



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**EVALUACIÓN DE BRENTUXIMAB VEDOTIN EN PACIENTES EN
RECAIDA/REFRACTARIO CON LINFOMA DE HODGKIN EN EL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**P R E S E N T A:
DRA. MARIA LUISA ALCIVAR GARCIA**

**DRA ANDREA IRACEMA MILAN SALVATIERRA
ASESORES DE TESIS**

**DR. JORGE CRUZ RICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021



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.

DRA. ERIKA GOMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. ERICK EFRAIN SOSA
JEFE DE POSGRADO

DR. JORGE CRUZ RICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
HEMATOLOGÍA

DRA ANDREA IRACEMA MILAN SALVATIERRA
ASESOR DE TESIS
ADSCRITA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

Número de registro: HJM 075/21-R

AGRADECIMIENTOS

Dios, tu amor y tu bondad no tienen fin, me permites sonreír ante todos mis logros que son resultado de tu ayuda y cuando caigo y me pones a prueba, aprendo de mis errores y me doy cuenta que los pones frente a mí para mejorar como ser humano y crezca de diversas maneras.

Para mis padres María y Jorge por todo su amor infinito para mí; porque me enseñaron a luchar, seguir y trabajar día a día en los sueños para volverlos una realidad.

A mi esposo, Jhony quien me ha acompañado durante este camino y quien me dio toda su comprensión y su amor; el pergamino que tendré en mis manos será compartido contigo.

Así como a Mateo por ser un niño comprensivo y cariñoso a mis familiares, mi hermano y mis suegros por todo su apoyo infinito.

Gracias al Hospital Juárez de México y a los médicos adscritos del servicio de Hematología, Dr. Jorge Cruz Rico; Dra. Monica Tejeda; Dr. Faustino Leyto y a mi asesora la Dra. Andrea Milan que me guio durante la realización de la misma, su experiencia profesional, su apoyo y confianza han sido clave fundamental para mi formación como profesional.

Gracias a todos!!

Contenido

I. INTRODUCCIÓN	6
II. MARCO TEÓRICO:.....	7
Epidemiología.....	7
Patogenia 8	
Manifestaciones clínicas.....	9
Descripción histopatológica.....	9
Abordaje inicial.....	10
Estadificación.....	11
Uso de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT)	12
PET al final del tratamiento	13
Tratamiento.....	14
Estadio temprano (I-II) con factores desfavorables sin enfermedad voluminosa	14
En pacientes con enfermedad localizada con enfermedad voluminosa	15
Valoración de respuesta	16
Brentuximab vedotin.....	17
Tratamiento de rescate.....	18
Tratamiento de enfermedad en recaída o refractaria	18
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	19
IV. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:	19
V. PREGUNTA DE INVESTIGACION	20
VI. HIPÓTESIS.....	20
VII. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	20
VII.1 Objetivo general:.....	20
VII.2 Objetivos secundarios:	21
VIII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	21
VIII.1 TIPO DE ESTUDIO.....	21
VIII.2 MATERIAL Y METODOS.	21
VIII.3 CRITERIOS DE INCLUSION.....	22
VIII.4 CRITERIOS DE EXCLUSION	23
VIII.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	23
VIII.6 PROCEDIMIENTOS	23
VIII.7 DEFINICION DE VARIABLES:	24

VIII.8 ANALISIS ESTADISTICO	28
VIII.9 RECURSOS MATERIALES	28
VIII.10 PRESUPUESTO.....	28
VIII.11 CONSIDERACIONES ETICAS.....	29
IX. RESULTADOS	29
X.DISCUSIÓN	43
XI. CONCLUSIONES.....	47
XII. REFERENCIAS:.....	48

I. INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias clonales de células B, representan un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas, los cuales pueden afectar cualquier órgano.

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia que se origina en los linfocitos B maduros localizados en el centro germinal de los ganglios linfáticos. Se caracteriza por incremento de tamaño de ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos.

Las células de Reed-Sternberg, de Hodgkin y la variedad linfocítica y/o histiocítico (células L y H) son las que caracterizan esta patología.

Los pacientes con linfoma de Hodgkin alcanzan tasas de curaciones de 80% en primera línea, sin embargo, el 20% son quimiorrefractarios, con pronóstico pobre a largo plazo, antes de la inmunoterapia tenían respuestas de 65% para estadios I y II, de 58% para estadios avanzados. La inmunoterapia ha abierto una nueva brecha terapéutica, para los pacientes que reciben Brentuximab Vedotin en segunda línea en paciente recaídos/refractarios, con tasas de respuesta completa de 75%, supervivencia global (SG) de 93% y supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años de >70%, lo cual será nuestro objetivo de estudio es demostrar el momento idóneo para el inicio de BV como rescate en monoterapia o en combinación con quimioterapia.

II. MARCO TEÓRICO:

El linfoma de Hodgkin (LH), también denominado enfermedad de Hodgkin, es una neoplasia del sistema linfático.

El sistema linfático transporta la linfa, que contiene células B y T. Los linfocitos B generan anticuerpos para combatir infecciones y las células B destruyen virus, células extrañas y activan a las células B para que generen anticuerpos. Los ganglios linfáticos se encuentran en grupos, en el abdomen, la ingle, la pelvis, las axilas, el tórax y el cuello. En los ganglios linfáticos se produce la maduración y activación de los linfocitos para que desarrollen su función fisiológica.

El linfocito sufre una alteración en los genes que regulan su capacidad para producir anticuerpos y se convierte en una célula incapaz de llevar a cabo su función fisiológica y, por tanto, debe morir en el ganglio linfático en un proceso de muerte celular programada. Sin embargo, y por motivos no bien conocidos, ocasionalmente ese linfocito alterado presenta otros cambios en sus genes que le confieren la capacidad de sobrevivir en el ganglio linfático, escapar al control de las células encargadas de la vigilancia inmunológica y proliferar de forma incontrolada.

En el curso de las últimas dos décadas se ha revelado la naturaleza de las células B y de sus células patognomónicas (células de Reed-Sternberg CRS), junto con varias lesiones genéticas recurrentes. El papel patogénico de la infección por el virus de Epstein-Barr también se ha confirmado. Las células de reed-sternberg en el linfoma de hodgkin clásico tienen varias características que son inusuales para las células tumorales linfoides y el microambiente del linfoma de hodgkin ¹.

Epidemiología

La población AYA, definida como la que tiene entre 15 y 39 años, se ve particularmente afectada por los linfomas. Tanto linfoma Hodgkin y el no Hodgkin comprenden el 13% de los diagnósticos de cáncer AYA. El linfoma de Hodgkin se ve con mayor frecuencia en el grupo de 20 34 años, lo que representa casi un tercio de los nuevos diagnósticos, con una distribución bimodal.

En los EE. UU. se diagnostican todos los años alrededor de 9,500 casos nuevos de linfoma de hodgkin. El cociente sexo masculino: sexo femenino es de 1.4:1. El linfoma de hodgkin es raro antes de los 10 años y es más frecuente entre los 15 y 40 años; se observa un segundo pico en individuos > 60 años.

Del Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI - Instituto Nacional de Geografía y Estadística) y el Consejo Nacional de Población (CONAPO - Consejo Nacional de Población) durante el 2016 se diagnosticaron 2.278 casos incidentes de LH en el sistema de salud mexicano, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 1.93 / 100.000 habitantes³.

Patogenia

Las células de reed-sternberg son derivadas de células germinales del centro B que han adquirido mutaciones de genes de la cadena variable de la inmunoglobulina que han sufrido apoptosis. Pocos casos de linfoma hodgkin clásico se originan en las células T, intervienen la susceptibilidad genética y las asociaciones ambientales o quimioterapia, infecciones por el virus de Epstein- Barr, Mycobacterium tuberculosis, herpes virus tipo 6 y virus de la inmunodeficiencia humana. El riesgo es ligeramente mayor en individuos con trastornos de inmunodeficiencia congénita y también en individuos con determinados trastornos autoinmunitarios.

La mayoría de los pacientes también presentan un defecto lentamente progresivo de la inmunidad celular (función de los linfocitos T) que, en la enfermedad avanzada, contribuye con las infecciones bacterianas frecuentes y las más infrecuentes micóticas, virales y protozoarias. En la enfermedad avanzada se observa una depresión de la inmunidad humoral (producción de anticuerpos).

Se debe diagnosticar en biopsia por escisión de un ganglio, a fin de obtener material suficiente para el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico. Se debe evitar el diagnóstico mediante punción ganglionar con aguja fina, ya que es común que resulte en material insuficiente; este método solo quedará reservado para casos puntuales en los cuales sea imposible la metodología diagnóstica correcta. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, el LH se divide en dos subtipos histopatológicos²:

TABLA 1.- SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS DEL LINFOMA DE HODGKIN

SUBTIPO HISTOLOGICO	FRECUENCIA (%)
CLÁSICO	95%
Esclerosis nodular	40-75%
Celularidad mixta	20-40%
Rico en linfocitos	5-15%
Depleción linfocitaria	<10%
PREDOMINIO LINFOCITICO NODULAR	5%

Se ha encontrado múltiples vías de señalización y factores de transcripción que muestran actividad des- regulada en las células de reed-sternberg, incluido el factor nuclear kB, Jak, Stat, PI3K, Akt, Erk, AP1 y tirosina cinasas. Las células de reed-sternberg atraen muchas células al tejido del linfoma, lo que resulta en un microambiente inflamatorio típico. Este entorno probablemente promueve la supervivencia de las células malignas que escapan del ataque de las células citotóxicas T o natural killer ².

Manifestaciones clínicas

En la presentación, el linfoma de hodgkin suele estar presente en los ganglios linfáticos supradiaphragmáticos. Luego se disemina a los ganglios linfáticos contiguos, finalmente llega al bazo y luego se disemina a depósitos extraganglionares en la médula ósea, los huesos, los pulmones y el hígado³

Descripción histopatológica.

Para el diagnóstico es necesaria la existencia de las células de Reed-Sternberg en el entorno celular apropiado. Existen algunas variantes de estas células que incluyen las mononucleares (células de Hodgkin), multinucleadas, lacunares (en esclerosis nodular), pleomórficas y momificadas (células apoptóticas)⁴.

Abordaje inicial

Dentro de la evaluación clínica inicial se debe interrogar al paciente a propósito de los síntomas B, si existe intolerancia al alcohol (dolor a la ingesta de bebidas alcohólicas), prurito generalizado y astenia o adinamia. Asimismo, dentro de la exploración física se debe registrar el nivel de desempeño físico y si existen megalias en regiones linfoides, bazo y/o hígado.

Los estudios de laboratorio necesarios son: la biometría hemática completa, además de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, enzimas hepáticas con albúmina, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina, y prueba de embarazo en mujeres en edad fértil. Asimismo, se deberá descartar infección por VIH, hepatitis B y C2. Es obligatorio valorar el funcionamiento cardíaco (electrocardiograma y ecocardiograma) y pulmonar (espirometría) debido a los riesgos inherentes del tratamiento farmacológico.⁴

En el abordaje de Linfoma de hodgkin habitualmente se debe realizar radiografía de tórax, además de tomografía con- trastada de cuello, tórax y abdomen. Sin embargo, el estudio de imagen de elección es la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) con F18-fluorodesoxiglucosa (FDG) desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo. La realización de biopsia de médula ósea (MO) se lleva a cabo para descartar infiltración de esta. En caso de no contar con tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada, la tomografía computarizada (TC) basal diagnóstica es el estudio de imagen alternativo⁴.

De acuerdo con los datos actuales, el Linfoma de hodgkin clásico se caracteriza por un inmunofenotipo habitual con la expresión de CD15+, CD30+, PAX-5+ (débil) y negativo para CD3-, CD20-, CD45- y CD79a-.

El inmunofenotipo habitual del Linfoma de hodgkin de predominio linfocitario nodular, que representa el 5% o menos de todos los linfomas, es con CD20+, C45+, CD79a+, BCL6+, PAX-5+ y negativo para CD3-, CD15- y CD30-. Los pacientes que inician con enfermedad voluminosa, afectación subdiafragmática o esplénica tienen mayor riesgo de transformación a linfoma de células grandes⁴.

Estadificación

De acuerdo con la clasificación de Ann Arbor, los síntomas B consisten en la presencia de cualquiera de los siguientes: fiebre > 38.3 °C, pérdida ponderal y diaforesis nocturna⁵. Los criterios de clasificación fueron establecidos en la 11.^a Conferencia de Linfoma Maligno Internacional en Lugano, Suiza, realizada en junio del 2011.

TABLA 2. ESTADIFICACION SEGÚN LA CLASIFICACION DE ANN ARBOR

Estadio I Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (bazo, timo, Waldeyer), con o sin extensión a sitio extra nodal (E) adyacente.

Estadio II:	Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación de una localización extra ganglionar localizada y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E).
Estadio III:	Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extra ganglionar localizada (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES).
Estadio IV:	Afectación diseminada de uno o más órganos extra ganglionar, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos.

Síntomas A: ausencia de síntomas B , **Síntomas B:** Presentes, **El sufijo E:** involucro extranodal

En esta reunión de expertos, la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con fluorodesoxiglucosa fue incorporado de manera formal a la estadificación de linfomas ávidos a fluorodesoxiglucosa, entre ellos el LH. En la conferencia citada se modificó la clasificación previa de Ann Arbor, permaneciendo los sufijos A y B (sintomatología) solo en el Linfoma de Hodgkin. La respuesta al tratamiento será valorada por PET mediante la escala de 5 puntos.⁴

Las recomendaciones de la reunión de Costwold fueron que se incluyera la TC como la técnica de evaluación de nódulos intratorácicos e infradiafragmáticos, los criterios de involucro de bazo e hígado se modificaron, además de que se deberían ignorar las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático⁴. Se introdujo en esta reunión el sufijo X para definir la enfermedad voluminosa (> 10 cm). Los cortes tomográficos deben de ser de 1 cm.

El sufijo E se utiliza en la clasificación clínica cuando el involucro extranodal es contiguo o proximal a la lesión nodal. Para ser considerado como masa voluminosa, el nódulo aislado o conglomerado debe de exceder los 10 cm de diámetro. El tamaño de las lesiones en bazo o hígado no deben utilizarse para fines pronósticos. En mediastino, la definición de voluminosa se otorga cuando la masa excede o es igual a un tercio del diámetro transversal a nivel T5/6⁵.

Uso de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT)

De acuerdo con el grupo de trabajo de Linfomas se establecieron los criterios para el uso de PET en el contexto clínico de linfomas (incluido el Linfoma de Hodgkin) y ensayos de fase tardía. Esta clasificación no tiene una buena sensibilidad para infiltración a sistema nervioso central, por lo que se prefiere la resonancia magnética (RM) en caso de sospecha de infiltración a dicho nivel⁶. La intensidad de la captación se reporta de acuerdo con la escala SUV (volumen de captación máxima)^{4,6}.

En la tomografía por emisión de positrones intermedia las puntuaciones de 4 y 5 se consideran como respuesta metabólica parcial, aunque en PET al final del tratamiento se considera enfermedad metabólica residual⁶.

La PET interina tiene como propósito asegurar la efectividad del tratamiento excluyendo la posibilidad de progresión. Lo anterior, debido a que la respuesta metabólica (mostrada por PET) es más temprana que la anatómica. Se ha demostrado que el PET intermedio supera el valor pronóstico del IPS (International Prognostic Index). El valor predictivo negativo es del 95% para la PET interina en Linfoma de Hodgkin en ≥ 2 años de supervivencia libre de progresión (SLP), con un valor predictivo positivo aceptable, con SLP del 13 al 27%^{5,6}. Se realizará PET al menos tres semanas después de la última aplicación de QT, aunque preferentemente después de seis a ocho semanas, dos semanas después de uso de FEC-G y tres meses luego de que la RT se completó⁶.

PET al final del tratamiento

La tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada para valoración de remisión al final del tratamiento tiene alta precisión en el linfoma de hodgkin, mayor que la tomografía computada. Se ha reportado esta alta precisión posterior a esquemas ABVD (doxorubicina [adriamicina], bleomicina, vinblastina y dacarbazina) y BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina [adriamicina], ciclofosfamida, vincristina [Oncovin], procarbazona y prednisona) en Linfoma de Hodgkin avanzado. En caso de masa residual a pesar de respuesta metabólica completa, algunos autores argumentan que la masa residual carece de significancia clínica, mientras que otros sugieren combinar con documentación de remisión radiológica ^{5,6}.

En los últimos años el aporte de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada en la evaluación de la respuesta ha permitido identificar un grupo de pacientes de excelente pronóstico en los que es factible la omisión de la RT.

La evaluación se basa en la escala visual de 5 puntos de Deauville descrita anteriormente, la cual considera:

TABLA 3. ESCALA DE RESPUESTA DE DEAUVILLE

Respuesta metabólica completa (RMC)	Puntaje 1, 2 y 3* en sitios nodales o extra nodales con o sin masa residual por PET
Respuesta metabólica parcial (RMP)	Persistencia de lesiones metabólicas, pero con menor metabolismo en comparación al basal.
Sin respuesta metabólica (SRM)	Puntaje 4 y 5 sin cambios con respecto al PET basal, ya sea en el PET interino o PET al fin del tratamiento
Enfermedad metabólica progresiva (EMP)	Puntaje 4 y 5 con aumento de la captación con respecto al PET basal. Esto se considera tanto para el PET interino como PET de fin del tratamiento.

Una puntuación de 3 significa buena respuesta y buen pronóstico en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en aquellos protocolos que utilizan la PET para desescalar el tratamiento ^{7,8}.

Tratamiento

Previo al inicio del tratamiento de Linfoma de Hodgkin es necesario hacer hincapié en los efectos secundarios, que pueden ser no reversibles.

Se deberá informar al paciente de que los fármacos utilizados en quimioterapia tienen riesgo de provocar infertilidad permanente. Por lo que, en caso de que el paciente lo solicite, se deberá favorecer la criopreservación de semen, fertilización in vitro, o preservación de tejido ovárico o de ovocitos, de acuerdo con el caso en cuestión.

Es prioritario contar con pruebas de función respiratoria, incluida la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) si se utilizará esquema ABVD o BEACOPP debido a la elevada toxicidad pulmonar de la bleomicina en pacientes susceptibles. Una DLCO > 60% es aceptable para el uso de bleomicina^{9,10}.

En caso de que se contemple Radioterapia a bazo, el paciente deberá contar con esquema de vacunación contra neumococo, Haemophilus influenzae y meningococo.

El algoritmo de tratamiento dependerá de si se trata de linfoma de Hodgkin clásico o de predominio linfocítico, si es un estadio temprano con marcadores de pronóstico desfavorables o no, el esquema inicial de manejo y si existe enfermedad voluminosa, entre las variables más relevantes.

En lo que se respecta a pacientes con estadio temprano (I o II) sin factores de mal pronóstico (desfavorables), se propone el algoritmo que se muestra en la figura 1. En caso de que solo se desee utilizar QT en estadio tempranos de Linfoma Hodgkin, se podrán administrar dos ciclos de ABVD y reestadificarse con PET-CT. Los pasos subsecuentes dependerán de la puntuación Deauville.

- ✚ D 1-4: Radioterapia a sitio afectado con 30 Gy.
- ✚ D 5: se tomará biopsia de región afectada. De ser negativa se optará por conducta en D 1-4. Si es positiva, se llevará a cabo manejo de enfermedad refractaria.

Estadio temprano (I-II) con factores desfavorables sin enfermedad voluminosa

En caso de decidirse esquema ABVD, se indicarán dos ciclos iniciales. Posteriormente se valorará con PET-CT para decidir manejo posterior. De acuerdo con la puntuación de Deauville:

- ✚ D 1-2
 - Dos ciclos de ABVD (total 4) + RTSP.
 - O cuatro ciclos más de AVD (total seis ciclos, últimos cuatro sin bleomicina).
- ✚ D 3-4:
 - Dos ciclos ABVD (total 4) (solo considerar D 3).
 - Dos ciclos de BEACOPP escalado (preferentemente D 4).
- ✚ D 5: se deberá biopsiar la región afectada.
 - De ser negativa la biopsia se aplicarán cuatro ciclos más (total seis ciclos) con o sin RTSP.
 - En biopsia positiva se considerará refractario.
- ✚ Otro esquema por utilizarse es el BEACOPP dos ciclos y dos ciclos más de ABVD con RTSP como consolidación en pacientes menores a 60 años.

En pacientes con enfermedad localizada con enfermedad voluminosa

Se trata de los pacientes con enfermedad temprana/localizada (estadios I y II) con factores pronósticos desfavorables con enfermedad voluminosa a nivel mediastinal o adenopatías > 10 cm. Las alternativas de manejo inicial:

- ✚ ABVD dos ciclos.
 - Reestadificación con PET-CT.
 - D 1-2: ABVD dos ciclos más (total cuatro), o AVD cuatro ciclos más (seis totales). En ambos casos con o sin RTSP.
 - D 3-4: ABVD dos ciclos más (total cuatro) de manera preferente para D 3. Por otro lado, para un 4 se sugiere BEACOPP escalado en dos ciclos. En ambos casos (D 3 y 4) se administrarán 30 Gy posteriormente como RTSP. Otra alternativa independientemente de ser D 3-4, es administrar tres ciclos de BEACOPP escalado con PET-CT posterior y nuevo ciclo BEA- COPP para finalizar (cuatro BEACOPP y dos ABVD iniciales).
- ✚ Dos ciclos de BEACOPP escalado con dos ciclos ABVD, posteriormente con RTSP.
 - D 1-4: RTSP a sitios iniciales con tamaño superior a 5 cm.

- D 5: biopsia, de ser negativa se indicará RTSP a los sitios mencionados. En caso de ser positiva se manejará como enfermedad refractaria.

Se puede elegir el esquema BEACOPP desde el inicio en pacientes con estadios I y II, con características desfavorables, sean de enfermedad voluminosa o no. En este caso se aplicarán dos ciclos y posteriormente dos ciclos de esquema ABVD. En la reestadificación con PET-CT:

D 1-4: RTSP.

D 5: debe realizarse nueva biopsia. De ser negativa se realizará RTSP. En caso de positividad se considerará como enfermedad refractaria.

Figura 1. ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

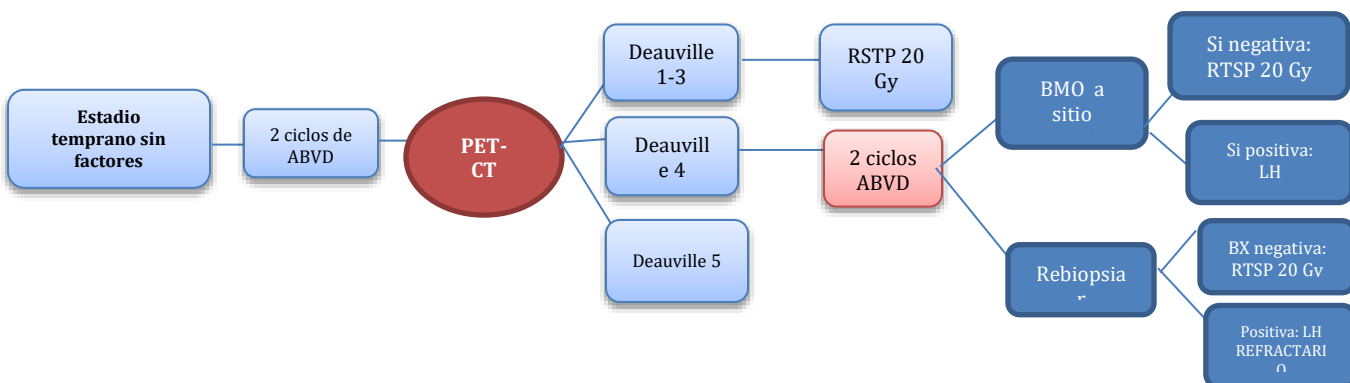


Figura 1. Algoritmo de tratamiento para pacientes con estadio temprano (I o II) sin factores de mal pronóstico (desfavorables). ABVD: doxorubicina (adriamicina), bleomicina, vinblastina y dacarbazina; PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; RTSP: radioterapia a sitio afectado; LH: linfoma de Hodgkin; Bx: biopsia.

Valoración de respuesta

Una evaluación diferente de PET-CT es la obtenida por tomografía computada. Definiciones según lo publicado en la reunión de Cotswold meeting:

- ✚ **Respuesta completa (RC):** paciente sin evidencia de LH clínica, radiológica o cualquier otra³.
- ✚ **Respuesta completa no confirmada/incierta.** Paciente con adecuado estado de salud, sin evidencia clínica de LH, pero con

alguna anormalidad radiológica, no consistente con los efectos de la terapia, la cual persiste en el sitio de la enfermedad previa ^{5,10}.

- ✚ **Respuesta parcial (RP):** disminución de al menos el 50% de la suma de los productos del mayor diámetro perpendicular de las lesiones medibles. Asimismo, debe de existir una remisión de los síntomas B ^{5,11}.
- ✚ **Progresión de enfermedad:** se trata de un incremento $\geq 25\%$ en el tamaño de una lesión medible o aparición de nuevas lesiones o recurrencia de los síntomas B, los cuales no pudieran explicarse por alguna otra causa ⁹⁻¹¹.

Brentuximab vedotin

El brentuximab vedotin (BV) es un anticuerpo conjugado IgG1 quimérico dirigido contra CD30, anticuerpo el cual se halla unido de manera covalente al agente de disrupción de microtúbulos monometil auristatina E. El BV logra por sí solo respuesta global (RG) del 75% con RC del 34% en pacientes previamente tratados¹⁰.

En el ensayo AETHERA se estudió el BV como opción de consolidación en pacientes con linfoma de Hodgkin de riesgo alto de recaída o progresión posterior a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ¹². La dosis de BV fue de 1.8 mg/ kg cada tres semanas hasta 16 aplicaciones. El beneficio del BV se continuó mostrando a cinco años con una SLP del 59% en BV vs. 41 con placebo.¹³ Los factores de riesgo estipulados fueron: recaída en menos de 12 meses o refractariedad al tratamiento inicial, la mejor respuesta fue la parcial o enfermedad estable (EE) a la última línea de tratamiento, enfermedad extranodal a la recaída previa a TACPH, o ≥ 2 tratamientos de rescate previos¹⁵.

Asimismo, el BV también se ha combinado con esquemas como Dexametasona, dosis altas de citarabina, cisplatino (DHAP) y etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino (ESHAP) (en este caso con RG del 96% y una RC del 70%)¹⁶.

Los efectos adversos más comunes del BV son neuropatía periférica sensitiva, náuseas, astenia, neutropenia y diarrea ^{14,15}. La neuropatía se encuentra en relación con la exposición prolongada al fármaco. No obstante, aproximadamente un 80% de los pacientes presentará una resolución de la neuropatía o mejoría una vez que BV se suspenda ^{16,17}.

En pacientes en quienes se ha usado BV como puenteo para trasplante autólogo, la SLP a dos años posterior a TACPH fue del 67% y la SG del 93%. Por lo que el BV como tratamiento de puenteo en segunda línea de tratamiento previo a trasplante es una terapia promisorio ^{15,17}.

Por otro lado, se ha observado que en pacientes con ausencia de respuesta ($D \geq 3$) posterior a dos ciclos de BV, la posibilidad de alcanzar respuesta después de más ciclos de BV como monoterapia es prácticamente nula ¹⁶.

Tratamiento de rescate

Un 20% de los pacientes tratados inicialmente para Linfoma de Hodgkin presentarán recurrencia ^{13,20,21}. A estos pacientes se les administrará segunda línea y en caso de que haya respuesta a esta serán candidatos a TACPH como intento curativo.¹⁸ Las terapias de segunda línea pueden presentar RC en Linfoma de Hodgkin previo a Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TACPH) que oscila entre el 17 y el 76% ^{14,22}. De hecho, la tasa de RC con los diferentes esquemas de segunda línea oscila entre el 20 y el 60%. La profundidad de la respuesta es relevante, debido a que se ha demostrado que alcanzar una RC previo a trasplante es un predictor de pronóstico favorable ^{14,22}.

Tratamiento de enfermedad en recaída o refractaria

Del 15 al 25% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin fallarán al tratamiento de primera línea. Un 50% de los pacientes podrán ser curados posterior a TACPH, aunque la mayoría con factores pronósticos desfavorables (p. ej., recaída en menos de 12 meses o refractariedad al tratamiento inicial, la mejor respuesta fue la parcial

o EE a la última línea de tratamiento, enfermedad extranodal a la recaída previa a TACPH o ≥ 2 tratamientos de rescate previos) progresará posterior al trasplante con mal pronóstico. En estos pacientes con R/R posterior a TACPH la mediana de SG es de 2.4 años y de 1.2 años si la recaída es en menos de 1 año del trasplante ^{22,23}. En general, es indudable que Brentuximab vedotin ha prolongado la supervivencia y mejorado la vida de innumerables pacientes con Linfoma de Hodgkin.²²

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

De un 20% de los pacientes con linfoma de Hodgkin tratados con fármacos de primera línea presentarán recaída en el primer año o serán refractarios a quimioterapia sistémica de segunda línea; a estos pacientes se les administrará Brentuximab vedotin, como una segunda línea terapéutica, con la finalidad de determinar la eficacia para una remisión completa.

IV. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen buen pronóstico alcanzando tasas de curaciones de hasta un 80% sin embargo ese 20 % que no responde a quimioterapia de primera línea, van hacer quimiofractarios a terapia de segunda línea. Los pacientes antes de la era de los monoclonales tenían respuestas de 65% para estadios I y II y de 58% para estadios avanzados. En este escenario, la inmunoterapia ha abierto una nueva brecha terapéutica, para los pacientes que reciben brentuximab vedotin en segunda línea donde se observan altas tasas de respuesta completa 75% y una supervivencia global mejorada de 93% y la sobrevida libre de progresión a 3 años del >70% lo que hace necesario correlacionar los resultados en nuestro medio con la literatura internacional. Este estudio es importante sobre todo porque este grupo poblacional se considera económicamente activo, siendo una importante fuente de ingresos para el núcleo familiar, más del 60% de la población mexicana no cuenta con seguridad social y la falta recursos para el

diagnóstico y el pobre apego a tratamiento son la principal causa de mortalidad, teniendo en cuenta que esta población fue beneficiada por el programa de apoyo al paciente, donde podremos relacionar la respuesta obtenida en los pacientes con linfoma hodgkin refractarios o recaídos; tratados con brentuximab vedotin en la consulta externa del Hospital Juárez de México, durante el periodo 2019 a 2021, para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas futuras a favor de nuestra población.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la respuesta alcanzada en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractarios o en recaída en tratamiento con Brentuximab Vedotin tratados en el Hospital Juárez de México en el periodo de marzo del 2019 a marzo 2021?

VI. HIPÓTESIS

Brentuximab vedotin mejora la respuesta alcanzada en los pacientes con Linfoma de Hodgkin en recaída o refractarios.

VII. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

VII.1 Objetivo general:

1. Conocer la respuesta al término del tratamiento con Brentuximab Vedotin en los pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o en recaída Hospital Juárez de México del periodo de marzo 2019 a marzo 2021

VII.2 Objetivos secundarios:

1. Conocer la eficacia de Brentuximab Vedotin como fármaco de segunda línea en los pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o refractaria.
2. Determinar los ciclos de aplicación necesarios para lograr una respuesta completa del paciente con base en estudios de imagen.
3. Identificar los efectos adversos del uso de Brentuximab Vedotin.

VIII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

VIII.1 TIPO DE ESTUDIO.

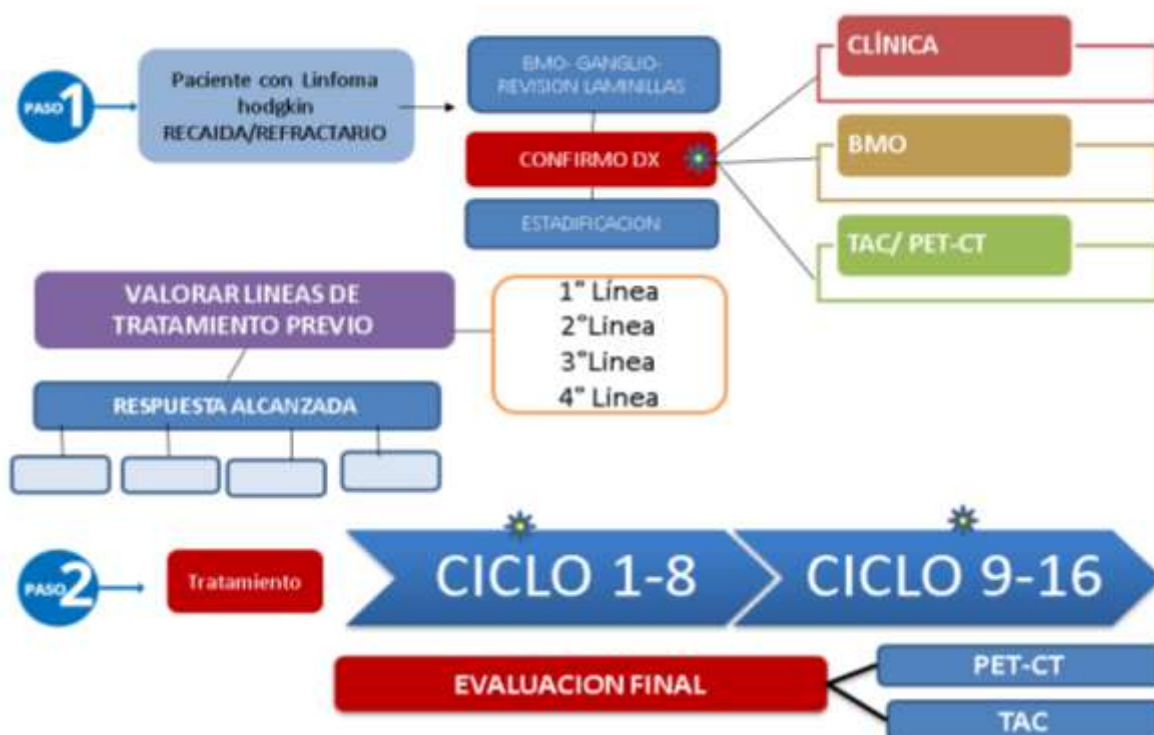
Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, analítico, que tomo como población a los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en tratamiento con Brentuximab Vedotin en el Hospital Juárez de México en el periodo del marzo de 2019 a marzo del 2021 donde se analizaron: edad, sexo, el origen o lugar de nacimiento y el estado actual, el año de diagnóstico, tipo de LH, lugar de diagnóstico histopatológico, presencia de CD30, el estadio clínico, ECOG, presencia de síntomas B, enfermedad voluminosa, panel viral, la terapia utilizada como quimioterapia, radioterapia y el tratamiento con inmunoterapia como es el Brentuximab Vedotin, así como la evaluación de la respuesta al tratamiento, supervivencia global y libre de progresión.

VIII.2 MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en tratamiento con Brentuximab Vedotin en el Hospital Juárez de México en

el periodo del marzo de 2019 a marzo del 2021 para recabar los datos donde se incluyeron: edad, sexo, el origen o lugar de nacimiento y el estado actual, el año de diagnóstico, tipo de LH, lugar de diagnóstico histopatológico, presencia de CD30, el estadio clínico, ECOG, presencia de síntomas B, enfermedad voluminosa, panel viral, la terapia utilizada como quimioterapia, radioterapia y el tratamiento con inmunoterapia como es el Brentuximab Vedotin, así como la evaluación de la respuesta al tratamiento y mortalidad.

FIGURA 2. ALGORITMO DIAGNOSTICO Y DE TRATAMIENTO



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

VIII.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en tratamiento con Brentuximab

Vedotin en el Hospital Juárez de México en el periodo del marzo de 2019 a marzo del 2021.

- CD30 positivos en Biopsia de ganglio o Medula ósea
- Pacientes mayores de 18 años.
- Control imagenológico con TAC o PET/CT al inicio de la terapia
- Control de PET/CT o TAC al término del tratamiento.

VIII.4 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Embarazo
- Segunda neoplasia
- No tener documentado el seguimiento.

VIII.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Retiro de consentimiento para tratamiento y seguimiento

VIII.6 PROCEDIMIENTOS

1.- Se realizó una revisión retrospectiva de marzo del 2019 a marzo del 2021, de los expedientes de pacientes que acudieron a la consulta externa en el Hospital Juárez de México en los servicios de hematología; con el diagnóstico de LH, el cual se basó en el reporte de patología existente en el expediente.

2.- Construimos una base de datos en el programa SPSS para ingresar los datos demográficos y resultados de los estudios realizados, donde se incluyeron edad, sexo, el origen o lugar de nacimiento y el estado actual, el año de diagnóstico, tipo de LH, lugar de diagnóstico histopatológico, presencia de CD30, el estadio clínico, ECOG, presencia de síntomas B, enfermedad voluminosa, panel viral, la terapia utilizada como quimioterapia, radioterapia y el tratamiento con inmunoterapia como

es el Brentuximab Vedotin, así como la evaluación de la respuesta al tratamiento. En caso de mortalidad se describirán las causas del deceso.

Estos datos se obtuvieron a través de la revisión del expediente clínico, reportes de histopatología, archivo de laboratorio electrónico (sofilab) y archivo de imagen electrónico (web server).

Expediente Clínico.

Se recogieron los casos de LH registrados en la consulta externa, en el hospital Juárez de México durante dicho período.

Estudio Histopatológico.

Las técnicas histológicas empleadas fueron la microscopía óptica e inmunohistoquímica. En ganglio linfático, tejido extra ganglionar y medula ósea. Estos se basaron en los criterios de la OMS para cada subtipo de linfoma previamente mencionados.

Sofilab.

Software especializado para almacenamiento de los estudios de laboratorios clínicos, que permitió la recolecta de datos para factores pronóstico como DHL, leucocitos y hemoglobina al diagnóstico.

WEB Carestream

Software especializado para almacenamiento de estudios de imagen, el cual nos permitió la recolección de las tomografías realizadas en dichos pacientes al diagnóstico.

3.-Análisis de los datos recabados.

VIII.7 DEFINICION DE VARIABLES:

VARIABLE DEPENDIENTE:

Linfoma de Hodgkin en recaída/ refractarios en tratamiento con Brentuximab

VARIABLES INDEPENDIENTES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO	MEDIDA	CODIGO
HOSPITAL DE PROCEDENCIA	Servicio en el que fue atendido el paciente de primera instancia.	Independiente Cualitativa	HJM LA RAZA HGM PRIVADOS	1 2 3 4
EDAD	Se refiere a la edad en el momento del diagnostico	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos al momento diagnostico	Años
SEXO	Se refiere a genero	Independiente Cualitativa	Femenino Masculino	1 2
ECOG	Se refiere al estado clínico, de acuerdo a las funciones físicas que pueda realizar, en que se encuentra el paciente	Independiente cualitativa	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
SINTOMAS B	Fiebre Pérdida de Peso Diaforesis Nocturna	Independiente Cualitativa	Presentes Ausentes	1 2
PANEL VIRAL	cuantificación de la infección por virus que se calcula por	Independiente Cualitativa	REACTIVO NO REACTIVO NO SE REALIZO	1 2 3

	estimación de la cantidad de partículas virales en la sangre			
--	--	--	--	--

ESTADIO CLINICO ANN ARBOR/COTSWOLDS	Clasificación del estadio clínico	Independiente Cualitativa	I II III IV	1 2 3 4
SUBTIPOS DE LINFOMA	Se refiere al tipo histológico	Independiente Cualitativa	Linfoma de Hodgkin clásico Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular	1 2
BULKY	Enfermedad voluminosa, de más de un tercio del diámetro del mediastino o una masa tumoral de más de 7 cm de tamaño.	Independiente cualitativa	Presente Ausente	1 2
LINEAS DE QUIMIOTERAPIA	Se refiere a los diferentes esquemas de tratamiento intravenoso	Independiente Cuantitativa	Línea 1 Línea 2 Línea 3 Línea 4	1 2 3 4
RADIOTERAPIA	Tratamiento médico que consiste en la utilización y la aplicación de	Independiente	SI NO	1 2

	todo tipo de rayos X			
TIPOS DE RESPUESTA	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión manifiesta en un paciente que sobrevive	Independiente Cuantitativa	Respuesta completa Respuesta parcial Respuesta estable Sin respuesta	1 2 3 4
TOXICIDAD	producto farmacéutico que se deposita en el hígado del ganado y que puede ser peligroso por su toxicidad	Independiente Cualitativa	Neuropatía Mucositis Mielosupresión	1 2 3
TCPH	Infusión de células madres hematopoyéticas	Independiente Cualitativo	Realizado No realizado	1 2
MANTENIMIENTO	Tratamiento administrado para impedir que la neoplasia vuelva después de haber desaparecido tras el tratamiento inicial	Independiente Cualitativo	Si No	1 2
BRENTUXIMAB VEDOTIM	Fármaco-conjugado droga citotóxica - anticuerpo (Anti CD30) para el tratamiento de malignidades CD 30 positivas	Independiente	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9

			10	10
			11	11
			12	12
			13	13
			14	14
			15	15
			16	16
RESPUESTA INTERMEDIA	Asegura la efectividad del tratamiento excluyendo la posibilidad de progresión	Independiente Cuantitativa	Respuesta completa	1
			Respuesta parcial	2
			Respuesta estable	3
			Sin respuesta	4
RESPUESTA FINAL	Valora la remisión al final del tratamiento	Independiente Cuantitativa	Respuesta completa	1
			Respuesta parcial	2
			Respuesta estable	3
			Sin respuesta	4

VIII.8 ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics 25. Se calculo riesgo relativo para cada factor de riesgo, prueba de chi-cuadrada de Pearson (X^2) y curvas de Kaplan Meier

VIII.9 RECURSOS MATERIALES

Expedientes de pacientes con linfoma de Hodgkin

PC (propio)

Software de análisis de datos estadísticos (propio)

VIII.10 PRESUPUESTO

Se destinará un presupuesto de 15000 pesos para fines de gastos emergentes, así como impresión de tesis.

VIII.11 CONSIDERACIONES ETICAS

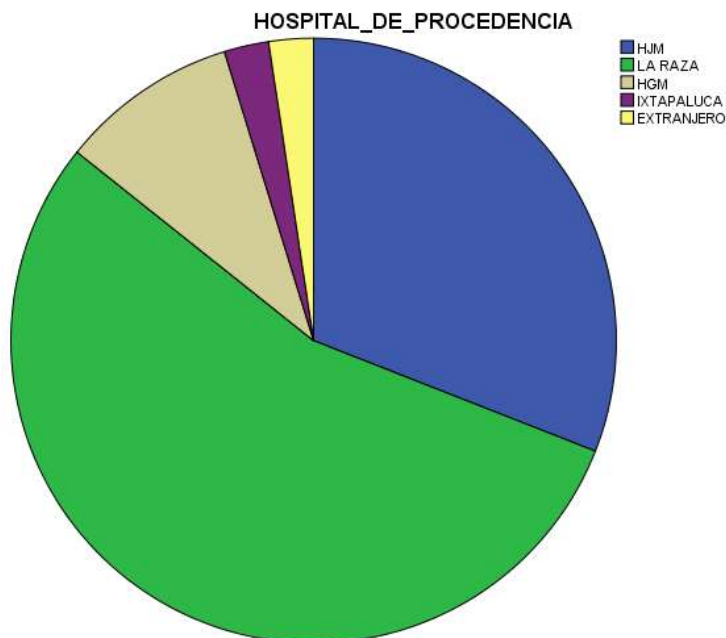
El tratamiento de sus datos personales de identificación y datos personales sensibles, se realiza con fundamento en lo establecido en el artículo 1, 2 fracción V y VI, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados; 1 del Decreto por el que se crea el Hospital Juárez de México, como un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 26 de enero de 2006; 1, 2 fracción I y 3 fracción I, II, III del Estatuto Orgánico del Hospital Juárez de México, publicado en el Diario Oficial de la Federación 17 de octubre de 2016.

IX. RESULTADOS

Con una muestra total de 42 pacientes con el diagnóstico de Linfoma Hodgkin en recaída/ refractarios referidos de tres diferentes centros hospitalarios y que fueron atendidos en el Hospital Juárez de México en el periodo de marzo del 2019 a marzo del 2021, para recibir brentuximab vedotin asociada a quimioterapia. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Las instituciones que enviaron pacientes pertenecieron a cuatro sistemas de salud; Centro Médico La Raza con un total de 23 pacientes (54.8%), Hospital Juárez de México incluímos 13 pacientes (31.0%), Hospital General de México perteneciente a Secretaría de Salud, 4 pacientes (9.5%), Hospital de Alta Especialidad de Ixtapaluca 1 paciente (2.4%) y referida del Extranjero 1 paciente (2.4%).

FIGURA 3. HOSPITALES DE PROCEDENCIA PARA INFUSION DE BV



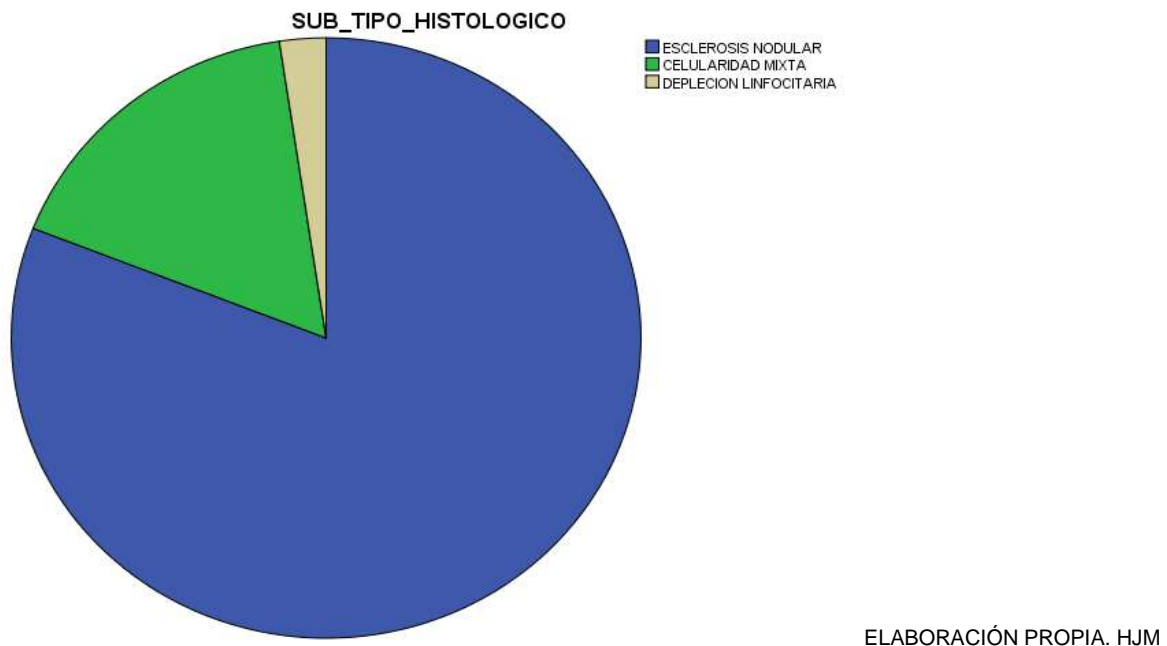
ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

La mediana de edad al diagnóstico fue de 32.0 años y la media de 35.5 años, con un rango de 19 años a 69 años de ellos 22 pacientes (52.4%) correspondieron al sexo femenino y 20 pacientes (47.6%) al masculino.

Referente al subtipo histológico de Linfoma de Hodgkin, la Esclerosis Nodular fue la variedad de mayor frecuencia con 34 pacientes (81.0%), seguido por Celularidad

Mixta 7 pacientes (16.7%), Depleción Linfocitaria 1 paciente (2.4%), no se observó casos de Predominio Linfocítico.

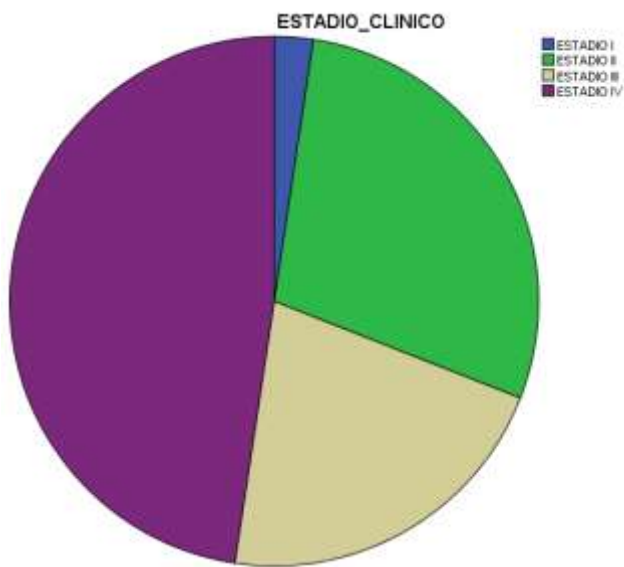
FIGURA 4. INCIDENCIA POR VARIANTE HISTOLOGICA



2021

A su llegada a nuestra unidad 20 pacientes (47.6%) se encontraban en estadio clínico IV, 12 (28.6%) en estadio clínico II, 9 (21.4%) en estadio clínico III, 1 (2.4%) en estadio clínico I.

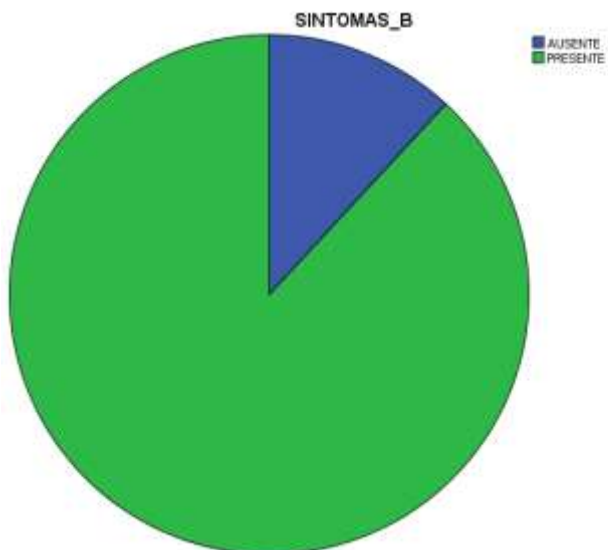
FIGURA 5. ESTADIO CLÍNICO POR ANN ARBOR AL DIAGNÓSTICO



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

La presencia de síntomas B, se observó en 37 pacientes (88.1%), los 5 (11.9%) restantes no lo presentaron.

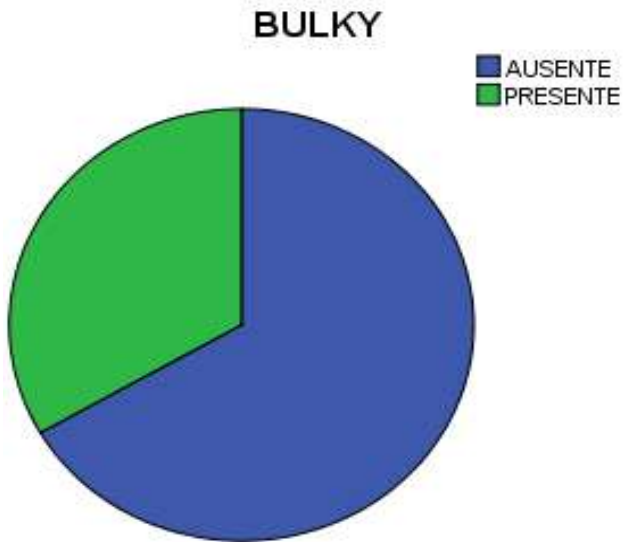
FIGURA 6. INCIDENCIA DE SINTOMAS B.



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

La enfermedad voluminosa se documentó en 14 (33.3%) pacientes.

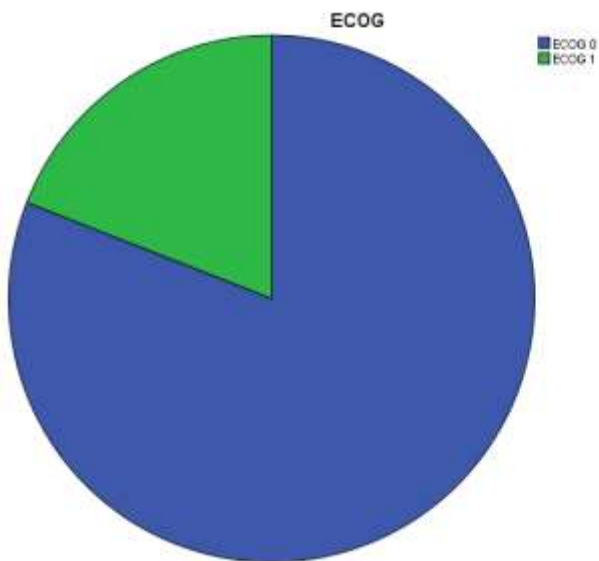
FIGURA 7. ENFERMEDAD VOLUMINOSA AL DIAGNÓSTICO



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

Todos los pacientes a su llegada presentaban un ECOG de 0, en 34 (81%) y 8 (19%) presentaban ECOG de I.

FIGURA 8. ECOG A SU LLEGADA AL HJM

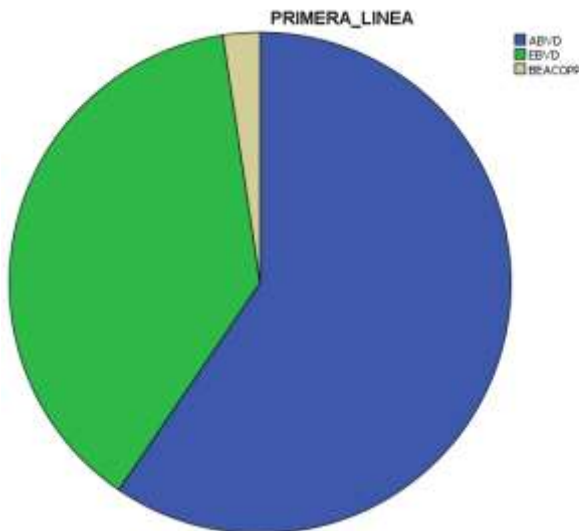


ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

Al momento de la evaluación inicial de la quimioterapia de primera línea se evidencio

que el esquema más utilizado fue ABVD, 25 pacientes (59.5%), seguida de EBVD, 16 pacientes (38.1%), BEACOPP 1 paciente (2.4%).

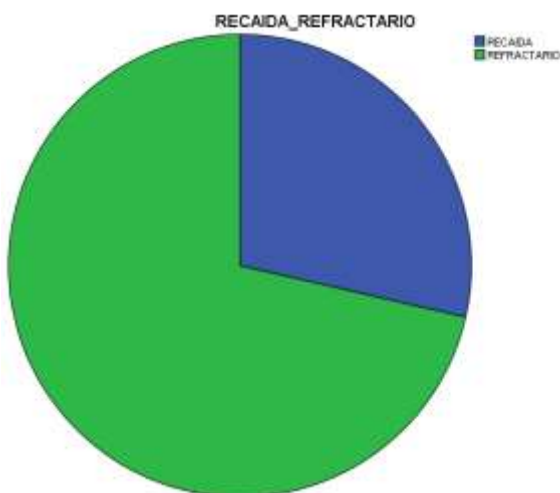
FIGURA 9. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADOS



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

De los 42 pacientes referidos a nuestra institución para el uso de brentuximab vedotin el 30 (71.4%) pacientes fueron refractarios a quimioterapia y 12 (28.6%) en recaída.

FIGURA 10. PACIENTES EN RECAIDA/ REFRACTARIOS



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

Los pacientes recibieron una segunda línea de quimioterapia basada en alquilantes

en 21 (50.0%) pacientes, en 14 (33.3%) platinos, en 6 (14.3%) antimetabolitos y 1 (2.4%) paciente con nivolumab. Posterior a la segunda línea se evaluó la respuesta obtenida, de los cuales 13 (30.9%) pacientes alcanzaron respuesta y 29 (69.1%) progresaron.

En la siguiente tabla número 4 se puede observar a los pacientes que alcanzaron respuesta posterior a su recaída o que fueron refractarios; de los 42 en total fueron 19 pacientes que alcanzaron respuesta completa y de estos 5 estaban en recaída y 14 eran refractarios.

TABLA 4. RESPUESTA FINAL ALCANZADA EN RECAIDOS/REFRACTARIOS POSTERIOR A BV

Recuento		RESPUESTA_FINAL					Total
		RESPUESTA COMPLETA POST BV	RESPUESTA PARCIAL POST BV	PROGRESION POST BV	ABANDONO	PENDIENTE	
RECAIDA_REFRACTARIO	RECAIDA	5	1	3	2	1	12
	REFRACTARIO	14	3	5	5	3	30
Total		19	4	8	7	4	42

ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

Se evaluó la respuesta intermedia durante el tratamiento con brentuximab vedotin, alcanzando respuesta 14 (33.4%) pacientes, enfermedad estable 12 (26.6%), progresión 10 (23.8%), abandono 5 (11.9%) y recaída 1 (2.4%) pacientes.

TABLA 5. RESPUESTA_INTERMEDIA DURANTE EL TRATAMIENTO CON BV

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	RESPUESTA COMPLETA	1	2.4	2.4	2.4
	RESPUESTA PARCIAL	13	31.0	31.0	33.3
	PROGRESION	10	23.8	23.8	57.1
	ENFERMEDAD ESTABLE	12	28.6	28.6	85.7
	RECAIDA	1	2.4	2.4	88.1
	ABANDONO	5	11.9	11.9	100.0
	Total	42	100.0	100.0	

ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

La respuesta final no se pudo valorar en todos los pacientes ya que hay 4 (9.5%) que están pendiente de valorar la respuesta; la respuesta completa en 23 (54.8%) pacientes, 8 (19.0%) progresaron, 7 (16.7%) abandonaron el tratamiento.

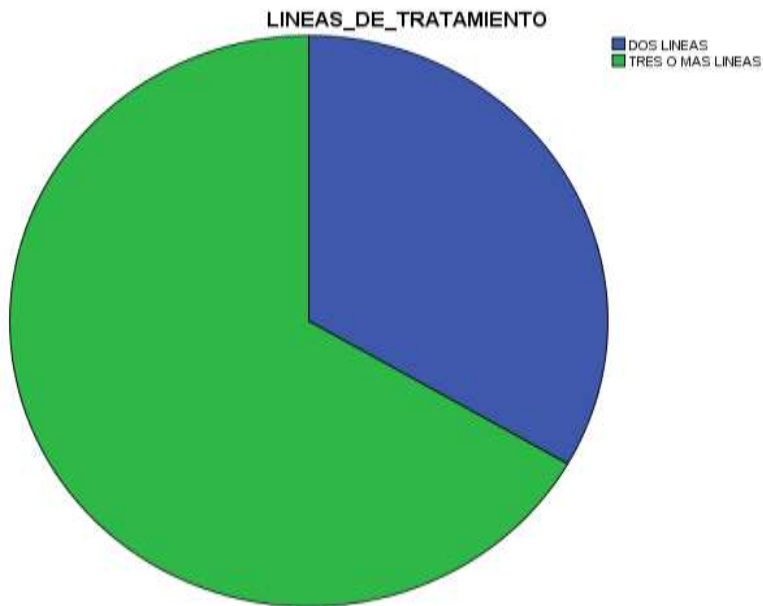
TABLA 6. RESPUESTA_FINALPOSTERIOR A RECIBIR 16° CICLOS DE BV

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	RESPUESTA COMPLETA POST BV	19	45.2	45.2	45.2
	RESPUESTA PARCIAL POST BV	4	9.5	9.5	54.8
	PROGRESION POST BV	8	19.0	19.0	73.8
	ABANDONO	7	16.7	16.7	90.5
	PENDIENTE	4	9.5	9.5	100.0
	Total	42	100.0	100.0	

ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

Como se puede observar en la figura número 11, se observa que 28 (66.7%) pacientes recibieron más de 3 líneas de quimioterapia y 14 (33.3%) recibieron 2 líneas de quimioterapia.

FIGURA 11. LÍNEAS DE TRATAMIENTO RECIBIDAS



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

En cuanto al número de líneas de quimioterapia administrada a todos los pacientes en recaída o refractarios; en el Hospital Juárez de México recibieron 6 pacientes con dos líneas de tratamiento y siete recibieron más de 3 líneas con un total de 13 pacientes. Centro médico La Raza tuvo 7 pacientes con más de dos líneas de tratamiento y 16 pacientes con más de tres líneas. El hospital General de México 4 pacientes más de líneas tres líneas. El hospital de alta especialidad Ixtapaluca presento 1 paciente que recibió más de tres líneas. Así mismo un paciente referenciado del extranjero recibió 2 líneas de tratamiento.

TABLA 7. LINEAS_DE_TRATAMIENTO*HOSPITAL_DE_PROCEDENCIA

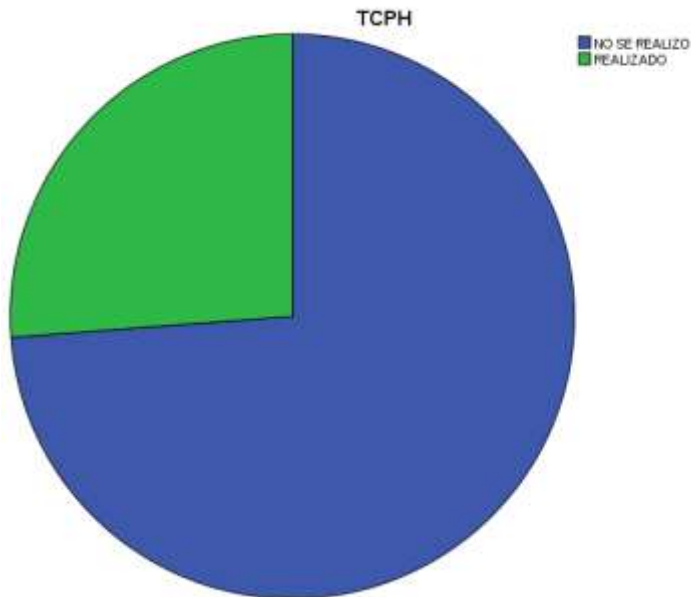
Recuento

	HOSPITAL_DE_PROCEDENCIA					Total
	HJM	LA RAZA	HGM	IXTAPALU CA	EXTRANJE RO	
LINEAS_DE_TRATAMIENTO DOS LINEAS	6	7	0	0	1	14
TRES O MAS LINEAS	7	16	4	1	0	28
Total	13	23	4	1	1	42

ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

En cuanto al trasplante progenitores de células hematopoyéticas previo al tratamiento de brentuximab vedotin, se realizaron en 11 (26.2%) pacientes.

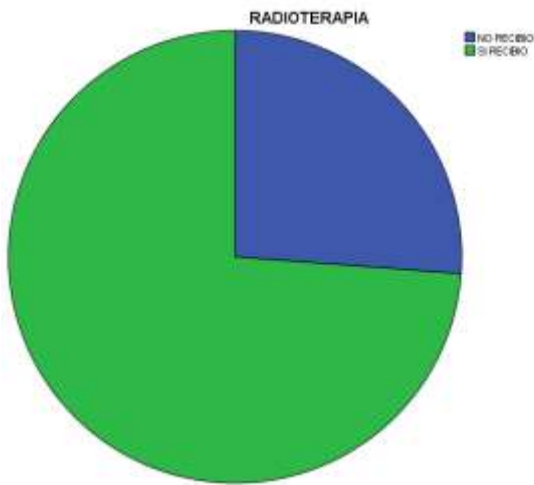
FIGURA 12. TPCH PREVIO AL INICIO DE INMUNOTERAPIA CON BV



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

Los pacientes que recibieron radioterapia fueron 31 (73.8%) pacientes.

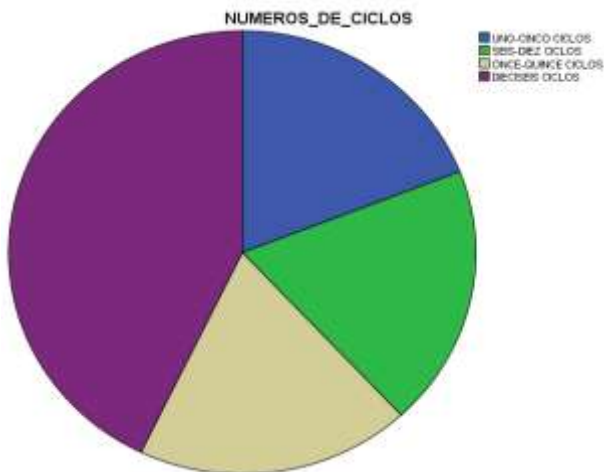
FIGURA 13. TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

El número de ciclos que recibieron los pacientes, entre uno y cinco ciclos fueron 8 (19%) pacientes, entre seis y diez ciclos fueron 8 (19%) pacientes, entre once y quince ciclos 8 (19%) pacientes y dieciséis ciclos 18 (42.9%) pacientes.

FIGURA 14. NUMERO DE CICLOS ADMINISTRADOS DE BV



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

Los pacientes que recibieron brentuximab vedotin en conjunto fueron 33 (80.5%) y en 8 (19.5%) pacientes se dio como monoterapia.

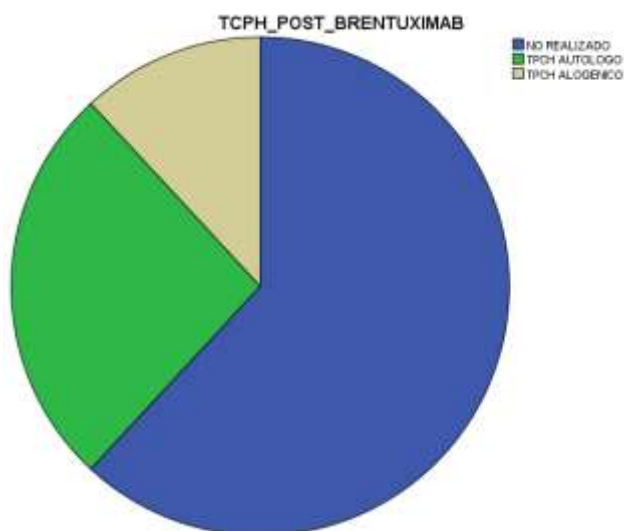
TABLA 8. MONOTERAPIA/ INMUNOTERAPIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido QUIMIOTERAPIA AUSENTE	8	19.0	19.0	19.0
QUIMIOTERAPIA PRESENTE	34	81.0	81.0	100.0
Total	42	100.0	100.0	

ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

De los 42 pacientes que recibieron brentuximab vedotin se realizaron 11 (26.2%) trasplante autólogo 5 (11.9% trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

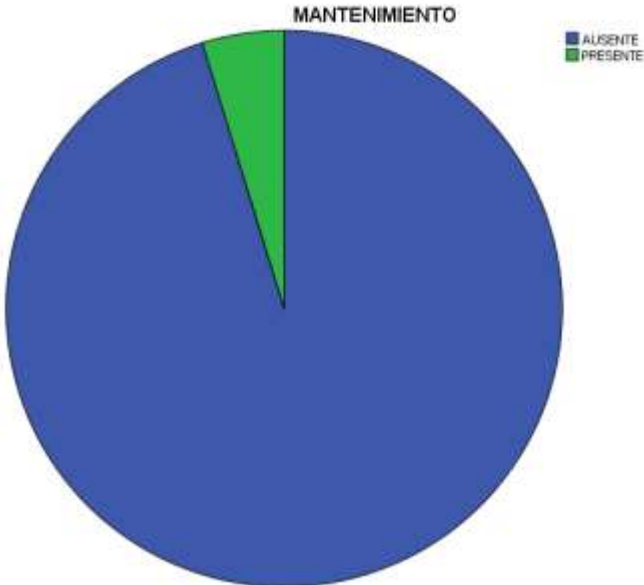
FIGURA 15. TRASPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS POSTERIOR A RECIBIR INMUNOTERAPIA.



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

El mantenimiento posterior al trasplante progenitores de células hematopoyéticas en los 42 pacientes se administró en 2 (4.8%) pacientes.

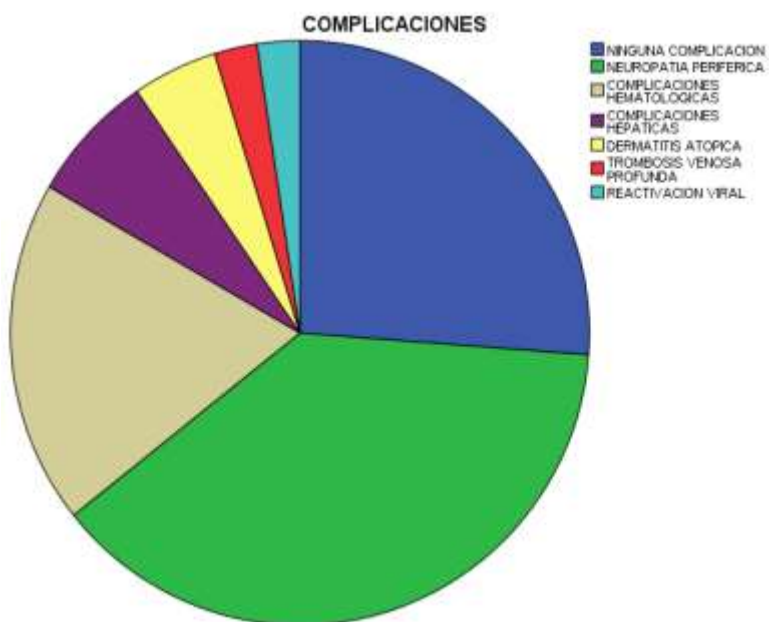
FIGURA 16. MANTENIMIENTO POSTERIOR AL TPCH



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

Una de las complicaciones más frecuente posterior a recibir brentuximab vedotin es la neuropatía periférica que se presentó en 16 (38.1%) pacientes, seguido de complicaciones hematológicas en 8 (19.0%) pacientes, complicaciones hepáticas en 3 (7.1%) pacientes, dermatitis atópica se presentó en 2 (4.8%) pacientes, trombosis venosa profunda en 1 (2.4%) paciente, y reactivación viral en 1 (2.4%) paciente.

FIGURA 17. COMPLICACIONES SECUNDARIAS A TRATAMIENTO CON NMUNOTERAPIA



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

Actualmente los pacientes el estatus de los 42 pacientes que recibieron brentuximab vedotin, se encuentran 37 (88.1%) vivos y 5 (11.9%) muertos.

TABLA 9. ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES

ESTATUS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido VIVO	37	88.1	88.1	88.1
MUERTO	5	11.9	11.9	100.0
Total	42	100.0	100.0	

ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2021

X.DISCUSIÓN

Las modalidades de tratamiento actuales pueden curar hasta un 70 a 80% de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico. Aproximadamente, el 20-30% de los pacientes requieren opciones de tratamiento adicionales.²³

Según el GLOBOCAN del 2020 ocupa el puesto número 20 de todos los cánceres con una incidencia de 2266 casos a nivel mundial, sin embargo, en México tiene una incidencia de 1.9 por 100.000 habitantes y una mortalidad de 0.7 casos por 100.000 habitantes²⁴. En la era previa a los monoclonales tenían respuestas de 65% para estadios I y II y de 58% para estadios avanzados. Con la introducción de la inmunoterapia en los pacientes que reciben brentuximab vedotin en segunda línea donde se observan altas tasas de respuesta completa 75% y una supervivencia global mejorada de 93% y la supervivencia libre de progresión a 3 años del >70% esto se observó en la literatura internacional²⁵.

La incidencia media anual del linfoma de Hodgkin ha descrito en la literatura internacional que es más frecuente en el sexo masculino, sin embargo, se observó en nuestro estudio que de 42 pacientes 22 fueron mujeres que corresponde al 52.4% y 20 pacientes al 47.6% por lo tanto el comportamiento en la población mexicana es diferente.

La población que se encuentra entre los 15 y 39 años se encuentra particularmente afectada por el Linfoma de Hodgkin, siendo el grupo de 20 a 34 años el más afectado; en nuestro estudio se encontró que la mediana al diagnóstico fue de 32 años y la mediana de 35.5 años, lo que coincide con los estudios reportados.

Según la clasificación de la organización mundial de la salud el Linfoma de Hodgkin se subdivide en subtipos histológicos siendo el de mayor frecuencia siguiendo el orden Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta, Rico en Linfocitos y Depleción Linfocitaria²⁶; en el Hospital Juárez de México, según el patrón histológico; se reportó una mayor incidencia para el subtipo de Esclerosis Nodular con 34 pacientes que correspondió a un 81%, seguido de Celularidad Mixta con 7 pacientes que

corresponde a un 16.7%, así como un caso de Depleción Linfocitaria que correspondió al 2.4% lo cual coincide con nuestros datos.

La estadificación se basa en el sistema de Ann Arbor, con una subdivisión para la existencia o ausencia de síntomas sistémicos (A, sin síntomas; B con síntomas), que se manifiestan como fiebre inexplicable ($> 38^{\circ}\text{C}$), diaforesis nocturna o pérdida de peso corporal ($> 10\%$) en los últimos seis meses de diagnóstico. Se clasifican, además, en tres grupos: etapa temprana favorable (estadio I-II sin factores desfavorables), etapa temprana desfavorable (estadio I-II con cualquier factor desfavorable) y etapa avanzada de la enfermedad (estadio III-IV). Las definiciones de enfermedad voluminosa dependen del sitio en donde se encuentre la actividad de la enfermedad. Para definir enfermedad voluminosa mediastinal es la existencia de masa nodal ≥ 7 cm de diámetro. Los factores de riesgo desfavorables de enfermedad temprana varían según el grupo de estudio en estos pacientes. Las guías de la NCCN consideran: VSG > 50 con enfermedad A o enfermedad B, RMM > 0.33 , más de tres sitios nodales y enfermedad voluminosa > 10 cm.²⁷ Lo cual concuerda con los datos obtenidos en nuestra población que a su llegada a nuestra unidad 20 pacientes se encontraban en etapa avanzada con un estadio clínico IV que correspondió al 47.6%, seguido de 12 pacientes con estadio clínico II con factores desfavorables que correspondió al 28.6%, 9 pacientes con estadio clínico III que correspondió al 21.4% y estadio I al 2.4%. La presencia de síntomas B se observó en 37 pacientes que fue un 88.1% y la enfermedad voluminosa se documentó en 14 pacientes correspondiendo el 33.3%. El ECOG menor a I se documentó en 34 pacientes que corresponde al 81%. Por lo tanto, la existencia de estos factores de pronóstico al diagnóstico es lo que determina el manejo clínico y predice el pronóstico de los pacientes en etapa clínica avanzada.

En otro ensayo [NCT00848926](#), los resultados de respuesta y supervivencia en fase 2; el conjugado anticuerpo-fármaco brentuximab vedotin en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída / refractario después de un autotrasplante de células madre (N = 102) con un período de observación medio de aproximadamente 3 años. La

mediana de supervivencia global y supervivencia libre de progresión se estimó en 40,5 meses y 9,3 meses, respectivamente. Se observaron mejores resultados en pacientes que lograron una remisión completa (RC) con brentuximab vedotin, con una supervivencia general estimada a 3 años y tasas de supervivencia libre de progresión del 73% respectivamente. De los 34 pacientes que obtuvieron RC, 16 (47%) permanecen libres de progresión después de una mediana de 53,3 meses (rango, 29,0 a 56,5). 2 meses) de observación; 12 pacientes permanecen libres de progresión sin un trasplante alogénico consolidativo de células madre. Una edad más joven, un buen estado funcional y una menor carga de enfermedad al inicio del estudio fueron características de los pacientes que lograron una RC y fueron factores de pronóstico favorables para la supervivencia general.²⁸

De los diferentes centros hospitalarios que se receptaron en el Hospital Juárez de México la quimioterapia más utilizada fue ABVD que se dio en 25 pacientes lo que correspondió al 59.5%, seguida de EBVD en 16 pacientes con un 38.1% y BEACOPP 1 paciente con el 2.4%. De 14 pacientes que recibieron una segunda línea asociada a brentuximab vedotin alcanzaron la respuesta completa 6 que correspondió al 14.4% y de 28 pacientes que recibieron más de 3 líneas de tratamiento alcanzaron respuesta completa 12 pacientes que corresponde al 28.8%. De acuerdo a un estudio retrospectivo describieron la experiencia helénica sobre el uso de brentuximab vedotin administrado desde junio de 2011 hasta abril de 2015, cien pacientes recibieron VB dentro de su indicación. Todos los pacientes tenían recaída CD30 + y habían recibido al menos 2 líneas de quimioterapia, ya sea debido a la progresión e o enfermedad quimiorresistente. Se excluyeron cinco pacientes de este análisis, tres debido a datos insuficientes y dos debido a un diagnóstico histológico de linfoma de zona gris, finalmente se analizaron 95 pacientes. La mediana de edad de los pacientes al inicio de la VB fue de 33 años. Más de la mitad de ellos fueron refractarios primarios al tratamiento de primera línea, mientras que el 19% y el 24% tuvieron recaídas tempranas y tardías, respectivamente. La mediana del número de ciclos de VB fue de 8 (rango, 2 a 16). La mediana del número de ciclos para el logro de la mejor respuesta fue el cuarto (rango, 2-12). Entre 95 pacientes, 57 lograron

una respuesta objetiva: veintidós (23%) respuesta completa y 35 pacientes (37%) respuesta parcial, y una sobrevida global del 60%. Doce pacientes (13%) tenían enfermedad estable y los veintiséis restantes (27%) tenían enfermedad progresiva como su mejor respuesta.²⁹

Actualmente no se ha concluido el estudio ya que de 42 de los pacientes incluidos 4 pacientes aun no concluyen el tratamiento y no contamos con el tiempo medio de seguimiento para toda la población estudiada, se evaluará la supervivencia global, así como la sobrevida libre de enfermedad y/o progresión.

XI. CONCLUSIONES

Los protocolos actuales de rescate están dirigidos a disminuir la intensidad y la dosis de las quimioterapias de rescate en combinación con inmunoterapia, así como disminuir el campo de radiación y la dosis, con la intención de alcanzar mejores resultados sin modificar la calidad de vida con la intención de minimizar los efectos adversos tardíos de la quimioterapia o radioterapia.

Brentuximab vedotin actualmente se utiliza en los pacientes con Linfoma de Hodgkin en recaída o refractarios después del fracaso de una primera línea, en los ensayos clínicos se ha evidenciado su utilidad en estos pacientes, sin embargo nuestra población es heterogénea, ya que más del 60% de los pacientes no la recibieron como 1ra línea de rescate, la intención del estudio fue demostrar en momento idóneo para el inicio de BV como rescate en monoterapia o en combinación con quimioterapia, la cual aun esta pendiente por el tiempo medio de seguimiento.

En general, es indudable que Brentuximab vedotin ha prolongado la supervivencia y mejorado la vida de innumerables pacientes con Linfoma de Hodgkin, aunque la utilización óptima para brentuximab vedotin en el tratamiento más apropiado para Brentuximab Vedotin debería ser administrado inmediato a la recaída.

XII. REFERENCIAS:

1. Küppers R, Rajewsky K. The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg Cells in Hodgkin's Disease. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:471-93
2. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Canc.* 2009;9(1):15-27.
3. Datos Abiertos-Anuarios Estadísticos de morbilidad. Mexico:Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología 25 de noviembre de 2019.
4. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
5. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630-6.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
7. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood.* 2016;127(12):1531-8.
8. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-58.
9. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, Mason J, Warnke R, Allen J, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol.* 2013;24(4):1044-8.
10. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al.

- Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: An intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684-91.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
 12. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):257-66.
 13. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(11):1375-7.
 14. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(1):40-8.
 15. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639-42.
 16. Herrera AF, Palmer J, Martin P, Armenian S, Tsai NC, Kennedy N, et al. Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2018;29(3):724-30.
 17. Vitolo U, Chiappella A. Salvage regimens for Hodgkin's lymphoma in the brentuximab vedotin era. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):162-3.
 18. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-

19. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomized, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3):284-92.
20. Younes A, Connors JM, Park SI, Fanale M, O'Meara MM, Hunder NN, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1348-56.
21. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363(7):640-52.
22. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood.* 2015; 126(26):2798-804.
23. *Ann Hematol* (2015) 94: 415–420/DOI 10.1007 / s00277-014-2215-9
24. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - March, 2021.
25. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:2183-2189.
26. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Canc.* 2009;9(1):15-27.
27. 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)
28. *Blood* (2016) 128 (12): 1562–1566/ doi.org/10.1182/blood-2016-02-699850
29. *Ann Hematol* (2015) 94: 415–420/DOI 10.1007 / s00277-014-2215-9