en ciudades económicamente desarrolladas. Existe un leve incremento en la incidencia de la adolescencia a la etapa de adulto joven.<sup>1, 4</sup> Existen diferencias raciales/étnicas en la presentación de LH que persisten independientemente del

estado socioeconómico, con índice alto y baja prevalencia de virus de Epstein Barr en blancos. En un estudio realizado en hispanos en California entre 1988 y 2004, se encontró una incidencia de 2.02 por 100,000 personas, con picos de en adultos, particularmente hombres entre 70 y 74 años. De acuerdo a los subtipos de LH clásico, para la variante esclerosis nodular, fue la mitad en hispanos que la presentada en blancos; para la variante celularidad mixta fue ligeramente más elevada en hispanos. La prevalencia de células con VEB fue más alta en pacientes hispanos que habían nacido en otro país, seguido de los hispanos que nacieron en Estados Unidos y raza blanca. Asimismo se encontró también una mayor incidencia en niños y adultos grandes, particularmente de sexo masculino. El índice de LH varía con las condiciones económicas, en el 2001 en hispanos de California se encontró diferencia con respecto a pacientes de raza blanca en que tenían menor educación (74 vs 31% que completó la secundaria o menos), mayor pobreza (35 vs 6% que viven en o por debajo del nivel federal de pobreza).<sup>5</sup>

La supervivencia actual a 5 años para los pacientes con LH en niños excede el 90%, aproximadamente 31500 niños supervivientes de LH viven en Estados Unidos. En un estudio realizado por Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), se encontró que el 57% de los pacientes en vigilancia era hombre, con una media de edad de 14 años, con un promedio de seguimiento de 23.8 años. En dicha cohorte se reportó el 35% de pacientes que habían fallecido por LH. La prevalencia de LH recurrente fue de 8.1% con IC 95%, 6.8-9.3%, que incrementó a 11.9% a los 10 años y a 15% a los 30 años del diagnóstico.<sup>6</sup>

El genoma del virus de Epstein Barr (VEB) ha sido detectado en 1/3 a 1/2 de pacientes con LH sin inmunodeficiencias conocida, con la expresión de la proteína de membrana latente (LMP-1 y 2), EBERs (RNA codificados Epstein-Barr) y EBNA (antígeno nuclear de Epstein-Barr) 1 en 30-50% de los tumores. Los pacientes con mononucleosis infecciosa tienen mayor riesgo de desarrollar LH asociado a VEB y el riesgo se incrementa en sujetos con HLA-A\*01. La infección del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), eleva sustancialmente el riesgo de LH en

pacientes expuestos, siendo el mecanismo responsable la desregulación inmunitaria hacia antígenos extraños.

Cerca del 40% de los pacientes con LH referidos a un tercer nivel tiene familiares de primer grado con cáncer, aunque la incidencia fue menor con respecto a pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) o leucemia linfocítica crónica (LLC). El 6% de los pacientes con LH tuvieron parientes con enfermedades linfoproliferativas, con altos índices de LH y LNH.<sup>1</sup>

Los pacientes que no son tratados fallecen dentro de 2 a 3 años posterior que se presente la enfermedad, con la poliquimioterapia moderna, más del 80% de los pacientes son curados.<sup>4</sup> La mayoría de los pacientes se diagnostica entre los 15 y 30 años de edad, seguido de otro pico en adultos de 55 años o más de edad. En el 2014, se estima que 9190 personas serán diagnosticadas con LH en Estados Unidos y 1,180 pacientes morirán de esta enfermedad.<sup>7</sup>

El LH clásico como el LHNPL tienen en común que se derivan de las células B del centro germinal en la mayoría de las ocasiones, mientras que en pocos casos el linfoma se deriva de células T. El LH y el LHNPL difieren en términos de inmunofenotipo (ausencia vs presencia de marcadores de células B), estado mutacional de la cadena pesada del gen de la inmunoglobulina y las vías de señalización involucradas en la transformación maligna (por ejemplo: ausencia vs presencia de expresión de BCL-6). Además el VEB es detectado de las células de Reed-Stenberg (H-RS) del LH clásico, principalmente en la variante celularidad mixta (80%) pero raramente en el LHNPL (<1%)

La masa del infiltrado celular inmune en el LH comprende linfocitos CD4+ junto con linfocitos T citotóxicos, macrófagos, células B no malignas y células de inmunidad innata. La actividad antitumoral esta mediada por linfocitos T, pero el mecanismo por el cual falla este rico infiltrado a quitar las células malignas es pobremente entendido. Se han encontrado cambios en las secuencias de DNA, principalmente mutaciones en IκBα hasta en un tercio de los casos, mientras que las mutaciones que afectan n-ras, la proteína 53 (p53) o CD95 no se han detectado en proporciones significativas. Al igual que la mayoría de los linfomas,

las células H-RS no muestran fenotipo mutado. Los estudios clásicos de citogenética hallaron varios puntos de ruptura como 3q27, 6q15, 7q22, 11q23 y 14q32, de forma no aleatoria en células H-RS.<sup>8,9</sup>

Estudios previos sugieren que en compartimento de células Th están las Th2 y las células T reguladores (Treg) enriquecidas, senescente/exhausta, hipofuncional e hipoproliferativa, siendo esta una explicación para la respuesta inmune fallida. Se ha detectado que el infiltrado linfoide es resistente a la proliferación y a la secreción de citocinas en vitro, sugiriendo la predominancia de células TH senescentes/anérgicas.<sup>9</sup> Las citocinas producidas por las células RS contribuyen a la patogénesis de la enfermedad, al actuar como secretor de factores de crecimiento autocrino y al iniciar y mantener el infiltrado reactivo. Adicionalmente, al generar que las células reactivas la circunden, contribuirá a su vez a la proliferación y supervivencia.

La respuesta inmune adaptativa se divide en dos grandes grupos: la respuesta inmune humoral (producción de anticuerpos) y la respuesta mediada por células (patógenos intracelulares). Los linfocitos T CD4+ son cruciales para regular ambos tipos de respuesta: Linfocitos Th1 y Th2, la expresión de citocinas por parte de estas células ha sido ampliamente estudiada en el linfoma de Hodgkin, como se describe en la tabla 1.

La IL-4 no se expresa en las células RS y se encuentra en niveles muy bajos en el infiltrado reactivo, por lo que no es claro si actúa como factor de crecimiento de células RS. Por el contrario, los estudios de IL-13 sugieren que tiene un papel clave como factor de crecimiento autócrino para las células RS, siendo producido por esta población celular y rara vez en el infiltrado reactivo. La IL-5 es esencial para el crecimiento y diferenciación de los eosinófilos, también como factor de crecimiento de células B. La IL-6 induce la maduración de las células B en células plasmáticas, también induce hematopoyesis de las células madre y funciona como reactante de fase aguda, un hallazgo interesante es que se ha encontrado mayor expresión en LH asociado a infección por VEB vs los casos negativos a infección de VEB (84% vs 51%).<sup>10</sup>

Tabla 1.- Expresión de citosinas Th2 y Th1 en líneas celulares RS de LH

Citocina	Actividad biológica	% de expresión en tumores LH
<b>Citocinas Th2</b>		
<b>IL-4</b>	Diferenciación Th2, proliferación/supervivencia de células B, cambio de clase de Ig	2%
<b>IL-13</b>	Proliferación/supervivencia de células B, cambio de clase de Ig	93%
<b>IL-5</b>	Diferenciación de eosinófilos, proliferación y activación	95%
<b>IL-6</b>	Diferenciación de células plasmáticas, reactante de fase aguda, estimulación de IL-1	75%
<b>IL-9</b>	Factor de crecimiento para mastocitos y células T	58%
<b>IL-10</b>	Efecto inmunosupresor	32%
<b>Citocinas Th1</b>		
<b>IL-12</b>	Diferenciación de células Th1	85%
<b>IL-2</b>	Factor de crecimiento de células T	22%
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Diferenciación y activación de macrófagos, NK y activación de linfocitos T CD8+	47%

La IL-9 es un factor de crecimiento de mastocitos que también potencia la producción de IgG4 e IgE inducida por IL-4, se ha identificado tanto en células RS como en los linfocitos reactivos, por lo que la incidencia de expresión de la IL-9 es de aproximadamente 50%. La IL-10 es una citocina con propiedades antiinflamatorias potentes, inhibe el crecimiento de las células T y bloquea la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$  producido por las células Th1; se expresa en 66% de los casos de LH con infección por VEB, y solo en el 16% de LH sin infección por VEB. La IL-12 se requiere para la diferenciación de las células Th1, en el tumor se expresa en las células reactivas, con variabilidad en el nivel de expresión de tumor a tumor. Interleucina -2 es el principal factor de crecimiento de las células T y

aumenta la actividad citolítica de las células NK, su expresión en las células RS es extremadamente variable, menos del 5%. El IFN- $\gamma$  apoya la inmunidad mediada por células a través de sus efectos en la población de monocitos/macrófagos, aumentando su habilidad para fagocitar y destruir microorganismos y secretar la citocina proinflamatoria TNF- $\alpha$  e IL-1, en el contexto del LH se ha encontrado que las células RS pueden expresarlo desde 1% a 90%, con promedio de 15%.<sup>10</sup>

La familia del factor de transcripción NF-KB consiste de 5 miembros: Rel, RelA (p65), RelB, p50 y p52. Las células H-RS muestran de forma consistente actividad constitutiva del factor de transcripción NF-KB, el cual normalmente es transitoriamente activado en células B. Esta activación puede ser parcialmente debida a señalización mediada por receptor. Por ejemplo, las células H-RS expresan el receptor CD40 miembro de la familia TNF, que provoca activación de NF-KB, y al mismo tiempo se encuentra expresión en el microambiente del LH de linfocitos T que expresan CD40L. Algunos otros receptores que se expresan y causan activación de NF-KB incluye CD30, TACI, BCMA, RNK y Notch1 (figura 1), sin embargo esta vías de señalización aparentemente no son suficientes para conducir a la activación constitutiva de NF-KB.<sup>11</sup>

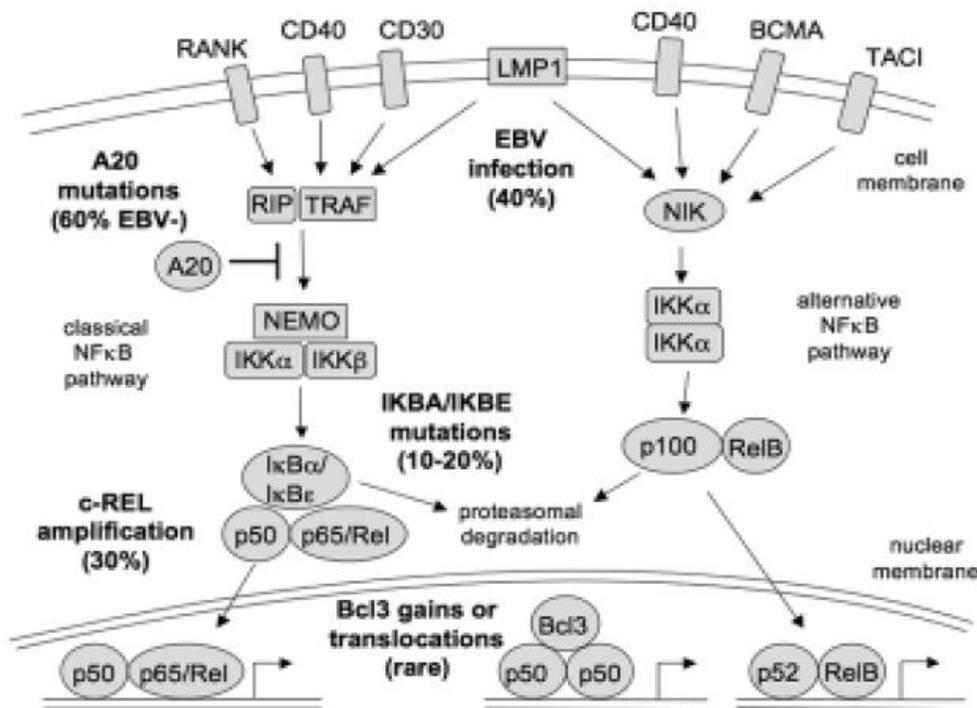


Figura 1.- Vías de señalización de NF-KB y sus vías de activación de las células H-RS.

En pacientes con LH los niveles séricos de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) el receptor 1 de TNF- $\alpha$  (también llamado TNFR1) y el receptor 2 de TNF- $\alpha$  (denominado TNFRSF1B) se encuentra significativamente más elevados que en sujetos sanos. En estudios de inmunohistoquímica, se ha evidenciado que las células H-RS son positivas para CD30 y fuertemente positivas para TNF- $\alpha$  citoplásmico. En inmunoblastos, la expresión de CD30 se induce por la exposición a varios agentes activadores, como la fitohemaglutinina, bacterias, el virus de leucemia humana T o VEB, juega un papel importante en promover el crecimiento y desarrollo de células malignas. La expresión positiva doble de CD30 y CD20 es rara, por lo que se sugiere que la expresión de CD20 se regula a la baja por CD30. Es así como el TNF- $\alpha$ , TNFR1 Y TNFR2 se expresan en las células H-RS y desempeñan en la tumorigénesis y la infiltración por linfocitos reactivos vía mecanismos autocrinos mediados por TNF- $\alpha$  (figura 2).<sup>12</sup>

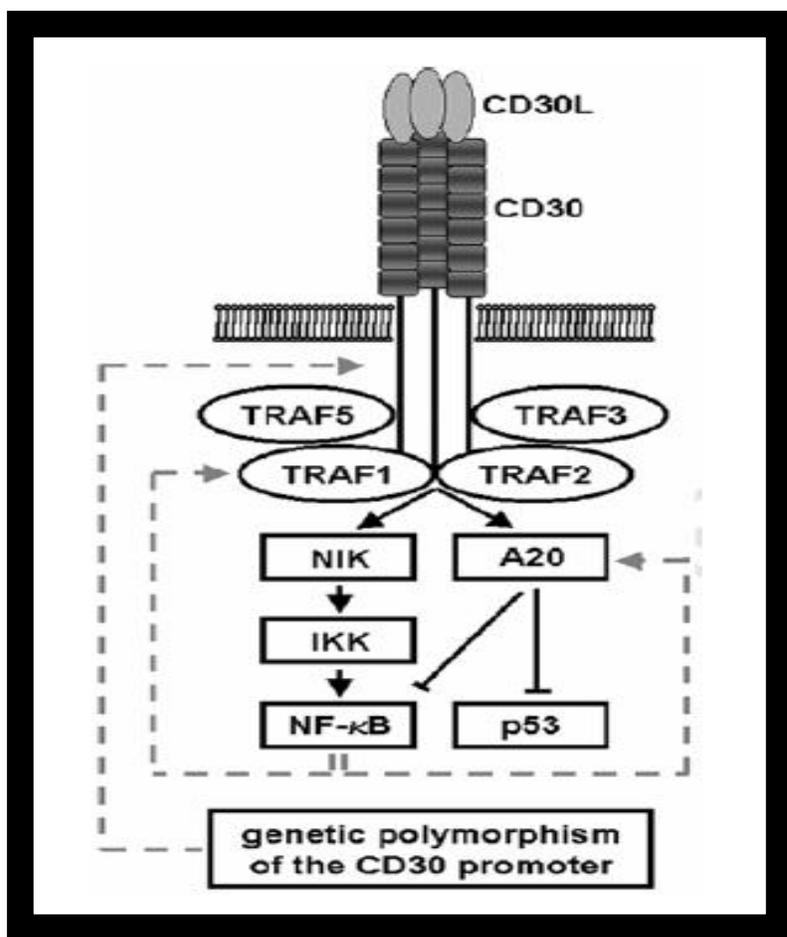


Figura 2.- Representación esquemática del receptor CD30 y sus patrones de unión intracelular, así como las moléculas que presuntamente modifican su expresión por activación del receptor CD30.<sup>4</sup>

Otra citocina que tiene importancia en la patobiología del LH es la IL-21, que es un factor de diferenciación y proliferación para las células B normales y puede estar involucrado en la supervivencia y poliferación de células B malignas. En líneas celulares aisladas de LH se halló altos niveles de expresión IL-21R. Está bien documentado que la IL-21 se produce por células T, sin embargo en otras observaciones, la IL-21 se expresó en células de LH y en células T que infiltran LH sugieren que la IL-21 puede promover la proliferación y posiblemente la supervivencia en una forma dependiente de IL-21. Se demostró que la IL-21 incrementa el número de moléculas fosforiladas STAT3 y STAT5 en células de LH y también que bloquea la señalización endógena de IL-21, lo que lleva a la hipótesis que la IL-21 está involucrada en la proliferación y supervivencia de las células LH, probablemente en estadios tempranos del proceso oncogénico, vía procesos paracrinos o autocrinos.<sup>13</sup>

En escaneos de la expresión del gen FOX se ha identificado sobreexpresión FOXC1 y FOXD1, y disminución en la actividad de FOXN3, FOXO1 y FOXP1. Análisis funcionales de FOXC1 reveló activación de las vías de señalización NF-KB y Notch, que promueve la supervivencia de las células H-RS. Durante la linfopoyesis fisiológica, los niveles de expresión de FOXC1 declinan, lo que apoya su papel oncogénico en la sobreexpresión de LH.<sup>14</sup>

En las células H-RS alrededor del 40% esta latentemente infectadas por el VEB. El VEB puede inmortalizar a la célula B in vitro, y como todas las células H-RS en casos de infección por VEB llevan el virus, indica que la infección por VEB se presenta de forma temprana, como un evento primario en el desarrollo de esta enfermedad. Solo algunos de los genes latentes del VEB se expresan en las células H-RS, dentro de ellos EBNA1 que es esencial para la replicación del genoma viral en las células que están proliferando, y 2 proteínas latentes de membrana LMP1 LMP2a, que imitan el receptor activo CD40 y BCR, respectivamente. Entonces el VEB provee 2 señales que son esenciales para la supervivencia de las células B centrogerminales, además de mutaciones en los genes IgV que previenen la expresión de BCR.<sup>11</sup>

Korkolopoulou et al, investigaron la angiogénesis en 286 pacientes con LH usando un enfoque morfométrico. Parámetros de los vasos tal como el calibre mostró un incremento gradual conforme aumentaban los estadios Ann Arbor I-IV apoyando que un mayor lumen de los microvasos aumenta la oportunidad de las células neoplásicas para tener acceso a la circulación. De forma inversa, la densidad microvascular declino con la progresión del estadio. En biopsias de especímenes se encontró la expresión de citocinas angiogénicas, entre ellas VEGF, metaloproteinasas de matriz -2 y -9 (MMP-2 y MMP-9) y el inhibidor tisular de MMP-1 (TIMP1). La MMP-9 se correlaciona significativamente con los síntomas B, mientras de TIMP1 con estadios avanzados. En un estudio retrospectivo que involucró a 37 pacientes con LH los niveles pretratamiento de VEGF, FGF-2 y angiogenina estaban anormalmente elevados, existiendo una reducción en pacientes con remisión completa prolongada, pero continuando elevados con respecto a sujetos sanos.<sup>15</sup>

De acuerdo a la clasificación de la OMS de 2008, se reconocen 2 grandes tipos histológico, el LHNPL y el LH clásico (LHc), este último a su vez tiene cuatro subtipos (figura 3), lo cuales son:

*Esclerosis nodular.*- Se caracteriza por bandas de colágeno que rodean a un nódulo, células de Hodgkin y Reed-Sternberg (H-RS) con morfología de tipo lacunar. Representa el 70% de LHc en Europa y Estados Unidos, es más común en zonas ricas en recursos y el riesgo es mayor en aquellos pacientes con estado socioeconómico alto. La incidencia es similar en hombres y mujeres y los picos de edad que se presenta es de 15-34 años.

*Celularidad mixta.*- Caracterizado por células H-RS clásicas dispersas un una fondo inflamatorio mixto difuso o vagamente nodular, sin fibrosis esclerosante nodular, comprende aproximadamente del 20-25% de LHc, es más frecuente en pacientes con infección por VIH y en ciudades desarrolladas, la media de presentación es 38 años y aproximadamente el 70% son hombres.

*Rico en linfocitos.*- Lo constituyen células H-RS dispersas y un fondo celular nodular o menos frecuente difuso que consiste de linfocitos pequeños y con

ausencia de neutrófilos y eosinófilos. Representa el 5% de LHc, tiene mayor predominancia en el sexo masculino (70%).

*Depletado en linfocitos.*- Es subtipo de linfoma se caracteriza por la presencia alta de células H-RS y/o depletado en linfocitos no neoplásicos. Es el más raro, representando < 1% de LHc, del 60-75% de los pacientes son hombres con medias de edad que oscila entre 30-37 años. Es frecuentemente asociado con infección por VIH.<sup>16</sup>

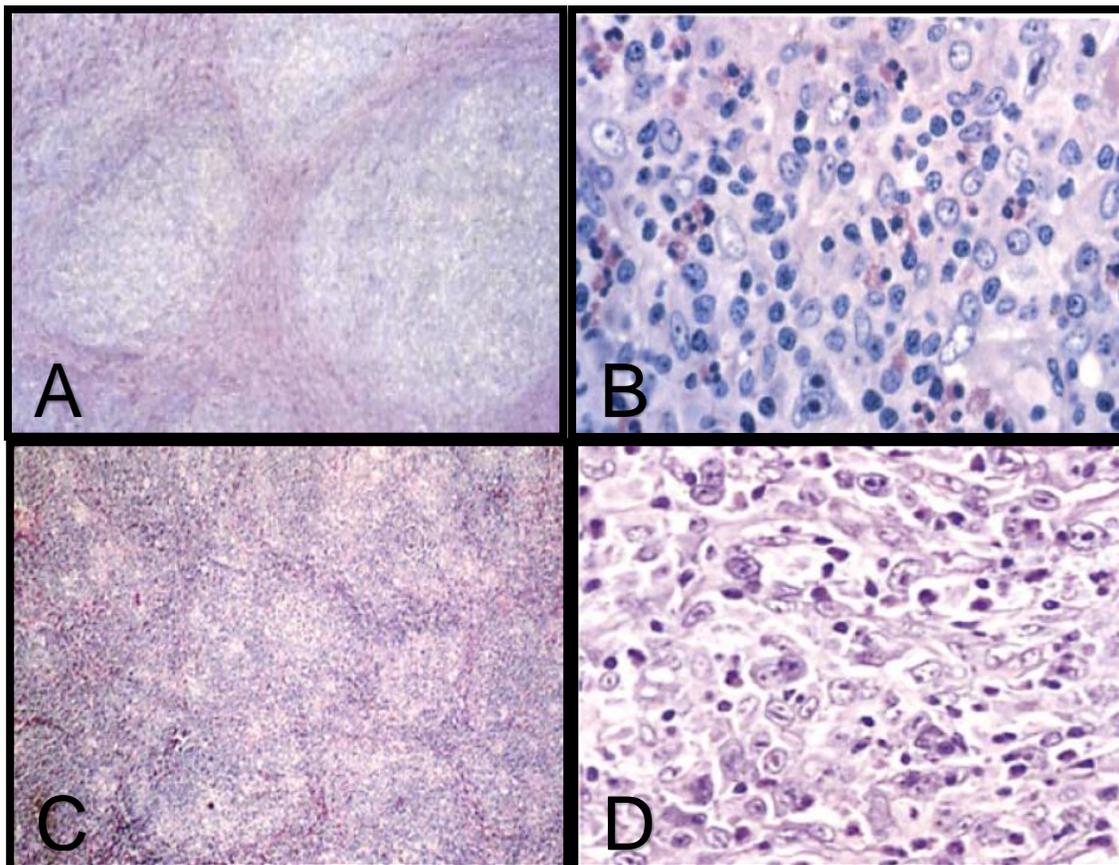


Figura 3.- A) LHc esclerosis nodular, B) celularidad mixta, C) rico en linfocitos y D) depletado en linfocitos.

La mayoría de los pacientes con LH se presenta con adenopatías superficiales y son asintomáticos. El aumento ganglionar es normalmente no doloroso, de consistencia gomosa, principalmente localizado en el cuello y área supraclavicular. En ocasiones se detecta durante la examinación física por otras razones. La

presentación de ensanchamiento mediastinal es común durante los estudios de rayos X. Los sitios más comunes de enfermedad son los ganglios cervicales, supraclaviculares y mediastinales (más del 50% de los casos), mientras que la presentación subdiafragmática es menos común, y de forma infrecuente se presenta en ganglios epitrocleares, anillo de Waldeyer, testículo y tracto gastrointestinal. El involucro nodal abdominal es más común en pacientes adultos o que presentan síntomas B como fiebre o sudoración nocturna, por otro lado, el involucro a médula ósea e hígado es infrecuente, cuando se afecta bazo, usualmente existe enfermedad hepática y síntomas sistémicos. El prurito de forma generalizada e intensa que puede provocar dermoescoriación, y es resistente al uso de esteroides. El dolor inducido por alcohol es casi diagnóstico y consiste en dolor provocado posterior a la ingesta moderada de bebidas alcohólicas y localizado en uno de los sitios anatómicos profundos involucrados por la enfermedad. Las presentaciones más avanzadas pueden cursar con síndrome de vena cava superior, compresión aguda de médula espinal, masa testicular u oclusión intestinal.<sup>1</sup>

Con la finalidad de facilitar la comunicación y el intercambio de información, así como proveer de una guía para el pronóstico y asistir en las decisiones terapéuticas se desarrolló una clasificación por estadios basada en la información obtenida por histopatología y que posteriormente fue revisada, denominada clasificación por estadio Ann Arbor (tabla 2).<sup>17, 18, 19</sup>

Tabla 2.- Clasificación por estadio Ann Arbor

<b>Estadio</b>	<b>Definición</b>
<b>I</b>	Involucro de una sola región nodal o estructura linfoide
<b>II</b>	Involucro de 2 o más regiones nodales en el mismo lado del diafragma (el mediastino es un sitio)
<b>III</b>	Involucro de regiones nodales o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma
<b>IV</b>	Involucro de uno o más sitios extranodales de forma difusa
<b>E: involucro de un sitio extranodal, o contiguo, o proximal al sitio nodal conocido.</b>	

Para el diagnóstico se requiere de una biopsia adecuada, cuando es posible del ganglio linfático completo, los ganglios inguinales no deben ser biopsiados si existen otros ganglios periféricos sospechosos. A ese tejido se debe realizar inmunohistoquímica, en donde casi todos los casos (75-80%) las células H-RS son positivas para CD30 y CD15, y normalmente negativos para CD45, consistentemente negativo para cadenas J, CD75 y marcadores específicos de macrófagos tal como el epitopo PG-M1 de la molécula CD68. Puede haber presencia de PAX5, aunque de forma débil. Otros estudios complementarios que se deben solicitar están tomografía contrastada, PET-CT, deshidrogenasa láctica, pruebas de funcionamiento hepático, biopsia y aspirado de médula ósea.<sup>16, 19</sup>

Una vez realizado lo anterior, los pacientes con LH se pueden clasificar en 3 grupos: favorable estadio temprano (estadio I-II sin factores de riesgo, ver tabla 3), no favorable estadio temprano (estadio I-II con cualquier factor desfavorable) y enfermedad avanzada (estadio III-IV), cada uno se subdivide en A o B de acuerdo a la ausencia o presencia de síntomas sistémicos.<sup>7</sup>

Tabla 3.- Factores de riesgo en Linfoma de Hodgkin

Factor	NCCN	EORTC
Edad		≥50 años
VSG y Síntomas B	>50 o cualquiera con síntomas B	>50 si A; > 30 si B
Masa mediastinal	MMR > 0.33	MTR > 0.35
# sitios	>3	>3**
Tumoración	>10 cm	

MMR: índice de masa mediastinal, MTR: índice torácico mediastinal

\*\* La definición de EORTC de sitios nodales difiere del sistema Ann Arbor en que la región infraclavicular es incluida con la axila ipsilateral

Se realizó un estudio multicéntrico, donde se evaluaron a más de 5000 pacientes con LH en distintos estadios de enfermedad y que recibieron diversos tratamientos, con el propósito de desarrollar un modelo para predecir la

supervivencia. Encontrando 7 factores involucrados en la progresión de la enfermedad, los cuales son: albúmina sérica < 4 g/dl, hemoglobina < 10.5 g/dl, sexo masculino, estadio IV, edad  $\geq$  45 años, leucocitos  $\geq$  15 000/mm<sup>3</sup>, linfocitos < 600/mm<sup>3</sup>. Conocido actualmente como Índice Pronóstico Internacional (IPS), el cual ayuda a determinar el manejo clínico y predecir el pronóstico en pacientes con enfermedad avanzada III-IV.<sup>20</sup>

El trabajo preparatorio para el tratamiento exitoso del LH fue la radioterapia en los años de 1960s y 1970s. Simultáneamente la radioterapia empezó a combinarse con mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP), el cual demostró cura en la mayoría de los pacientes con LH, aunque con efectos adversos a largo plazo como los efectos leucemogénicos, especialmente combinándolo con radioterapia. En 1975 se introduce el uso de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), el cual fue más activo y menos tóxico que el MOPP, aunque los índices de cura fueron similares. Se han desarrollado una variedad amplia de regímenes alternativos, pero cuando son comparados, no son superiores al ABVD. Estos incluyen programas alternativos, híbridos o modalidad combinada e incluso con intensidad de dosis, como el programa que utiliza 7 fármacos: bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (BEACOPP) o el Stanford V (doxorubicina, vincristina, mecloretamina, vinblastina, bleomicina, etopósido y prednisona).<sup>21</sup>

Aunque el tratamiento para la enfermedad avanzada del LH ha mejorado, aproximadamente el 10% de los pacientes con estadios avanzados no tendrán remisión completa (CR), y 20-30% de los pacientes que respondieron subsecuentemente recaerán después del tratamiento. Por lo que la quimioterapia de salvamento seguida del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es el tratamiento de elección en pacientes con LH en recaída o si la enfermedad es refractaria a la quimioterapia inicial. Con la disponibilidad de la tomografía computada (TC) y más recientemente el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) se puede dar seguimiento al completar el tratamiento

primario, con el resultado que los primeros signos de progresión de la enfermedad son anomalías radiológicas asintomáticas. Por lo que se sugiere que en todos los pacientes se debe repetir la biopsia para establecer la presencia de LH en recaída o refractario (LH-RR).

A pesar de una multitud de estudios fase 2 publicados que reportan los resultados de los regímenes de salvamento para LH-RR, no hay una comparación directa de las distintas combinaciones y por lo tanto no existe un consenso en el estándar de oro para la quimioterapia de segunda línea (tabla 4).<sup>22, 26</sup>

Tabla 4.- Regímenes de quimioterapia en LH-RR

<b>Quimioterapia</b>	<b>No. Pacientes</b>	<b>CR (%), IC 95%</b>	<b>PR (%), IC 95%</b>	<b>ORR (%), IC 95%</b>
<b>Dexa-BEAM</b>	144	27, 20-37	54, 46-62	81, 75-87
<b>Mini-BEAM</b>	55	49, 35-63	33, 21-47	82, 69-91
<b>ICE</b>	65	26, 16-39	59, 46-71	85, 74-92
<b>DHAP</b>	102	21, 13-29	68, 59-77	89, 83-95
<b>MINE</b>	157	NS	NS	75, 64-84
<b>GemDexCis</b>	24	17, 5-39	52, 31-73	69, 47-87
<b>IfosEtoVino</b>	51	76, 60-88		84, 71-93

En un estudio realizado por el GHSG, que incluyó a 241 pacientes, que fueron asignados en 2 grupos, previamente habían sido sometidos a 2 ciclos de dexametasona, citarabina y cisplatino. En el grupo A los pacientes recibieron quimioterapia mieloablativa con el esquema BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán) seguido de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAuCPH). El grupo B recibió de forma secuencial ciclofosfamida, metotrexate y etopósido antes de recibir BEAM y TAuCPH. Los pacientes del grupo B tuvieron mayor duración del tratamiento y experimentaron más toxicidad y violaciones al protocolo, la mortalidad fue similar en ambos

grupos, sin cambios en la libertad de enfermedad después de la falla a tratamiento (FFTF).<sup>23</sup>

La combinación de etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina y cisplatino (ESHAP) se evaluó en 22 pacientes con LH-RR, se les administraron 4 ciclos del esquema, la respuesta global fue de 73%, la mayoría de los pacientes mejoró después del primer ciclo y la respuesta máxima del tumor se produjo después de 2 ciclos, con media de duración de respuesta de 15 meses. Concluyéndose que el esquema ESHAP es una buena opción para pacientes en recaída pero no para enfermedad refractaria.<sup>24</sup>

La experiencia en distintos centros con el uso de esquemas alternos de quimioterapia, se ha reportado con distintas respuestas a la utilización de los mismos, como es el caso de MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrona y etopósido) y ESHAP de forma combinada. Se obtuvo CR en el 41% de los pacientes, en el 38% respuesta parcial (PR) y en el 7% enfermedad estable (SD) y el 18% tuvo progresión. La respuesta a la primera línea de tratamiento fue el principal factor para la respuesta a MINE-ESHAP. La supervivencia global y la supervivencia libre de evento después del trasplante fue significativamente más alta en los pacientes con CR/PR en comparación a los refractarios a MINE-ESHAP.<sup>25</sup>

Actualmente se están llevando a cabo estudios fase II con el uso de fármacos con propiedades antiangiogénicas, como la lenalidomida, que mostró índice de respuesta global objetiva (ORR) de 19% y ORR citostática de 33%. Con respecto al uso de inhibidores pan-deacetilasa, el panobinostat sinergizado con everolimus demostró índices de respuesta de 47%. Asimismo se ha usado panobinostat después del TAUCPH, obteniéndose respuesta objetiva en el 27%, estimándose supervivencia global a un año de 78%. El uso de Bendamustina en pacientes que no son candidatos a TAUCPH o con falla al tratamiento, el ORR por la intensión a tratar fue de 55%, incluyendo 33% de CR y 19% PR. Finalmente, se ha desarrollado un anticuerpo conjugado llamado Brentuximab vedotin, que libera selectivamente monometil auristatina E, agente antimicrotúbulo, dentro de células que expresan CD30; la ORR que se obtuvo fue de 75%, con CR en el 34%, con

media libre de progresión de 5.6 meses y la media de duración de la CR de 20.5 meses.<sup>28, 29, 30, 31</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Desde el primer tratamiento utilizado para el Linfoma de Hodgkin, que fue la radioterapia, pasando por combinación de esquemas como MOPP y posteriormente ABVD, se ha demostrado que el linfoma de Hodgkin es una enfermedad curable. Actualmente el tratamiento de elección es el ABVD. Existen una amplia variedad de tratamiento alternos, los cuales no han demostrado ser mejores y han mostrado mayor toxicidad.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con estadios avanzados no tendrán CR, y 20-30% de los pacientes que respondieron subsecuentemente recaerán después del tratamiento. Por lo que son pacientes que deben recibir tratamiento de segunda línea y posteriormente llevarlos a trasplante.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿En pacientes con linfoma de Hodgkin que han presentado recaída o con enfermedad refractaria hay algún esquema de segunda línea que tenga mejores resultados para obtener remisión de la enfermedad?

## **JUSTIFICACIÓN.**

Un bajo porcentaje de pacientes con linfoma de Hodgkin presentarán recaída en un lapso menor a un año, asimismo, en otro grupo de pacientes, a pesar de recibir el tratamiento de elección con ABVD presentarán progresión de la enfermedad.

Existen diferentes esquemas de tratamiento de segunda línea que se utilizan para obtener remisión de la enfermedad, sin embargo, no se ha estudiado ni comparado la respuesta entre cada uno de ellos, por lo que es necesario determinar cuál de ellos presenta mejor respuesta. Se pretende determinar la respuesta a tratamiento con los distintos esquemas de quimioterapia de segunda línea.

## **HIPÓTESIS.**

Hipótesis nula

El uso de quimioterapia combinando etopósido, altas dosis de citarabina, metilprednisolona y cisplatino (ESHAP) no obtiene remisión de la enfermedad en pacientes con enfermedad refractaria o recaída, comparado con otros esquemas de segunda línea.

Hipótesis alterna

El uso de quimioterapia combinando etopósido, altas dosis de citarabina, metilprednisolona y cisplatino (ESHAP) obtiene remisión de la enfermedad en pacientes con enfermedad refractaria o recaída, comparado con otros esquemas de segunda línea.

## **OBJETIVOS.**

General:

- Determinar que esquema de tratamiento de segunda línea tiene mejores resultados en pacientes con Linfoma de Hodgkin en recaída/refractario

Específicos:

- Enumerar los distintos tipos de quimioterapia utilizados en segunda línea en pacientes con Linfoma de Hodgkin
- Describir las características de los pacientes con linfoma de Hodgkin que presentaron recaída/refractariedad.
- Obtener la incidencia de Linfoma de Hodgkin en recaída/refractario
- Valorar la respuesta a tratamiento en esquemas de segunda línea
- Evaluar la eficacia del esquema ESHAP para obtener remisión de la enfermedad en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o en recaída menor a un año.

## METODOLOGÍA.

Tipo de estudio: Casos y controles

Definición de las variables y forma de medición:

<b>VARIABLE (Índice/indicador)</b>	<b>TIPO</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Independiente	Masculino Femenino
<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Independiente	Años
<b>Variedad histológica</b>	Cualitativa	Independiente	
<b>Beta 2 microglobulina</b>	Cuantitativa	Independiente	mg/dl
<b>Tratamiento de segunda línea</b>	Cualitativa	Independiente	
<b>Tiempo de remisión</b>	Cuantitativa continua	Dependiente	Meses
<b>Estado de la enfermedad</b>	Cualitativa	Dependiente	Remisión completa Respuesta parcial Progresión Fallecimiento

## POBLACIÓN.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, cualquier subtipo y estadio clínico, que presentaron recaída de la enfermedad o refractariedad a tratamiento, que fueron tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2005 y 2012.

## **PROCEDIMIENTO.**

Se tomaron los datos del archivo clínico del Instituto, buscamos a los pacientes que cumplieran las características de Linfoma de Hodgkin en recaída/refractario que fueron tratados en la institución entre los años 2005 a 2012. A continuación se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, subtipo histológico, estadio clínico, esquemas de tratamiento de segunda línea, tiempos de remisión de la segunda línea de tratamiento.

Para clasificar el subtipo histológico nos basamos en los reporte de patología. En cuanto a determinación del estadio clínico se usó el sistema de clasificación de Ann Arbor. El tiempo de remisión de la segunda línea se expresó en meses.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, cualquier subtipo
- Enfermedad en recaída/refractaria
- Sujetos a quién se les inició segunda línea de tratamiento de quimioterapia
- Pacientes que completaron la segunda línea de tratamiento de quimioterapia

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que no completaron la segunda línea de tratamiento
- Pacientes previamente tratados fuera del instituto
- Pacientes que no desean continuar con tratamiento quimioterapéutico

## **CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN.**

- Paciente que suspendieron el tratamiento de segunda línea de quimioterapia
- Progresión de la enfermedad a pesar de la segunda línea de tratamiento

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Pacientes referidos al instituto con sospecha de Linfoma de Hodgkin, que no se corroboró diagnóstico
- No haber iniciado tratamiento de primera línea

Tipo de muestreo:

Por cuota

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para el análisis de los datos se utilizó la media, porcentajes, desviación estándar. La comparación de medias se hizo a través de t de student, asociación entre variables cualitativas la  $X^2$ . Los datos se ingresaron en hoja de cálculo de Excel y el programa estadístico SPSS versión 22.

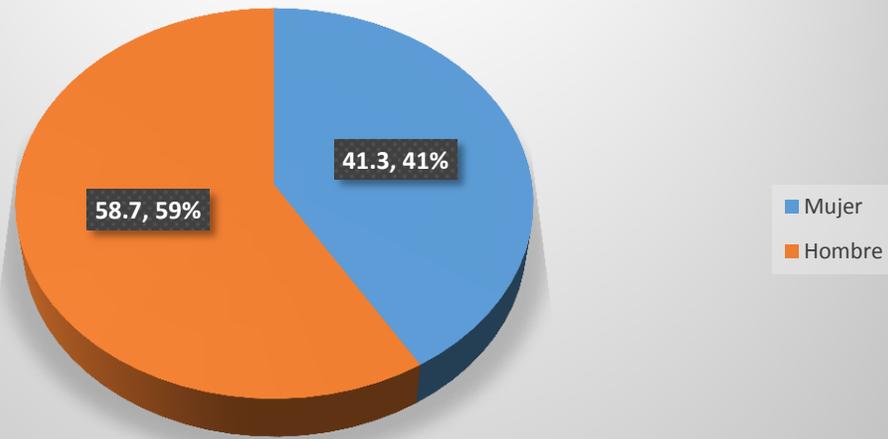
### **RESULTADOS.**

Entre los años 2005 a 2012 se registraron 352 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, de los cuales se excluyeron a 87 pacientes, 33 por haber recibido tratamiento fuera del instituto, 22 pacientes no tenían diagnóstico, 14 pacientes no recibieron tratamiento, 12 pacientes no completaron tratamiento, 5 tuvieron otro diagnóstico oncológico y 1 paciente que no acudió a vigilancia posterior a terminar la primer línea de tratamiento.

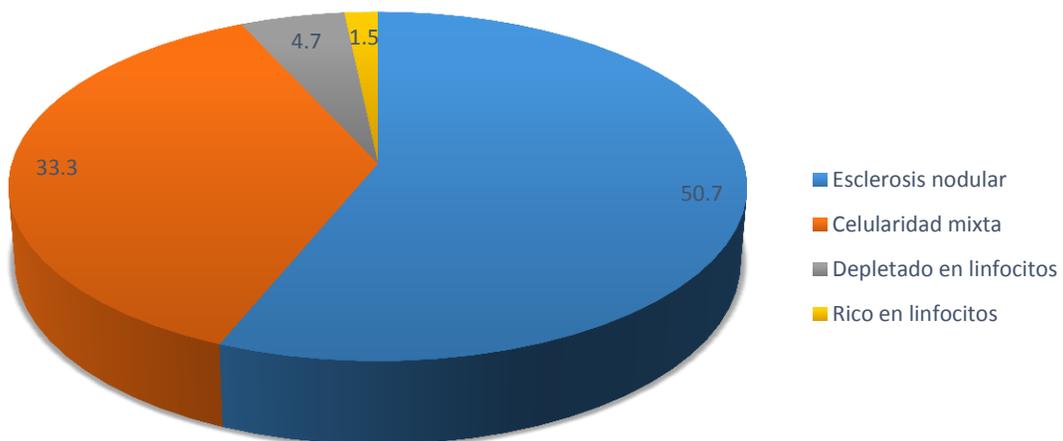
Se registraron a 63 pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario, con una prevalencia de recaída/refractoriedad de 23%. El promedio de edad de los pacientes fue de 38 años, con un rango de 17 a 90 años. El 58.7% correspondió a hombres (figura 4). De acuerdo al subtipo histológico el 50.7% fue esclerosis

nodular, el 33.3 % fue celularidad mixta, el 4.7% fue de la variedad depletado en linfocitos y el 1.5 % fue rico en linfocitos (figura 5).

**Figura 4.- Distribución de acuerdo a sexo en pacientes con LH-RR**



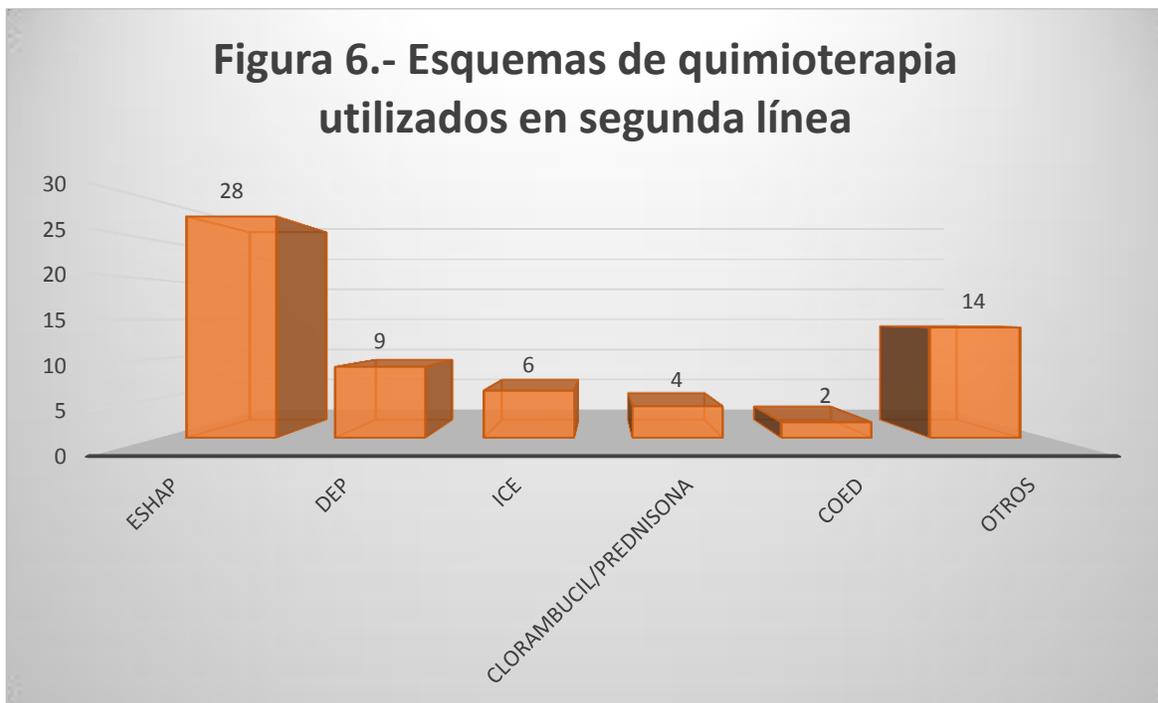
**Figura 5.- Subtipo histológico de LH-RR**



Se encontraron 16 pacientes en estadios tempranos: 2 pacientes en estadio I que corresponde al 3.1% y 14 en estadio II que corresponde al 22.2%, de los cuales 10 tenían enfermedad voluminosa. En pacientes con estadios avanzados, 19 de ellos que corresponde al 30.1% estaban en estadio III, solo 5 pacientes presentaron enfermedad voluminosa. Finalmente, en estadio IV se encontraron a 22 pacientes que corresponden al 34.9%, de ellos, 8 pacientes con enfermedad voluminosa.

Dentro de los estudios de seguimiento que se solicitaron a los pacientes en la vigilancia, encontramos a la beta 2 microglobulina, la cual en la medición tuvo un promedio de 2.1 mg/dl, con rangos que iban desde 0.7 a 4.5 mg/dl y desviación estándar de  $\pm 0.88$ .

Se encontraron 11 esquemas distintos de quimioterapia de segunda línea, los cuales se describen a continuación: ABVD-COED, Ciclofosfamida-prednisona, clorambucil, clorambucil-prednisona, COED, DEP, DEP/MOEP-ABVD, EBVD, ESHAP, ICE y vinblastina. El esquema que más se utilizó fue el ESHAP en 28 pacientes, seguido de DEP con 9 pacientes, ICE con 6 pacientes, a 4 se manejaron con clorambucil-prednisona, 2 pacientes con COED, el resto de los esquemas de quimioterapia solo se utilizaron en 1 paciente (figura 6).

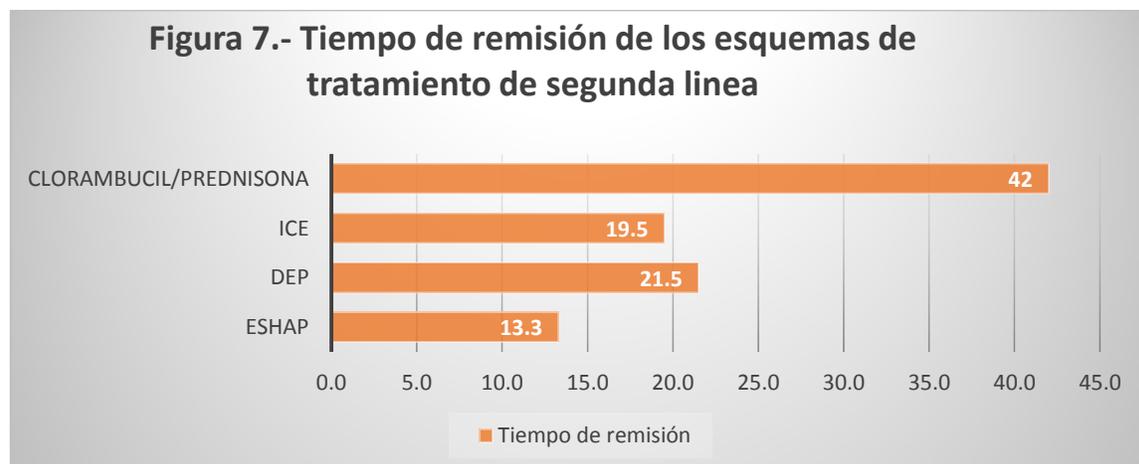


De los 28 pacientes tratados con ESHAP, se pudo evaluar a 17 pacientes, puesto que 2 pacientes se encontraban en tratamiento, 7 pacientes no tuvieron respuesta y en 2 de ellos se desconocía la respuesta. Con media en el tiempo de remisión de 13.3 meses, rango de 1 a 48 meses y desviación estándar de  $\pm 16.5$  meses. De los cuales el 76.4% se encontraba en remisión completa de la enfermedad y el 11.7% en respuesta parcial.

Con el esquema DEP en 4 pacientes se pudo evaluar el tiempo de remisión, que tuvo un promedio de 21.5 meses, rango de 5 a 60 meses y desviación estándar de  $\pm 25.8$  meses. De estos pacientes, 1 se encontraba en remisión completa, 1 en respuesta parcial y 2 habían fallecido.

El uso del esquema ICE se pudo valorar en 3 pacientes en total, con una media de tiempo de remisión de 19.5 meses, rango de 2 a 60 meses y desviación estándar  $\pm 27.6$  meses. Dos pacientes en remisión completa y 1 pacientes presentó progresión de la enfermedad.

En el caso del esquema clorambucil-prednisona con una media de tiempo de remisión de 42 meses, desviación estándar de  $\pm 18.4$  meses, sin embargo, solo un paciente estaba en remisión completa, 1 progresó y 2 fallecieron. Es de llamar la atención que el periodo prolongado de remisión de la enfermedad se encuentra alto, empero, la característica de estos 2 pacientes es que se encontraban en estadio temprano de la enfermedad (IIA). En lo referente a los 2 pacientes en quien se utilizó COED, ninguno obtuvo respuesta al tratamiento.



## **DISCUSIÓN.**

Se encontró un total de 63 pacientes con recaída/refractariedad, que de acuerdo a lo reportado en la literatura internacional, nos encontramos dentro del rango esperado para recaída/refractariedad (23%), mayor porcentaje de hombres (58.7%) con un promedio de edad de 38 años.

La distribución en el subtipo histológico de los pacientes con recaída/refractariedad no tuvo diferencias con respecto a la presentación general al diagnóstico inicial. Encontramos mayor frecuencia de la variedad esclerosis nodular (50.7%), seguido de la variedad celularidad mixta (33.3%). Dentro de los estudios de laboratorio que frecuentemente se solicitan en la vigilancia del paciente, está la beta 2 microglobulina, sin embargo, no se demostró como marcador útil para sospechar o predecir recaída/refractariedad.

El 74.6% de los pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario se encontraba en estadio avanzado (III-IV), en 13 de ellos que representó el 27.6%, con enfermedad voluminosa.

Existe una gran heterogeneidad en el uso de esquemas de tratamiento de segunda línea en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario. En este trabajo podemos apreciar, que se difiere con respecto al esquema de quimioterapia que se va usar, encontramos hasta 11 distintos tipos de combinaciones que se utilizaron como segunda línea de tratamiento. Sin embargo, solo 4 de ellos fueron utilizados de forma consistente, los cuáles son: ESHAP, DEP, ICE y clorambucil-prednisona. De ellos el más utilizado fue el ESHAP, que mostró una respuesta global de 88.1%, el resto de los esquemas no tuvieron la cantidad de pacientes suficientes para poder determinar la respuesta al tratamiento.

Un dato que a la vista puede confundir, es la aparente mayor tiempo de remisión de la enfermedad con el uso de clorambucil-prednisona, sin embargo, tenemos que tomar en cuenta que solo incluye a 2 pacientes, de los cuales al diagnóstico

se habían clasificado como enfermedad temprana, lo cual intrínsecamente conlleva a una mejor respuesta independientemente del esquema utilizado.

## **CONCLUSIONES.**

La prevalencia de recaída de los pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario es similar a lo encontrado en la literatura internacional (23%). Así como es más frecuente encontrar al diagnóstico el subtipo histológico de esclerosis nodular, seguido de celularidad mixta, esta misma distribución la encontramos en los pacientes en recaída/refractariedad.

De los esquemas utilizados solo se pudieron evaluar 4, aunque solo el esquema ESHAP es que mostró mejores resultados, ya que se obtuvo una respuesta global del 88.1%, situación que no pudo ser evaluada en los otros 3 esquemas de quimioterapia que más se utilizaron, por lo que el uso de ESHAP es una buena alternativa como segunda línea de tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario.

Debido a la buena respuesta que se obtuvo con el esquema ESHAP y los estudios clínicos que se han realizado recientemente, se podría aumentar la respuesta con el uso de fármacos antiangiogénicos, por ejemplo talidomida o lenalidomida, lo que conllevaría a aumentar la respuesta global y la supervivencia en estos pacientes. Por lo que se tendría que realizar un estudio para evaluar dicha combinación de tratamiento.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Gobbi PG, Ferreri AJM, et al. Hodgkin lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematología* 85 (2013) 216-237.
2. Küppers R. Chapter 73: origin of Hodgkin lymphoma.
3. Agostinelli C and Pileri S. Pathobiology of Hodgkin Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 6 (2014)
4. Diehl V, Stein H, et al. Hodgkin's Lymphoma: Biology and Treatment Strategies for primary, refractory and relapsed Disease. *Hematology* (2003) 225-247.
5. Glaser SL, Clarke CA, et al. Hodgkin Lymphoma incidence in California Hispanics. *Cancer Causes control* 25 (2014) 709-725
6. Castellino SM, Geiger AM, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *Blood* 117 (2011) 1806-1816.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 2.2014
8. Re D, Thomas RK, et al. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma. *Blood* 105 (2005) 4553-4560.
9. Greaves P, Clear A, et al. Defining characteristics of classical Hodgkin Lymphoma microenvironment T-helper cells. *Blood* 122 (2013) 2856-2863.
10. Skinnider BF and Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 99 (2002) 4283-4297.
11. Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology* (2009) 491-496.
12. Nakayama S, Yokote T, et al. Expression of tumour necrosis factor  $\alpha$  and its receptors in Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology. Correspondence* (2014) 1-4.
13. Scheeren FA, Diehl SA, et al. IL-21 is expressed in Hodgkin lymphoma and activates STAT5. *Blood* 111 (2008) 4706-4715.
14. Nagel S, Meyer C, et al. Deregulated FOX Genes in Hodgkin Lymphoma. *Genes, chromosomes & Cancer* 2014.

15. Marinaccio C, Nico B, et al. Insights in Hodgkin Lymphoma angiogenesis. *Leukemia Research* 38 (2014) 857-861.
16. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO 2008. 4th edition, 322-334
17. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31 (1971) 1860-1861.
18. Rosenberg SA, Boiron M, DeVita VT, et al. Report of the committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res* 31 (1971) 1862-1863
19. 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. *J Clin Oncol* 7 (1989) 1630-1636.
20. Hasenclever D and Diehl V. A Prognostic Score for advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339(1998) 1506-1514.
21. Canellos GP, Rosenberg SA, et al. Treatment of Hodgkin Lymphoma: A 50-year Perspective. *J Clin Oncol* 32 (2014) 163-168.
22. Kuruvilla J, Keating A and Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 117 (2011) 4208-4217.
23. Josting A, Müller H, Borchmann P, et al. Dose Intensity of Chemotherapy in Patients With Relapsed Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 28 (2010) 5074-5080.
24. Aparicio J, Segura A, Garcerá S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 10 (1999) 593-595.
25. Fernández de Larrea C, Martínez C, Gaya A, et al. Salvage chemotherapy with alternating MINE-ESHAP regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma followed by autologous stem cell transplantation. *Annals of Oncology* 21 (2010) 1211-1216.
26. Bartlett NL. Therapies for Relapsed Hodgkin lymphoma. *Hematology* (2005) 245-251.

27. Fehniger T, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 118 (2011) 5119-5125.
28. Lemoine M, Derenzini E, Buglio D, et al. The pan-deacetylase inhibitor panobinostat induces cell death and synergizes with everolimus in Hodgkin lymphoma cell lines. *Blood* 119 (2012) 4017-4025.
29. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, et al. Panobinostat in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma After Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 30 (2012) 2197-2203.
30. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 31 (2012) 456-460.
31. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 30 (2012) 2183-2189.