



Universidad Nacional Autónoma De México

Facultad De Medicina

División De Estudios De Posgrado

Instituto Mexicano Del Seguro Social

Unidad Médica De Alta Especialidad

Hospital De Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Tesis:

IMPACTO EN LA RESPUESTA DE BRENTUXIMAB VEDOTÍN EN LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO RECAÍDA/REFRACTARIO EN 2° LÍNEA VS OTRAS LÍNEAS, EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Tesis para obtener el grado de:

Médico especialista en Hematología

Presenta:

Luis Emmanuel Quintero Padilla

Asesor de tesis:

Dra. Laura Nayeli Tecayehuatl Negrete

Ciudad de México, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jaime García Chávez

Profesor Titular del Curso de Hematología

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Laura Nayeli Tecayehuatl Negrete

Médico Adscrito al Servicio de Hematología y Asesora de Tesis

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Luis Emmanuel Quintero Padilla

Médico Residente del Servicio de Hematología

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro:

R – 2023 – 3501 – 199



ÍNDICE

1. Carátula -----	1
2. Hoja de autorización de tesis -----	2
3. Índice -----	3
4. Resumen -----	4
5. Introducción -----	6
6. Material y metodología -----	19
7. Resultados -----	21
8. Discusión de resultados -----	26
9. Conclusiones -----	33
10. Referencias bibliográficas -----	34
11. Anexos -----	37

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El linfoma de Hodgkin se trata de una neoplasia linfoproliferativa característica de adultos jóvenes y adultos mayores. La enfermedad en recaída/refractaria sólo ofrece cura del 50% en comparación a aquéllos de primera línea que se ofrece cura del 80%. El agente, brentuximab – vedotín, activo contra CD30+ (expresado en las células malignas) es un nuevo agente agregado a la quimioterapia para mejorar la respuesta ofreciendo tasas de respuesta de al menos 75% en pacientes recaída/refractario.

OBJETIVO: evaluar la respuesta de Brentuximab Vedotin combinado con quimioterapia en pacientes con linfoma de Hodgkin recaída/refractario (R/R).

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio analítico, retrospectivo y comparativo que incluirá pacientes con linfoma de Hodgkin clásico R/R tomados de una base de datos de la Consulta Externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” desde enero 2018 a junio 2023 que hayan o no recibido Brentuximab Vedotín combinado con otros agentes. Se utilizó prueba Chi Cuadrada y *t* de *student*; así como valores *p* y porcentajes para la descripción de los resultados.

RESULTADOS: se recabaron 168 pacientes en total de los cuales 48.2% fueron hombres, con mediana de edad de 34 años. El 63.7% de los pacientes contaban con enfermedad avanzada. Los resultados estadísticamente significativos fueron asociados a la etapa clínica de la enfermedad y el uso combinado de BV como segunda línea.

CONCLUSIONES: en nuestra población, la tasa de respuesta a BV combinado con quimioterapia fue del 66% en comparación a quimioterapia del 42%.

PALABRAS CLAVE: Brentuximab vedotín, linfoma de Hodgkin, enfermedad recaída/refractaria.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hodgkin's lymphoma is a lympho – proliferative disorder that primarily affects young adults and elderly population. Relapsed/refractory disease continues as a major challenge due to that only 50% of the patients are offered to be cured; as opposed to 80% of those who responded at first line treatment. The agent, brentuximab – vedotin, active against CD30+ (intensely expressed in Hodgkin's malignant cells) is a new monoclonal antibody combined with chemotherapy in order to improve clinical response offering at least 75% of global outcomes in patients with relapsed/refractory disease.

OBJECTIVE: to estimate the global response of Brentuximab Vedotin combined with chemotherapy in relapsed/refractory (R/R) Hodgkin's lymphoma patients.

MATERIAL AND METHODS: analytic, retrospective and comparative study that included patients with R/R Hodgkin's lymphoma who were collected from a database of *Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza"* from January 2018 to June 2023; from which whether or not received Brentuximab Vedotin as treatment. We will use Chi Square test and test – T , p values and percentages to analyze the gathered results.

RESULTS: we obtained 168 patients, which 48.2% corresponded to male with a median of age of 34 years old. 63.7% were at advanced disease. The statistically significant results were associated with clinical stage of the disease and the combined use of BV as a second line treatment.

CONCLUSIONS: in our population, global clinical response to BV combined with chemotherapy was 66% in comparison of chemotherapy alone with only 42%.

KEY WORDS: Brentuximab vedotin, Hodgkin's lymphoma, relapsed/refractory disease.

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin se trata de una neoplasia linfoproliferativa poco común que suele ocurrir como primer pico de edad en adultos jóvenes y, como segundo, en adultos mayores. Este tipo de linfoma tiene múltiples características que lo hacen único dentro de las neoplasias humanas linfoproliferativas; sobre todo su aparición en dos picos de edades diferentes, la excentricidad de sus células malignas que suelen ser células multinucleadas derivadas de los linfocitos B (llamadas células de Hodgkin y células de Reed – Sternberg), comúnmente encontradas en un microambiente lleno de células inmunológicas; una alta tasa de cura y una sensibilidad particular a la radioterapia.

Este tipo de linfoma se divide en dos formas: el linfoma de Hodgkin no clásico (también llamado linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular (LHPLN). Y linfoma de Hodgkin clásico; el cual, a su vez, se subdivide en cuatro subtipos:

- Linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular (LHcEN)
- Linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta (LHcCM)
- Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos (LHcRL)
- Linfoma de Hodgkin clásico con depleción linfocítica (LHcDL)¹

Alrededor del 90% de los pacientes son diagnosticados con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en el cual las células de Reed Sternberg tienen expresión en su membrana citoplasmática el antígeno CD30 (también conocido como receptor tipo 8 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral); las cuales dichas células se encuentran dispersas en un microambiente de células inflamatorias, como linfocitos, macrófagos, células dendríticas y granulocitos.

En su contraparte, el linfoma de Hodgkin no clásico o linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular, corresponde alrededor del 10% de los linfomas de Hodgkin, la célula tumoral se encuentra rodeada de linfocitos maduros y, a

¹ Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2020 Jul 23;6(1):1–25.

diferencia del linfoma de Hodgkin clásico, no suele expresar el marcador CD30; sino expresar marcador de célula B CD20.

Se ha visto que el virus Epstein Barr (vEB) juega un rol en la parte tanto etiológica como fisiopatológica durante la transformación maligna de la célula, y alrededor del 75% de los casos se relacionan con este virus, siendo el linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular y rico en linfocitos los más asociados al estatus de serología para vEB positiva; y los menos asociados (<20% de los casos), los linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular y rico en linfocitos. ²

Clínicamente, los pacientes suelen presentarse con adenomegalias supra diafragmáticas aunadas a síntomas constitucionales como astenia, adinamia, pérdida de peso, fiebre vespertina y diaforesis nocturna, en conjunto llamados síntomas B, descritos exclusivamente para este tipo de linfoma.

El tratamiento óptimo es a base de quimioterapia y se rige acorde a la etapa clínica del paciente conllevando tasas de cura de hasta el 90% en pacientes con enfermedad localizada; y del 80%, aproximadamente, en paciente quienes se encuentra con enfermedad avanzada. Sin embargo, este subgrupo de pacientes con enfermedad recaída/refractaria, adquieren nuevas vías de evasión a quimioterapia que los hace difíciles de tratar por lo que la única opción de cura son terapias que incluyan dosis altas de quimioterapia consolidándose con trasplante autólogo de células hematopoyéticas, con tasas de cura de aproximadamente el 50%.¹

Epidemiología

La incidencia global de linfoma de Hodgkin es baja, con una tasa anual de casos de 2 – 3/100'000 pacientes – año, estadística basada en Europa y Norteamérica. En México, no contamos con fuentes estadísticas sólidas. Durante el 2016, respecto a linfoma de Hodgkin se registraron 2'278 casos nuevos en México, 3'241 hospitalizaciones y 535 muertes. La tasa de incidencia fue superior en hombres, correspondiendo al 64% de los casos de novo, con 1.93/100'000

² Álvarez-Vera JL, Aguilar-Luevano J, Alcívar-Cedeño LM, Arana-Luna LL, Arteaga-Ortiz L, Báez-Islas PE, et al. Consenso mexicano de linfoma de Hodgkin. Gaceta médica de México [Internet]. 2021 [cited 2022 May 27]; 157:S1–18.



pacientes. Los adultos >60 años tuvieron la mayor tasa de incidencia, seguidos de adultos jóvenes entre 20 y 24 años. Acorde a esta estadística, se concluye que el cuadro epidemiológico de linfoma de Hodgkin en México, muestra un patrón de incidencia similar al de los países desarrollados.²

Contrasta que en la población Europea, el pico bimodal más común es en pacientes jóvenes y adultos (grupo AYA) de los 15 – 35 años; mientras en México se vio que era más frecuente en pacientes >60 años, compartiendo la incidencia de ser más predominante en hombres.

La mortalidad en los pacientes de linfoma de Hodgkin ha ido disminuyendo con el advenimiento y tratamiento con las nuevas terapias blanco dirigido; sin embargo, la tasa de mortalidad en pacientes masculinos y mayores de 70 años siguen predominando. En México la tasa de mortalidad es del 0.44/100'000 personas – año.⁴

La relación con virus de Epstein Barr (vEB) en México, se vio que iba del 64 – 70%, siendo un poco menor que lo reportado en países desarrollados. En los pacientes con VIH, el linfoma de Hodgkin es uno de las neoplasias más comunes no definitorias de SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida) y en su gran mayoría son vEB positivos. Estudios previos han visto, como factor de riesgo, el uso de terapia antirretroviral altamente activa (TAR) como una posible explicación para este aumento asociado, ya que el vEB se desenvuelve en un ambiente inflamatorio, el cual es reconstituido nuevamente en los pacientes previamente inmunosuprimidos por el VIH gracias a la terapia antirretroviral. Gracias a ésto, el LH asociado a SIDA ha aumentado su incidencia y sobre todo, los subtipos más relacionados a infecciones por vEB (como el LHcCM y LHcRL), son los que han ido en aumento.⁴

Fisiopatología y origen de la célula de Reed Sternberg

Las células malignas del linfoma de Hodgkin (células Reed Sternberg), tienen mecanismos conocidos de escape que los hacen “invisibles” al sistema inmunológico” y tienen tendencia a crear microambientes inflamatorios que los hace únicos dentro de las neoplasias humanas.

Las células Reed Sternberg parecen originarse del centro germinal del folículo secundario, y tienen marcadores CD30+ similares a las células B extrafoliculares. Estas células tienen características que sugieren son células B que han perdido todos sus marcadores fenotípicos (CD19, CD79a y b; inmunoglobulina de superficie, CD20, CD22) y sobre expresión de marcadores T (CD2, CD3 y CD4) y marcadores de células mieloides, como CD15, o de marcadores de células dendríticas como CD83.

A pesar de esta naturaleza de sobre expresión de marcadores ajenos de células B, mediante análisis molecular se ha visto que la célula de RS mantiene las mutaciones originadas por el recambio VDJ (hipermutación somática) y los genes de recambio de clase, típicos de un linfocito B. Además, la activación de la deaminasa de citosina inducida por activación (AID o AICDA), enzima que se encuentra en los linfocitos B, que suele producir el proceso de hipermutación somática, en ocasiones genera inmunoglobulinas no funcionales y falta de expresión del marcador de células B en la membrana celular que conllevan la célula a apoptosis cuando ocurre este proceso, sobre todo en el centro germinal.³

Sin embargo, las células de RS evaden estos mecanismos fisiológicos de apoptosis en parte por otras condiciones como infecciones por vEB, hiperactivación de AID, otras mutaciones, etcétera.

Típicamente, las vías de señalización alteradas en el linfoma de Hodgkin, son vías involucradas en la supervivencia celular y mecanismos de evasión inmunológica. Las mutaciones somáticas que conllevan a activación continua del factor nuclear Kappa B (FN – κ B) son una de las principales alteraciones en el linfoma de

³ Weniger, M. A.; Küppers, R. (2021). "Molecular biology of Hodgkin lymphoma". Springer Nature. Vol: 35: 968-981.

Hodgkin y juegan un rol esencial en la patogénesis; sin embargo, diferentes citocinas, quimiocinas y ligandos asociados a interleucinas y receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), pueden activar de forma extrínseca la vía FN – κ B, que tienen como consecuencia la regulación de factores anti apoptóticos y expresión de citocinas pro inflamatorias y reprogramación de las células B.

Debido a que el LH se relaciona con la infección por el vEB, la oncoproteína viral latente de membrana tipo 1 (LMP – 1), mimetiza y activa el receptor del TNF por lo que activa de forma directa la vía del FN – κ B promoviendo así la supervivencias de la células de RS en los linfomas de Hodgkin clásicos.^{4 5}

Microambiente tumoral

La composición celular del tumor del LHc se caracteriza por células malignas en muy poca cantidad que se encuentran rodeadas de células no tumorales del sistema inmunológico y células estromales, creando un componente inflamatorio que rodea a las células de Reed Sternberg. Sólo el 1%, aproximadamente, de las células presentes corresponden a células tumorales, y cada microambiente por lo general varía dependiendo del subtipo de linfoma: en los de esclerosis nodular predominan fibroblastos generando así placas fibróticas; celularidad mixta consiste en un infiltrado masivo de células B, T, macrófagos, granulocitos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos, mastocitos, células plasmáticas; en la depleción linfocítica, abundan las células de Hodgkin, células de Reed Sternberg y los macrófagos con muy poca infiltración de linfocitos; y en el predominio linfocítico, la célula de RS se halla rodeada de linfocitos no malignos e histiocitos. De igual forma, el linfoma de Hodgkin no clásico, o linfoma predominio linfocítico nodular, contiene un microambiente inflamatorio compuesto de células dendríticas foliculares y linfocitos.⁶

Independientemente del subtipo de linfoma de Hodgkin, la continua activación de vías que promueven la supervivencia y crecimiento de las células de Hodgkin y

⁴ Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma: Increasing Evidence of the Importance of the Microenvironment. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 May 10;29(14):1812–26.

⁵ Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Mar 8;10(5):1125.

Reed Sternberg (HRS) está dada por la retroalimentación positiva de las células inflamatorias que rodean la célula tumoral, uniéndose así a proteínas expresadas en la membrana celular de las HRS conllevando un círculo vicioso de continua activación y crecimiento/mitosis de las células tumorales que, a su vez, éstas promueven mayor infiltración inflamatoria.

Las células HRS atraen células T *helper* tipo 2 (T_{H2}), células T reguladoras (T_{reg}) y macrófagos a su microambiente inflamatorio, y son específicamente estas células T las que juegan un rol esencial en mantener la inflamación que propicia el crecimiento de las células malignas. De igual forma, los macrófagos apoyan el crecimiento de las células HRS y participan en la formación de un nicho inmunoprivilegiado ya que, en conjunto, muchas de las células descritas (T_{H2}, T_{reg} y macrófagos) expresan PD1 y PDL1 (*rogrammed death 1* y *programmed death ligand 1*), que son correceptores inhibidores de las células T expresados en células CD4+, CD8+, NK, monocitos y macrófagos. Este tipo de receptor una vez que se une a su ligando (PDL – 1), desfosforila el receptor de la células T (SHP 1/2) y crean una señal de “escondite” que hace que el sistema inmune no las ataque y así puedan continuar proliferando. Así, las células inmunológicas cercanas a la célula tumoral expresan estas proteínas para tener ese escape inmunológico.

Por lo general, la sobreexpresión de PD – 1 y PDL – 1 tiene un mecanismo mutacional que se codifica en el cromosoma 9p24.1 y, por lo general, estas mutaciones pueden ser adquiridas sobre todo cuando existe una infección por vEB, de ahí el gran potencial oncológico de este virus.⁶

Diagnóstico

Los pacientes suelen presentarse con linfadenopatía inicialmente de lento crecimiento, indolora. Sin embargo, conforme ésta crece, existe la aparición de síntomas que son secundarios a la compresión de estructuras adyacentes. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan síntomas sistémicos:

⁶ Xie W, Medeiros LJ, Li S, Yin CC, Khoury JD, Xu J. PD-1/PD-L1 Pathway and Its Blockade in Patients with Classic Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Large-Cell Lymphomas. *Current Hematologic Malignancy Reports* [Internet]. 2020 Aug 1;15(4):372–81.

diaforesis nocturna, pérdida de peso no intencionada >10% en un lapso de 6 meses, fiebre de predominio vespertino – nocturno >39°C; síntomas que en conjunto se denominan síntomas B.

De forma menos común, algunos pacientes presentan prurito o algo característico de linfoma de Hodgkin, es el dolor de las adenopatías tras la ingesta de bebidas alcohólicas.

El abordaje inicial, requiere de estudios de imagen como TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis en búsqueda de adenopatías clínicamente no visibles para una estadificación inicial de la enfermedad, así como toma de biopsia de médula ósea para descartar infiltración a éste órgano; o, si se encuentra disponible, realizar un PET con 18 – fluorodesoxiglucosa (18 – FDG) en búsqueda de zonas de hipercaptación que traducen un elevado metabolismo característico de los sitios con alta actividad tumoral. La biopsia de ganglio es mandatoria y debe realizarse de forma excisional y se considera el *gold* estándar para establecer el diagnóstico. No se recomiendan las biopsias por aspiración de aguja fina (BAAF), debido a que se necesita evaluar la anatomía y arquitectura completa del ganglio; sin embargo, existen condiciones en las que se puede omitir una biopsia excisional, sobre todo cuando son adenopatías profundas de poco acceso para una biopsia (tumores retroperitoneales).⁷

Las tinciones con inmunohistoquímica son obligadas. Las células HRS son fuertemente positivas para CD30, mientras que la expresión de CD15 sólo se da entre un 75 – 80% de los casos y se ve relacionado con la infección por vEB; así como expresión de PAX – 5, un marcador de células B que se expresa en casi todos los pacientes. Generalmente son negativas a marcadores de células B y marcadores centro germinales; y debido a su correlación con el vEB se sugiere realizar tinciones para la proteína latente de membrana tipo 1 (LMP – 1), sugestiva de una infección por este virus.

⁷ 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Sep 20;32(27):3059–67.

Se anexa tabla 1 para ver las diferentes características moleculares acorde a cada subtipo de linfoma.

Estadificación

La estadificación se realiza por la escala de Ann – Arbor modificada por Cotswold. Para propósitos de tratamiento, se dividen los pacientes en dos grandes categorías: aquéllos con enfermedad limitada (etapas clínicas I y II sin síntomas B, ausencia de tumor voluminoso ó etapa IB sin enfermedad voluminosa), que corresponde a un 30% de los casos; y los otros con enfermedad avanzada (etapa clínica II con síntomas B, enfermedad voluminosa, etapa clínica III y IV), correspondiendo al 70% de los casos. La enfermedad voluminosa se define como un tumor con >10 cm o ratio de masa mediastinal (MMR) >0.33 el cual se calcula midiendo el ancho máximo de la masa dividido entre el diámetro torácico máximo). En apartado de anexos, se encuentra tabla 2 donde se especifica la clasificación de Ann Arbor.

En Europa, se utiliza un sistema de tres directrices: el 50% reservado para aquéllos con enfermedad avanzada (aquéllos con Ann Arbor etapas III y IV) y los de enfermedad localizada los cuales se subdividen en riesgo favorable (~25%) o desfavorable (~25%). Estos riesgos difieren dependiendo de las organizaciones que los realizaron:

- **“German Hodgkin Study Group” (GHSG):** una VSG >50 mm/hr sin síntomas B, VSG >30 mm/hr con síntomas B; MMR >0.33; más de 2 sitios ganglionares involucrados; la presencia de cualquier infiltración extranodal.
- **“European Organisation for Research and Treatment of Cancer” (EORTC):** ≥50 años; VSG >50 mm/hr sin síntomas b; VSG >30 mm/hr con síntomas B; MMR >0.35; y más de 3 sitios ganglionares involucrados.
- **“National Comprehensive Cancer Network” (NCCN):** VSG >50 mm/hr; síntomas B; MMR >0.33; más de 3 sitios ganglionares involucrados; tumor >10 cm diámetro.¹

Pronóstico

Las tasas de cura dependen de la etapa clínica y el riesgo de la enfermedad. Las etapas clínicas locales tienen tasas de cura que van del 90 – 95% (etapas IA y IIA); mientras que las etapas avanzadas se puede ofrecer una tasa de cura en un 70 – 80%.

Los modelos pronósticos utilizados en el linfoma de Hodgkin incluye el IPS (*“International Prognostic Factor Project score”* (Hasenclever, N Engl J Med, 1998), el cual se basa en los siguientes factores: sexo, edad, etapa clínica de la enfermedad, niveles de hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos totales y niveles séricos de albúmina.

Predice la tasa de supervivencia libre de progresión desde el 42 – 84%. Este puntaje se basa en pacientes tratados antes de 1992 e incorpora los 7 parámetros ya descritos previamente. Este puntaje no ha sido revalidado en población más actual por lo que los resultados de tasas de supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) probablemente no reflejen de forma exacta las tasas más actuales en pacientes con LH, sobre todo en los pacientes con LH de riesgo alto, sobre todo los pacientes cuya supervivencia hoy en día ha mejorado del sombrío 42% a 62% en cuanto a tasa libre de progresión.⁸

Tratamiento de primera línea

El objetivo global del tratamiento es la cura de la enfermedad y para lograr esto, se toman en cuenta múltiples factores: el subtipo de LH, la etapa clínica inicial, grado de fragilidad del paciente (edad y comorbilidades).

Hoy en día, existe una modalidad de múltiples tratamientos los cuales al ser combinados pueden ofrecer una cura a estos pacientes, por lo que regímenes otorgados son quimioterapia, radioterapia y, más actualmente, inmunoterapia.

Múltiples centros clínicos han reportado que el esquema clásico para linfoma de Hodgkin ABVD ofrece hasta el 95% de cura en pacientes con enfermedad

⁸ Moccia AA, Donaldson J, Mukesh Chhanabhai, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. 2012 Aug 6;30(27):3383–8..

localizada, además de que elimina el riesgo de infertilidad, menopausia prematura, leucemias secundarias y minimiza la toxicidad cardiológica y pulmonar, manteniendo la eficacia del tratamiento, por lo que se propone como primera línea de quimioterapia en todos los pacientes con linfoma de Hodgkin. Dependiendo de la etapa clínica, se decide utilizar radioterapia o no como consolidación del esquema, además de que se cambian el número de ciclos acorde al riesgo del paciente.⁹

A los 12 años de seguimiento, el esquema ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) ha ofrecido tasas de supervivencia global de hasta el 94%. Sin embargo, en Europa, los tumores de alto riesgo inicialmente se pueden tratar con esquema de quimioterapia BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) por 2 ciclos continuando con 2 ciclos de ABVD y consolidación con radioterapia, han visto que tienen mejor control de la actividad; sin embargo no mejoraron la supervivencia global en los pacientes, otorgando sólo mayor toxicidad.

El esquema BEACOPP sólo es utilizado en Europa en pacientes con LH clásico de riesgo alto de primera línea o en aquéllos pacientes que se realiza un PET – CT Scan con fluorodesoxiglucosa – 18 (FDG – PET), llamado interino, tras dos ciclos de quimioterapia con ABVD, si éste es negativo se completan los ciclos omitiendo la bleomicina, debido a que se ha visto que el uso de ésta promueve la toxicidad a nivel pulmonar. Por otra parte, si éste FDG – PET es positivo se escala a una quimioterapia más intensiva como BEACOPP escalonado, siendo éste el segundo escenario donde BEACOPP está aprobado. El uso de FDG – PET interino ha permitido escalar o desescalar la intensidad de la quimioterapia, además de mejorar o evitar mayor toxicidad asociada a ésta.⁷

Tratamiento para linfoma refractario/recaída

Corresponde aproximadamente al 30% de todos los linfomas de Hodgkin, este grupo de pacientes se convierte en un gran reto de tratamiento debido a que las

⁹ Trotman J, Barrington S. The role of PET in first-line treatment of Hodgkin lymphoma. *The Lancet Haematology*. 2021 Jan 1;8 (1):e67–79.

células ya contienen mecanismos de resistencia a ciertos fármacos quimioterapéuticos, por lo que el tratamiento se basa en dosis altas de quimioterapia seguido de consolidación con trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

El concepto de recaída se define como aquella enfermedad que reaparece tras un período de remisión. Refractario describe a un linfoma que no responde al menos a 2 líneas de tratamiento.¹⁰

Existen una gran variedad de regímenes de quimioterapia para los pacientes R/R (recaída/refractario), los cuales contienen esquemas basados en fármacos pivote, como aquéllos basados en platinos: *ICE* (ifosfamida, carboplatino y etopósido), *DHAP* (dexametasona, dosis altas de citarabina y cisplatino), *ESHAP* (etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina y cisplatino). Y los basados en gemcitabina: *GVD* (gemcitabina, vinorelbine y dexametasona), *IGEV* (ifosfamida, gemcitabina, etopósido, vinblastina); o la combinación de ambos como en el esquema *Gem-Ox* (gemcitabina y oxaliplatino) o *GDP* (gemcitabina, dexametasona y cisplatino).

Sin embargo, a pesar de existir estos múltiples regímenes, no existe un consenso o estudio que haya demostrado superioridad uno sobre otro, por lo que cualquier régimen utilizado propone como un solo objetivo: lograr respuesta de la enfermedad para consolidación con trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Actualmente, el uso de nuevas terapias blanco dirigidas, se han combinado con quimioterapia para lograr alcanzar mayor grado de respuesta de la enfermedad previo al trasplante de células hematopoyéticas.¹²

Agentes como brentuximab – vedotín (BV), un anticuerpo monoclonal conjugado tipo IgG1, activo contra células malignas CD30+ (sobre todo en las células de HRS), ligado de forma no covalente a moléculas de monometil aurostarina E (MMAE), un potente inhibidor de los microtúbulos que se ha propuesto como nuevo agente agregado a la quimioterapia para mejorar la respuesta. La unión de

¹⁰ Castagna L, Santoro A, Carlo-Stella C. Salvage Therapy for Hodgkin's Lymphoma: A Review of Current Regimens and Outcomes. *Journal of Blood Medicine*. 2020 Oct; Volume 11:389–403.

BV a la célula maligna CD30+ (en este caso la célula de Reed Sternberg y de Hodgkin (HRS), desencadena una cascada de eventos que culmina en la apoptosis de la célula maligna.

En varios ensayos clínicos ha demostrado una adecuada eficacia y seguridad en pacientes con LH recaída posterior a trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH), linfoma de Hodgkin recaída/refractario (R/R), pacientes no candidatos a TACH.^{11 12}

Aprobado desde 2011 por la FDA (*Food and Drug Administration* de EE.UU.) tras comprobarse su eficacia inicial en los estudios fase I, abiertos, donde se trataron 45 pacientes con tumores hematológico CD30+ R/R – predominantemente linfomas de Hodgkin –; iniciando tratamiento escalonado desde 0.1 mg/kg hasta 3.6 mg/kg administrado por infusión intravenosa cada 3 semanas, objetivándose respuesta en 17 pacientes, correspondiendo al 38% de los cuales el 65% fueron respuestas completas, con limitantes por toxicidad la neutropenia e hiperglicemia por lo que en estudios fase II la dosis máxima fue 1.8 mg/kg cada 3 semanas.

La eficacia de BV en linfoma de Hodgkin fue evaluada en un estudio fase II, abierto, de un solo brazo donde evaluó 102 pacientes que tuvieron recaída al TACH. Con tasas de respuesta en el 73%, de éstos obteniendo respuesta completa en el 32% y el resto con respuesta parcial fue como se aprobó el uso de BV en 2011 por la FDA.¹⁴

El 94% de los pacientes experimentaron reducción del tumor en más del 50% de su tamaño. Como seguimiento, a los 18.5 meses la tasa de supervivencia global, acorde a las gráficas de Kaplan – Meyer, se calculó en 89%, tasas de SLP de 5.6 meses y SG de 22.4 meses. Se compararon distintos grupos, aquéllos que no utilizaron BV, sino sólo quimioterapia y el grupo que utilizó el antiCD30, observándose SLP de 4.1 vs 7.8 meses, con HR de progresión o muerte de 0.41 ($p<0.001$).¹⁴

¹¹ 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. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Jun 20;30(18):2183–9.

¹² Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015 Dec 1;21(12):2136–40.



La combinación de BV con quimioterapia de segunda línea (ICE, ESHAP, DHAP, IGEV, GVD, GDP, entre otros), ha resultado en una tasa de respuesta que varía del 70 – 87% en pacientes con LH R/R. Un último estudio en el 2018 que evaluó DHAP + BV mostró una tasa de respuesta del 76% a 2 años. Se anexa una tabla con los regímenes más comúnmente utilizados en pacientes LH R/R para evaluar el grado de respuesta de cada uno en anexos, tabla 3.¹³

A pesar de los resultados, sigue sin haber consenso de cuál es el mejor tratamiento de segunda línea en combinación con BV, por lo que se propone que la mejor opción sea acorde a la disponibilidad del centro, costos, tolerabilidad a los medicamentos por parte del paciente y tratamientos previos. Como media, se ha visto que el uso de BV fue hasta la 3° línea de tratamiento por lo que propondremos a los pacientes que recibieron BV como desde la 2° línea de tratamiento (o más) para obtener cualquier grado de respuesta y continuar con consolidación con trasplante autólogo de células hematopoyéticas para aumento de la supervivencia libre de progresión y global.

¹³ Moskowitz AJ, Herrera AF, Beaven A. Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Keeping Pace With Novel Agents and New Options for Salvage Therapy. American Society of Clinical Oncology educational book. 2019 May 1;(39):477–86.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

La población incluida será la del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” “Dr. Antonio Fraga Mouret”, hospital de tercer nivel y de gran flujo de pacientes que atiende la zona noreste en la Ciudad de México.

La base de datos será recabada desde febrero 2018 de la jefatura del servicio de Hematología.

DISEÑO DE ESTUDIO

Analítico, retrospectivo y comparativo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico.
- Paciente con enfermedad recaída/refractaria.
- Derechohabiente del IMSS.
- Cualquier etapa clínica de la enfermedad.
- Cualquier sexo.
- Edad ≥ 18 años.
- ECOG ≤ 2 .

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin no clásico (predominio linfocítico nodular).
- Pacientes en tratamiento no intensivo.
- Uso de brentuximab como primera línea.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se utilizará fórmula de diferencia de proporciones población finita

$$n = \left\lceil \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right\rceil_2$$

- n = tamaño de la muestra;
- Z_{α} : ($\alpha= 0.05$) 1.96, error tipo 1;
- Z_{β} : ($\beta= 0.1$) -1.645, error tipo 2;
- π_1 : proporción del grupo 1;
- π_2 : proporción del grupo 2;
- $\pi_1 - \pi_2$: diferencia entre proporción del grupo 1 – proporción del grupo que sea clínicamente significativa

∴

$$n = \left[\frac{1.96\sqrt{2(0.75)(1-0.75)} - (-1.645)\sqrt{0.75(1-0.75)+0.5(1-0.5)}}{0.75-0.5} \right]^2 =$$

$$\left[\frac{1.96\sqrt{2(0.75)(0.25)} + 1.645\sqrt{0.75(0.25)+0.5(0.5)}}{0.75-0.5} \right]^2 = \left[\frac{1.96\sqrt{0.375} + 1.645\sqrt{0.1875+0.25}}{0.25} \right]^2 =$$

$$\left[\frac{1.96\sqrt{0.375} + 1.645\sqrt{0.4375}}{0.25} \right]^2 = \left[\frac{1.96(0.61) + 1.645(0.66)}{0.25} \right]^2 = \left[\frac{1.2 + 1.0857}{0.25} \right]^2 = \left[\frac{2.29}{0.25} \right]^2 = [9.16]^2 =$$

83.9 \approx 84 *pacientes*.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Fase descriptiva: los resultados del estudio serán expresados por medio de porcentajes (% de respuesta), comparando el grado de respuesta de los pacientes que utilizaron quimioterapia + brentuximab vedotín vs pacientes que sólo utilizaron quimioterapia.
- Se utilizará la prueba de *Chi cuadrada* (X^2) para evaluar la respuesta en porcentajes así como para variables cualitativas.
- Debido a que contamos con muestras independientes con análisis de 2 grupos, para las variables cualitativas de distribución normal se utilizará la prueba de "T de *student*".
- El análisis se desarrolló utilizando el programa estadístico SPAS *Statistics* Versión 31.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA CON LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO RECAÍDA/REFRACTARIO						
Variable	Sólo quimioterapia		Brentuximab + quimioterapia		TOTAL	
	TOTAL	%	TOTAL	%	TOTAL	%
Sexo						
Masculino	36	42.9%	45	53.6%	81	48.2%
Femenino	48	57.1%	39	46.4%	87	51.8%
Edad						
<60 años	69	82.1%	76	90.5%	145	86.3%
≥60 años	15	17.9%	8	9.5%	23	13.7%
Media	38.7 años (18 - 76)		37.5 años (18 - 76)		38.3 años (18 - 76)	
Mediana	35.5 años (18 - 76)		33 años (18 - 76)		34 años (18 - 76)	
Moda	18 años		18 años		18 años	
Etapa clínica Ann Arbor						
I	11	13.1%	5	6%	16	9.5%
II	19	22.6%	26	31%	45	26.8%
III	28	33.3%	24	28.6%	52	31.0%
IV	26	31%	29	34.5%	55	32.7%
Etapa clínica temprana						
Riesgo favorable	15	50%	8	25.8%	23	37.7%
Riesgo desfavorable	15	50%	23	74.2%	38	62.3%
Etapa clínica tardía IPS						
0 - 1	13	28.9%	12	22.6%	25	25.5%
2 - 3	25	55.6%	27	50.9%	52	53.1%
4 - 7	16	35.6%	14	26.4%	30	30.6%
ECOG						
<2	64	76.2%	71	84.5%	135	80.4%
≥2	20	23.8%	13	15.5%	33	19.6%
Subtipo de linfoma						
Esclerosis nodular	50	59.5%	59	70.2%	109	59.2%
Celularidad mixta	29	34.5%	21	25%	50	27.2%
Depleción linfocítica	0	0%	1	1.2%	1	0.5%
Rico en linfocitos	5	6%	3	3.6%	8	4.3%
Infiltración de sitios extranodales						
Pulmón	2	7.1%	9	31%	11	18%
Médula Ósea	13	46.4%	9	31%	22	36.1%
Hígado	10	35.7%	9	31%	19	31.1%
Pleura	1	3.6%	2	6.9%	3	4.9%
SNC	0	0%	1	3.4%	1	1.6%
Hueso y tejidos blandos	2	7.1%	1	3.4%	3	4.9%
Glándula salival	1	3.6%	1	3.4%	2	3.3%
Número de líneas previas al uso de Brentuximab Vedotín						
1 línea	--	--	84	100.0%	--	--
2 líneas	--	--	65	77.4%	--	--
3 líneas	--	--	35	41.7%	--	--
4 líneas	--	--	17	20.2%	--	--
5 ó más líneas	--	--	9	10.7%	--	--

Tabla 1. Características de la población del Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades con linfoma de Hodgkin clásico en recaída/refractario.

Figura 1

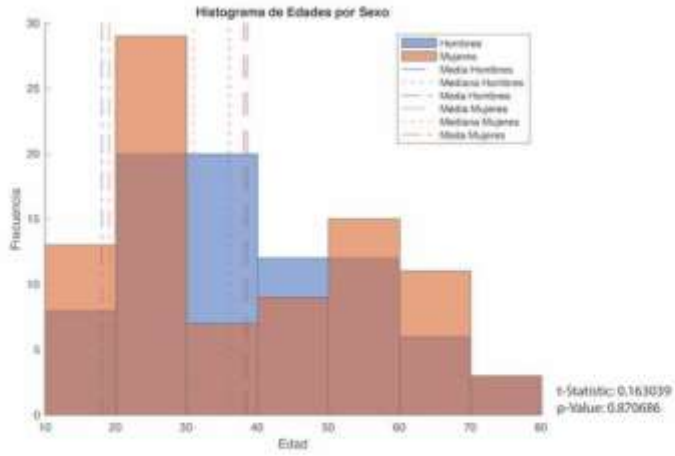


Figura 2

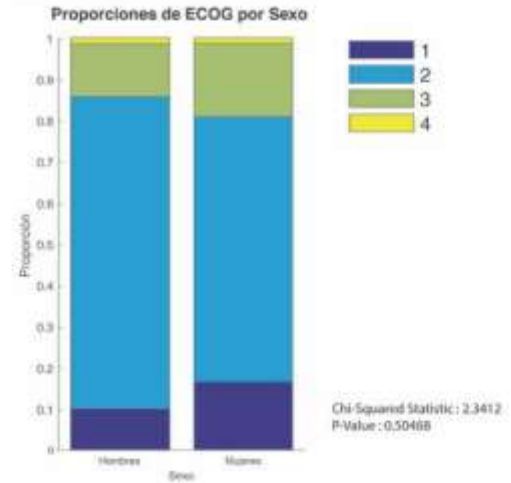


Figura 3

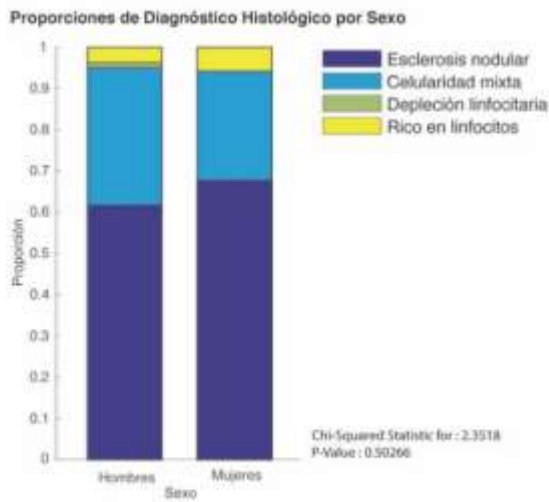


Figura 4

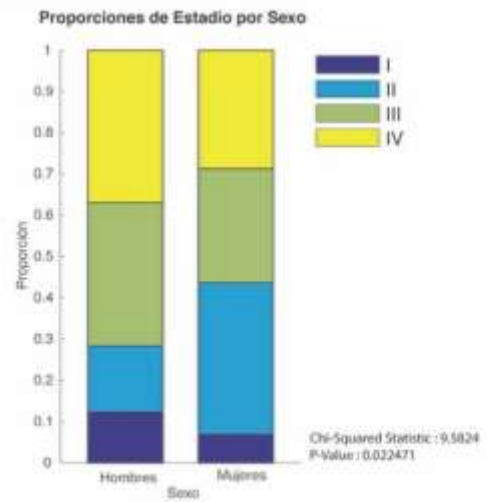


Figura 5

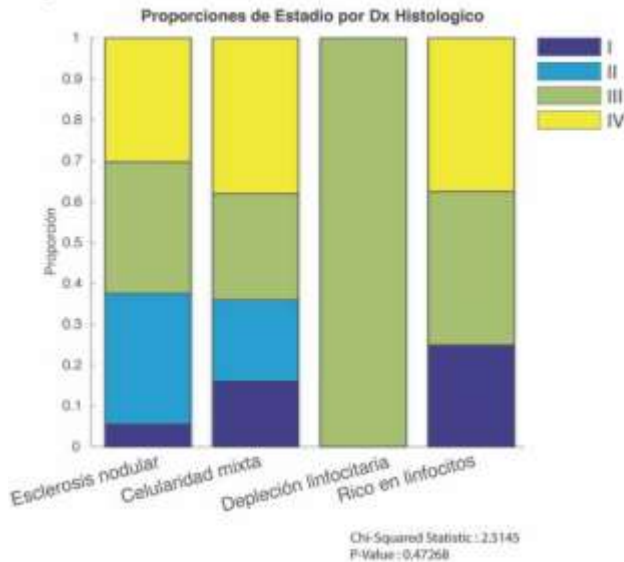


Figura 6

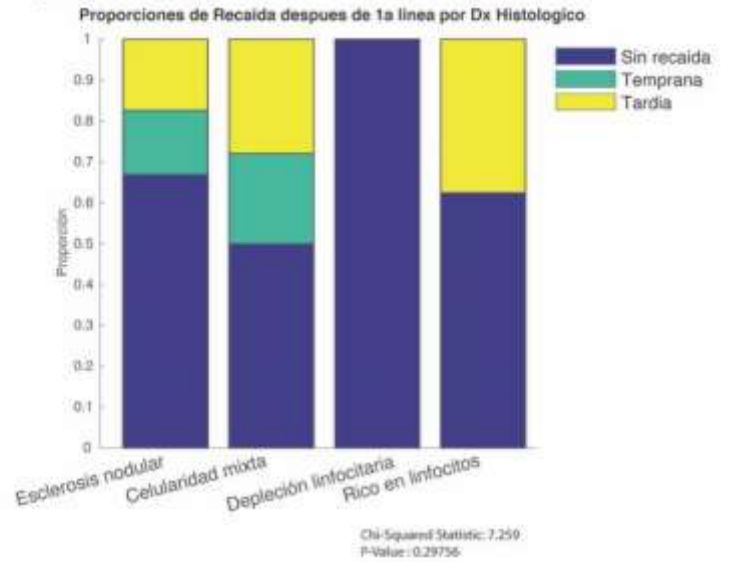


Figura 7

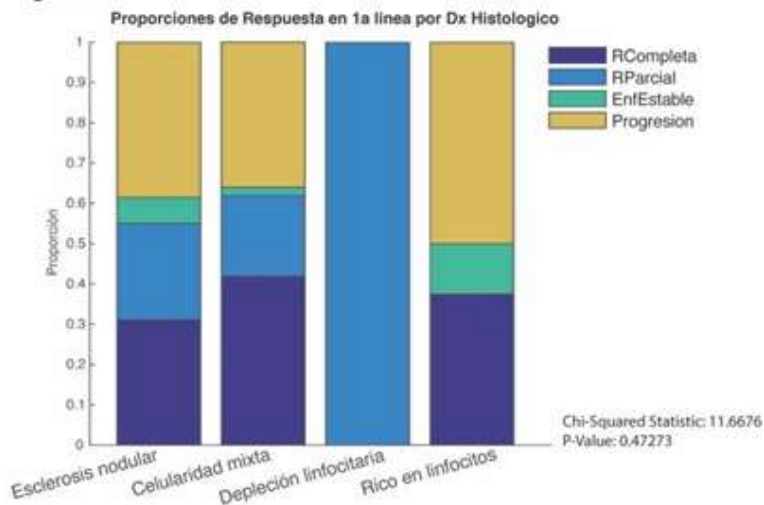


Figura 8

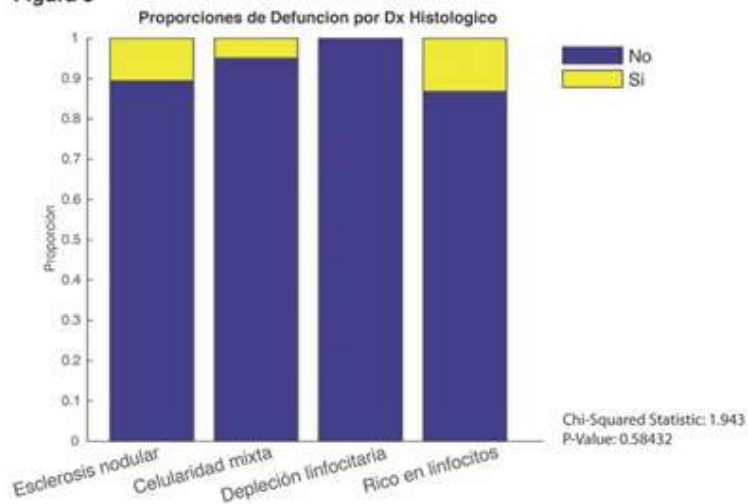


Figura 9

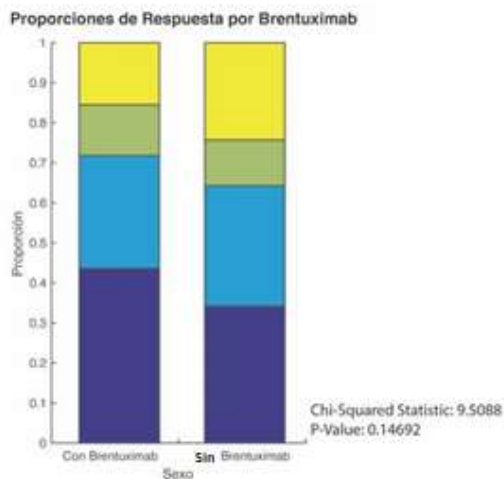


Figura 10

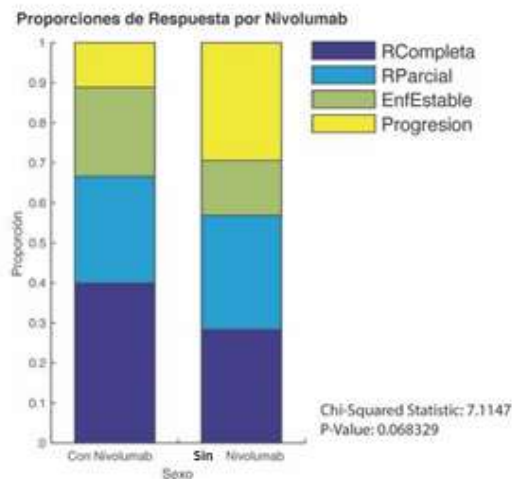


Figura 11

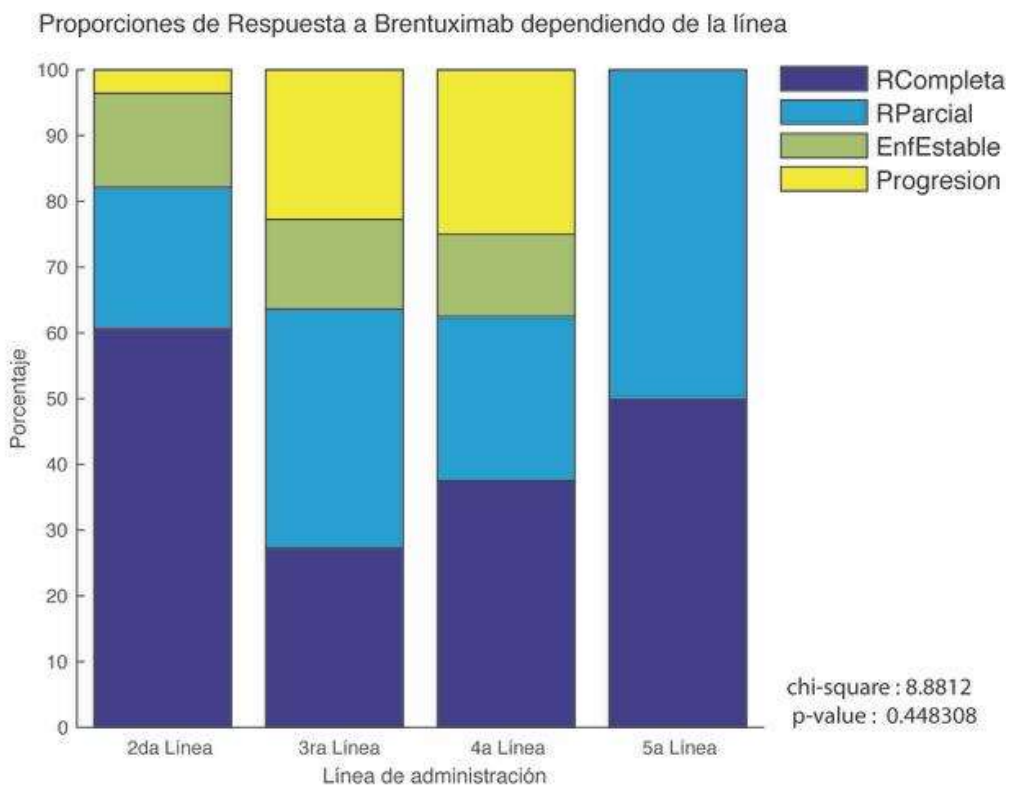


Figura 12

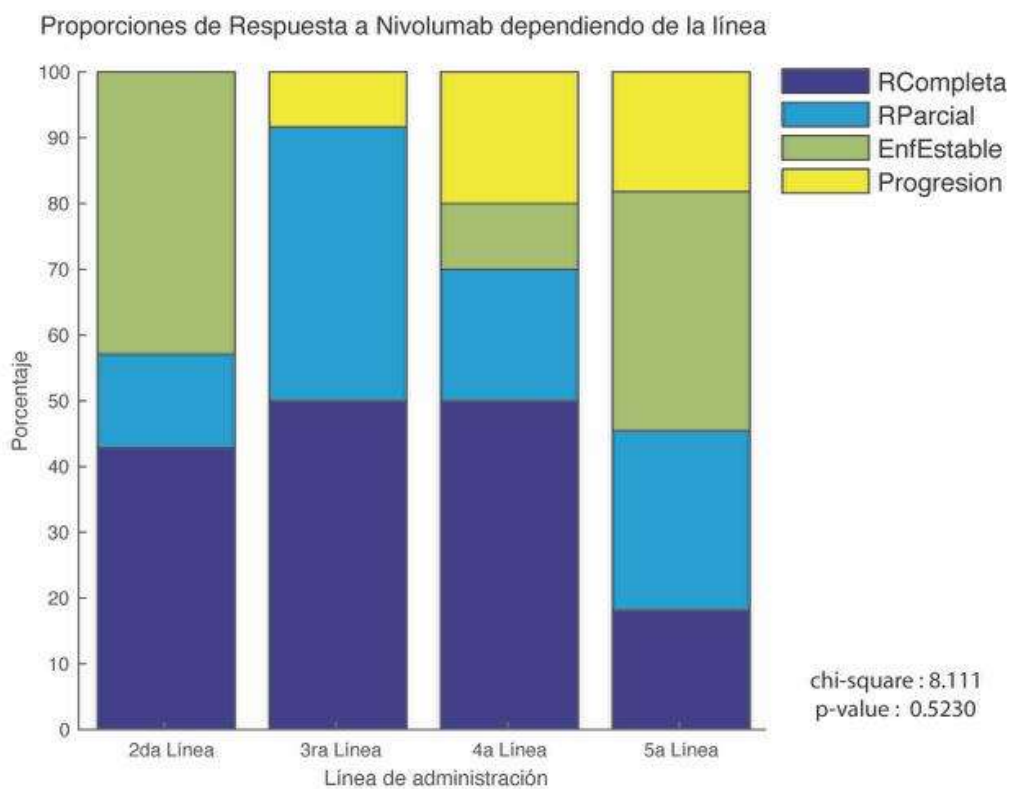
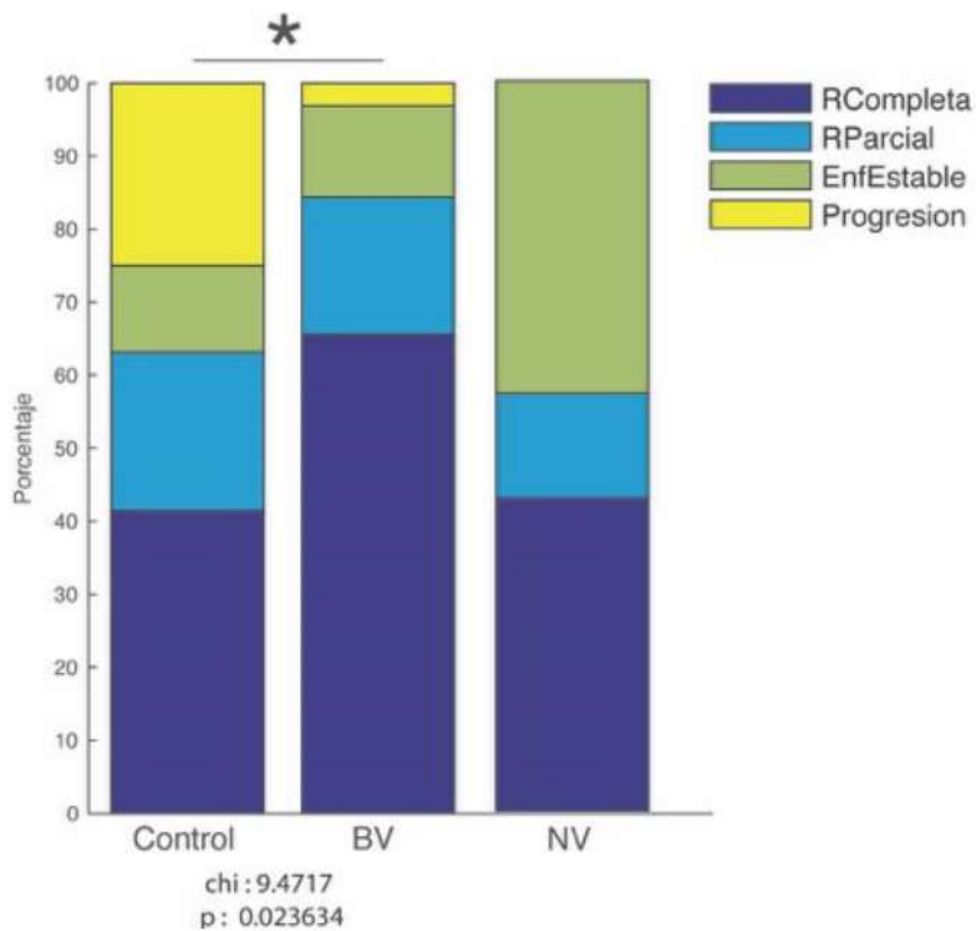


Figura 13

Proporciones de Respuesta a Brentuximab o Nivolumab en 2a línea



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

COMPARACIÓN DE LA EDAD AL DIAGNÓSTICO ENTRE GÉNEROS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

El análisis estadístico de la edad al diagnóstico de linfoma de Hodgkin entre pacientes masculinos y femeninos reveló que la edad media para los hombres fue de 38.5 años, con una mediana de 36 años y una moda de 18 años. Por otro lado, las mujeres presentaron una edad media de 38.1 años, una mediana de 31 años y una moda de 19 años. Esto confirma lo estipulado en la bibliografía de que es una enfermedad bimodal¹; si bien, a pesar de las diferencias observadas en las medidas de tendencia central, especialmente en la mediana, la prueba *t* de *Student* para comparar las edades medias entre hombres y mujeres arrojó un estadístico *t* de 0.163039 con un valor *p* de 0.870686. Este resultado indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la edad al diagnóstico entre géneros ($p > 0.05$). Estos hallazgos sugieren que, en términos de edad al momento del diagnóstico, no hay disparidades significativas entre hombres y mujeres con linfoma de Hodgkin (Figura 1).

EVALUACIÓN DE LA DIFERENCIA EN EL ESTADO FUNCIONAL ECOG SEGÚN EL SEXO EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

El estudio analizó las diferencias en el estado funcional, medido a través de la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), entre pacientes masculinos y femeninos diagnosticados con linfoma de Hodgkin. La escala ECOG se utiliza para evaluar el nivel de actividad diaria y la capacidad de autocuidado de los pacientes, siendo un indicador clave en la planificación del tratamiento. La prueba de Chi cuadrada arrojó un estadístico de 2.3412 con un valor *p* de 0.5046. Este resultado sugiere que no existe una diferencia estadísticamente significativa en las proporciones de estado funcional ECOG entre hombres y mujeres ($p > 0.05$). La ausencia de una relación significativa implica que el género no influye de manera determinante en el estado funcional de los pacientes con linfoma de Hodgkin al momento del diagnóstico o tratamiento (Figura 2).

DISTRIBUCIÓN DE DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS DE LINFOMA DE HODGKIN ENTRE GÉNEROS

Este estudio se centró en evaluar las diferencias en la distribución de los tipos de diagnósticos histológicos de linfoma de Hodgkin entre pacientes masculinos y femeninos. Se aplicó la prueba de Chi cuadrada para determinar si existían variaciones significativas en la prevalencia de los diagnósticos histológicos, que incluyen esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y linfocitos ricos, entre los géneros. Si bien se confirma la prevalencia ya descrita en la literatura¹⁴, los resultados mostraron un valor de estadístico de Chi cuadrada de 2.3518 con un valor p de 0.50266. Este análisis indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los tipos de diagnóstico histológico entre hombres y mujeres ($p > 0.05$). La falta de significancia estadística sugiere que la proporción de diagnósticos histológicos es similar entre los géneros en la población de estudio (Figura 3).

DIFERENCIAS EN LA DISTRIBUCIÓN DE ESTADIOS DEL LINFOMA DE HODGKIN ENTRE GÉNEROS

En el presente estudio, se investigó la existencia de diferencias en la distribución de los estadios del linfoma de Hodgkin entre pacientes masculinos y femeninos. Utilizando la prueba de Chi cuadrada para analizar la variabilidad en los estadios de la enfermedad (I, II, III, IV) entre los géneros, se obtuvo un estadístico de Chi cuadrada de 9.5824 con un valor p de 0.022471. Este resultado sugiere la presencia de una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los estadios del linfoma de Hodgkin entre hombres y mujeres ($p < 0.05$). La significancia estadística indica que los estadios de presentación de la enfermedad varían de manera relevante entre los géneros, lo cual podría reflejar diferencias en la detección, la progresión de la enfermedad o en los factores biológicos subyacentes entre hombres y mujeres²(Figura 4).

¹⁴ Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. The Lancet. 2021 Jan.

RELACIÓN ENTRE ESTADIO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Este estudio evaluó la relación entre el estadio clínico de la enfermedad y el tipo de diagnóstico histológico en pacientes diagnosticados con linfoma de Hodgkin, con el objetivo de determinar si la naturaleza histológica influía en el estadio de presentación. Se clasificaron los diagnósticos histológicos en esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria, y rico en linfocitos, y se compararon con los estadios clínicos I, II, III, y IV. Mediante la aplicación de la prueba de Chi cuadrada, se obtuvo un estadístico de 2.5145 con un valor p de 0.47268. Los resultados indican que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los estadios de la enfermedad en función del diagnóstico histológico ($p > 0.05$). Este hallazgo sugiere que, dentro de esta muestra de pacientes, el estadio clínico al momento del diagnóstico no está asociado significativamente con el tipo histológico del linfoma de Hodgkin (Figura 5).

RELACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y LA RECAÍDA TRAS EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN EL LINFOMA DE HODGKIN

Este análisis investigó la posible asociación entre el tipo de diagnóstico histológico y la incidencia de recaídas tras el tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma de Hodgkin. Los diagnósticos histológicos evaluados incluyeron esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y linfoma rico en linfocitos. Mediante la aplicación de la prueba de Chi cuadrada, se obtuvo un estadístico de 7.259 con un valor p de 0.29756. Los resultados de este estudio indican que no existe una diferencia estadísticamente significativa en las proporciones de recaída en función del diagnóstico histológico ($p > 0.05$). Esta falta de relación significativa sugiere que la probabilidad de recaída después del tratamiento de primera línea en el linfoma de Hodgkin no está influenciada de manera determinante por el tipo histológico del diagnóstico inicial (Figura 6).

IMPACTO DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO EN LA RESPUESTA A LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN LINFOMA DE HODGKIN

En el presente estudio, se evaluó la influencia del diagnóstico histológico en la respuesta a la primera línea de tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin, categorizando las respuestas en completa, parcial, enfermedad estable y progresión. Los tipos histológicos considerados fueron esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y linfoma rico en linfocitos. A través de la utilización de la prueba de Chi cuadrada, se obtuvo un valor estadístico de 11.6676 con un valor p de 0.47273. Los resultados indican que no hay una diferencia estadísticamente significativa en las proporciones de respuesta al tratamiento de primera línea basadas en el diagnóstico histológico ($p > 0.05$). Este hallazgo sugiere que, independientemente del subtipo histológico del linfoma de Hodgkin, la eficacia de la primera línea de tratamiento parece ser consistente entre los distintos diagnósticos histológicos (Figura 7).

INFLUENCIA DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Este estudio se propuso determinar si existen diferencias significativas en las tasas de mortalidad asociadas a los distintos tipos de diagnóstico histológico en pacientes con linfoma de Hodgkin. Los diagnósticos histológicos evaluados incluyeron esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y linfoma rico en linfocitos. A través de la realización de una prueba de Chi cuadrada, se obtuvo un estadístico de 1.943 con un valor p de 0.58432. Los resultados indican que no hay una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de defunción entre los diferentes diagnósticos histológicos de linfoma de Hodgkin ($p > 0.05$). Esta ausencia de diferencias significativas sugiere que el subtipo histológico del linfoma de Hodgkin, por sí solo, no es un factor determinante en la mortalidad de los pacientes (Figura 8).

EFFECTO DEL BRENTUXIMAB EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA MISMA LÍNEA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

En este estudio se analizó el impacto del uso de Brentuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD30, en la respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin, comparando aquellos que recibieron Brentuximab con los que no lo recibieron en la misma línea terapéutica, las tasas son de aproximadamente 75%^{11 12}. Se aplicó la prueba de Chi cuadrada para determinar diferencias estadísticas en las tasas de respuesta, categorizadas como completa, parcial, enfermedad estable o progresión. El análisis arrojó un estadístico de Chi cuadrada de 9.5088 con un valor p de 0.14692. A pesar de que el valor de Chi cuadrada sugiere cierta tendencia, el valor p indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta al tratamiento entre los pacientes tratados con Brentuximab y aquellos que no lo fueron en la misma línea terapéutica ($p > 0.05$). Estos resultados sugieren que, dentro de este estudio, el Brentuximab no influyó de manera significativa en la mejora de las tasas de respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin (Figura 9).

IMPACTO DEL NIVOLUMAB EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA MISMA LÍNEA TERAPÉUTICA PARA PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

El presente estudio investigó el efecto del Nivolumab, un inhibidor de PD-1, en la respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin al comparar los resultados de aquellos que recibieron Nivolumab con los que no lo recibieron dentro de la misma línea de tratamiento. Se empleó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar las diferencias en las tasas de respuesta, definidas como respuesta completa, parcial, enfermedad estable, o progresión de la enfermedad. Los resultados mostraron un estadístico de Chi cuadrada de 7.1147 y un valor p de 0.068329. Aunque el valor de Chi cuadrada sugiere una tendencia hacia una diferencia en las tasas de respuesta entre los grupos, el valor p no alcanza el umbral de significancia estadística ($p > 0.05$), indicando que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta al tratamiento con la

inclusión de Nivolumab en la misma línea terapéutica. Este resultado sugiere que, en el contexto de este estudio, el Nivolumab no modificó de manera determinante las respuestas al tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin (Figura 10).

INFLUENCIA DE LA LÍNEA DE ADMINISTRACIÓN DE BRENTUXIMAB EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Este estudio examinó si la línea de administración de Brentuximab (segunda, tercera, cuarta o quinta) afecta significativamente la respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin. Para ello, se aplicó la prueba de Chi cuadrada a los datos de respuesta al tratamiento, agrupados según la línea de administración de Brentuximab. Los resultados arrojaron un estadístico de Chi cuadrada de 8.8812 con un valor p de 0.448308. La ausencia de significancia estadística ($p > 0.05$) sugiere que, dentro de la muestra estudiada, la línea de administración de Brentuximab no tiene un impacto determinante en la eficacia del tratamiento. Este hallazgo indica que la respuesta al Brentuximab es independiente de si se administra en la segunda, tercera, cuarta o quinta línea de tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin. Estos resultados subrayan la necesidad de considerar otros factores clínicos y biológicos al evaluar la respuesta al tratamiento con Brentuximab, más allá de la secuencia de administración (Figura 11). Sin embargo, cabe la posibilidad de que los grupos al no ser equitativos pueda influir en el impacto de la respuesta.

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA LÍNEA DE TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB SOBRE LA RESPUESTA EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Este estudio se centró en determinar si la línea de tratamiento en la que se administra Nivolumab (segunda, tercera, cuarta o quinta) influye en la respuesta terapéutica de pacientes con linfoma de Hodgkin. Mediante la implementación de la prueba de Chi cuadrada para analizar las diferencias en la respuesta al tratamiento, se obtuvo un valor del estadístico de Chi cuadrada de 8,111 y un valor



p de 0.5230. Los resultados indican que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia de la respuesta al tratamiento con Nivolumab en función de la línea de administración utilizada ($p > 0.05$). Esta falta de significancia estadística sugiere que la efectividad del Nivolumab, en términos de respuesta terapéutica, es consistente a través de las distintas líneas de tratamiento en la población estudiada (Figura 12). Si bien, no fue el objetivo primario al igual que los grupos no son comparables por no ser equitativos, puede que esto influya en la respuesta.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A BRENTUXIMAB O NIVOLUMAB EN 2° LÍNEA VERSUS QUIMIOTERAPIA.

El objetivo principal del estudio fue determinar la respuesta a Brentuximab Vedotín. Se compara la respuesta de quimioterapia la cual fue del 42% vs Brentuximab Vedotín que es del 66% y Nivolumab del 43%, que mediante la implementación de Chi cuadrada para analizar las diferencias en la respuesta al tratamiento, se obtuvo un valor estadístico de 9.4717 y un valor p de 0.023634. Estos resultados indican que existe una respuesta clínicamente significativa entre el uso de estas tres terapias en la población estudiada en una segunda línea de tratamiento (Figura 13).

CONCLUSIONES

En nuestra población de estudio, se recabaron 168 pacientes en total de los cuales 48.2% fueron hombres, con mediana de edad de 34 años y el 63.7% de los pacientes contaban con enfermedad avanzada (etapa clínica III y IV), aunque ninguna de estas variables tuvo significancia estadística.

Acorde a la literatura recabada, la tasa de respuesta en linfoma de Hodgkin recaída/refractario a la quimioterapia es de aproximadamente 50%, comparado con Brentuximab Vedotín del 75%; se obtuvieron respuestas casi similares en nuestro análisis y teniendo significancia estadística. Si bien, no se llegó a aceptar la hipótesis alternativa, demostramos que al comparar el uso de BV en diferentes líneas de tratamiento (2°, 3°...), no demostró beneficio ni una respuesta clínicamente significativa; sin embargo, al utilizar BV en segunda línea en comparación a quimioterapia se encontraron respuestas de hasta 66% vs 42% con valores $p < 0.05$ ($p = 0.02$), lo que confirma que el uso temprano de Brentuximab Vedotín en los pacientes con enfermedad en recaída/refractaria, se benefician de esta modalidad temprana de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2020 Jul 23;6(1):1–25. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0189-6>
2. Álvarez-Vera JL, Aguilar-Luevano J, Alcívar-Cedeño LM, Arana-Luna LL, Arteaga-Ortiz L, Báez-Islas PE, et al. Consenso mexicano de linfoma de Hodgkin. *Gaceta médica de México* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 27]; 157:S1–18. DOI: <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000500>
3. Gou Q, Dong C, Xu H, Khan B, Jin J, Liu Q, et al. PD-L1 degradation pathway and immunotherapy for cancer. *Cell Death & Disease* [Internet]. 2020 Nov 6 [cited 2022 Apr 23]; 11(11):955. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03140-2>
4. Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* [Internet]. 2014 [cited 2019 Nov 28];153(1):145–52. DOI: [10.1016/j.clim.2014.04.010](https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.04.010)
5. Moccia AA, Donaldson J, Mukesh Chhanabhai, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. 2012 Aug 6;30(27):3383–8. DOI: [10.1200/JCO.2011.41.0910](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0910)
6. Younes A, Yasothan U, Kirkpatrick P. Brentuximab vedotin. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012 Jan;11(1):19–20. DOI: [10.1038/nrd629](https://doi.org/10.1038/nrd629)
7. Castagna L, Santoro A, Carlo-Stella C. Salvage Therapy for Hodgkin's Lymphoma: A Review of Current Regimens and Outcomes. *Journal of Blood Medicine*. 2020 Oct; Volume 11:389–403. DOI: [http://doi.org/10.2147/JBM.S25081](https://doi.org/10.2147/JBM.S25081)
8. 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. *Journal of Clinical*

Oncology [Internet]. 2012 Jun 20;30(18):2183–9. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.0410](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410)

9. Chen R, Palmer JM, Martin P, Tsai N, Kim Y, Chen BT, et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015 Dec 1;21(12):2136–40. DOI: [10.1016/j.bbmt.2015.07.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.018).
10. Xie W, Medeiros LJ, Li S, Yin CC, Khoury JD, Xu J. PD-1/PD-L1 Pathway and Its Blockade in Patients with Classic Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Large-Cell Lymphomas. *Current Hematologic Malignancy Reports* [Internet]. 2020 Aug 1;15(4):372–81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00589-y>
11. Trotman J, Barrington S. The role of PET in first-line treatment of Hodgkin lymphoma. *The Lancet Haematology*. 2021 Jan 1;8 (1):e67–79. DOI: [10.1016/s2352-3026\(20\)30357-4](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30357-4)
12. Villa D, Sehn LH, Aquino-Parsons C, Petter Tonseth, Scott DW, Gerrie AS, et al. Interim PET-directed therapy in limited-stage Hodgkin lymphoma initially treated with ABVD. *Haematologica*. 2018 Jul 12;103(12):e590–3. DOI: [10.3324/haematol.2018.196782](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.196782).
13. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Farrokh Dehdashti, Abboud CN, et al. Prognostic Significance of FDG-PET in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma Treated with Standard Salvage Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011 Nov 1;17(11):1646–52. DOI: [10.1016/j.bbmt.2011.04.011](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.04.011).
14. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma: Increasing Evidence of the Importance of the Microenvironment. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 May 10;29(14):1812–26. DOI: [10.1200/jco.2010.32.8401](https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.8401)
15. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's

- lymphoma. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Jan 22;372(4):311–9. DOI: [10.1056/NEJMoa1411087](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087)
16. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Sep 20; 32(27):3059–67. DOI: [10.1200/JCO.2013.54.8800](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800)
 17. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, Trněný M, Feldman TA, Lee HJ, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Aug 10 [cited 2022 Aug 26];37(23):1997–2007. DOI: [10.1200/JCO.19.00315](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00315)
 18. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia* [Internet]. 2021 Mar 8;1–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01204-6>
 19. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Mar 8;10(5):1125. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10051125>
 20. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2021 Jan. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32207-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32207-8)
 21. Moskowitz AJ, Herrera AF, Beaven A. Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Keeping Pace With Novel Agents and New Options for Salvage Therapy. *American Society of Clinical Oncology educational book*. 2019 May 1;(39):477–86. DOI: [10.1200/EDBK_238799](https://doi.org/10.1200/EDBK_238799)
 22. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4208–17. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-288373>

Características moleculares de cada subtipo de Linfoma de Hodgkin					
Biomarcador	Linfoma de Hodgkin Escleros Nodular	Linfoma de Hodgkin Celularidad Mixta	Linfoma de Hodgkin Predominio Linfocítico	Linfoma de Hodgkin Depleción Linfocítica	Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular
CD30	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
CD15	80%	80%	80%	80%	Negativo
IR4 (MUM1)	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
CD20	Ocasionalmente (20%)	Ocasionalmente (20%)	Ocasionalmente (20%)	Ocasionalmente (20%)	Positivo
PAX5	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Factores de transcripción de célula B	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
Virus Epstein Barr	10 - 20%	75%	75%	30%	Negativo

Fuente: Connors, J. M.; Cozen, W., et al. (2020). "Hodgkin lymphoma". Nature Reviews. Volume 6:61. Pp: 12

Anexo 1: tabla de características moleculares de cada subtipo de Linfoma de Hodgkin.

Estadificación Linfoma de Hodgkin de Ann Arbor modificada por Cotswold	
Etapa clínica	
I	Afección de sólo una región ganglionar (I) o un único sitio extralinfático (IE)
II	Afección de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II) o una o más regiones ganglionares afectadas y que tengan extensión extraganglionar por contigüidad, todas del mismo lado de diafragma (IIE)
III	Afección de dos o más regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), pudiendo o no tener afección extraganglionar por contigüidad (IIIE)
IV	Afección de uno o más sitios extraganglionares no contiguos.
Variables adicionales	
A	Ausencia de síntomas B.
B	Presencia de síntomas B (pérdida de peso no intencionada >10% en 6 meses, diaforesis nocturna, fiebre >38°C de predominio vespertino - nocturno)
X	Tumor voluminoso >10 cm; masa mediastinal mayor a un tercio del diámetro intratorácico.

Fuente: Connors, J. M.; Cozen, W., et al. (2020). "Hodgkin lymphoma". Nature Reviews. Volume 6:61. Pp: 13

Anexo 2: tabla de estadificación de Linfoma de Hodgkin acorde a Ann Arbor modificada por Cotswold.

Nuevos tratamiento de salvamento para linfoma de Hodgkin recaída/refractario					
Regimen	n	% PET negativo	Trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos, n(%)	SLP/SG (ITT)	SLP/SG (pacientes post trasplantados)
BV - augICE	65	83%; (27% BV solo)	64 (98%)	82% a los 3 años	NR
BV - ICE y otros	56	66%; (43% BV solo)	50 (89%)	NR	67% a los 2 años
BV + bendamustina	55	74%	40 (72%)	62.6% a los 2 años	69.8% a los 2 años
BeGEV	59	73%	43 (73%)	62.2% a los 2 años	80.8% a los 2 años
BV + gemcitabina	42	67%	34 (76%)	NR	NR
BV + ICE	24	87%	19 (79%)	NR	NR
BV + DHAP	61	79%	53 (87%)	76% a los 2 años	NR
BV + ESHAP	66	70%	60 (91%)	71% a los 30 meses	NR
BV+ nivolumab	62	61%	42 (68%)	82% a los 21 meses	97% a los 21 meses
<p>Abreviaciones: SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global; ITT, intención a tratar; BV, brentuximab vedotín; NR, no reportada; ICE, ifosfamida, carboplatino y etopósido; Be, bendamustina; GEV, gemcitabina, vinorelbina; DHAP, dexametasona, dosis altas de citarabina y cisplatinato; ESHAP, etopósido, metilprednisolona, dosis altas de citarabina, cisplatinato.</p>					
<p>Fuente: Moskowitz, A. J.; Herrera, A. F.; & Beaven, A.W. (2019). "Relapsed and refractory classical Hodgkin Lymphoma: keeping pace with novel agents and new options for salvage therapy". ASCO Educational Book. Pps: 477-486</p>					

Anexo 3: tabla de nuevos tratamiento de salvamento para linfoma de Hodgkin recaída/refractario.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



FICHA DE IDENTIFICACIÓN			USO DE BRENTUXIMAB		
Nombre			Esquema		
NSS			Número de línea al uso		
Sexo			Tipo de respuesta		
DIAGNÓSTICO			TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS		
Fecha de diagnóstico			Trasplante	Sí	No
Edad al diagnóstico			Fecha de trasplante		
Diagnóstico			Tipo de trasplante		
Etapa clínica			Recaída	Sí	No
Infiltración extranodal	Sí/No		Fecha de recaída		
IPS			Brentuximab como puente para trasplante	Sí	No
TRATAMIENTO 1° LÍNEA			DEFUNCIÓN		
Esquema	ABVD		Defunción	Sí	No
Respuesta	Respuesta completa/respuesta parcial		Fecha		
Duración de la respuesta			Causa		
Fecha de recaída	NA		SUPERVIVENCIA GLOBAL		
TRATAMIENTO 2° LÍNEA					
Esquema					
Respuesta					
Uso de brentuximab	Sí	No			
TRATAMIENTO 3° LÍNEA					
Esquema					
Respuesta					
Uso de brentuximab	Sí	No			
TRATAMIENTO 4° LÍNEA					
Esquema					
Respuesta					
Uso de brentuximab	Sí	No			
TRATAMIENTO 5° LÍNEA					
Esquema					
Respuesta					
Uso de brentuximab	Sí	No			