**Módulo 6: Tratamiento del linfoma Hodgkin, linfomas de células T periféricas y linfomas cutáneos de células T**

1. Tratamiento del Linfoma Hodgkin

La estadificación y el tratamiento de los pacientes con Linfoma Hodgkin (LH) ha presentado grandes cambios en las últimas décadas. La introducción de métodos más sensibles para la estadificación y evaluación de la respuesta como la tomografía por emisión de positrones (PET-CT), la definición precisa de grupos de riesgo, la realización de múltiples ensayos clínicos comparando diferentes modalidades de tratamiento ya sea solas o en combinación y de forma mas reciente la introducción de nuevos medicamentos ha mejorado el pronóstico de los pacientes. Un estudio reciente que analizó los resultados de supervivencia de 35 680 pacientes incluidos en el registro SEER de los Estados Unidos, encontró que el HR para mortalidad de los pacientes diagnosticados en el 2006 fue de 0.6 (IC 95% 0.52 – 0.7), comparado con los diagnosticados en 1983. El tamaño del efecto fue mayor para los pacientes en estadio más temprano, siendo el HR de 0.62 y 0.4 para los pacientes en estadio I y II diagnosticados en 2006 comparados con los diagnosticados en 1983. El efecto se mantuvo en los pacientes en estadio III y IV aunque con menor magnitud pero conservando la significancia (1). En esa sección se presentan las estrategias de tratamiento para pacientes con LH definidas de acuerdo con los grupos de riesgo y el estadio.

* 1. Definición de grupos de riesgo

La estadificación actual de los pacientes con LH se basa en el sistema de Lugano (2) como se presentó en el módulo correspondiente y se resume en la Tabla 1. Sin embargo, además de la definición en estadios, se ha reconocido que la presencia de características clínicas específicas permite clasificar a los pacientes en tres grupos: temprano favorable, temprano desfavorable y avanzado. Los factores de riesgo fueron reconocidos en los estudios tempranos que evaluaron las modalidades combinadas de tratamiento. El estudio H7, conducido por el EORTC incluyó pacientes en estadio I y II los cuales fueron estratificados en un grupo favorable y uno desfavorable, basados en la presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo: la presencia de una gran masa mediastinal, definida como aquella con una relación en la masa y el diámetro mayor del tórax superior a 0.35; la edad mayor de 50 años; una velocidad de sedimentación globular mayor a 50 mm/h en ausencia de síntomas B o mayor a 30 mm/h en presencia de los mismos y el compromiso de cuatro o más áreas nodales. Los pacientes en estadio I y II sin factores de riesgo fueron asignados al grupo favorable y los que presentaban al menos un factor de riesgo al grupo desfavorable, identificando diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos, a favor de una estrategia combinada de tratamiento y permitiendo demostrar que la estratificación en grupos de riesgo era factible y podría permitir plantear una estrategia adaptada al riesgo(3). El ensayo HD7conducido por el grupo alemán de linfoma Hodgkin (GHSG) el cual incluyó pacientes en estadio temprano, definió como factores de riesgo la presencia de una masa mediastinal con un diámetro mayor a un tercio del diámetro máximo del tórax, la presencia de enfermedad extranodal, el compromiso de tres o más áreas nodales y la elevación de la VSG mayor o igual a 50 mm/h para pacientes en estadio IA y IIA y mas de 30 mm/h para pacientes en estadio IB, clasificando los pacientes en un estadio temprano favorable a aquellos en estadio a aquellos en estadio IA, IB, IIA, IIB no bultoso sin factores de riesgo y como estadio intermedio o temprano desfavorable a aquellos en estadio IA, IB o IIA con factores de riesgo y a los pacientes en estadio IIB solo si los pacientes presentaban aumento de la VSG o compromiso de tres o más áreas nodales, pero excluyendo los pacientes con enfermedad bultosa mediastinal(4).

Tabla 1. Sistema de estadificación de Lugano

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Estadio** | **Nodal** | **Extranodal** |
| I | Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes | Una lesión extranodal única sin compromiso nodal |
| II | Dos o más grupos nodales del mismo lado del diafrágma | Estadio I o II por compromiso nodal con compromiso extranodal contiguo limitado |
| III | Ganglios a ambos lados del diafrágma; ganglios por encima del diafragma con compromiso esplénico | No aplicable |
| IV | Compromiso adicional extralinfático no continuo | No aplicable |

Los estudios posteriores comparando diferentes modalidades combinadas de tratamiento, han utilizado este mismo sistema de clasificación en grupos de riesgo y la discusión sobre la terapia se basa en estas definiciones. Un resumen de las características que definen los grupos de riesgo se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Grupos de riesgo para Linfoma Hodgkin

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **EORTC / LYSA** | **GHSG** |
| **Factor de riesgo** | Masa mediastinal (relación M/T 0.35) | Masa mediastinal de al menos 1/3 del diámetro máximo del tórax (relación M/T 0.33) |
|  | Edad > 50 años | Compromiso extranodal |
|  | VSG > 50 sin síntomas B y > 30 si presentes | Compromiso de 3 o más áreas nodales |
|  | > 4 áreas nodales | VSG > 50 mm en estadios IA y IIA y > 30 en estadio IB |
| **Estadio** |  |  |
| Favorable | I y II sin factores de riesgo | I y II sin factores de riesgo |
| Desfavorable | I y II con un factor o más | I y II con un factor o más y IIB con VSG elevada y tres o más áreas nodales, pero sin masa mediastinal o compromiso extranodal |

* 1. ¿Porqué adaptar la terapia al riesgo? Reduciendo la morbilidad y mortalidad tardías

Desde la descripción original del LH en 1832, cuando aún no se reconocía la naturaleza neoplásica de esta condición, el tratamiento ha sufrido grandes cambios, pasando de una enfermedad invariablemente mortal en el término de 3 a 4 años, a la curación de más del 80% de los pacientes que se logra con las estrategias actuales de tratamiento. Es posible afirmar que el tratamiento del LH es uno de los más grandes logros de la oncología médica (5). El primer tratamiento con posibilidades curativas en los pacientes con LH en estadios tempranos, y que fue considerado el estándar durante varios años, fue la radioterapia de campo extendido (EFRT). La introducción posterior de los esquemas de quimioterapia combinada cambio el paradigma del tratamiento hacia una modalidad combinada en los pacientes en estadios tempranos, por el hallazgo de una menor supervivencia libre de recaída cuando la radioterapia era omitida. Adicionalmente, el seguimiento a largo plazo de los pacientes sobrevivientes luego de EFRT, identificó que las principales causas de muerte de esta población eran consecuencia del tratamiento, en particular el desarrollo de segundas neoplasias y toxicidad vascular o pulmonar, como consecuencia de la inclusión de estos órganos en los campos de tratamiento. Con la mejoría en la expectativa de vida y las posibilidades reales de curación de estos pacientes, la minimización de la toxicidad tardía pasó a ser un objetivo principal y en la actualidad las decisiones respecto al plan de tratamiento buscan minimizar dicha toxicidad sin comprometer la eficacia.

*Morbilidad cardiovascular tardía*

Un estudio que evaluó la incidencia de enfermedad cardiovascular en 1474 sobrevivientes de LH, que tenían menos de 41 años al momento de recibir el tratamiento encontró, luego de una mediana de seguimiento de más de 18 años, encontró que el riesgo de infarto agudo de miocardio y falla cardíaca congestiva fue significativamente mayor en los pacientes tratados con respecto a la población general, con un exceso de 35.7 casos por 100 000 personas/año y de 25.6 casos por 100 000 personas año respectivamente. El tratamiento con radioterapia mediastinal se asoció con un riesgo de 2 a 7 veces mayor con respecto a la población general de infarto de miocardio, angina inestable, falla cardíaca y alteraciones valvulares. El tratamiento concomitante con antraciclinas incremento aún más el riesgo de falla cardíaca y alteraciones valvulares con un HR de 2.81 y 2.10 respectivamente. De los 457 pacientes de esta cohorte que murieron, 137 murieron por segundas neoplasias, 135 por LH y 73 por causas cardiovasculares incluyendo 22 episodios de infarto de miocardio. En general el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular fue de 3 a 5 veces mayor en la población de pacientes con LH con respecto a la población general (6).

Un segundo estudio que evaluó el riesgo de enfermedad cardiovascular incluyó 2604 pacientes de una cohorte de base hospitalaria y que habían recibido tratamiento antes de los 51 años y sobrevivido por más de cinco años desde el momento del diagnóstico. La incidencia de falla cardíaca y enfermedad coronaria fue comparada con población de la misma edad y sexo. La mediana de edad al momento del diagnóstico de LH fue de 27.3 años. Más del 80% de los pacientes incluidos habia recibido tratamiento con radioterapia mediastinal. Con una mediana de seguimiento de 20.3, se identificaron 1713 eventos cardiovasculares en 797 pacientes, siendo la enfermedad coronaria el tipo de evento más frecuente.

Luego de 40 años del LH, la incidencia acumulativa de cualquier enfermedad cardiovascular fue de 49.5%, con una incidencia en los pacientes tratados con radioterapia mediastinal de 54.6% contra 24.7% de los que no la recibieron. En el seguimiento a largo plazo, la falla cardiaca fue el evento más frecuente con una incidencia acumulativa de 8.1% como primer evento cardiovascular detectable. Comparados con la población general, los sobrevivientes de LH tuvieron un incremento estandarizado de 3.2 veces de desarrollar enfermedad coronaria y de 6.8 veces de desarrollar falla cardíaca comparados con la población general con un exceso de 70 y 58 casos por 100 000 personas-año respectivamente, confirmado los resultados de los estudios anteriores respecto a los efectos del tratamiento. Este estudio no identificó efectos multiplicativos entre radioterapia mediastinal y administración de un régimen que contenga antraciclinas respecto al desarrollo de enfermedad cardiovascular (7).

*Segundas neoplasias*

Además de los efectos cardiovasculares tardíos del tratamiento, el desarrollo de segundas neoplasias es una causa de muerte y morbilidad en los pacientes que sobreviven al LH. Un estudio realizado en Holanda que incluyó 3905 pacientes que sobrevivieron mas de cinco años luego del diagnóstico de LH encontró que, comparado con la población general, la razón de incidencia estandarizada era de 4.6 (IC 95% 4.3 a 4.9). El riesgo de desarrollar un tumor sólido fue mayor en la cohorte de LH comparado con la población general 35 años o más después de haber recibido el tratamiento. La incidencia acumulativa de un segundo cáncer en la cohorte de estudio fue de 48.5% (IC 95% 45.4 a 51.5) a 40 años. Un hallazgo importante de este estudio es que el riesgo no parece haber disminuido a lo largo del tiempo, aunque la evaluación de los efectos de las modificaciones más recientes a los campos de radioterapia y el número de ciclos de quimioterapia, aun no puede ser claramente evaluado (8). Algunas asociaciones identificadas por este estudio fueron que los pacientes que recibieron radioterapia supradiafragmática sin incluir la axila tuvieron un riesgo menor de desarrollar un segundo cáncer que los pacientes que recibieron radioterapia en manto, atribuido al menor riesgo de desarrollar cáncer de mama cuando la axila no estaba incluida en el campo de radiación. El tabaquismo tuvo un efecto multiplicador del riesgo de cáncer de pulmón, siendo el grupo de mayor riesgo o los pacientes fumadores o exfumadores que recibieron radioterapia supradiafragmática (HR 14.38 IC 95% 6.99 a 29.58). El riesgo de cáncer de estómago, cáncer colo-rectal y páncreas fue mayor en los pacientes que recibieron radioterapia infradiafragmática y en el grupo de pacientes con mayores dosis acumuladas de procarbazina. Otro estudio que evaluó la incidencia de segundas neoplasias en una cohorte de 871 pacientes atendidos en un solo centro encontró un exceso absoluto de riesgo de 80.8 para todos los tipos de cáncer en la cohorte de pacientes con LH. Los tumores más frecuentes fueron el cáncer de pulmón (17.5%), mama (15.6%), linfoma no Hodgkin y leucemias. El tumor que se presentó de manera más frecuente en el campo de radiación fue el cáncer de mama, seguido por el cáncer colo-rectal y el cáncer de pulmón.

El incremento del riesgo de segundas neoplasias, el cual se sostiene en el tiempo, hace que el seguimiento de estos pacientes respecto a la tamización y promoción de un estilo de vida saludable sea fundamental. Adicionalmente, algunos de los factores que incrementan el desarrollo de segundas neoplasias, también incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Diferentes sociedades han realizado recomendaciones respecto al seguimiento de los pacientes que sobreviven al tratamiento del LH. Algunos puntos para resaltar son(9):

* El riesgo de segundas neoplasias se incrementa luego de 5 años de haber recibido el tratamiento y se mantiene elevado aún después de 30 años del primer ciclo.
* Las recomendaciones para tamización de los tipos de tumor más frecuentes son:
  + Cáncer de mama:
    - Mamografía anual y tamización con resonancia nuclear magnética de la mama iniciando a los 8 años de haber iniciado el tratamiento o al cumplir 40 años, lo que ocurra primero, en las mujeres con historia de radioterapia en el tórax entre los 10 y los 30 años.
    - Otras sociedades han recomendado iniciar la tamización con mamografía o con RNM de la mama a los 8 años de iniciado el tratamiento o a los 25 años, lo primero que ocurra de último.
  + Cáncer de colon y recto:
    - Colonoscopia cada 10 años iniciando a los 50 años o a los 40 años para los supervivientes que tengan riesgo por su historial de tratamiento
    - Otras sociedades recomiendan la colonoscopia cada 5 años, comenzando 10 años luego de iniciado el tratamiento o a los 35 años para pacientes que hayan recibido radioterapia con mas de 30 Gy en abdomen o pelvis
  + Cáncer de tiroides
    - Examen anual
  + Cáncer de piel
    - Autoexamen mensual en pacientes expuestos a radioterapia
    - Consejería sobre exposición solar y uso de bloqueadores.
* Las recomendaciones con respecto a la enfermedad cardiovascular son:
  + Prueba de esfuerzo y ecocardiograma con intervalos de 10 años en los pacientes que hayan recibido radioterapia en el tórax.
  + Ultrasonido carotideo con intervalo de 10 años en pacientes que hayan recibido radioterapia cervical.
  + Factores de riesgo cardiovascular
    - Control de la TA, perfil lipidico y otros factores al menos una vez al año
    - Tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovascular.
  1. Tratamiento de pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable

El primer tipo de cáncer curable con un tratamiento no quirúrgico fue el LH en estadio temprano. El tratamiento con radioterapia de campos extendidos inicio en los años 1960 y ofreció la primera oportunidad de curación en esta población de pacientes. La utilización de radioterapia de campos extendidos, incluyendo tanto las áreas comprometidas como las áreas adyacentes, derivó en el concepto de irradiación nodal subtotal, la cual comprendía la irradiación en manto y en Y invertida. Los estudios sucesivos del EORTC y otros grupos cooperativos, validaron el concepto de la curabilidad de los pacientes con esta modalidad de tratamiento, con una supervivencia libre de progresión de cerca del 70% a 10 años. La reducción de la dosis total de 40 Gy a 30 Gy no mostró diferencias significativas en supervivencia. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes demostró que las causas de muerte más frecuentes no estaban relacionadas con el LH y como se presentó en la sección anterior, que existía un riesgo de segundas neoplasias y de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Considerando el pronóstico favorable de estos pacientes y la posibilidad de supervivencias a largo plazo, la reducción de la toxicidad del tratamiento paso a ser un punto fundamental de los ensayos clínicos (10).

Actualmente, la modalidad de tratamiento considerada más apropiada para esta población de pacientes es una modalidad combinada que incluya un número limitado de ciclos de quimioterapia seguido de radioterapia del campo comprometido o radioterapia de sitio comprometido. Sin embargo, los estudios clínicos sucesivos de varios grupos cooperativos han evaluado combinaciones diferentes de esta estrategia. La introducción actual de la evaluación temprana de la respuesta mediante PET-CT ha modificado nuevamente el paradigma de tratamiento, identificando que, aunque la mayoría de los pacientes con LH temprano favorable responden bien al tratamiento, existe un grupo en que la respuesta es inferior y se pueden beneficiar de estrategias de intensificación temprana como se describe mas adelante.

Uno de los primeros aspectos que fueron evaluados en los ensayos clínicos de pacientes con LH en estadio temprano, fue la posibilidad de reducir los campos de radioterapia cuando se administraba combinada con quimioterapia. Un estudio realizado entre 1990 y 1996 incluyó 136 pacientes en estadio I y II los cuales recibieron tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina), cada ciclo consistente en la administración de los medicamentos los días 1 y 15, seguidos a las cuatro semanas de finalizado de radioterapia, siendo asignados de manera aleatoria a recibir irradiación nodal subtotal más radioterapia esplénica o radioterapia de campo comprometido (IFRT) de 36 a 40 Gy. La tasa de respuesta completa luego de tratamiento con ABVD seguido de radioterapia nodal subtotal fue de 100% y de 97% para el grupo de pacientes tratado con ABVD mas IFRT. Con doce años de seguimiento, la supervivencia libre de progresión fue similar entre los grupos, siendo de 93% en el grupo que recibió irradiación nodal subtotal y de 94% en el grupo que recibió IFRT. La supervivencia global fue de 96% y 94% respectivamente. Este estudio concluyó que el tratamiento de pacientes con LH en estadio temprano con una modalidad combinada de tratamiento con quimioterapia ABVD seguida de IFRT era efectiva y segura y se asociaba con menores efectos tóxicos que el tratamiento con irradiación nodal subtotal (11).

Los estudios realizados en pacientes con LH con enfermedad temprana favorable pueden dividirse en aquellos que evalúan diferentes estrategias de tratamiento combinado sin realizar valoración temprana de la respuesta, y aquellos que han incluido la realización de PET CT luego de dos ciclos de tratamiento, con adaptación del tratamiento a la respuesta (12).

Los principales estudios realizados en pacientes con LH temprano favorable con diferentes modalidades combinadas de tratamiento no guiados por PET-CT se presentan en la Tabla 3.

El estudio HD7 del GHSG fue diseñado como un experimento factorial de 2 x 2, con dos brazos de asignación a quimioterapia ABVD (4 o 2 ciclos) y a dos dosis diferentes de radioterapia de campo comprometido (IFRT). En este estudio, el brazo de tratamiento con mejores resultados fue el que asignó a los pacientes a dos ciclos de ABVD, seguido de IFRT 20 Gy, siendo además el que tuvo un mejor perfil de seguridad. Es importante resaltar que la población de pacientes en estadio IIB no estaba ampliamente representada siendo menos de 6% en cada uno de los grupos. Con una tasa de respuesta mayor del 95% y una PFS de 90% con mas de siete años de seguimiento, este esquema de tratamiento ha sido considerado el estándar del tratamiento de los pacientes con LH en estadio temprano favorable, cuando no se realice PET-CT para valoración temprana de la respuesta. Por otra parte, los resultados del estudio HD13, demostraron que la omisión de medicamentos al esquema ABVD reduce las tasas de respuesta y la supervivencia libre de falla del tratamiento. En opinión de los autores, el tratamiento con ABVD seguido de 20 Gy de IFRT, debe seguir siendo el estándar del tratamiento. El ajuste de la terapia adaptado a la respuesta puede permitir identificar el grupo de pacientes con mayor riesgo de progresión y que se pueden beneficiar de intensificación del tratamiento o de nuevos medicamentos.

Tabla 3. Principales estudios en Linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** | **Año** | **Intervención** | **n** | **CR** | **PFS** | **EFS** | **OS** | **Referencia** |
| INT Milán | 2004 | A: ABVD x 4 + STNI | 66 | 100% | 93% (12a) |  | 96% (12a) | (11) |
|  |  | B: ABVD x 4 + IFRT | 70 | 97% | 94% (12a) |  | 94% (12a) |  |
| H7-F | 2006 | A: EFRT | 160 | 94% |  | 83% | 92% (10a) | (3) |
|  |  | B: EBVP + IFRT | 163 | 91% |  | 92% | 92% (10a) |  |
| H8-F | 2007 | A: MOPP-ABV + IFRT | 261 | 79% |  | 98% | 97% (10a) | (13) |
|  |  | B: STNI | 264 | 73% |  | 74% | 92% (10a) |  |
| HD7 | 2007 | A: EFRT | 311 | 94% |  | 67% | 92% (7a) | (4) |
|  |  | B: ABVD X 2 + EFRT | 313 | 93,90% |  | 88% | 94% (7a) |  |
| HD10 | 2010 | A: ABVD X 4 + 30 Gy IFRT | 346 | 96,30% | 88,40% |  | 94,40% | (14) |
|  |  | B: ABVD X 4 + 20 Gy IFRT | 340 | 96,60% | 90% |  | 94,70% |  |
|  |  | c: ABVD X 2 + 30 Gy IFRT | 341 | 97,30% | 85,40% |  | 93,60% |  |
|  |  | D: ABVD x 2 + 20 Gy IFRT | 343 | 96,30% | 86,50% |  | 95,10% |  |
| H97-E | 2010 | A: ABVD x 3 + EFRT 36 Gy | 89 |  |  | 88,60% | 95% | (15) |
|  |  | B: ABVD x 3 + EFRT 40 Gy | 99 |  |  | 92,60% | 97,80% |  |
| HD13 | 2013 | A: ABVD X 2 + 30 Gy IFRT | 646 | 97% | 93,50% |  | 97,60% | (16) |
|  |  | B: ABV + 30 Gy IFRT | 223 | 95% | 82,10% |  | 94,10% |  |
|  |  | C: AVD + 30 Gy IFRT | 648 | 98% | 89,60% |  | 97,60% |  |
|  |  | D: AV + 30 Gy IFRT | 193 | 89% | 78,90% |  | 98,10% |  |

ABVD: Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina. EBVP: Epirrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Prednisona.

ABV: Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina. AVD: Doxorrubicina, Vinblastina, Dacarbazina.

AV: Doxorrubicina, Vinblastina

EFRT: Extended Field Radiation Therapy (Radioterapia de campo extendido)

IFRT: Involved Field Radiation Therapy (Radioterapia de campo comprometido)

STNI: Subtotal Nodal Irradiation (Irradiación nodal subtotal)

CR: respuesta completa. PFS: Supervivencia libre de progresión. EFS: Supervivencia libre de evento. OS: Supervivencia global

La evaluación temprana de la respuesta al tratamiento con un método sensible como el PET-CT, permite identificar un grupo de pacientes que tiene un pronóstico menos favorable. Posiblemente la falta de respuesta temprana implique la presencia de mecanismos de resistencia tumoral que no son evidentes en las características histológicas iniciales y que pueden aparecer aún en pacientes con linfoma en etapa temprana. La utilización de PET-CT como estrategia para adaptar el tratamiento ha sido reportada por algunos estudios.

En un estudio que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LH en estadio IA y IIA sin masa mediastinal bultosa, los pacientes recibieron tratamiento inicial con tres ciclos de ABVD y dos semanas después del día 15 del ciclo 3 se realizó un PET-CT, siendo las imágenes revisadas centralmente. Los pacientes con PET negativo fueron asignados 1:1 a recibir 30 Gy de campo comprometido o a no recibir más tratamiento. Los pacientes con PET-CT positivo recibieron un ciclo adicional de quimioterapia ABVD, seguido de radioterapia del campo comprometido. Este estudio fue diseñado como un estudio de no inferioridad con un margen de 7 puntos porcentuales.

El objetivo primario era excluir una diferencia mayor al margen en la PFS, la cual fue estimada en el 95% en el grupo tratado con radioterapia, con la omisión de dicho tratamiento.

Este estudio incluyó 602 pacientes de los cuales 420 tuvieron PET CT negativo y fueron aleatorizado; 209 a radioterapia y 211 a no recibir más tratamiento. En total, 145 pacientes tuvieron PET positivo y recibieron el tratamiento de acuerdo con lo propuesto por el protocolo. Los pacientes estuvieron bien balanceados entre los grupos y mas del 60% de los pacientes tenía características favorables de acuerdo con los criterios del EORTC y del GHSG. En el grupo de pacientes con PET positivo, cerca del 50% de los pacientes presentaba características pronósticas favorables. El grupo con PET-CT negativo tuvo en general un buen pronóstico. La PFS fue de 94.6% (IC 95% 91.5 a 97.7%) para el grupo que recibió tratamiento con radioterapia y de 90.8% (IC 86.9 a 94.8%) en el grupo que no recibió más tratamiento. La diferencia absoluta de riesgo entre los grupos fue de -3.8 puntos porcentuales (IC 95% -8.8 a 1.3), siendo el límite superior del IC mayor que el margen establecido, no pudiéndose demostrar la no inferioridad de la omisión de la radioterapia en este grupo de pacientes. No se encontraron diferencias en la supervivencia global entre los grupos (17). La PFS en el grupo de pacientes PET positivos fue de 87.6% a 60 meses de seguimiento.

Otros grupos cooperativos han evaluado la estrategia de tratamiento adaptada con PET en los pacientes es estadio temprano favorable. El estudio H10F incluyó pacientes con LH en estadio temprano favorable los cuales recibieron dos ciclos de ABVD posterior a lo cual se realizó un PET-CT. Los pacientes fueron asignados a un grupo de tratamiento estándar en el cual todos los pacientes recibieron un ciclo más de ABVD seguido de radioterapia de ganglio comprometido (INRT), independiente de los resultados del PET o a un grupo de tratamiento experimental en el cual los pacientes con PET positivo recibieron dos ciclos de BEACOOPPesc + INRT y los pacientes con PET negativo cuatro ciclos más de ABVD sin radioterapia. El objetivo primario fue evaluar si la radioterapia podía ser omitida en los pacientes con PET negativo luego de dos ciclos de tratamiento y el objetivo secundario, evaluar si la intensificación del tratamiento en los pacientes con PET positivo podía mejorar el pronóstico. De los 1950 pacientes incluidos, 1925 tuvieron un PET temprano luego de dos ciclos de ABVD y de estos 361 (18.8%) fueron positivos. En los pacientes con PET positivo tratados en el brazo estándar (un ciclo más de ABVD mas INRT) la PFS fue de 77.4%. Los pacientes con PET CT positivo tratados con luego de dos ciclos de ABVD con dos ciclos de BEACOOPesc + INRT tuvieron una PFS de 90.6% con un HR de 0.42 (IC 95% 0.23 a 0.74; P-Valor= 0.002). Adicionalmente, los pacientes con PET negativo que recibieron dos ciclos de ABVD tuvieron una PFS de 87.1% contra 92.1%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Este estudio sugiere que en pacientes con LH en estadio temprano con PET negativo luego de dos ciclos de ABVD el tratamiento con un ciclo adicional de ABVD seguido de INRT es la mejor opción de tratamiento en términos de PFS comparado con la omisión de la RT y que los pacientes con un PET positivo luego de dos ciclos de ABVD que reciben un tratamiento intensificado con dos ciclos de BEACOOPesc seguido de INRT tienen una mejor PFS comparados con los pacientes tratados con quimioterapia estándar (18).

En conclusión, los pacientes con LH temprano se benefician de una modalidad combinada de tratamiento. En el escenario en el que no es posible realizar PET para evaluación temprana de la respuesta (definida entonces como la realización del PET a las dos semanas del día 15 del ciclo 2 de ABVD), el tratamiento de acuerdo con el protocolo HD10 del GHSG con IFRT 20 Gy se puede considerar el tratamiento estándar. En el escenario en que el PET está disponible, un tratamiento adaptado a la respuesta es posible. En los casos con PET negativo el tratamiento con un ciclo más de ABVD seguido de INRT se relaciona con una excelente PFS y podría considerarse como la estrategia estándar. En los casos en que el PET es positivo, la evidencia sugiere que la intensificación del tratamiento con dos ciclos de BEACOOPesc seguido de INRT mejora la PFS comparado con el tratamiento estándar. Aún existen dudas respecto a las estrategias adaptadas a la respuesta y existen varios ensayos clínicos en curso de los grupos cooperativos.

* 1. Tratamiento de los pacientes con LH en estadio temprano desfavorable

Los pacientes con estadio temprano desfavorable han sido incluidos en diferentes estudios que han realizados comparaciones de estrategias de tratamiento que incluyen modificaciones de las dosis de quimioterapia o del esquema de tratamiento. Los estudios también pueden ser divididos entre los que utilizan o no la adaptación de la respuesta a los resultados del PET realizado de forma temprana.

Los resultados de los principales estudios de tratamiento de pacientes LH en estadio temprano desfavorable que no utilizan estrategias adaptadas a la valoración de la respuesta, se presentan en la Tabla 4, organizados por fecha de publicación.

Tabla 4. Esquemas de tratamiento LH temprano desfavorable

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nombre** | **Publicación** | **Intervención** | **n** | **CR** | **PFS** | **OS** | **Ref.** |
| HD11 | 2010 | ABVD x 4 + 30 Gy IFRT | 386 | 94,70% | 87,20% | 94,30% | (19) |
|  |  | ABVD x 4 + 20 Gy IFRT | 396 | 92,80% | 82,10% | 93,80% |  |
|  |  | BEACOPP bas x 4 + 30 Gy IFRT | 394 | 94,40% | 87,90% | 94,60% |  |
|  |  | BEACOPP bas x 4 + 20 Gy IFRT | 395 | 94,60% | 87% | 95,40% |  |
| HD14 | 2012 | ABVD x 4 + 30 Gy IFRT | 835 | 95% | 89,10% | 96,80% | (20) |
|  |  | 2 BEACOPPesc + 2 ABVD + 30 Gy IFRT | 820 | 95,40% | 95,40% | 97,20% |  |
| H9-U | 2017 | ABVD X 6 + IFRT 30 Gy | 276 | 87% | 89,90% | 93% | (21) |
|  |  | ABVD X 4 + IFRT 30 Gy | 277 | 86% | 85,90% | 94% |  |
|  |  | BEACOPPbas x 4 + IFRT 30 Gy | 255 | 83% | 88,80% | 93% |  |

ABVD: Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina. EBVP: Epirrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Prednisona.

BEACOPP: Bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona

EFRT: Extended Field Radiation Therapy (Radioterapia de campo extendido)

IFRT: Involved Field Radiation Therapy (Radioterapia de campo comprometido)

CR: respuesta completa. PFS: Supervivencia libre de progresión. EFS: Supervivencia libre de evento. OS: Supervivencia global

Estos estudios mostraron que el tratamiento con quimioterapia ABVD seguido de IFRT 30Gy puede ser considerado el tratamiento estándar de los pacientes con LH en estadio temprano desfavorable.

La supervivencia libre de progresión de 87.2% en este grupo de pacientes puede ser mejorada con la intensificación del tratamiento como lo demuestra el estudio HD14, siendo para el grupo de pacientes tratados con dos ciclos de ABVD seguido de dos ciclos de BEACOPP escalado de 95.4%. Es importante sin embargo resaltar que este esquema de tratamiento se asociado con una mayor toxicidad gonadal y hematológica y una mayor probabilidad de complicaciones o necesidad de hospitalización que el tratamiento con ABVD.

La adaptación de la terapia a la respuesta valorada mediante la realización de PET CT temprano en pacientes con LH clásico en estadio temprano desfavorable fue evaluada en el estudio H10U en el cual los pacientes recibieron tratamiento con dos ciclos de ABVD seguido de la realización de PET CT y asignados aleatoriamente a un brazo estándar que recibió dos ciclos más de ABVD seguido de INRT independiente del resultado del PET y un brazo experimental en el cual los pacientes con PET negativo recibieron cuatro ciclos más de ABVD sin radioterapia y los pacientes con PET positivo 2 ciclos de BEACOPP escalado mas INRT. Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Estudio H10U - Temprano desfavorable

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Estándar PET +** | **Estándar PET -** | **ABVD x 6 (Todos PET -)** | **BEACOPP x 2 + INRT (Todos PET +)** |
| **EFS** | 77,40% | 92,10% | 89,60% | 90,60% |
| **OS** | 89,20% | 96,70% | 98,30% | 96% |

En este estudio el HR para supervivencia global de los pacientes con PET positivo tratados con dos ciclos de ABVD + 2 ciclos BEACOPP escalado + INRT, respecto al grupo de pacientes tratados con ABVD x 6 + INRT fue de 0.45 (IC 0.19 a 1.07; P Valor: 0.062) y para supervivencia libre de progresión fue de 0.42 (IC 95% 0.23 a 0.73; P-Valor: 0.002).

En conclusión, en los pacientes con enfermedad en estadio temprano desfavorable, en aquellos escenarios en los que no se realice PET para valoración temprana de la respuesta, el tratamiento con 4 ciclos de ABVD + IFRT podría ser considerado el estándar, siendo una alternativa el tratamiento con dos ciclos de BEACOPP escalado mas dos ciclos de ABVD seguido de IFRT, con una mayor tasa de PFS y supervivencia libre de progresión, pero con mayor toxicidad hematológica y no hematológica. En los escenarios donde se cuente con PET para evaluación temprana de la respuesta, realizados después de dos ciclos de ABVD el tratamiento con cuatro ciclos adicionales de ABVD o dos ciclos de ABVD + INRT parecieran ser opciones válidas, al no demostrarse la no inferioridad de la omisión de la radioterapia en los pacientes incluidos en el estudio H10U. Los efectos a largo plazo de estas dos intervenciones aun no son evaluables. Los pacientes con PET positivo representan un grupo con pronóstico adverso y el tratamiento con dos ciclos de BEACOPP escalado comparado con la terapia estándar de 4 ciclos ABVD mas INRT mejora la supervivencia libre de progresión y global pero se puede asociado con una mayor toxicidad.

* 1. Tratamiento de los pacientes en estadio avanzado

A diferencia de los pacientes en estadios tempranos, el pilar del tratamiento de los pacientes con LH en estadio avanzado ha sido el tratamiento con quimioterapia como modalidad única de tratamiento y no la terapia combinada con radioterapia. La evolución de los esquemas de tratamiento ha sido continua, siendo los principales esquemas de tratamiento descritos el esquema MOPP (Mostaza nitrogenada, Vincristina, Procarbazina y prednisona), ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina) y el esquema BEACOPP (Bleomicina, Etoposido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina y Prednisona), los utilizados en la mayoría de los estudios. El régimen de tratamiento BEACOPP fue reportado por primera vez en 1997 con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento de pacientes con LH en estadio avanzado los cuales, con estrategias de tratamiento como MOPP y ABVD, fallaban en mantener la remisión entre el 35% y el 50% de los pacientes. En el estudio inicial de treinta pacientes, con una mediana de seguimiento de 40 meses, la supervivencia libre de falla del tratamiento fue de 89%, introduciendo el concepto de que la intensificación de la terapia en esta población podía mejorar los desenlaces (22). Las principales preocupaciones respecto a este esquema de tratamiento están relacionadas con su mayor toxicidad.

No obstante, desde su descripción se han realizado múltiples estudios que han comparado el tratamiento con quimioterapia ABVD administrada entre seis y ocho ciclos, contra diferentes versiones del esquema BEACOPP (base, escalado), evaluando desenlaces de eficacia y seguridad. Los resultados de los principales estudios realizados en pacientes con LH avanzado, comparando diferentes opciones de tratamiento se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Principales estudios Linfoma Hodgkin Avanzado

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** | **Año** | **Intervención** | **n** | **CR** | **PFS** | **FFTF** | **OS** | **Ref.** |
| HD9 | 2003 | COOP (4)-ABVD(4) | 288 | 85% |  | 68% | 83% (5a) | (23) |
|  |  | BEACOPP base x 8 | 498 | 88% |  | 76% | 88% (5a) |  |
|  |  | BEACOPP escalado x 8 | 496 | 96% |  | 88% | 91% (5a)\* | (24) |
| H97-HR | 2008 | VABEM - Radioterapia | 82 | 89% |  | 79% | 87% (5a) |  |
|  |  | ABVD(3)-BEAM (T) | 76 | 88% |  | 75% | 86% (5a) |  |
| HD9 | 2009 | COOP (4)-ABVD(4) | 288 |  |  | 64% | 75% (10a) | (25) |
|  |  | BEACOPP base x 8 | 498 |  |  | 70% | 80% (10a) |  |
|  |  | BEACOPP escalado x 8 | 496 |  |  | 82% | 86% (10a) |  |
| HD12 | 2011 | 8 BEACOPP escalado + RT | 421 | 93,40% | 88,50% | 87,20% | 92,10% | (26) |
|  |  | 8 BEACOPP escalado | 415 | 92,70% | 86,50% | 85,60% | 91,90% |  |
|  |  | 4 Escalado + 4 Base + RT | 422 | 91,90% | 86,60% | 86,60% | 90,70% |  |
|  |  | 4 Escalado + 4 Base | 412 | 90,40% | 83,50% | 83,10% | 89,90% |  |
| HD9601 | 2011 | ABVD X 6 | 126 | 89% | 88% | 75% (10a) | 87% (10a) | (27) |
|  |  | Stanford V x 3 | 113 | 76% | 67% | 49% (10a)\* | 78% (10a) |  |
|  |  | MEC x 6 | 115 | 94% | 72% | 74% (10a) | 80% (10 a) |  |
| E2496 | 2013 | ABVD 6 a 8 | 428 | 72,70% |  | 74% | 88% | (28) |
|  |  | Stanford V (12 semanas) | 426 | 68,70% |  | 71% | 88% |  |
| LYSA H34 (IPS 0 -2) | 2014 | ABVD x 8 | 80 | 85% | 75%\* | 62% | 92% | (29) |
|  |  | BEACOPP 4 + 4 (E + Base) | 70 | 90% | 93% | 77% | 99% |  |
| EORTC 20012 (IPS >3) | 2016 | ABVD x 8 | 272 | 73,50% | 73% |  | 86,70% | (30) |
|  |  | BEACOPP 4 + 4 (E + Base) | 267 | 69,10% | 83% |  | 90,30% |  |

(\* Indica diferencia estadísticamente significativa). Para detalle de los esquemas de tratamiento, consultar las referencias indicadas.

Los estudios utilizando esquemas intensificados de tratamiento como las diferentes versiones del BEACOPP han mostrado en general mayores tasas de supervivencia libre de progresión y en algunos estudios una tendencia a mejorar la supervivencia. El estudio LYSA H34 incluyó solamente pacientes con IPS de 0 a 2 y aún en este subgrupo se encontró beneficio del tratamiento más intensivo. Sin embargo, los resultados del estudio EORTC 20012, comparando 8 ciclos de ABVD contra un esquema de 4 + 4 entre BEACOPP base y escalado, no encontró diferencias en términos de tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión o supervivencia global siendo el esquema BEACOPP más tóxico.

La actualización de un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados encontró evidencia de moderada a alta calidad de que los pacientes entre 16 y 60 años con enfermedad temprana desfavorable y estadio avanzado se benefician, con respecto a la supervivencia global y libre de progresión, del tratamiento de primera línea con el esquema BEACOPP. Hay sin embargo evidencia de baja calidad de una diferencia en el número de segundas neoplasias que los autores atribuyen al tiempo de seguimiento. Adicionalmente, se encontró evidencia de baja calidad de que los pacientes tratados con BEACOPP tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico e infertilidad y en general se encuentra que el esquema BEACOPP escalado es más tóxico que el esquema ABVD (31).

La adaptación del tratamiento a la respuesta evaluada por PET, realizado de forma temprana, también ha sido estudiada en pacientes con LH. Aunque la mayoría de los estudios han realizado intensificaciones del tratamiento en los pacientes PET positivos, un estudio reciente ha evaluado la posibilidad de reducir la terapia en los pacientes con PET negativo, con el objetivo de reducir la toxicidad del esquema de tratamiento. Algunos de los principales estudios se presentan en la Tabla 7.

Aunque los estudios han demostrado que los pacientes con PET positivo luego de dos ciclos de tratamiento tienen un pronóstico adverso, ninguno de los estudios presentados en la tabla 7 han realizado una aleatorización de los pacientes PET positivos a continuar el mismo tratamiento o al esquema intensificado. Aun con esta observación, los pacientes con PET positivo tienen un pronóstico inferior, siendo una población de pacientes que puede beneficiarse de nuevos medicamentos.

Diferentes sociedades han publicado guías de práctica clínica en esta condición. La actualización de la guía de la sociedad alemana de hematología y el GHSG en los pacientes con LH avanzado menores de 60 años el tratamiento con el esquema BEACOPP escalado seguido de radioterapia 30 Gy en las lesiones residuales que sean mayores de 2.5 cm. Recomiendan utilizar una estrategia adaptada a la respuesta, recibiendo los pacientes con PET negativo luego de dos ciclos de tratamiento, dos ciclos más del mismo esquema para un total de cuatro ciclos, por tener una OS de 97.5% y una PFS de 92.2% en los estudios clínicos (HD15). Los pacientes que no se encuentren en remisión luego de dos ciclos de tratamiento, deben recibir cuatro ciclos adicionales de BEACOPP escalado (total 6 ciclos), considerando que esta estrategia se relaciona con una OS a 5 años de 95.5% y una PFS de 88.3%. Los pacientes mayores de 60 años presentan mayor riesgo de complicaciones con los tratamientos más intensivos y el esquema BEACOPP no es recomendado en este grupo. Recomiendan el tratamiento con dos ciclos de ABVD seguido de cuatro o seis ciclos de tratamiento con AVD y radioterapia 30 Gy en las lesiones residuales mayores de 2.5 cms (32).

Las guías de la NCCN versión 3 de abril de 2018, recomiendan una estrategia de tratamiento adaptada a la respuesta y orientada por PET. El esquema de tratamiento mencionado como preferido es el tratamiento inicial con dos ciclos de ABVD seguido de valoración con PET. En los pacientes con PET negativo, se recomienda tratamiento con cuatro ciclos AVD seguido de observación o radioterapia en sitios inicialmente bultosos o lesiones residuales PET positivas y en los pacientes con PET positivo luego de dos ciclos recomiendan tratamiento con cuatro ciclos de BEACOPP escalado seguido de observación o radioterapia. Otros esquemas recomendados son el esquema Stanford V por 12 semanas, el esquema BEACOPP escalado por 6 ciclos y el tratamiento con brentuximab vedotin + AVD como se presenta más adelante (33).

Tabla 7. Intensificación del tratamiento basado en PET CT en LH avanzado

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** | **Año** | **Intervención** | **n** | **CR** | **PFS** | **OS** | **Ref.** |
| HD15 | 2012 | BEACOOP esc x 8 | 705 | 90,10% | 85,50% | 91,90% | (34) |
|  |  | BEACOOP esc x 6 | 711 | 94,20% | 90,30% | 95,30% |  |
|  |  | BEACOOP 14 x 8 | 710 | 92,40% | 85,80% | 94,50% |  |
| Johnson et al | 2016 | ABVD x 2 PET + |  |  |  |  | (35) |
|  |  | ABVD x 4 | 470 |  | 85,70% | 97,2% (3a) |  |
|  |  | AVD X 4 | 465 |  | 84,40% | 97,6% (3a) |  |
|  |  | ABVD x 2 PET - |  |  |  |  |  |
|  |  | BEACOPP 14 | 94 |  | 67,5%\* | 87,8% \* |  |
|  |  | BEACOPP Escalado | 78 |  |  |  |  |
| SWOG S0816 | 2016 | ABVD x 2 PET - |  |  |  | 98% (2a)\* | (36) |
|  |  | ABVD x 4 | 271 | 96% | 82% (2a) |  |  |
|  |  | ABVD x 2 PET + |  |  |  |  |  |
|  |  | BEACOPP Escalado x 6 | 60 | 55% | 64% (2a) |  |  |

(\* Indica datos representan el valor para todos los pacientes incluidos)

El estudio más reciente que ha sido publicado de tratamiento de pacientes con LH adaptado a la respuesta evaluada por PET es el estudio AHL2011. Este es un estudio multicéntrico, abierto, fase 3 realizado en 90 centros entre Bélgica y Francia. Fueron incluidos pacientes de 16 a 60 años con diagnóstico nuevo de LH excluyendo pacientes con linfoma de predominio linfocítico nodular en estadio III, IV o IIB con masa mediastinal de más de un tercio del diámetro del tórax o compromiso extranodal. Todos los pacientes tenían un estado funcional menor a 3, una expectativa de vida mayor a 3 meses y buena función orgánica. La aleatorización fue realizada de manera central y por el método de bloques permutados y estratificada por el estadio Ann Arbor y el puntaje en el puntaje pronóstico internacional (IPS). La revisión de las imágenes de PET fue realizada de manera central y de forma enmascarada. Todos los pacientes recibieron dos ciclos iniciales de BEACOPP escalado seguido de lo cual se realizó un PET. Un grupo fue asignado al tratamiento estándar y completó cuatro ciclos de BEACOPP escalado, independiente de los resultados del PET. El grupo de tratamiento orientado por PET recibió un tratamiento de acuerdo con los resultados. Los pacientes con un PET positivo recibieron dos ciclos de BEACOPP escalado y completaron cuatro ciclos en tanto que los pacientes con un PET negativo recibieron dos ciclos de ABVD. Los pacientes fueron entonces evaluados con un PET luego del ciclo cuarto de tratamiento de acuerdo con el grupo asignado (PET 4). Los pacientes en el grupo estándar con un PET4 negativo recibieron dos ciclos más de tratamiento con el esquema BEACOPP escalado. Los pacientes en el grupo de tratamiento dirigido con PET, que tuvieron un PET 4 negativo recibieron dos ciclos más del tratamiento al que habían sido asignados en el PET2 (BEACOPP o ABVD). Los pacientes con un PET4 positivo fueron clasificados como no respondedores y recibieron tratamiento de rescate de acuerdo con la decisión del investigador. Este estudio fue planeado como un estudio de no inferioridad con un margen de 10% y tuvo como objetivo primario la supervivencia libre de progresión (PFS). En total fueron incluidos 823 pacientes de los cuales 413 fueron asignados al grupo de tratamiento estándar y 410 al grupo de tratamiento dirigido por PET.

Los resultados del PET luego de dos ciclos no fueron diferentes entre el grupo de tratamiento estándar y el grupo de tratamiento dirigido por PET siendo negativo en 88% y 87% respectivamente. Luego de cuatro ciclos de tratamiento, tampoco se identificaron diferencias entre los resultados del PET entre el grupo de tratamiento estándar y el grupo de tratamiento dirigido, siendo negativo en 93% y 96% respectivamente. La PSF fue similar entre los grupos de tratamiento, siendo de 86,2% en el grupo de tratamiento estándar y de 84.5% en el grupo de tratamiento dirigido por PET. Los pacientes con PET2 positivo tuvieron una menor supervivencia libre de progresión a 5 años en todos los grupos de tratamiento, siendo de 73.5% en el grupo de tratamiento estándar y de 68,2% en el grupo de tratamiento dirigido por PET. La supervivencia global a 5 años tampoco fue diferente entre los grupos, siendo de 95,2% en el grupo de tratamiento estándar y de 96,4% en el grupo de tratamiento dirigido por PET. Estos resultados indican que la reducción del tratamiento luego de dos ciclos de BEACOPP en los pacientes con PET negativo a un esquema ABVD es posible sin alterar el control de la enfermedad y con menor toxicidad (37).

* 1. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del linfoma Hodgkin avanzado

El éxito del tratamiento con rituximab en los pacientes con linfoma B difuso de célula grande, ha derivado en el mayor interés por el desarrollo de tratamiento dirigidos para pacientes con otros tipos de linfoma, con el objetivo de mejorar las tasas de respuesta y supervivencia. La expresión de antígenos en las células tumorales de los pacientes con LH, ha mostrado la existencia de varios blancos potenciales, siendo el CD30 el de mayor interés. El brentuximab – vedotin (BV) es un compuesto conjugado de anticuerpo – medicamento, compuesto por el anticuerpo monoclonal quimérico brentuximab, el cual es dirigido contra el antígeno CD30, expresado en casi la totalidad de los pacientes con LH y en otros tumores de células T; unido de manera covalente mediante un enlace clivable por proteasas al agente antimicrotúbulo monometil auristatin E (MMAE).

Los resultados iniciales del tratamiento de pacientes con LH recaído o refractario luego de trasplante autólogo, mostraron una tasa de respuesta objetiva de 75% con una tasa de respuesta completa de 34%, con un perfil de seguridad aceptable. Estos resultados alentaron el desarrollo de nuevos estudios para incluir al BV en diferentes escenarios en el tratamiento del LH, tanto en terapia frontal como en la consolidación después de trasplante autólogo en pacientes con alto riesgo de recaída y en diversas combinaciones como parte de un esquema de rescate luego de la falla del tratamiento inicial.

Los resultados del tratamiento con BV como parte de la terapia inicial de pacientes con LH fue evaluada de manera reciente en un ensayo clínico de fase 3. La dosis seleccionada para este estudio fue derivada de un ensayo fase 1 realizado publicado en el año 2013, el cual identificó que el BV no se podía administrar en combinación con bleomicina en pacientes con LH avanzado que no hubieran recibido tratamiento por efectos tóxicos pulmonares en 44% de los pacientes y estableció la dosis de 1.2 mg de BV en combinación con quimioterapia AVD, como la recomendada para los ensayos clínicos (38). Posterior a esta publicación el GHSG presentó los resultados de un ensayo fase 2 aleatorizado que valoró la incorporación de BV en el tratamiento frontal de pacientes con LH avanzado en combinación con quimioterapia y posteriormente fueron publicados los resultados del estudio ECHELON-1, el cual fue un ensayo clínico aleatorizado fase 3 el cual comparó el tratamiento con ABVD con un esquema de BV combinado con AVD (A-AVD). Los resultados de estos dos estudios se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Brentuximab en terapia de primera línea en pacientes con LH

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** | **Año** | **Intervención** | **n** | **CR** | **PFS (Seguimiento)** | **Muertes (%)** | **Toxicidad G3 o >** | **Ref.** |
| GHSG | 2017 | Br + ECAPP | 52 | 94% | 95% (18m) |  | 94% | (39) |
|  |  | Br + ECADD | 52 | 88% | 89% (18m) |  | 88% |  |
| ECHELON-1 | 2018 | ABVD | 670 | 70% | 77.2% \* (24.6m) | 15% | 66% | (38) |
|  |  | A-AVD | 664 | 73% | 82.1% (24.6% | 15% | 83% |  |

El beneficio en términos de PFS de los pacientes tratados con brentuximab en el estudio ECHELON-1 fue de 5% y hasta el momento no se ha reportado beneficio en la supervivencia global. En opinión de los autores, la reducción del 23% en el riesgo de progresión, muerte o necesidad de un nuevo tratamiento puede hacer de este esquema un nuevo estándar del tratamiento de pacientes con LH en estadio avanzado. El GHSG inició el estudio HD21 donde se comparará de manera aleatorizada el tratamiento con quimioterapia BEACOPP escalado contra el tratamiento con el esquema BrECADD que fue el que mostró un mejor perfil de seguridad en el estudio fase 2.

La incorporación del brentuximab a los esquemas de rescate de pacientes con LH ha sido evaluado por diferentes estudios. La revisión detalla de los esquemas de rescate de pacientes con LH recaído o refractario excede el alcance de este documento. Sin embargo, algunos estudios merecen ser resaltados.

Un estudio realizado por el grupo español GELTAMO, evaluó la eficacia y seguridad del brentuximab mas el esquema de quimioterapia ESHAP (BRESHAP), en un ensayo fase I – II que incluyó pacientes con LH refractario o en recaída. Este ensayo multicéntrico incluyó pacientes con LH refractario o en recaída luego de una primera línea de tratamiento con quimioterapia que tuvieran expresión de CD30, excluyendo pacientes con LH de predominio linfocitico nodular. Las definiciones de recaída y refractariedad siguieron las recomendaciones del grupo de trabajo internacional y definieron *recaída temprana* con un crecimiento de mas del 50% o positivización de un PET-CT previamente negativo durante el primer año de seguimiento. La *enfermedad refractaria primaria* fue definida por la presencia de progresión en cualquier momento durante el tratamiento de primera línea o por la recaída temprana en los primeros tres meses de luego de finalizado el tratamiento. Los pacientes con PET positivo al final de tratamiento debían tener un segundo estudio que demostrara progresión o una biopsia que confirmara la persistencia de la enfermedad. Los pacientes recibieron tres ciclos de quimioterapia ESHAP y una dosis de BV fue administrada el día 1 de cada ciclo. Una cuarta dosis de BV fue administrada a los 21 días de la tercera dosis de BV. Los pacientes con progresión o enfermedad estable fueron retirados del estudio y los pacientes con recibieron acondicionamiento BEAM seguido de trasplante autólogo, siendo la colecta realizada en el día +14 de uno de los tres ciclos de BRESHAP. Luego de trasplante, los pacientes recibieron una tercera dosis de brentuximab entre los días +28 y +35 y luego dos dosis adicionales cada 3 semanas, completando en total siete dosis del medicamento. Fueron incluidos en total 66 pacientes, de los cuales 40 eran refractarios primarios, 16 habían presentado una recaída temprana y 10 recaída tardía. El estudio fase I encontró que no se presentaron toxicidades limitantes de dosis hasta la dosis habitual de 1.8 mgs/kg por ciclo, siendo esta la dosis recomendada para el resto del estudio. Todas las respuestas fueron evaluadas por PET. La tasa de respuesta global previa a trasplante fue de 91% con una tasa de respuesta completa de 71% (IC 95% 59.81%) y parcial de 20% (IC 95% 11-31%). Con una mediana de seguimiento de 27 meses, la supervivencia libre de progresión (PFS) estimada a 30 meses fue de 74% y la supervivencia global de 91%. No se presentaron toxicidades inesperadas con este esquema de tratamiento. Los resultados de este estudio demuestran que el BRESHAP es un esquema altamente efectivo en pacientes con LH refractario o en recaída y que induce respuestas metabólicas completas en mas del 70% de los pacientes tratados, no afecta la colecta y que en los pacientes trasplantados la mediana de supervivencia libre de progresión a 3 años es de mas del 70%, siendo superior a los resultados reportados de otros esquemas de tratamiento (40).

La consolidación con brentuximab luego de trasplante autólogo en pacientes con LH de alto riesgo fue evaluada en el ensayo AETHERA el cual fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el cual incluyó pacientes con LH con enfermedad refractaria primaria, definida como la falla en lograr respuesta completa evaluada por el investigador; una duración inicial de la respuesta de 12 meses o menos o la presencia de compromiso extranodal al inicio del esquema de rescate pre-trasplante. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir brentuximab 1.8 mg/kg cada tres semanas o placebo cada tres semanas, mediante una aleatorización por bloques fijos estratificada por la mejor respuesta obtenida previo al trasplante. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión. En total, 165 pacientes fueron asignados al grupo de brentuximab y 164 a placebo.

Con una mediana de seguimiento de 30 meses la PFS fue superior en el grupo de tratamiento con brentuximab con respecto al grupo de placebo, con un HR de 0.57 (IC 95% 0.4 a 0.81; P-Valor 0.0013) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 42.9 meses en el grupo tratado con brentuximab y 24.1 meses en el grupo de placebo. Estos resultados fueron similares en los pacientes con diferentes factores de riesgo. Este estudio permite concluir que el tratamiento con brentuximab mejora la PSF luego de trasplante autólogo en pacientes con LH con factores de riesgo para recaída (41).

Otros esquemas de tratamiento que combinan brentuximab con quimioterapia han sido publicados, siendo en particular importantes las respuestas obtenidas con las combinaciones de brentuximab y bendamistina. La revisión detallada de estos esquemas excede el alcance de este módulo.

Otros anticuerpos monoclonales han sido evaluados en pacientes con LH de alto riesgo. Un estudio que adicionó rituximab al tratamiento con ABVD en pacientes con LH, no encontró diferencias en los resultados del tratamiento o la toxicidad (42).

* 1. Terapias inmunológicas en el tratamiento de pacientes con LH

La descripción de la expresión de PD-1 en pacientes con LH y el éxito obtenido en otros modelos tumorales con el bloqueo farmacológico, derivo en la realización de estudios con este tipo de medicamentos en pacientes con LH recaída o refractario. Los dos anticuerpos monoclonales bloqueadores de PD-1 aprobados para el tratamiento de LH nivolumab y el pembrolizumab. La aprobación del nivolumab fue fundamentada en un estudio fase 1 y un estudio fase 2 (43,44). Las tasas de respuesta global oscilaron entre 66.3% y 87% y la tasa de respuesta completa entre 9% y 17%. El tratamiento con pembrolizumab fue aprobado basado en los resultados de un estudio fase 2 que demostró una tasa de respuesta global de 66% con 22% de respuesta completa (45). Los pacientes incluidos en estos estudios estaban densamente tratados, siendo refractarios a múltiples líneas de tratamiento incluido trasplante autólogo y brentuximab.

Recientemente han sido publicadas recomendaciones para el uso de estos medicamentos en pacientes con LH basados en un consenso de expertos (46).

* 1. Conclusiones

El tratamiento de los pacientes con LH es uno de los mayores éxitos de la oncología médica moderna. La estadificación apropiada de los pacientes y su clasificación en grupos de riesgo permite seleccionar las terapias con mayores tasas de respuesta y con menor toxicidad. La introducción de nuevos medicamentos como el brentuximab vedotin al tratamiento de primera línea, rescate y consolidación de pacientes con LH ha demostrado mejorar los desenlaces clínicos sin aumentar significativamente la toxicidad. Las nuevas terapias inmunológicas con anticuerpos bloqueadores de PD-1 han demostrado beneficio en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída y en los próximos años se esperan resultados de las combinaciones de estas diferentes opciones en etapas más tempranas de la enfermedad.

1. Linfomas de células T periféricas

Los linfomas de células T periféricas (PTCL), son un grupo heterogéneo de entidades. Como se presentó en el módulo de patogénesis, los mecanismos oncogénicos de cada uno de estos tipos de tumores son diferentes, así como su presentación clínica y su pronóstico. Los estudios iniciales de tratamiento de los pacientes con PTCL, extrapolaron los esquemas de tratamiento exitosos en los linfomas de células B, siendo los esquemas de quimioterapia combinada y que contuviera antraciclinas, en particular el régimen CHOP (Ciclosfosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona), el tratamiento considerado estándar para todos los subtipos de linfoma T, incluidas las formas agresivas de linfoma cutáneo como las micosis fungoides (MF) transformadas. Los resultados del tratamiento con este y otros esquemas de tratamiento, mostraron de manera consistente menores tasas de respuesta y mayores probabilidades de falla del tratamiento, comparados con los resultados obtenidos en los linfomas de células B.

El éxito del tratamiento con rituximab combinado con quimioterapia en los pacientes con linfoma B difuso de células grandes (47), planteó la posibilidad de características particulares de las células tumorales en otras neoplasias, pudieran ser aprovechadas con fines terapéuticos. El desarrollo de nuevas terapias dirigidas a blancos antigénicos específicos y de medicamentos que afectan las vías de señalización celular, han planteado un cambio en el panorama del tratamiento de estas complejas enfermedades. En este módulo se presentan las generalidades del tratamiento de los subtipos más frecuentes de PTCL y los resultados de los estudios con nuevos medicamentos o combinaciones de tratamiento. Para una revisión narrativa del panorama actual del tratamiento de estas condiciones, se referencia al lector a referencias seleccionadas (48,49).

* 1. Esquemas convencionales de tratamiento de primera línea

El esquema de tratamiento ideal para los pacientes con PTCL no ha sido establecido. La versión 2 de 2019 de las guías de la NCCN, sugieren como opción de primera línea para los pacientes con PTCL diferente al linfoma anaplásico ALK positivo (ALCL ALK+), la inclusión en un ensayo clínico. Sin embargo, los ensayos aleatorizados de tratamiento de primera línea en pacientes con PCTL son escasos. El tratamiento con quimioterapia CHOP o modificaciones como la adición de etopósido (CHOEP), seguidos de trasplante autólogo en primera línea, ha sido una de las estrategias de tratamiento utilizadas con más frecuencia. Esta aproximación surge de la observación del beneficio del trasplante en prolongar la supervivencia global y libre de progresión. El estudio NLG-T-01, incluyó 160 pacientes adultos mayores de 18 años a 67 años con diagnóstico nuevo de PTCL diferente a ALCL ALK+, linfoma primario cutáneo y formas leucémicas primarias, con un adecuado estado funcional y sin comorbilidades o disfunción orgánica significativa, quienes luego de la confirmación histológica, recibieron tratamiento con quimioterapia CHOEP administrado cada dos semanas (CHOEP14) o CHOP14 en los pacientes mayores de 60 años, seguido de colecta de progenitores obtenidos a partir de sangre periférica y trasplante autólogo con acondicionamiento BEAM. De la población incluida el 39% tenía diagnóstico de PTCL. La tasa de respuesta global al final de la inducción fue de 82% y de los 131 pacientes con respuesta 115 fueron llevados a trasplante autólogo. La supervivencia global a 5 años fue de 51% y la supervivencia libre de progresión de 44%. El subtipo con mejor supervivencia fue el ALCL ALK- que tuvo una supervivencia global a 5 años de 70% y una supervivencia libre de progresión de 61%. Comparado con estudios anteriores que utilizaron esquemas con adición de etopósido con una menor densidad de dosis, el tratamiento con el esquema CHOEP14 logró una tasa de respuesta global alta y la combinación con trasplante autólogo en primera línea, derivó en una mejoría en la supervivencia global y libre de progresión, en particular en el subgrupo de pacientes con ALCL ALK- (50).

Otros medicamentos han sido utilizados con frecuencia en terapia combinada en el tratamiento de pacientes con PTCL. Diversos estudios fase 2 sugirieron que el tratamiento con gemcitabina era activo en esta condición. A diferencia de otros análogos nucleósidos, la gemcitabina no es efluida por la proteína MDR-1-Pgp, la cual es sobreexpresada en algunos linfomas de células T. Así mismo, el medicamento tiene sinergia con derivados del platino y con los esteroides. Esto derivó en el diseño del estudio CHEMO-T el cual evaluó la potencial superioridad del tratamiento con un esquema basado en gemcitabina y cisplastino en combinación con prednisona (GEM-P), comparado con el esquema de tratamiento CHOP. Este estudio fue un estadio fase 2, aleatorizado, de etiqueta abierta y grupos paralelos, que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de PTCL de todos los subtipos, con excepción del ALCL ALK positivo. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento con quimioterapia GEM-P o CHOP. Fueron incluidos 82 pacientes de los cuales 43 fueron asignados a CHOP y 44 al esquema GEM-P. La tasa de respuesta completa o respuesta completa no confirmada fue de 62.2% en el grupo tratado con CHOP y de 45.9% en el grupo tratado con GEM-P, haciendo improbable que al final del estudio el esquema GEM-P fuera superior, siendo el estudio cerrado para reclutamiento por el comité de ética y siendo ofrecido el tratamiento CHOP a todos los pacientes en el brazo experimental. Este estudio permite concluir que el tratamiento con quimioterapia basado en gemcitabina es inferior en términos de respuesta al tratamiento CHOP y no se recomienda su utilización en el contexto de pacientes que nunca han recibido tratamiento (51).

* 1. Tratamiento de los pacientes con linfoma de células T periférico con expresión de CD30

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con ALCL-ALK+ fueron excluidos de los estudios de tratamiento con esquemas de dosis densa y trasplante o esquemas basados en gemcitabina, en consideración de que la respuesta de estos pacientes al tratamiento con quimioterapia CHOP parece ser favorable. Sin embargo, la supervivencia global a 5 años de los pacientes con este tipo de linfoma mayores de 40 años y con más de dos puntos en el puntaje pronóstico internacional es de 50%, planteando la necesidad de buscar tratamientos alternativos con miras a mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia. Como se presentó en el módulo de diagnóstico, el ALCL ALK+ expresa de manera universal el antígeno CD30, haciéndolo un blanco terapéutico atractivo para el tratamiento dirigido. Otros tipos de linfomas pueden presentar una expresión variable de CD30. Basados en estas consideraciones, fue diseñado el estudio ECHELON-2. Este fue un estudio doble ciego, doble-dummy, aleatorizado, placebo controlado con comparador activo y multicéntrico, que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de PTCL con expresión de CD30, definida como un porcentaje ≥ al 10% de las células tumorales positivas luego de una revisión central. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento con quimioterapia CHOP o el esquema A-CHP, el cual estaba constituido por los componentes CHP del CHOP con omisión de la vincristina y la adición de brentuximab vedotin (BV) en el día de cada ciclo a una dosis de 1.8 mg/kg. El trasplante autólogo o la consolidación con radioterapia fue dejado a discreción del investigador. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (PFS). Fueron incluidos 452 pacientes los cuales fueron aleatorizados 226 a A-CHP y 226 a quimioterapia CHOP. La tasa de respuesta completa luego del tratamiento inicial fue de 68% para el grupo de A-CHP y de 56% para el grupo de CHOP, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (P-Valor=0.0066). La PFS a 3 años fue de 57.1% en el grupo de A-CHP y de 44.4% en el grupo de CHOP con un HR de 0.71 (IC 95% 0.54-0.93; P-Valor=0.011). Los eventos adversos de grado 3 o mayor fueron similares entre los dos grupos. Este estudio es el primer ensayo clínico en pacientes con PTCL que demuestra mejoría en la supervivencia global comparado con la terapia estándar. Mas del 70% de los pacientes incluidos en este estudio correspondieron a pacientes con ALCL sistémico, tanto ALK- como ALK+, aunque fueron incluidos pacientes con PCTL-NOS, linfoma angioinmunoblástico, leucemia linfoma de células T del adulto y formas asociadas a enteropatía. Los autores propones que esta terapia sea el nuevo estándar de tratamiento de este grupo de pacientes (52).

* 1. Nuevas opciones de tratamiento para los pacientes en recaída

Una revisión detallada de las opciones de tratamiento disponibles para el tratamiento de la recaída en pacientes con PTCL, excede el alcance de este módulo. Es sin embargo importante resaltar que, de manera similar a lo que sucede en primera línea, los estudios aleatorizados son escasos y no existe una terapia estándar. En los últimos años se han desarrollado diferentes terapias para el tratamiento de estos pacientes que tienen un pobre pronóstico. Han sido publicados esquemas de tratamiento basados en nuevos antifolatos como el pralatrexate (53), agentes alquilantes como bendamustina (54), inhibidores de histona deacetilasa como belinostat (55) y romidepsin (56), y de forma más reciente, tratamiento con alisertib, un inhibidor de Aurora Cinasa A, el cual tuvo resultados negativos (57). Se referencia al lector a los documentos de discusión de cada una de estas opciones de tratamiento.

* 1. Conclusiones

El tratamiento de los pacientes con PTCL es complejo y los resultados del tratamiento continúan siendo insatisfactorios. La participación en ensayos clínicos sigue siendo una opción para esta población de pacientes. En la práctica clínica rutinaria el tratamiento de primera línea con esquemas de dosis densa de quimioterapia seguida de trasplante autólogo ofrece mayores posibilidades de respuesta y supervivencia que otras alternativas de tratamiento. La adición de terapias dirigidas a blancos específicos como el antígeno CD30 mejora los resultados en términos de respuesta y PFS en los pacientes con expresión mayor al 10%. La inclusión de nuevos medicamentos en los esquemas de rescate puede ofrecer tasas de respuesta discretas que son susceptibles de mejorar en los años siguientes.

1. Linfomas cutáneos de células T

El tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T, requiere una aproximación específica para cada patología y estadio y excede el alcance de este documento. Centraremos la discusión en las nuevas opciones de tratamiento disponibles para pacientes con desordenes linfoproliferativos cutáneos CD30 positivos y el tratamiento con fotoféresis extracorpórea para los pacientes con síndrome de Sézary (SS). Para una revisión detallada de las opciones de tratamiento de los pacientes con micosis fungoides de acuerdo a cada estadio, se referencia al lector a una actualización reciente, donde se presentan las opciones de tratamiento dirigidas a la piel y las opciones de tratamiento sistémico (58).

* 1. Tratamiento de los desórdenes linfoproliferativos cutáneos CD30 positivos

Los desórdenes linfoproliferativos cutáneos CD30+ (DLC), son el segundo grupo más frecuente de linfomas cutáneos de células T y constituyen el 25% de los casos. Las dos entidades que forman este grupo son la Papulosis Linfomatoide (PL) y el linfoma de célula grande anaplásico primario cutáneo (C-ALCL). Por definición el C-ALCL está constituido por células grandes anaplásicas de la cuales más del 75% expresan el antígeno CD30. Los resultados del tratamiento con BV en pacientes con otras neoplasias CD30 positivas, han derivado en el interés de evaluar este tratamiento en pacientes con este grupo de enfermedades. A la fecha se han reportado diferentes series de casos, estudios fase 2 y un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con C-ALCL y otros tipos de linfoma cutáneo con expresión de CD30 y aún en pacientes con MF sin expresión de este antígeno.

* + 1. Brentuximab en el tratamiento de la MF y el SS

Un estudio fase 2, iniciado por el investigador incluyó pacientes con MF o SS en estadio IB a IVB, en progresión luego de al menos una línea de tratamiento sistémico. Fueron incluidos pacientes con cualquier nivel de expresión de CD30 tanto en la piel como en otros compartimientos. En total fueron incluidos 30 pacientes con una mediana de edad de 62 años y de los cuales el 59% eran hombres. Mas de la mitad de los pacientes (56%) se encontraba en estadio IIB y 53% había recibido más de tres líneas de tratamiento sistémico previo a la inclusión. La expresión de CD30 fue variable, siendo menor a 10% en 44 %; de 10 a 50% en 44% y mayor a 50% en el 13% restante. El tratamiento con brentuximab se administró a una dosis de 1.8 mg/kg cada 21 días por un máximo de ocho ciclos. Una respuesta clínica objetiva se encontró en 21 (70%) de los 30 pacientes evaluables. La carga tumoral medida por el mSWAT se redujo un promedio de 73% y siete pacientes tuvieron una reducción mayor del 90%. La supervivencia libre de progresión fue de 79% y 54% a 6 y 12 meses respectivamente. La mediana de expresión de CD30 para todos los pacientes fue de 13% y fue mayor en los respondedores que en los no respondedores (15% vs 3%, P-Valor=0.037). El tratamiento fue en general bien tolerado, siendo la neuropatía periférica el evento adverso más frecuente. En seis pacientes, el tratamiento fue suspendido por toxicidad. Este estudio demuestra la actividad del tratamiento con BV en pacientes con MF con expresión variable de CD30 con una tasa de respuesta global del 70% y aunque no se presentaron respuesta completas, la mayoría de los pacientes logró beneficio clínico con una reducción promedio del mSWAT de más del 70% (59).

* + 1. Brentuximab en el tratamiento de la papulosis linfomatoide y el linfoma cutáneo de células T CD30+

Un ensayo de etiqueta abierta, fase II, de un solo centro evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con brentuximab en pacientes con PL con indicación de tratamiento y en pacientes con MF y C-ALCL(60). El tratamiento consistió en BV administrado a una dosis de 1.8 mg/kg cada 3 semanas, por un máximo de ocho ciclos. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de PL, MF y C-ALCL con expresión de CD30, siendo requerida la demostración de la expresión de CD30, revisada por un patólogo experto. Los pacientes con PL debían presentar mas de 10 lesiones cicatrizando o activas, con compromiso de la cara, las manos o los pies y que requirieran tratamiento sistémico. Este estudio fue diseñado como un estudio fase II de dos estadios de Simon para discriminar una respuesta objetiva de no mas del 35% a por lo menos el 65%. Con 48 pacientes evaluables, si por los menos se observaran 25 respuestas objetivas, el esquema se podría considerar para realizar mas estudios. Si menos de nueve respuestas objetivas fueran observadas en 19 pacientes, el estudio seria terminado anticipadamente y declarado negativo. Fueron incluidos 48 pacientes de los cuales 20 tenían PL o C-ALCL y 28 MF/SS. La mediana de edad fue de 59.5 años. Los pacientes con MF habían sido densamente tratados con una mediana de cinco líneas de tratamiento y una media de dos terapias sistémicas. La tasa global de respuesta fue de 73% (IC 95% 60% a 86%) con una respuesta completa de 35% (IC 95% 22% a 49%). La tasa global de respuesta fue de 54% en los pacientes con MF comparado con 100% en los pacientes con PL y C-ALCL. Llamativamente, se presentaron respuestas similares en los pacientes con MF en todos los niveles de expresión del CD30, siendo de 50% en los pacientes con expresión menor al 10%, 58% en los pacientes con expresión entre 10% y 50% y 50% en los pacientes con expresión mayor del 30%. La mediana de supervivencia desde la primera dosis de BV no fue alcanzada. Similar a lo encontrado por otros autores, el evento adverso reportado con mayor frecuencia fue la neuropatía periférica. Los resultados de este demuestran que el BV es activo en los pacientes con diferentes formas de linfoma cutáneo de células T, tanto PL y C-ALCL como MF / SS, aun en pacientes densamente tratados y con expresión variable de CD30. Los resultados en pacientes con baja expresión de CD30, plantean la posibilidad de efectos fuera del blanco del tratamiento con BV.

Además de los estudios fase II presentados, un ensayo clínico aleatorizado fase 3 ha evaluado los resultados del tratamiento con BV comparado contra la opción escogida por el investigador en una población de pacientes con MF y C-ALCL. Este estudio fue un ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico, fase 3, de etiqueta abierta. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años con MF CD30+ que hubieran recibido al menos una línea de tratamiento sistémico y pacientes adultos con C-ALCL que hubieran recibido al menos una línea de tratamiento sistémico previo o radioterapia. Los pacientes fueron considerados CD30+ si al menos una biopsia tenía 10% o mas células positivas para el CD30. Los pacientes fueron asignados 1:1 a recibir tratamiento con BV o terapia convencional y fue estratificada por el diagnóstico de base. La dosis de BV fue de 1.8 mg/kg cada 3 semanas y las opciones de tratamiento estándar fueron metotrexate o bexaroteno oral. El objetivo primario de este estudio fue la proporción de pacientes que logro respuesta global con una duración de al menos 4 meses. Otros desenlaces de interés fueron la tasa de respuesta completa, la supervivencia libre de progresión y la carga de síntomas evaluada por una escala validada. Fueron incluidos en total 131 pacientes de los cuales 66 fueron asignados a tratamiento con BV y 65 a tratamiento convencional. Los grupos estuvieron bien balanceados en todas las características, incluida la expresión de CD30 que tuvo una mediana de 31.3% sin diferencias entre los grupos. La tasa de respuesta global sostenida cuatro meses fue de 56% en el grupo de pacientes tratado con BV y de 13% en los pacientes que recibieron terapia estándar. En los pacientes con MF las tasas de respuesta fueron de 50% y de 13% para BV y terapia estándar respectivamente. Para el grupo total la diferencia en la respuesta fue de 43.8% (IC 95% 29.1 a 58.4; P-Valor < 0.0001). La mediana de supervivencia libre de evento fue de 9.4 meses en el grupo tratado con BV y de 2.3 meses en los pacientes tratados con la terapia estándar. La mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 16.7 meses en el grupo tratado con BV y de 3.5 meses en el grupo de terapia estándar (HR 0.27 IC 95% 0.169 – 0.430; P-Valor < 0.0001). Este estudio demuestra la actividad del tratamiento con BV en esta población de pacientes, con mejoría en las tasas de respuesta global sostenida y la PFS, comparado con la terapia estándar. El beneficio clínico fue evidente en los pacientes tratados con BV, con una reducción del mSWAT mayor del 50% en 77% de los pacientes con MF tratados con el medicamento. Cabe resaltar que las opciones de tratamiento para esta población de pacientes son limitadas y las tasas de respuesta con otras opciones de tratamiento en general inferiores (61).

Uno de los resultados importantes de estos estudios es que la incidencia de neuropatía periférica como efecto adverso del brentuximab fue más alta que la descrita en pacientes tratados por otras enfermedades. Las tasas de neuropatía fueron particularmente altas en los pacientes con PL. Este comportamiento sugiere en opinión de algunos autores que la incidencia es mayor en las enfermedades menos severas y se plantea la posibilidad de que esto sea efecto del menor número de células CD30+ presentes con respecto a pacientes con linfomas sistémicos, lo que deriva en la difusión del medicamento en una mayor proporción a los nervios periféricos. Se ha planteado entonces la posibilidad de modificar el tratamiento y administrar dosis menores del medicamento, habiéndose encontrado que otras terapias que se utilizan para linfoma cutáneos y sistémicos, también han mostrado la necesidad de realizar ajustes de dosis, como el pralatrexate, el alemtuzumab y el interferón (62).

* 1. Nuevos antifolatos en el tratamiento de la MF y otras formas de CTCL

Aunque los pacientes con MF temprana tienen una supervivencia global cercana a la de la población general y la mayoría de los tratamientos requeridos están dirigidos a la piel, un porcentaje de pacientes presenta transformación histológica.

Esta transformación es definida como la presencia de células grandes atípicas que representan mas del 25% del infiltrado linfoide y ocurre en un porcentaje variable de pacientes. Estos pacientes con MF transformada, tienen un pronóstico adverso y la mediana de supervivencia desde el inicio de la transformación suele ser de 12 a 24 meses, aún con el tratamiento con esquemas de quimioterapia combinada. Muy pocos estudios han sido realizados en MF transformada y no existen ensayos clínicos. El ensayo clínico PROPEL, el cual evaluó el tratamiento con pralatrexate en pacientes con linfoma de células T periférico refractario o recaído incluyó un grupo de pacientes con MF transformada que permite evaluar los resultados en este grupo de pacientes. En total, fueron incluidos 12 pacientes con MF transformada con una mediana de edad de 56.5 años y que habían recibido una mediana de tres líneas de tratamiento sistémico previas incluidos diferentes esquemas de quimioterapia combinada CHOP o similar en el 75% de los casos. El número promedio de dosis de pralatrexate administrados fue de 10 y la mediana de duración del tratamiento de 89 días. De los 12 pacientes incluidos tres (25%) fueron clasificados como respondedores por un comité independiente y siete (58%) por el investigador. La mediana de duración de la respuesta y la PFS evaluada por el comité independiente fue de 2.2 meses y de 1.7 meses respectivamente. La mediana de supervivencia fue de 13 meses. El tratamiento fue en general bien tolerado. Estos resultados demuestran una actividad discreta de la monoterapia con pralatrexate en esta población de pacientes densamente tratada (63). La dosis de pralatrexate utilizada en este estudio, fue idéntica a la que se utiliza en los pacientes con linfoma t periférico en recaída.

Como se discutió anteriormente, el linfoma cutáneo de células T puede ser considerado una enfermedad más indolente, comparada con el linfoma de células T periférico. De forma similar a lo encontrado con otros medicamentos, existe la posibilidad de que una menor dosis pueda ser igualmente efectiva y mejor tolerada. El estudio PDX-010 fue diseñado para tratar de identificar una dosis de pralatrexate efectiva y bien tolerada para pacientes con CTCL. Todos los pacientes incluidos recibieron suplementación con ácido fólico y vitamina B12 previo al inicio del tratamiento. El régimen óptimo fue definido como el que produjera una o mas respuestas en nueve pacientes tratados, con una incidencia de toxicidades limitantes de dosis de menos del 33% y ninguna toxicidad hematológica grado 3 o 4, infección grado 3 o 4 o desarrollo de neutropenia febril. En este estudio fueron incluidos 54 pacientes con en la cohorte de identificación de dosis y 23 pacientes en la cohorte de expansión. En total, 83% de los pacientes había recibido otra terapia sistémica previo al ingreso. Ningún esquema de tratamiento cumplió con los requisitos especificados para ser el esquema óptimo pero el esquema de tratamiento con 15 mg/m2 semanal por 3 semanas, con un ciclo de 4 semanas con una actividad similar a dosis mayores, pero sin toxicidades de grado 3. En total 23 pacientes fueron tratados con este esquema de tratamiento en la cohorte de expansión. La mediana de ciclos de tratamiento con pralatrexate administrados fue de cuatro y la duración del tratamiento de 99 días. La tasa de respuesta fue de 45% y la mediana de tiempo a la respuesta fue de 57 días. La mediana de PFS no fue alcanzada en el grupo de pacientes tratado con esta dosis y fue de 388 días para los pacientes tratados con dosis mayores. El evento adverso reportado con mayor frecuencia fue la mucositis la cual se presentó en más de la mitad de los pacientes. Este estudio identifica una dosis de pralatrexate activa y bien tolerada, con tasas de respuesta y PFS clínicamente significativas en una población de pacientes densamente tratada (64). Otras series de pacientes han utilizado pralatrexate solo o combinado con otras terapias como bexaroteno con tasas globales de respuesta cercanas al 50% (65).

* 1. Fotoféresis extracorpórea como tratamiento del síndrome de Sézary

El SS se caracteriza por el desarrollo de eritrodermia, adenopatías y compromiso leucémico en la sangre periférica. Las células tumorales circulantes, llamadas células de Sézary, tienen característicamente núcleo de aspecto cerebriforme y usualmente presentan un fenotipo de célula T ayudadora siendo CD4+/CD8-­ y presentando alteraciones del inmunofenotipo como pérdida de la expresión de CD7 y de CD23 (66). La MF presenta lesiones descritas como parches, placas y tumores y puede presentarse en diferentes estadios dependiendo del compromiso cutáneo (T), ganglionar (N), sanguíneo (B) y visceral (M).

El compromiso confluente por parches o placas con afectación de más del 80% se define como eritrodermia y representa un estadio avanzado de la enfermedad de acuerdo con el sistema de estadificación del ISCL/EORTC (58). Aunque la presentación clínica de la MF eritrodérmica puede ser similar al SS, algunos estudios han demostrado que son entidades que se originan en diferentes tipos de células T y tienen alteraciones citogenéticas e histológicas particulares que los diferencian, como se presentó en el módulo de diagnóstico.

La MF eritrodérmica y el SS tienen pobre respuesta al tratamiento con esquemas de quimioterapia convencional y la supervivencia de los pacientes en estadio avanzado de la enfermedad a 15 años ha sido reportada en cerca del 10% (67). El tratamiento con luz UV luego de la administración de un agente fotosensibilizador como el 8-­metoxipsoraleno (8-­MOP), ha sido la base del tratamiento de la MF en estadios tempranos y también se ha descrito su utilización en pacientes con SS, siendo la respuesta variable dependiendo del estadio de la enfermedad. A partir de la observación de que la inducción de una reacción inmune clono-­específica puede limitar la actividad de una población aberrante de células T, Edelson et al. (68) desarrollaron un método de tratamiento conocido como fotoféresis extracorpórea (FEC). En este procedimiento una fracción de células mononucleares enriquecida en linfocitos obtenidos por aféresis luego de la administración sistémica de 8-­MOP, son tratadas extracorpóreamente con UVA e infundidas nuevamente. La actividad de la FEC fue demostrada en una población de pacientes con linfoma cutáneo de células T refractario a otros tratamientos y que cursaban eritrodérmicos siendo la tasa de respuesta de 73%, derivando en la aprobación de esta terapia para el tratamiento de pacientes con MF eritrodérmica y SS tanto en Europa como en los Estados Unidos (69). Los equipos actuales de FEC utilizan un sistema cerrado en el cual, tanto la aféresis requerida para la obtención de células mononucleares, como la mezcla del componente celular obtenido con una forma soluble de 8-MOP, la fotoactivación del componente celular y la re-­infusión se realizan en un solo equipo, reduciendo la necesidad de manipulación y el riesgo de complicaciones infecciosas. Este tipo de sistemas es el único aprobado por la mayoría de las agencias reguladoras para la realización de este procedimiento (70).

Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado el tratamiento con FEC y otras terapias en pacientes con MF eritrodérmica y SS, varias series reportan tasas de respuesta cercanas al 60% y un bajo riesgo de complicaciones. Por estas razones, la FEC es recomendada como terapia de primera línea para pacientes con linfoma cutáneo de células T eritrodérmicos en estadio III o IVA, pudiéndose administrar como terapia única o combinada con otros agentes como interferón, vorinostat o metotrexate.

Los resultados del tratamiento con fotoféresis extracorpórea en nuestro medio fueron presentado de forma reciente y la actualización de los resultados del tratamiento serán discutidos durante la sesión virtual.

**Referencias**

1. Koshy M, Fairchild A, Son CH, Mahmood U. Improved survival time trends in Hodgkin’s lymphoma. Cancer Med [Internet]. 2016 Jun;5(6):997–1003. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/cam4.655

2. 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 [Internet]. 2014 Aug 11 [cited 2014 Aug 12];32(27):3059–68. Available from: http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.54.8800

3. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol ADG, Kluin-Nelemans JC, et al. Combined-Modality Therapy for Clinical Stage I or II Hodgkin’s Lymphoma: Long-Term Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 Randomized Controlled Trials. J Clin Oncol [Internet]. 2006 Jul;24(19):3128–35. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.05.2746

4. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin’s Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2007 Aug 10;25(23):3495–502. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.07.0482

5. Magrath I. The lymphoid neoplasms. 3th Editio. London; 2010.

6. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van ’t Veer MB, Baaijens MHA, Boer JP De, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood [Internet]. 2007 Mar 1;109(5):1878–86. Available from: http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2006-07-034405

7. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma Treatment. JAMA Intern Med [Internet]. 2015 Jun 1;175(6):1007. Available from: http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2015.1180

8. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin’s Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2015;373(26):2499–511. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671249%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1505949

9. van Leeuwen-Segarceanu EM, Bos WW, Dorresteijn LDA, Rensing BJWM, der Heyden JAS van, Vogels OJM, et al. Screening Hodgkin lymphoma survivors for radiotherapy induced cardiovascular disease. Cancer Treat Rev [Internet]. 2011 Aug;37(5):391–403. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030573721000215X

10. Engert A, Horning SJ, editors. Hodgkin Lymphoma [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-12780-9

11. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD Plus Subtotal Nodal Versus Involved-Field Radiotherapy in Early-Stage Hodgkin’s Disease: Long-Term Results. J Clin Oncol [Internet]. 2004 Jul 15;22(14):2835–41. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.12.170

12. Depaus J, Delcourt A, André M. Therapeutic recommendations for early stage Hodgkin lymphomas. Br J Haematol [Internet]. 2019 Jan;184(1):9–16. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.15623

13. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus Involved-Field Radiation in Early-Stage Hodgkin’s Disease. N Engl J Med [Internet]. 2007 Nov 8;357(19):1916–27. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa064601

14. Engert A, Plütschow A, Ph D, Eich HT, Lohri A, Dörken B, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin’s Lymphoma. N Engl J Med. 2010;363:640–52.

15. Arakelyan N, Jais J-P, Delwail V, Brière J, Moles-Moreau M-P, Sénécal D, et al. Reduced versus full doses of irradiation after 3 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in early stage Hodgkin lymphomas. Cancer [Internet]. 2010 Sep 1;116(17):4054–62. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.25295

16. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin’s lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 2015 Apr;385(9976):1418–27. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614614690

17. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin’s Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2015;372(17):1598–607. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1408648

18. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2017 Jun;35(16):1786–94. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.68.6394

19. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin’s lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2014 Feb 20];28(27):4199–206. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713848

20. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin’s Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2012 Mar 20;30(9):907–13. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.5807

21. Fermé C, Thomas J, Brice P, Casasnovas O, Vranovsky A, Bologna S, et al. ABVD or BEACOPP baseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)–Groupe d’Étude des Lymphomes de l’Adulte (GELA) H9-U inter. Eur J Cancer [Internet]. 2017 Aug;81:45–55. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917309565

22. Diehl V, Sieber M, Rüffer U, Lathan B, Hasenclever D, Pfreundschuh M, et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin’s disease. The German Hodgkin’s Lymphoma Study Group. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 1997 Feb;8(2):143–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093722

23. Diehl V, Franklin J, Ph D, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin’s Disease. 2003;2386–95.

24. Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, de Guibert S, Delwail V, Moles M-P, et al. Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma-3 Cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus myeloablativ. Cancer [Internet]. 2008 Dec 15;113(12):3323–30. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.23979

25. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, et al. Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin’s Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. J Clin Oncol [Internet]. 2009 Sep 20;27(27):4548–54. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.19.8820

26. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin’s lymphoma: Final analysis of the HD12 trial o. J Clin Oncol. 2011;29(32):4234–42.

27. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin’s lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. J Clin Oncol. 2011 Nov;29(32):4227–33.

28. 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 Feb;31(6):684–91.

29. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥4 baseline): final results in stage III–IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0–2) of the LYSA H34 randomized trial†. Ann Oncol [Internet]. 2014 Aug;25(8):1622–8. Available from: https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdu189

30. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPP escalated Plus Four Cycles of BEACOPP baseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2016 Jun 10;34(17):2028–36. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.5648

31. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Apr 27;(4). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007110.pub3

32. Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Clinical practice guideline: Hodgkin lymphoma in adults. Dtsch Aerzteblatt Online [Internet]. 2018 Aug 6; Available from: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0535

33. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Armand P, et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. J Natl Compr Cancer Netw [Internet]. 2018 Mar;16(3):245–54. Available from: http://www.jnccn.org/lookup/doi/10.6004/jnccn.2018.0013

34. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin’s lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 2012 May;379(9828):1791–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611619405

35. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin’s Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2016 Jun 23;374(25):2419–29. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510093

36. Press OW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. J Clin Oncol [Internet]. 2016 Jun 10;34(17):2020–7. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.63.1119

37. Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol [Internet]. 2019 Feb;20(2):202–15. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518307848

38. 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 [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Feb 26];14(13):1348–56. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239220

39. Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S, Sökler M, Hellmuth JC, Meissner J, et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin’s lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol [Internet]. 2017 Dec;18(12):1680–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306964

40. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, Canales M, Gonzalez AP, Pinana JL, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). Ann Oncol [Internet]. 2019 Jan 18; Available from: https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz009/5292184

41. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin’s lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2015 May;385(9980):1853–62. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60165-9

42. Strati P, Fanale MA, Oki Y, Turturro F, Fayad LE, Bartlett NL, et al. ABVD plus rituximab versus ABVD alone for advanced stage, high-risk classical Hodgkin lymphoma: a randomized phase 2 study. Haematologica [Internet]. 2019 Feb;104(2):e65–7. Available from: http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2018.199844

43. 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. N Engl J Med [Internet]. 2015 Jan 22;372(4):311–9. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411087

44. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin’s lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2016 Sep;17(9):1283–94. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X

45. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol [Internet]. 2017 Jul;35(19):2125–32. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.72.1316

46. Zinzani PL, Santoro A, Chiti A, Lastoria S, Pinto A, Rigacci L, et al. Italian expert panel consensus statement on the optimal use of PD-1 blockade therapy in classical Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma [Internet]. 2018 Oct 15;0(0):1–10. Available from: https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1519808

47. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of Combined CHOP Plus Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol [Internet]. 2005 Aug;23(22):5027–33. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.09.137

48. Oluwasanjo A, Kartan S, Johnson W, Alpdogan O, Gru A, Mishra A, et al. Peripheral T-Cell Lymphoma, not Otherwise Specified (PTCL-NOS). In: Cancer Treatment and Research [Internet]. 2019. p. 83–98. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2\_4

49. Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. Am J Hematol [Internet]. 2017 Jul;92(7):706–15. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24791

50. d’Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol [Internet]. 2012 Sep;30(25):3093–9. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.40.2719

51. Gleeson M, Peckitt C, To YM, Edwards L, Oates J, Wotherspoon A, et al. CHOP versus GEM-P in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma (CHEMO-T): a phase 2, multicentre, randomised, open-label trial. Lancet Haematol [Internet]. 2018 May;5(5):e190–200. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30039-5

52. Horwitz S, O’Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2019 Jan;393(10168):229–40. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618329842

53. O’Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study. J Clin Oncol [Internet]. 2011 Mar 20;29(9):1182–9. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.29.9024

54. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, Cartron G, Choufi B, Gyan E, et al. Results From a Prospective, Open-Label, Phase II Trial of Bendamustine in Refractory or Relapsed T-Cell Lymphomas: The BENTLY Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2013 Jan;31(1):104–10. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.43.7285

55. Hood, PharmD K, Shah, PharmD A. Belinostat for Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. J Adv Pract Oncol [Internet]. 2016 Mar 1;7(2):1659–64. Available from: http://advancedpractitioner.com/issues/volume-7,-number-2-%28mar-2016%29/belinostat-for-relapsed-or-refractory-peripheral-t-cell-lymphoma.aspx

56. Iyer SP, Foss FF. Romidepsin for the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. Oncologist [Internet]. 2015 Sep 1;20(9):1084–91. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413372%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4577031

57. O’Connor OA, Özcan M, Jacobsen ED, Roncero JM, Trotman J, Demeter J, et al. Randomized Phase III Study of Alisertib or Investigator’s Choice (Selected Single Agent) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. J Clin Oncol [Internet]. 2019 Feb;(2011):JCO.18.00899. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00899

58. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. Eur J Cancer [Internet]. 2017 May;77:57–74. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917307931

59. Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. J Clin Oncol [Internet]. 2015 Nov 10;33(32):3750–8. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.60.3969

60. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30 + Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. J Clin Oncol [Internet]. 2015 Nov 10;33(32):3759–65. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.60.3787

61. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician’s choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet [Internet]. 2017 Aug;390(10094):555–66. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617312667

62. Lewis DJ, Kim YH, Duvic M. Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol [Internet]. 2018 Jan;178(1):302–3. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/ijlh.12426

63. Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, Bartlett N, Popplewell L, Pro B, et al. Pralatrexate Is an Effective Treatment for Relapsed or Refractory Transformed Mycosis Fungoides: A Subgroup Efficacy Analysis From the PROPEL Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Oct 18];12(4):238–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542448

64. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, Zain JM, Myskowski PL, Lechowicz MJ, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood [Internet]. 2012 May 3 [cited 2014 Oct 18];119(18):4115–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394596

65. Talpur R, Thompson A, Gangar P, Duvic M. Pralatrexate Alone or in Combination With Bexarotene: Long-Term Tolerability in Relapsed/Refractory Mycosis Fungoides. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Oct 18];14(4):297–304. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24589156

66. Nicolay JP, Felcht M, Schledzewski K, Goerdt S, Géraud C. Sézary syndrome: old enigmas, new targets. JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft [Internet]. 2016;14(3):256–64. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.12900

67. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood [Internet]. 2019;(1):blood-2018-11-881268. Available from: http://www.bloodjournal.org/lookup/doi/10.1182/blood-2018-11-881268

68. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma by Extracorporeal Photochemotherapy. N Engl J Med [Internet]. 1987 Feb 5;316(6):297–303. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198702053160603

69. Knobler R. Guidelines on the Use of Extracorporeal Photopheresis Publication of this supplement was supported by a grant from the European Dermatology Forum. J Eur Acad Dermatology Veneorology. 2014;28(Supp. 1):1–37.

70. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. Br J Haematol [Internet]. 2017 Apr;177(2):287–310. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14537