

3. Nuevos estudios sobre el linfoma de Hodgkin

NEW STUDIES ON HODGKIN LYMPHOMA

Cristina Fuentes Lorenzo

Graduada en Biología en el año por la Universidad de Salamanca.

RESUMEN

El linfoma de Hodgkin recibe su nombre de Thomas Hodgkin, quien lo describió en 1832. Aunque se sospecha desde hace mucho tiempo, sólo recientemente se ha demostrado que la mayoría de los casos se deben a la proliferación clonal de linfocitos B. El linfoma de Hodgkin fue uno de los primeros cánceres que se curó primero con radioterapia sola y luego con una combinación de quimioterapia y radioterapia. Alrededor del 80% de los pacientes con linfoma de Hodgkin serán curados por terapia de primera línea. Sin embargo, la radiación ionizante no sólo produce citotoxicidad sino que también induce alteraciones en el microambiente, y los pacientes a menudo luchan con las consecuencias a largo plazo de estos tratamientos, como trastornos cardiovasculares, enfermedades pulmonares y neoplasias secundarias.

Por lo tanto, es esencial mejorar los tratamientos evitando al mismo tiempo los efectos secundarios retardados. La inmunoterapia es una nueva opción de tratamiento prometedora para el linfoma de Hodgkin, y los inhibidores de punto de control han demostrado eficacia significativa en ensayos clínicos y pueden asociarse con menos efectos secundarios. Hay muchos medicamentos en ensayos clínicos que muestran beneficio, pero es sin duda demasiado pronto para saber si todos estos medicamentos contribuirán a mejorar la supervivencia más que los tratamientos habituales que utilizamos para estos pacientes.

En esta revisión se discutirá la biología del linfoma de Hodgkin en lo que respecta al microentorno del tumor inmunosupresor y, a continuación, se revisarán los resultados de ensayos clínicos existentes de varias inmunoterapias emergentes en este contexto, incluidos los inhibidores del punto de control inmune y la terapia celular adoptiva.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia celular adoptiva.

ABSTRACT

Hodgkin lymphoma is named after Thomas Hodgkin, who described it in 1832. Although long suspected, it has only recently been shown that most cases arise from the clonal proliferation of B lymphocytes. Hodgkin lymphoma was one of the first few cancers to be cured first with radiotherapy alone and then with a combination of chemotherapy and radiotherapy. Around 80% of the patients with Hodgkin lymphoma will be cured by first-line therapy. However, the ionising radiation not only produces cytotoxicity but also induces alterations in the microenvironment, and patients often struggle with the long-term consequences of these treatments, such as cardiovascular disorders, lung diseases and secondary malignancies.

Hence, it is essential to improve treatments while avoiding delayed side-effects. Immunotherapy is a promising new treatment option for Hodgkin lymphoma, and checkpoint inhibitors have demonstrated significant efficacy in clinical trials and may be associated with fewer long-term toxicities compared to conventional therapies. There are many drugs in clinical trials that show benefit, but it is certainly too early to know if all these drugs will contribute to improve survival more than the usual treatments we use for these patients.

This review will discuss the biology of Hodgkin lymphoma as it pertains to the immunosuppressive tumor microenvironment and then review the existing clinical trial results of several emerging immunotherapies in this context, including immune checkpoint inhibitors and adoptive cellular therapy.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, adoptive cell therapy.

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Linfoma es el nombre general de un grupo de tipos de cáncer que afectan el sistema linfático. Los dos tipos principales de linfoma son el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (1).

El LH fue descrito por primera vez en 1832 por Thomas Hodgkin, si bien el origen de la célula neoplásica que la caracteriza, célula de Reed-Sternberg, no está totalmente definido, ya que esta célula muestra una expresión variable de antígenos específicos para un linaje celular determinado, posee características linfoides (1). Según el Servicio de Hematología Clínica del Instituto Catalán de Oncología Duran y Reynals el LH representa aproximadamente el 15-20% de todos los linfomas, en España tiene una incidencia de 30 nuevos casos por millón de habitantes y por año. Además, la frecuencia en los varones es mayor que en las mujeres: aproximadamente resultan afectados tres hombres por cada dos mujeres.

En los últimos años el abordaje del linfoma ha sufrido una revolución ya que el LH es un trastorno linfoproliferativo de las células B que comúnmente tiene un pronóstico favorable cuando se trata con quimioterapia combinada y

radioterapia, o quimioterapia sola. Sin embargo, el pronóstico para los pacientes que recaen o tienen evidencia de enfermedad refractaria es deficiente y se necesitan nuevos tratamientos para los pacientes con enfermedad progresiva. El LH tiene un microambiente tumoral único que consiste en un predominio de células inflamatorias y una minoría de células malignas de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS). Esta característica brinda una oportunidad para enfoques de terapia novedosos que se dirigen específicamente a las células malignas HRS o que se dirigen al microambiente tumoral inflamatorio. Veremos nuevas terapias que incluyen conjugados de anticuerpos contra CD30, inhibidores de moléculas pequeñas que inhiben vías críticas de señalización celular, anticuerpos monoclonales que bloquean los puntos de control inmunológico o agentes que modulan el microambiente inmunológico, y que han sido recientemente probados en LH con actividad clínica significativa. Múltiples ensayos clínicos actualmente se encuentran en pruebas continuas de estos agentes en el contexto de recaída y refractario, pero también en fases más tempranas del tratamiento, a menudo en combinación con un tratamiento más estándar (2).

El presente trabajo tratará de cumplir los siguientes objetivos:

1. Introducir brevemente el sistema linfático, ya que es fundamental para poder entender el LH.
2. Explicar el LH, incluyendo su definición, su epidemiología, los tipos de LH, factores de riesgo, síntomas y signos, así como su diagnóstico y tratamiento.
3. Por último, recopilar información acerca de nuevos estudios que se están realizando actualmente para indagar más sobre este tipo de linfoma, cómo prevenirlo, cuál es el mejor tratamiento y como brindar los mejores cuidados a las personas a las que se le diagnosticó esta enfermedad.

2. EL SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático es exclusivo de vertebrados y se compone de vasos linfáticos, ganglios linfáticos y órganos linfoides asociados. Los vasos linfáticos son vasos absorbentes y unidireccionales con extremos ciegos, cuya función principal es el transporte del líquido intersticial, células inmunes y macromoléculas a los ganglios linfáticos, y de estos al torrente sanguíneo (3). Este líquido intersticial junto con las células inmunes y macromoléculas pasa a denominarse linfa cuando entra en los capilares linfáticos. El líquido linfático se asemeja al plasma sanguíneo en su composición y contiene glóbulos blancos (4). A diferencia del sistema sanguíneo, el flujo linfático no siempre está presente y no es impulsado por una bomba central. Esto trae consigo las posibilidades de patologías únicas para el sistema linfático que generalmente se manifiestan como problemas con la homeostasis del fluido y el edema resultante (5).

Los vasos linfáticos están presentes en todo el cuerpo, exceptuando el sistema nervioso central y la médula ósea. Por otra parte, los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos linfoides secundarios (por ejemplo, las placas de Peyer) se ubican estratégicamente en sitios anatómicos donde recogen antígenos extraños y las células presentadoras

de antígeno se los presentan a linfocitos específicos de manera eficiente y los activan. El sistema linfático en su conjunto proporciona inmunidad de protección para el cuerpo (6), mantiene el equilibrio adecuado de los fluidos tisulares y absorbe las grasas y vitaminas liposolubles (A, D, E, K) que se encuentran en el intestino durante el proceso digestivo (5).

Por lo tanto, cualquier alteración en el sistema linfático que conlleve a la interrupción de la función linfática normal, comprometen la función inmune y pueden conducir a manifestaciones clínicas como linfedema (acumulación de líquido en un tejido debido a una función linfática deficiente), infecciones o cáncer, dando como resultado una morbilidad significativa (6) (5). Además, en muchas formas de cáncer la diseminación metastásica de las células tumorales a menudo se produce a través de la red vascular linfática. El sistema linfático es fundamental para una variedad de procesos patológicos y muchas técnicas han evolucionado para permitir la visualización de su anatomía y función por lo que, la comprensión de sus mecanismos reguladores es importante para el desarrollo de estrategias terapéuticas en estas circunstancias patológicas (4) (5).

3. LINFOMA DE HODGKIN

El LH también conocido como enfermedad de Hodgkin es una enfermedad cancerosa de propagación lenta que se origina en los glóbulos blancos. Inicialmente se desarrolla en los tejidos linfáticos del cuerpo, diseminándose desde un ganglio linfático a otro. Debido a la alta concentración de tejidos linfáticos en la mayoría de las partes del cuerpo, el LH tiene la capacidad de comenzar en casi cualquier parte del cuerpo. Las áreas de aparición inicial más comunes son el tórax, el cuello y debajo de los brazos (7).

Hasta la fecha no existen factores de riesgo claramente definidos para el desarrollo de esta enfermedad y la causa de LH sigue siendo desconocida. Los factores que se han demostrado asociados con LH incluyen factores familiares, exposiciones virales y supresión inmunitaria (8).

Lo que se sabe con certeza es que el LH ocurre cuando el linfocito B responsable de combatir las infecciones en el cuerpo desarrolla una mutación en su ADN. Esta mutación

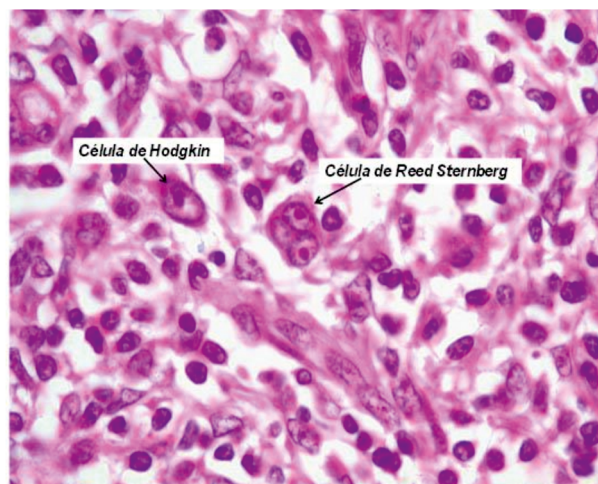


Figura 1. LH. Ganglio linfático con células HRS (9).

provoca que las células se dividan a un ritmo rápido prolongando su vida útil. A medida que la mutación continua, las células B aumentan de tamaño y se van acumulando formas morfológicamente alteradas denominadas células HRS que desplazan a las células sanas existentes, dando lugar a los signos y síntomas del LH (7). La célula HRS, se caracteriza por ser una célula de gran tamaño, de citoplasma amplio, pálido, con núcleo grande, de contornos irregulares, en ocasiones de aspecto multilobulado, y con uno o varios nucleólos prominentes en su interior (10). El microambiente tumoral del LH se caracteriza por presentar dichas células junto con sus variantes, denominadas células de Hodgkin (Figura 1), sobre un fondo de linfocitos pequeños, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, histiocitos y fibroblastos. Las células de Hodgkin se caracterizan por presentar un citoplasma amplio, con un núcleo voluminoso, de aspecto vesiculoso, y con un nucléolo prominente eosinófilo (10).

3.1. Epidemiología

La epidemiología del LH revela una enfermedad con una patogénesis compleja, con patrones distintivos de sus tasas de incidencia y perfiles de riesgo por edad, raza/etnia, sexo, nivel económico y las características del tumor (11).

El LH es un trastorno poco frecuente con una incidencia baja y relativamente estable (12). Cada año se diagnostican aproximadamente de 60.000 a 66.000 nuevos casos de LH y entre 25.000 y 30.000 individuos mueren a causa de la enfermedad. Las estimaciones mundiales de las cifras anuales de nuevos casos y muertes por LH se han mantenido relativamente constantes entre 1990 y 2012 (13). En los países industrializados la aparición del LH muestra una distribución bimodal con un pico entre los 25-29 y un segundo pico después de los 80 (figura 2) (11).

Si bien esta curva bimodal sigue existiendo en datos recientes de Estados Unidos (figura 2), su forma varía sustancialmente según las características del paciente y del tumor, incluyendo la raza. La figura 3 muestra que el pico en adultos jóvenes fue más pronunciado en blancos, intermedio en la raza negra, y más bajo en hispanos y asiáticos (11).

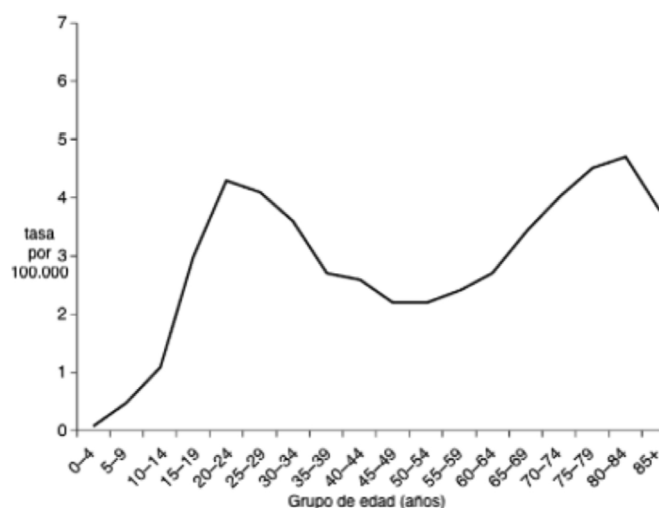


Figura 2. Tasas promedio de incidencia anual de LH por 100.000 personas por grupo de edad, 2006-2010, Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de los EE. UU (11).

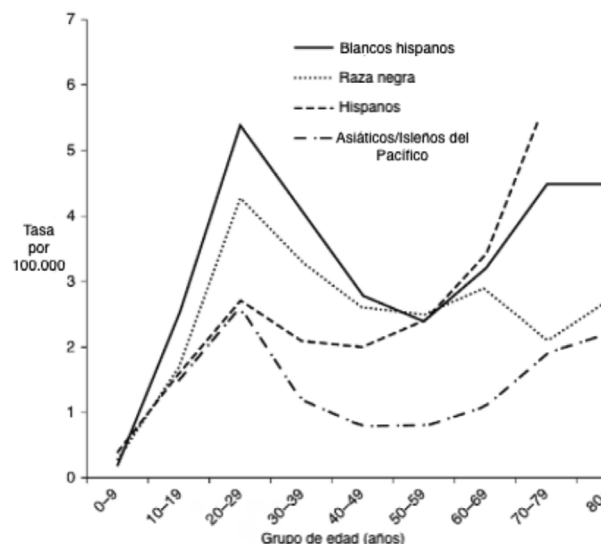


Figura 3. Tasas promedio de incidencia anual de LH por 100.000 personas por grupo de edad y raza / etnia, 2006-2010, Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de los EE. UU (11).

La variación específica por edad en las tasas de incidencia del LH también difieren según el sexo (Figura 4) (11). Los hombres se ven afectados por el LH con más frecuencia que las mujeres, excepto el subtipo esclerosante nodular que ocurre ligeramente más a menudo en mujeres jóvenes que en pacientes masculinos (12). En todo el mundo, las tasas de incidencia ajustadas por edad, estimadas para 2012, fueron de 1.1 y 0.7 por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente (11).

3.2. Tipos de LH

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores hematopoyéticos divide al LH en dos grandes grupos.

- LH predominio linfocítico nodular.

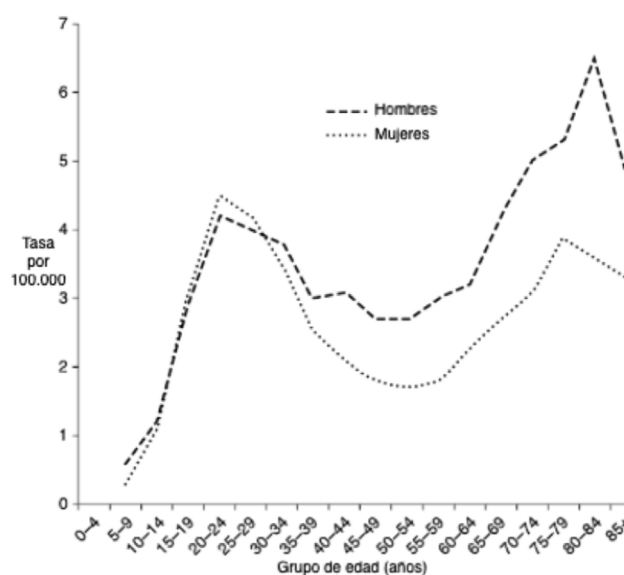


Figura 4. Tasas promedio de incidencia anual de LH por 100.000 personas por grupo de edad y sexo, 2006-2010, Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de los EE. UU (11).

- LH clásico, a este grupo pertenecen:
 - LH esclerosis nodular
 - LH celularidad mixta.
 - LH rico en linfocitos.
 - LH depleción linfocítica.

LH de predominio linfocítico nodular

El LH de predominio linfocítico nodular es una entidad clínica única que representa aproximadamente el 5% de los LH (14). Ocurre con mayor frecuencia en los ganglios linfáticos cervicales, axilares o inguinales de hombres de 30 a 50 años de edad (15). Los ganglios linfáticos mediastínicos, hiliares y retroperitoneales y el bazo rara vez están implicados en esta enfermedad (16). La enfermedad tiene un comportamiento clínico más indolente que el LH clásico, con un pronóstico favorable. A pesar de las altas tasas de supervivencia, las recaídas tardías se observan con más frecuencia que en el LH clásico (14). La mayoría de los pacientes con LH predominio linfocítico nodular presentan la enfermedad en estadio I a II y, en la mayoría de estudios, menos del 20% de los pacientes presentan la enfermedad en estadio III a IV (16).

Se caracteriza por un patrón de crecimiento nodular y difuso con células neoplásicas grandes diseminadas denominadas células linfocíticas e histiocíticas, las cuáles son variantes de las células de Reed-Sternberg. En la clasificación actualizada de la Organización Mundial de la Salud en 2008, las células malignas se renombraron como células predominantemente linfocíticas. Son células mononucleadas, de núcleo voluminoso, vesiculoso, con cromatina fina marginada, con nucléolo prominente y marcadas indentaciones en su membrana nuclear que le dan un aspecto multilobulado, característico de palomita de maíz (17) (10). Estas células típicamente expresan CD45, D20, CT-2 y BOB-1 y son negativas para

CD30 en más del 90% de los casos; CD15 es uniformemente negativo. Recientemente se demostró la expresión de PD1 en las células T que forman "rosetas" en casos de LH de predominio linfocítico nodular (Figura 5). La presencia de células PD-1 positivas en las "rosetas T" que rodean las células linfocíticas e histiocíticas son otra característica que es útil en el diagnóstico del LH de predominio linfocítico nodular (10).

LH clásico

El LH clásico representa aproximadamente el 95% de los LH. La célula neoplásica del LH clásico es genotípicamente una célula B con genes de inmunoglobulina reordenados, que ha regulado negativamente o perdido virtualmente todos los marcadores de células B (18). El LH clásico se manifiesta primero en los ganglios linfáticos en más del 90% de los casos, con ganglios cervicales (75%), axilares e inguinales como los sitios más frecuentemente afectados (18). En el LH clásico, la célula maligna se denomina célula de Reed Sternberg. Es típicamente grande con dos lóbulos nucleares que contienen nucléolos separados, a menudo creando apariencia de "ojos de búho". Las formas mononucleares se denominan células de Hodgkin. El tumor puede contener solo el 1% de células malignas rodeadas por un microambiente que incluye diversas proporciones de células mononucleares infiltrantes que incluyen linfocitos T, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas (19). Las células HRS parecen secretar e inducir la secreción de una amplia variedad de quimioquinas y citoquinas que mantienen la celularidad de fondo. Existe evidencia de que la amplia gama de células no neoplásicas es necesaria para que las células HRS puedan sobrevivir. Las células HRS rara vez se encuentran en la sangre periférica, no persisten en ratones inmunodeficientes, e incluso cuando son metastásicas para la médula ósea, son seguidas por la celularidad de fondo (20). Las células HRS producen abundantes citocinas para soportar el medio celular que incluye eo-

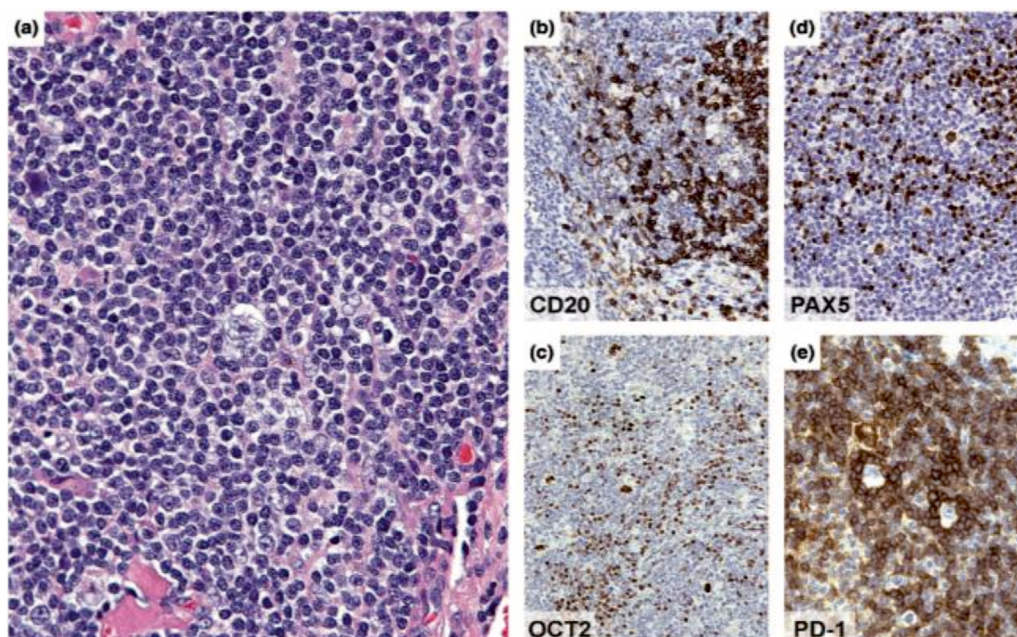


Figura 5. Perfil de inmunotinción de células del LH de predominio linfocítico nodular. (a) Un ejemplo típico de LH de predominio linfocítico nodular en el que las células características del LH muestran una expresión brillante uniforme de CD20 (b), OCT2 (c) y PAX5 (d), y están rodeadas por rosetas de células T positivas para PD-1 (10).

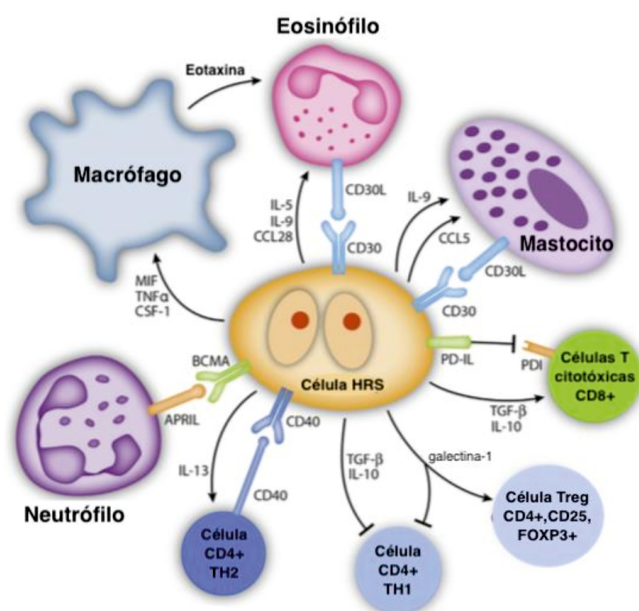


Figura 6. Imagen esquemática de la interacción de células HRS en el LH clásico con su microambiente (20).

sinófilos y mastocitos (IL-5 e IL-9). Las células HRS también producen el factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF), que soporta el infiltrado de macrófagos M2. Las células T reguladoras (Tregs) son inducidas por galectina-1, secretada por células HRS. Las células T CD41 expresan altos niveles de ligando CD40, que se une a CD40 en células HRS, potenciando la formación de colonias. La diferenciación en células TH2 puede ser facilitada por IL-13, también secretada por células HRS. La expresión de PD-L1 por las células HRS puede ayudar al tumor a escapar de las respuestas inmunes al causar el agotamiento de las células T (figura 6) (20).

La subtipificación del LH clásico se basa principalmente en la arquitectura tisular y la composición del infiltrado de fondo (18). Aunque el LH clásico es de origen de células B, las células HRS muestran una expresión reducida o ausente de los factores de transcripción de células B, OCT-2, BOB-1 y PAX5 (10). Además, muestran expresión variable de CD20 y son típicamente negativas para el antígeno leucocitario común (CD45) mientras que muestran expresión tanto de CD30 como de CD15 y patrón de tinción tipo Golgi (21) (10).

Encontramos los siguientes subtipos:

LH con esclerosis nodular

Este es el subtipo más común de LH clásico, representa el 75-80% de los casos de LH clásico. Afecta con mayor frecuencia a adolescentes o adultos jóvenes, con una prevalencia ligeramente mayor en las mujeres. La característica más destacada es la aparición de nódulos de tamaño variable separados por bandas fibrosas de colágeno densas. Estas bandas muestran birrefringencia verde típica en luz polarizada, una característica cardinal que permite la distinción con el LH clásico de depleción linfocítica; las áreas variables de necrosis coagulativa son comunes (22). Los ganglios linfáticos pueden mostrar una fibrosis obliterante casi completa con escasez de células tumorales y células inflamatorias reactivas. Este subtipo en grados I y II según lo propuesto por la

BNLI¹, basado principalmente en la cantidad y características citológicas de las células neoplásicas, ha perdido su impacto en el pronóstico previo con las terapias modernas (18).

LH con celularidad mixta

Este subtipo ocurre frecuentemente en niños o personas mayores, así como en pacientes inmunocomprometidos (23); los hombres superan en número a las mujeres, y el estadio es con frecuencia más avanzado que en la escleritis nodular o predominio de linfocitos, que afecta a los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado o la médula ósea (22). El ganglio linfático afectado normalmente presenta una forma obliterada con infiltrados difusos que contienen histiocitos y eosinófilos (23). En el LH celularidad mixta no hay escleritis formadora de bandas, aunque puede haber fibrosis intersticial fina. Las células HRS están más representadas que en la escleritis nodular (22).

LH clásico rico en linfocitos

Este es otro subtipo raro de LH que ocurre más frecuentemente en adultos mayores de 50 años y muestra una prevalencia de ganglios linfáticos cervicales y el tejido linfático de Waldeyer. Se presenta con frecuencia en etapas tempranas (23), baja agresividad e implicación de sitios subdiafragmáticos, mientras que la afectación mediastínica o extraganglionar, los síntomas sistémicos y las masas voluminosas son poco frecuentes (22). Hay una participación difusa o focal, a veces interfolicular, con un medio celular reactivo, principalmente representado por linfocitos pequeños, con muy pocos neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas (22). Es importante destacar que las células HRS están presentes, aunque con poca frecuencia, así como algunas células lacunares. A menudo los nódulos muestran centros germinales y áreas focales de fibrosis (22).

LH con depleción linfocítica

Es el subtipo menos común de LH clásico, afectando con mayor frecuencia a hombres de mediana edad entre 30 y 40 años, a menudo se observa en personas infectadas con VIH y más a menudo en países no industrializados (24). Es rico en células HRS y células Hodgkin; estas células residen dentro de un fondo empobrecido en linfocitos no neoplásicos. En general estas características le confieren un aspecto sarcomatoide a la forma de los ganglios linfáticos (24). La forma de los ganglios linfáticos está completamente oculta y predominantemente representada por fibrosis difusa y densa. También puede ocurrir la necrosis (22). Las presentaciones más frecuentes incluyen linfadenopatía abdominal o enfermedad extraganglionar con afectación del bazo, hígado y médula. El estadio en el momento del diagnóstico suele ser avanzado y la respuesta al tratamiento generalmente es peor que en otros subtipos (22).

¹ Del inglés *British National Lymphoma Investigation*; *Investigación Nacional Británica de Linfoma*.

3.3. Factores de riesgo

La identificación de factores pronóstico-confiabiles y los correspondientes grupos de riesgo es crucial para guiar el tratamiento de los pacientes con LH para prevenir el bajo o sobretreatmento. Más allá de los sistemas de pronóstico utilizados actualmente, los factores clínicos y biológicos han sido implicados en el pronóstico del LH en el momento del diagnóstico (25).

Los factores de riesgo más consistentes para el LH son los antecedentes familiares de LH y la exposición retardada al virus de Epstein-Barr. También se han asociado con un mayor riesgo de padecer LH, la población infantil, el tabaquismo y un elevado índice de masa corporal, mientras que la aspirina se ha asociado con un riesgo reducido de LH (26).

Los principales factores de riesgo son:

Historia familiar y susceptibilidad genética

El riesgo de LH en gemelos monocigóticos con un gemelo afectado es aproximadamente 100 veces mayor que en la población en general. Además, el riesgo de LH es mayor entre los familiares con un hermano afectado en comparación con un padre afectado. Los antecedentes familiares pueden aumentar el riesgo de LH a través de exposiciones infantiles compartidas, como la infección por el virus de Epstein Barr, susceptibilidad genética heredada común o una combinación de estos factores (26). En niños pequeños y adultos mayores, predomina el LH con celularidad mixta (típicamente VEB +), mientras que en adolescentes y adultos jóvenes predomina el LH esclerosante nodular (típicamente VEB -). Usando el polimorfismo de un solo nucleótido para atribuir alelos HLA clásicos, dos señales independientes en la región HLA clase II (rs6903608 y rs2281389) se relacionaron con el inicio temprano de LH. Se estimó que el polimorfismo de un solo nucleótido clase II rs6903608 representaba aproximadamente el 6% del riesgo familiar en LH (27).

Infecciones

Entre los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de LH, se ha demostrado que la infección latente del VEB juega un importante papel causal (28). Este virus es un herpesvirus ubicuo y un factor de riesgo infeccioso bien estudiado para el LH (26). La proporción de HL positivo al VEB varía según la región geográfica o el grupo étnico, la edad, el sexo, el subtipo histológico y el estado socioeconómico (28). No todos los subtipos del LH clásico albergan el VEB en el mismo grado. Hay datos que sugieren que el VEB rara vez se asocia con el LH con escleritis nodular (15-20%), mientras que se asocia más frecuentemente con LH con celularidad mixta (con una tasa positiva de VEB de 75%) y LH con depleción linfocítica (con una tasa positiva de VEB de 95%), especialmente en pacientes menores de 14 años y entre 40-54 años de edad (29).

La ocurrencia marcadamente más frecuente de EBV positivo con LH en niños y personas mayores puede ser consecuencia de la infección primaria con este virus y de la pérdida del control inmunológico sobre la infección latente, respectivamente. También se observó un papel de susceptibilidad genética en la etiopatogenia del EBV positivo con LH, ya que se documentó una relación entre la presencia de cierto po-

limorfismo en la región HLA de clase I y la incidencia de mononucleosis y EBV positivo con LH (29). La terapia para EBV positivo y EBV negativo en casos de LH es actualmente idéntica y produce remisiones a largo plazo en la mayoría de los pacientes, pero los pacientes con EBV recurrente tienen un mal pronóstico (29).

Estilos de vida

- *Ambiente infantil:* Muchos estudios han demostrado un vínculo entre el riesgo de padecer LH y los factores relacionados con el entorno infantil, que se cree que reflejan el momento de la exposición a agentes infecciosos comunes (26).
- *Aspirina:* En varios estudios realizados se observa un 40% menos de riesgo de LH clásico en asociación con el uso regular de aspirina, que tiene propiedades antiinflamatorias (30); mientras que el uso de paracetamol se asoció positivamente con el riesgo de LH. También se observó en un estudio nacional de más de 6 millones de residentes daneses, una asociación inversa entre el uso prolongado de aspirina y el riesgo de LH, y una asociación positiva para los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos con riesgo de LH (26).
- *Tabaco:* El tabaquismo es un posible factor de riesgo de padecer LH clásico. Aunque el número de estudios es relativamente limitado, los hallazgos han sido inconsistentes. Se han reportado tanto riesgos estadísticamente reducidos, estadísticamente sin cambios como estadísticamente significativos de LH entre los fumadores (31). El aumento del riesgo de LH parecía estar restringido a los fumadores actuales, entre los que la asociación era considerablemente más fuerte para el LH con celularidad mixta que para la variante de LH con escleritis nodular. Dos metanálisis recientes llegaron a la conclusión de que el tabaquismo aumenta el riesgo general de LH (31).
- *Obesidad:* Un gran número de conocimientos indica que los sujetos con sobrepeso y obesos son propensos a desarrollar cáncer, enfermedades agresivas y muerte más que sus homólogos delgados. Si bien la obesidad se ha relacionado causalmente con diversos cánceres, solo un número limitado de estudios están vinculados con el LH. El metaanálisis contemporáneo y los estudios prospectivos confirmaron la asociación del índice de masa corporal con el LH (32). Concordantemente, un reciente estudio prospectivo en más de 1 millón de personas demostró un aumento en el riesgo de LH en 10 kg m² de aumento en el índice de masa corporal (IMC). Mientras que la obesidad epidemiológica parece estar asociada con LH, la razón biológica y los mecanismos detrás de esta relación causal permanecen en gran parte inexplorados. (32). Un gran estudio de cohortes de 1.3 millones de mujeres en el Reino Unido, incluyendo 267 casos de LH, informó que un IMC más alto se asoció con un mayor riesgo de LH. En un estudio de casos y controles, el IMC se asoció positivamente con LH entre las mujeres de 19-44 años, pero se asoció inversamente con el riesgo de LH en edades mayores. En otro estudio de casos y controles, el aumento del IMC se asoció con un mayor riesgo de LH

entre las mujeres menores de 35 años, pero menor riesgo de LH entre las mujeres de 35 años o más; no se encontró asociación entre los hombres (26).

- **Dieta:** Pocos estudios previos han examinado las asociaciones entre los factores dietéticos y el riesgo de LH clásico (30). En un estudio de casos y controles basados en la población, se observaron asociaciones positivas entre una dieta alta en postres y dulces y riesgo de LH clásico, particularmente con LH clásico total y negativo para VEB-adulto joven y con LH clásico esclerosante nodular. También observamos asociaciones positivas entre un patrón alimentario con alto contenido de carne y el riesgo de LH clásico de adultos mayores. Existe una asociación inversa, aunque imprecisa, entre una dieta caracterizada por una alta ingesta de frutas y productos lácteos bajos en grasa y un riesgo de LH clásico con celularidad mixta. No se observa ninguna asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de LH clásico y un patrón dietético alto en la ingesta de vegetales (30).

3.4. Síntomas, signos y estadios

La presentación clínica de LH generalmente comienza con la inflamación de un ganglio linfático, en ausencia de cualquier síntoma subjetivo u otros signos clínicos relacionados. El ganglio linfático inflamado suele ser indoloro, palpable, y a veces muestra cambios espontáneos de tamaño, con mayor frecuencia en el área cervical superior o inferior (60% de los casos). Otras áreas menos frecuentemente involucradas son mediastinal (20%), inguinal (7%), axilar (5%) y otras (8%) (33). Como manifestaciones en el inicio del LH con frecuencia se observan anomalías cutáneas como, por ejemplo, eritema nodoso, manifestación psoriasiforme o dermatitis ictiosiforme por trastornos sincrónicos o metacrónicos que ocurren en el LH. Los síntomas más comunes incluyen fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y prurito. La fiebre ha sido descrita en el pasado como intermitente, con períodos sin fiebre intercalados con episodios de fiebre que generalmente no superan los 38 °C, más evidentes por la noche (33).

Una determinación precisa del estadio de la enfermedad en pacientes con LH es vital para la selección del tratamiento inicial apropiado. El sistema de estadificación del LH se basa en la ubicación de la linfadenopatía, la cantidad y el tamaño de los sitios de los ganglios linfáticos y si la afectación ganglionar extranodal es contigua o se debe a la diseminación de la enfermedad de forma sistémica (34). Sobre la base de la estadificación, el paciente se clasificará de acuerdo con la clasificación de estadificación de Lugano, que es una modificación de Ann Arbor (33).

- **Etapas I:** En esta etapa el cáncer se encuentra en una sola región de ganglios linfáticos (estadio I) o un único sitio extralinfático (estadio IE) (35).
- **Etapas II:** tiene lugar alguna de las siguientes circunstancias:
 - Participación de dos o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (estadio II) (35).
 - El cáncer afecta a un órgano y sus ganglios linfáticos regionales (aquellos ubicados cerca del lugar del linfo-

ma), con o sin presencia de cáncer en otras regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (estadio IIE) (35).

- **Etapas III:** el cáncer se encuentra en áreas de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (estadio III). Además, puede haber compromiso de un órgano extralinfático (estadio IIIE), compromiso del bazo (estadio IIIS) o ambos (estadio IIIES) (35).
- **Etapas IV:** el linfoma se diseminó a órganos más allá de los ganglios linfáticos. Los lugares donde frecuentemente se disemina el LH incluyen el hígado, la médula ósea o los pulmones (35).

3.5. Diagnóstico

En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con LH se presentan con linfadenopatía frágil suprarrenal. Los pacientes suelen presentar afectación del ganglio linfático cervical, mediastinal anterior, supraclavicular y axilar, mientras que las áreas inguinales son menos frecuentes. Mientras que la enfermedad más comúnmente implica grupos de ganglios linfáticos contiguos, el LH también puede afectar los tejidos extranodales por invasión directa o por diseminación hematológica. Los sitios extranodales más comúnmente involucrados son el bazo, los pulmones, el hígado y la médula ósea (36). En pacientes con LH, un diagnóstico definitivo es crítico y requiere que el médico proporcione al patólogo una muestra patológica adecuada. Las muestras de biopsia por aspiración con aguja fina o con aguja gruesa son comúnmente inadecuadas porque no representan la arquitectura del ganglio linfático y, por lo tanto, impiden un diagnóstico preciso. Como hemos mencionado anteriormente, en el LH las células malignas solo constituyen una minoría de la población de células intratumorales, por lo que una pequeña muestra de biopsia puede no incluir suficientes células malignas (34). Para un diagnóstico más fiable se recomienda realizar una biopsia excisional (biopsia del ganglio entero) de un ganglio linfático sospechoso. También existen otras pruebas adicionales como radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografías computarizadas de cuello, tórax, abdomen y pelvis, biopsia de médula ósea e imágenes por radionúclidos del esqueleto o médula ósea. En algunos casos, pruebas como MRI², PET³ o una biopsia del hígado también podrían estar indicadas (35).

Para determinar el tratamiento óptimo para los pacientes con LH, los factores que juegan un papel principal incluyen las características histológicas de la enfermedad, el estadio de la enfermedad (particularmente si la enfermedad se encuentra en estadio temprano o avanzado), la presencia de factores clínicos que sugieren un mal pronóstico, la presencia de síntomas sistémicos y la presencia o ausencia de una masa voluminosa, definida con un diámetro mayor de 10 cm (34).

² Del inglés *magnetic resonance imaging*; imagen de resonancia magnética.

³ Del inglés *positron emission tomography*; tomografía por emisión de positrones.

3.6. Tratamiento

Tratamiento del LH en estadio temprano

Los pacientes con LH clásico en etapa temprana tienen un pronóstico excelente, con tasas de curación muy altas de más del 90% (37). El pilar histórico del tratamiento en pacientes con LH fue la radioterapia poco después del descubrimiento de los rayos X. Posteriormente, la canadiense Vera Peters fue pionera en estudios clínicos usando dosis más altas y campos más grandes que dieron como resultado la curación en pacientes con enfermedad en estadio temprano. Después de la llegada de los aceleradores lineales médicos, Henry Kaplan y Saul Rosenberg se convirtieron en los padrinos de la radioterapia moderna y muchos pacientes en etapa inicial se volvieron libres de enfermedad. Con el descubrimiento de la extensión contigua a sitios nodales, la radioterapia también se aplicó a áreas adyacentes clínicamente no involucradas. Esta técnica, denominada irradiación nodal subtotal se utilizó principalmente en los años 70 y 80 (38). Sin embargo, esta radiación de campo grande administrada en dosis de 40 Gy o más se encontró posteriormente asociada con más probabilidades de morir por complicaciones relacionadas con el tratamiento a largo plazo que por el propio linfoma (37). Los efectos secundarios de la radioterapia dependen del volumen irradiado, la dosis administrada y la técnica empleada. Además, la toxicidad también depende de la elección y el número de ciclos de quimioterapia recibidos (38). Dosis más altas de radiación y campos de tratamiento extendidos se asociaron con toxicidades cardiopulmonares a largo plazo y mayores tasas de cáncer de mama en mujeres (37). Debido a la alta probabilidad de recaída y el aumento de las complicaciones a largo plazo, la radioterapia de campo extendido ya no se usa (34)

Las guías de práctica clínica actuales proponen el uso de la terapia de modalidad combinada, usualmente dos a cuatro ciclos del régimen ABVD u ocho semanas del régimen Stanford V (doxorubicina, vinblastina, clometina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona), seguida de radiación al lugar inicial del linfoma (radioterapia del campo involucrado). Otra opción es el uso de quimioterapia sola para pacientes selectos (39). Los datos de un ensayo clínico de 4 brazos realizado por el Grupo de estudio alemán Hodgkin, revelaron que los pacientes con factores pronósticos favorables pueden beneficiarse de menos terapia. El estudio de 1370 pacientes comparó 2 ciclos con 4 ciclos de quimioterapia ABVD y también comparó 20 Gy con 30 Gy de radioterapia del campo involucrado. No hubo diferencias en la respuesta al tratamiento, tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia general para ninguno de los 4 grupos de tratamiento. Por lo tanto, la quimioterapia con ABVD durante 2 ciclos seguida de la terapia con radiación del campo involucrado con 20 Gy es el estándar actual para los pacientes con LH en estadio temprano que tienen factores pronósticos favorables (34). Sin embargo, el investigador Andreas Engert declara que el seguimiento es aún demasiado corto para evaluar completamente la intensidad del tratamiento sobre los efectos secundarios, ya que, tal y como añade Lena Specht: "Cualquier diferencia en la supervivencia global no se manifiesta hasta 15 años o más después del tratamiento" (40). También se están llevando a cabo una variedad de ensayos clínicos para determinar si de

hecho se requiere radioterapia. Los estudios iniciales han sugerido que los pacientes con PET negativo después de 3 ciclos de tratamiento en realidad no requieren ninguna terapia de radiación (34). En conclusión, tal y como declara Lena Specht, se necesita más investigación que incluya análisis de los tratamientos sistémicos y posibles factores inmunológicos, para evaluar otros factores aparte de la cantidad de radioterapia que también podrían influir en el riesgo de una segunda neoplasia (40).

Los pacientes con factores pronósticos desfavorables recibirán al menos 4 ciclos de quimioterapia combinada (a menudo usando regímenes más intensivos) seguidos de radioterapia de campo involucrado. Los datos para respaldar este enfoque incluyen los resultados de un ensayo clínico de 1.395 pacientes con LH en estadio I / IIA con características desfavorables que incluyen una gran masa mediastínica, enfermedad extraganglionar o una tasa de sedimentación elevada. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia con ABVD durante 4 ciclos de tratamiento o quimioterapia con BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfámda, vincristina, procarbazona, prednisona) en dosis iniciales durante 4 ciclos de tratamiento con una comparación adicional del uso de radioterapia de campo involucrado de 20 Gy o 30 Gy. Los resultados revelaron que los pacientes que recibieron quimioterapia ABVD requirieron 30 Gy de radioterapia de campo involucrado, mientras que los resultados fueron similares cuando se usaron 20 Gy o 30 Gy de radioterapia en combinación con un régimen más intenso como la quimioterapia BEACOPP. La evaluación de este estudio fue que la quimioterapia con ABVD durante 4 ciclos más 30 Gy de radioterapia de campo involucrado es un tratamiento estándar para los pacientes con LH en estadio temprano y factores pronósticos desfavorables. (34).

Los tratamientos utilizados en pacientes con LH en etapa inicial (tanto con pronóstico favorable como desfavorable) podemos decir que han evolucionado sustancialmente en los últimos 25 años. Los resultados de muchos ensayos clínicos de alta calidad han proporcionado respuestas definitivas que han permitido a los médicos refinar los aspectos específicos del tratamiento tanto con radioterapia como con quimioterapia. La consideración cuidadosa de estos ensayos ha resaltado dos principios generales importantes. En primer lugar, como he mencionado anteriormente, solo el seguimiento a largo plazo puede proporcionar información sobre los resultados a largo plazo del tratamiento y la aparición de toxicidades tardías. Y, en segundo lugar, cuando existen riesgos competitivos entre la recurrencia de la enfermedad y la toxicidad del tratamiento, la selección de puntos finales apropiados que miden todos los riesgos relevantes se vuelve necesaria para interpretar los resultados de los ensayos clínicos en curso y para optimizar aún más el tratamiento (41).

Tratamiento del LH en estadio avanzado

El primer paso importante hacia la cura del LH en estadio avanzado fue la introducción de la quimioterapia combinada MOPP (clometina, vincristina, procarbazona y prednisona) por De Vita a mediados de la década de 1960. En la década de 1970 la quimioterapia con ABVD, un régimen

desarrollado por Bonadonna, demostró ser menos tóxico y más eficaz que MOPP, convirtiéndose así en el nuevo estándar de atención. Después de la administración de ABVD más radioterapia de consolidación en pacientes seleccionados, la probabilidad a largo plazo de control del tumor es del 65-75%, dependiendo del concepto de enfermedad avanzada. En la década de 1990, el Grupo de Estudio Alemán Hodgkin demostró que BEACOPP intensificado mejoraron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general en pacientes de hasta 65 años de edad con LH avanzado (etapa III / IV o IIB) con presencia de masa mediastínica voluminosa y / o afectación extranodal (42); pero, por otra parte, expone a los pacientes a una toxicidad sustancial relacionada con la quimioterapia aguda (43). Un ensayo italiano comparó BEACOPP con ABVD como terapia de rescate planificada tras el fracaso del tratamiento, los resultados demostraron que la tasa libre de enfermedad estimada a los 7 años desde la primera progresión fue del 85% en el grupo BEACOPP en comparación con el 73% en el grupo ABVD. Sin embargo, las toxicidades graves fueron mucho menores en el grupo ABVD en comparación con el grupo BEACOPP (43% frente a 81% con efectos tóxicos hematológicos y 7% frente a 19% con efectos tóxicos no hematológicos, incluidas infecciones graves y mucositis). La supervivencia global no fue diferente en los 2 grupos debido al tratamiento de rescate de segunda línea efectivo, que comprende una combinación que contiene ifosfamida para la reinducción y altas dosis de carmustina, etopósido, citarabina y melfalán (BEAM) para la consolidación. Por lo que se llega a la conclusión de que BEACOPP expone a 7 de 8 pacientes a un riesgo innecesariamente mayor de efectos tóxicos, ya que es probable que se curen con ABVD (37).

De todos los trabajos realizados hasta el momento se ha demostrado que el tratamiento inicial con BEACOPP (o variantes) tiene un efecto positivo bien conocido sobre la supervivencia libre de progresión, y esto se traduce en una ventaja de supervivencia global significativa para pacientes con LH en estadio avanzado en comparación con el tratamiento inicial con ABVD. La ventaja de supervivencia alcanza el 7-10% a los 5 años cuando se aplican seis ciclos de BEACOPP intensificado. Esto lleva a defender el tratamiento inicial con seis ciclos de BEACOPP intensificado como tratamiento estándar en pacientes con LH en estadio avanzado en los entornos de atención de salud apropiados (43). Ciertamente hay una diferencia significativa en términos de toxicidad aguda, especialmente con respecto a la hematotoxicidad. Cuando el entorno de atención médica no es adecuado para manejar las toxicidades agudas de BEACOPP adecuadamente, ABVD podría aplicarse como la segunda mejor opción (44).

El tratamiento del LH avanzado sigue siendo un área de investigación activa, y el énfasis ha cambiado significativamente en los últimos años desde la búsqueda principal de la eficacia del tratamiento hacia la consideración adicional de la supervivencia a largo plazo y la exclusión de la toxicidad evitable. La prueba de terapia adaptada a la respuesta provisional basada en PET ha sido útil a este respecto, pero queda margen para una mejoría adicional, mediante la aplicación de modelos más sofisticados para determinar aquellos pacientes cuyos resultados de PET pueden no ser predictivos, y mediante la prueba de nuevos regímenes que alteran el equilibrio entre eficacia y toxicidad. Todo esto tendrá que

tener lugar en el contexto de sistemas de salud con costos limitados en los que la carga financiera de los costosos nuevos agentes y pruebas deberá equilibrarse con los aumentos en calidad y cantidad de vida (42).

Tratamiento del LH recidivante o refractario

Más del 80% de los pacientes con LH logran una cura a largo plazo con poliquimioterapias actuales y radioterapia adicional cuando está indicado, pero a pesar de estas altas tasas de curación, todavía el 10-20% de los pacientes padecen una enfermedad recurrente o refractaria. La quimioterapia de dosis altas (HDCT) seguida de un autotrasplante de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés) es el tratamiento estándar para pacientes adecuados con LH recidivante o refractario y permite la curación en aproximadamente el 50% (45). La elección de la quimioterapia para LH depende del centro o del investigador y las opciones incluyen regímenes basados en platino como ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), DHAP (dexametasona, citarabina, cisplatino) o ESHAP (etopósido, citarabina, cisplatino, metilprednisolona), y regímenes basados en gemcitabina como IGEV (ifosfamida, gemcitabina, etopósido), GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatino) o GVD (gemcitabina, vinorelbina, doxil) (46). Debido al mal pronóstico de los pacientes de alto riesgo incluso con HDCT y ASCT, las estrategias de consolidación se han evaluado para mejorar las tasas de curación. Se ha demostrado que el conjugado anti-CD30 anticuerpo-fármaco BV induce altas tasas de respuesta en estos pacientes; sin embargo, solamente se informaron respuestas duraderas en un pequeño porcentaje de pacientes (45). BV se ha estudiado en combinación con quimioterapia, como bendamustina, ICE, DHAP y ESHAP; pero también se ha estudiado como un agente único administrado secuencialmente con quimioterapia combinada para pacientes que siguen siendo positivos para PET después de BV. Aunque algunos de estos estudios todavía están en curso, tanto los enfoques combinados como los secuenciales con BV producen tasas de remisión completas que van del 69% al 90% (46).

Finalmente, los pacientes que recaen después del ASCT o BV tienen resultados significativamente peores y deben ser candidatos para enfoques novedosos que usen conjugados de anticuerpo y fármaco o inmunoterapia (37). Actualmente hay estudios en curso, en los que se está evaluando la administración de nivolumab o pembrolizumab, ambos con eficacia similar, los comentaré detalladamente más adelante (46). Antes de la disponibilidad de los inhibidores del punto de control, la práctica común para los pacientes que recaían después de la ASCT era una terapia adicional destinada a inducir la remisión seguida de consolidación con un trasplante alogénico de células madre (allo-SCT) de intensidad reducida (46). Aunque el allo-SCT se ha realizado para el LH recidivante o refractario durante más de 30 años, su aplicabilidad siempre ha estado limitada por muchos factores. La alta tasa de curación en la primera línea y la tasa de curación razonable y baja morbilidad que ofrece el ASCT ha significado que prácticamente todos los pacientes que se someten a al allo-SCT han sido muy pretratados, desarrollando una gran mayoría progresión después de ASCT anterior. La disminución del estado funcional del paciente, la incapacidad para controlar la en-

fermedad y la falta de disponibilidad de donantes han sido barreras comunes que impiden la consideración de allo-SCT. Además, para los pacientes que pueden someterse a allo-SCT, la morbilidad y la mortalidad de este procedimiento han sido altas. A pesar de estos problemas, allo-SCT ha seguido formando parte del paradigma de tratamiento del LH recidivante o refractario, ya que ofrece un potencial curativo para pacientes con progresión después de auto-SCT, probablemente como resultado del efecto de injerto contra linfoma ejercido por las células inmunes del donante y conduce a un estado de vigilancia inmune en curso. Además, los avances en la medicina de trasplantes, especialmente con el desarrollo continuo y el refinamiento de allo-SCT haploidéntico, han hecho allo-SCT mucho más accesible (47).

4. INVESTIGACIÓN EN NUEVAS OPCIONES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

A pesar de ser una enfermedad altamente curable, el LH continúa causando una morbilidad y mortalidad importante. Las grandes mejoras en el tratamiento en la década de 1960 hasta finales de 1990 condujeron a tasas de supervivencia mucho mejores, que se han estabilizado en la última década. Las tasas de curación ahora superan el 80%, mientras que la utilización de tratamientos más agresivos utilizados en algunos centros ha dado lugar a tasas de supervivencia general a 5 años que superan el 90% en pacientes con enfermedad avanzada (48).

El gran progreso en la comprensión de la biología subyacente de la enfermedad y el desarrollo de nuevas terapias ha producido una revolución que está lista para transformar el tratamiento del linfoma en un amplio espectro de histologías. Los ensayos clínicos aleatorizados en curso están a punto de superar los estándares de atención arraigados en el LH. A continuación, se revisan los enfoques de tratamiento emergentes, incluida la optimización de las plataformas de quimioinmunoterapia existentes, nuevas terapias en ensayos en etapas tempranas con futuro prometedor de redefinir estándares de cuidado, incluyendo inhibidores de vías de moléculas pequeñas y avances en inmunoterapia (49).

4.1. Avances en las técnicas de exploración: Estudios por imágenes

En los últimos 15 años la PET combinada con la tomografía computarizada (TC) usando [18F] fluorodeoxiglucosa (18-FDG) ha evolucionado enormemente para obtener imágenes de linfomas agresivos, como el LH. El papel de la 18-FDG-PET / TC, realizada después de algunos ciclos de quimioterapia, para estrategias de terapia adaptadas al riesgo es un área de investigación activa en ensayos clínicos (50). Actualmente están en marcha muchos estudios internacionales para determinar si los resultados de la PET/TC en la valoración precoz de la respuesta, pueden guiar la estrategia terapéutica que hay que seguir para mejorar los resultados de los pacientes (51) (Figura 7).

En 1926, Otto Warburg descubrió que las células cancerosas metabolizan la glucosa a través de diferentes procesos en respuesta a la hipoxia. El ciclo anaeróbico de glucosa es ineficiente en energía; por lo tanto, las células cancerosas tienen una mayor necesidad de glucosa y activan los mecanismos para cumplirlo, como aumentar la cantidad de glucosa que transportan proteínas de membrana en la célula (GLUT1-5). Además, las células tumorales se caracterizan por una alta actividad de la hexoquinasa, enzima que cataliza la primera reacción de la glucólisis (52). La glucosa-6-fosfato resultante (primer producto de la glucólisis), debido a la incapacidad de entrar en el proceso de la glucólisis aeróbica y la dificultad de transporte a través de la membrana, se queda "atrapada" en la célula cancerosa. En la PET, se usa un análogo de glucosa marcada con radioisótopo de flúor, el 18-FDG, y experimenta los mismos cambios que se describieron anteriormente. La acumulación de 18-FDG-6-fosfato en las células tumorales da como resultado un aumento en la emisión de gamma cuanta. Esta información, incluso en el caso de una exploración anatómica normal, revela las patologías funcionales de las células o tejidos. La fusión de imágenes PET y TC permite determinar la ubicación precisa de estas anomalías (52). Paradójicamente, en el LH, el aumento en la absorción de glucosa por las células inflamatorias puede ser ventajoso, porque en los tejidos cancerosos, las células HRS constitu-

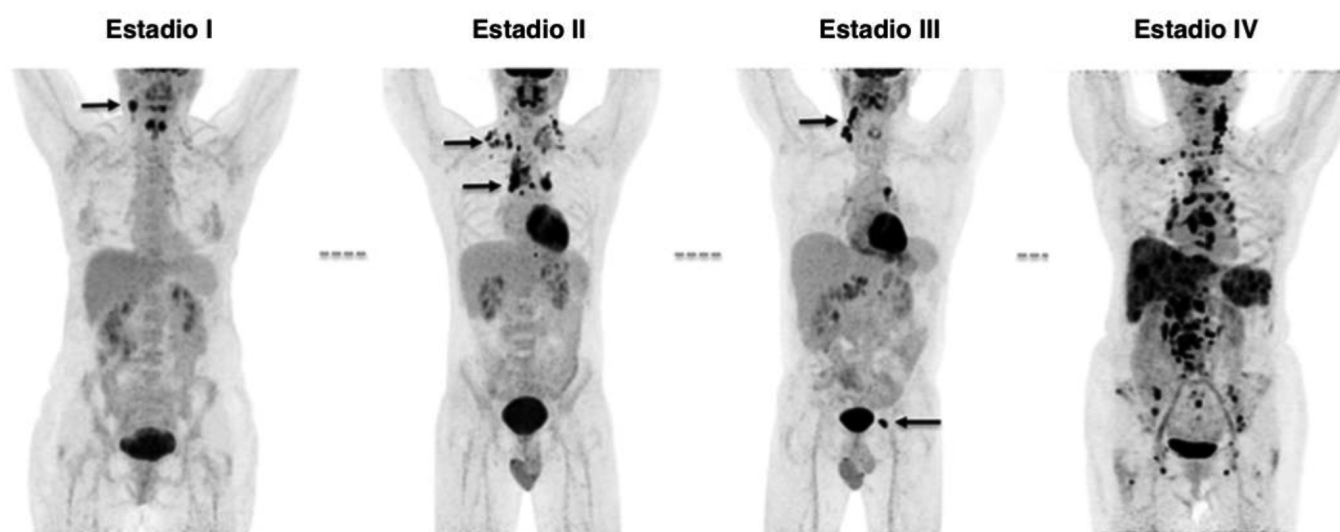


Figura 7. Imágenes PET / TC de 4 pacientes con LH en la presentación inicial. Las flechas negras indican la afectación de los ganglios linfáticos por encima del diafragma en las etapas I y II, y arriba y debajo del diafragma en la etapa III. El paciente con enfermedad en estadio IV en la posición más a la derecha tiene un compromiso extenso del hígado y el hueso o la médula ósea además de la afectación ganglionar (55).

yen solo ~ 1% de todas las células y están rodeadas de células mononucleares no cancerosas. Las células no malignas mejoran significativamente la imagen PET-TC a través de la acumulación de FDG, por lo que son visibles en todos los pacientes con LH en la evaluación inicial. Una disminución rápida de la actividad metabólica de estas células durante la quimioterapia es la base del uso de la PET en la predicción de la evaluación de la respuesta temprana (52).

Hay un estudio clínico en el que se compara la biopsia de médula ósea (BMO) y la PET/TC en la detección de la afectación medular en el LH. Este estudio plantea la posibilidad de utilizar únicamente la PET/TC en el diagnóstico y evolución del LH o si, por el contrario, existen algunas situaciones en las que sea recomendable utilizar la BMO. En el estudio participaban 65 pacientes (36 varones y 29 mujeres), en 12 pacientes se realizó PET/TC y BMO en una recidiva, mientras que en 53 pacientes fue en el momento del diagnóstico. El 18% tenían un estadio I o IIA, mientras que el 82% restante tenían un estadio IIB (16, 25%), III (19, 29%) o IV (18, 28%) (53).

La BMO analiza una parte pequeña de la MO, mientras que la PET/TC realiza un rastreo óseo completo, por ello se entiende que la BMO tiene falsos negativos. Sin embargo, el estudio también plantea la existencia de falsos positivos en la PET/TC, por lo que llega a la conclusión de que todavía hay algunas situaciones en las que merece la pena realizar una BMO (53):

- En pacientes que tienen un patrón solo difuso, sobre todo si el paciente tiene una enfermedad localizada, habría que comprobar si corresponde a una mielopatía reactiva o a afectación linfomatosa por BMO para afinar mejor la estadificación y el pronóstico inicial y determinar la necesidad o no de comprobar anatomopatológicamente la respuesta medular al tratamiento (53).
- En pacientes con lesión focal única habría que intentar realizar una biopsia dirigida al foco si es posible, y si no es así, habría que seguir de cerca la respuesta de ese foco por PET/CT para comprobar que se trata de afectación linfomatosa (53).

El estudio concluye en que la PET/TC es hoy la principal herramienta para la estadificación del LH, siendo capaz de detectar prácticamente todos los casos con BMO afectada y muchos que se escapan a la biopsia (53).

Otro estudio realizado en 246 pacientes recién diagnosticados con LH, evalúa la utilidad de la FDG-PET en comparación con la BMO para detectar la afectación de la médula ósea como parte de la estadificación diagnóstica inicial de los pacientes. 62/246 pacientes (25,2%) fueron evaluados con LH en la médula ósea. La PET identificó correctamente la enfermedad en la médula en 59/62 pacientes (95,1%) y la BMO en 25/62 pacientes (40,3%). En 22/62 (35,4%) pacientes, las dos técnicas fueron concordantes en el diagnóstico de afectación medular. La sensibilidad, especificidad y precisión de la PET para detectar la enfermedad en la médula ósea fueron 95%, 100% y 98% y para la BMO fueron 40%, 100% y 84%, respectivamente. Los resultados de este estudio confirman aún más los hallazgos de otros estudios que la FDG-PET es un método confiable para evaluar la médula ósea, incluso en países en desarrollo (54).

Hoy en día, todos los escáneres PET son escáneres PET / TC integrados. Algunos estudios han analizado específicamente el valor de la PET / TC en comparación con la TC o la PET en la estadificación de los linfomas. La PET / TC es más precisa para la estadificación que la PET y la TC sola, con la misma sensibilidad y una mejor especificidad. Además, tiene menos hallazgos falsos positivos que la PET sola, especialmente en las regiones nodales profundas del abdomen y el mediastino, probablemente porque mejora la distinción entre captación de FDG maligna y no maligna (absorción intestinal, grasa parda, captación muscular, etc.) (55). La PET/TC también detectó enfermedad extraganglionar con sensibilidad más alta que los métodos convencionales de obtención de imágenes, tanto en la médula ósea como en otros órganos. En conclusión, la 18-FDG PET/TC ha revolucionado la estadificación y la valoración de la respuesta al tratamiento de los pacientes con linfoma, reduciendo el número de pacientes sobretratados y minimizando el número de pacientes infratratados. En pacientes con LH, la PET/TC puede ser útil en la estratificación del tratamiento, ya que la terapia adaptada a la respuesta mejora los resultados y disminuye la toxicidad (51) (55).

4.2. Adaptación del tratamiento

En general, las tasas de curación para el LH son altas, pero los efectos secundarios de la quimioterapia convencional y la radioterapia que aparecen a largo plazo, además de su ocasional falta de eficacia, son un asunto importante. Estos tratamientos se asocian con efectos secundarios graves, como neoplasias malignas secundarias y enfermedades cardiovasculares y, posteriormente, la probabilidad de baja por enfermedad a largo plazo y la necesidad de una pensión de invalidez. En particular, la radioterapia se ve afectada por los riesgos de malignidades secundarias y enfermedades cardiovasculares. En los últimos 10-15 años, un área muy activa de investigación está dirigida a conocer que pacientes se pueden tratar con una terapia más suave, con una reducción en el número de cursos de quimioterapia y/o la limitación de los volúmenes irradiados, y cuáles necesitan un tratamiento más fuerte; además de tratamientos menos tóxicos que causen menos efectos secundarios graves a largo plazo, y que a su vez curen la mayor cantidad de pacientes posible. Los resultados son una menor morbilidad a largo plazo, aunque los tratamientos usados durante la última década también están asociados con visitas de atención médica excesivas. A pesar del avance en años posteriores, los efectos inherentes de la radiación y los compuestos citotóxicos no eliminarán los efectos tardíos adversos por mucho tiempo (56).

Se están estudiando nuevas combinaciones de medicamentos de quimioterapia que contienen hasta 10 medicamentos diferentes. La razón por la que se considera este abordaje es que, aun cuando se necesitan más medicamentos, usar menos cantidad de cada uno podría causar menos efectos secundarios. Los médicos también están estudiando si las formas más recientes de radioterapia, como la radioterapia de intensidad modulada y la radioterapia con protones, pueden ser útiles en el LH. El desarrollo de estas nuevas formas de radioterapia, permiten, por una parte, una mejor definición espacial de las zonas

comprometidas por tumor que requieren tratamiento y de los órganos normales que necesitan ser protegidos y por otra, la creación de herramientas que hacen posible entregar dosis diferentes a estos tejidos (57).

Quimioterapia con bendamustina

El hidrocloreuro de bendamustina fue sintetizado en la década de 1960 por Ozegowski y Krebs, con el objetivo de crear un agente anticancerígeno bifuncional. Se relaciona químicamente con los alquilantes ciclofosfamida y clorambucil, pero debido a su origen tuvo un desarrollo clínico corto. Su singularidad es que incorpora un anillo de bencimidazol, que confiere propiedades a la molécula, como un análogo no purínico. La bendamustina se caracteriza por su acción bifuncional, ya que induce la apoptosis debido a su actividad alquilante dependiente de p53, con un efecto dañino para el ADN que es más pronunciado y de mayor duración que el de otros agentes alquilantes. La bendamustina solo tiene resistencia parcial a otros agentes alquilantes, lo que la convierte en un tratamiento interesante de recaída en pacientes tratados previamente con estos agentes (58).

Existen datos limitados sobre la actividad de la bendamustina en el LH. Este estudio de fase II evaluó la eficacia de bendamustina en pacientes con LH recidivante y refractario. Los pacientes con LH recurrente y refractario que no eran elegibles para el ASCT, o para quienes fracasó este tratamiento, recibieron bendamustina 120 mg / m² como infusión de 30 minutos los días 1 y 2 cada 28 días con soporte de factor de crecimiento. De los 36 pacientes inscritos, 34 fueron evaluables para la respuesta. Los pacientes habían recibido una media de cuatro tratamientos previos, y el 75% habían recaído después de ASCT. El índice de respuesta global fue del 53%, incluidas 12 respuestas completas (33%) y siete respuestas parciales (19%). La tasa de respuesta entre los pacientes evaluables fue del 56%. Se observaron respuestas en pacientes con enfermedad refractaria previa, ASCT previa y allo-SCT previa; sin embargo, no se observaron respuestas en pacientes que recayeron dentro de los 3 meses de ASCT. La mediana de la duración de la respuesta fue de 5 meses. Cinco pacientes (20% de los elegibles) procedieron a allo-SCT después del tratamiento con bendamustina. Los eventos adversos de grado ≥ 3 fueron infrecuentes y con mayor frecuencia trombocitopenia (20%), anemia (14%) e infección (14%). Este estudio confirma la eficacia de bendamustina en pacientes con LH muy pretratados. Estos resultados respaldan estudios actuales y futuros que evalúan combinaciones de bendamustina en LH recidivante y refractario (número identificador del ensayo: NCT00705250) (59) (60).

Un nuevo estudio de Armando Santoro sugiere que la bendamustina combinada con gemcitabina más vinorelbina induce una respuesta completa en una gran proporción de pacientes con LH. El tratamiento de combinación fue un régimen de rescate de quimioterapia de inducción administrado a pacientes que habían recaído después de una línea anterior de quimioterapia y antes de un autotrasplante de células madre. Para este estudio multicéntrico de un brazo, 59 pacientes (con una mediana de edad de 33 años) recibieron cuatro ciclos cada 21 días de gemcitabina 800 mg / m² los días 1 y 4, vinorelbina 20 mg / m² en día 1, y bendamustina 90 mg / m² los días 2 y 3. 43 (73%) de 59 pacientes

lograron una respuesta completa, y seis (10%) lograron una respuesta parcial. Un paciente (2%) tenía enfermedad estable y ocho (14%) tenían enfermedad progresiva. Después de una mediana de seguimiento de 29,1 meses, alrededor de 37 (62%) lograron supervivencia libre de progresión a 2 años, y 46 (78%) lograron supervivencia general a 2 años. Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas de grado 1 y 2 (17%) e infección (15%), y neutropenia de grado 3 y 4 (14%) y trombocitopenia (14%). De los 49 pacientes que respondieron al tratamiento, 43 (73%) pasaron a recibir autotrasplante de células madre. El estudio concluye en que los resultados fueron bastante buenos, pero el seguimiento fue corto, por lo que, estos resultados deben confirmarse en un estudio más amplio, pero este régimen podría convertirse en el estándar para los pacientes con LH recurrente o refractario. Lograr una respuesta completa después de la quimioterapia de inducción antes del autotrasplante de células madre en pacientes con LH refractario o recidivante representa el factor pronóstico más fuerte para el resultado. El régimen de bendamustina-gemcitabina-vinorelbina parece ser el tratamiento más efectivo para tales pacientes, y debe considerarse el estándar de atención (número identificador del ensayo: NCT01884441) (59) (61).

Los resultados de diferentes ensayos clínicos confirman que la bendamustina es un agente activo en pacientes LH refractario o recidivante, con una tasa de respuesta global del 50% al 78%. Por otra parte, tenemos que la infusión de linfocitos de un donante (DLI) en pacientes que recaen después de allo-SCT induce una tasa de respuesta global en el rango de 30% a 50% y una duración media de 7,5 meses. Por lo que, el siguiente ensayo clínico combina la bendamustina con la DLI en pacientes con LH refractario o recidivante después de allo-SCT, con el objetivo de proporcionar de manera sinérgica la reducción de la carga tumoral mediante quimioterapia seguida de la actividad antilinfoma de DLI. El estudio describe una cohorte de 18 pacientes con LH tratados con bendamustina y DLI para LH refractario o recidivante después de allo-SCT. El estudio mostró un efecto antilinfoma con un perfil de toxicidad favorable. Se observó una tasa de respuesta global del 55% con una mediana de supervivencia libre de progresión de 6 meses. La supervivencia global de un año de los respondedores fue del 70% frente al 16% para los que no respondieron. Sin embargo, es difícil determinar si la combinación de bendamustina y DLI proporciona una ventaja sobre la bendamustina como agente único. Solo los estudios controlados prospectivos indicarán los roles separados de bendamustina y DLI en el control de la enfermedad. El estudio solo puede concluir que las toxicidades en un entorno clínico tan avanzado fueron manejables y la tasa de hospitalización y la mortalidad relacionada con el tratamiento fue baja. Por lo tanto, estos datos indican que la estrategia bendamustina-DLI es factible con un perfil de seguridad aceptable (62).

Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

La radioterapia de intensidad modulada es una forma avanzada de radioterapia conformada tridimensional. Constituye uno de los avances técnicos más importantes de los últimos años, representando un cambio radical en

la planificación y administración del tratamiento (57). La IMRT requiere de una planificación 3D con la delimitación en cortes axiales de los volúmenes de interés. Además de definir el objetivo de dosis total necesarias en el volumen tumoral, el médico establece las restricciones de dosis necesarias para proteger los distintos tejidos normales involucrados. De acuerdo con estas indicaciones, el ordenador elabora, en base a un algoritmo de cálculo por ensayo y error, un plan de irradiación que satisface los perfiles de dosis requeridos. Este proceso de optimización es conocido como planificación inversa (57). La IMRT utiliza múltiples haces de radiación conformada que confluyen sobre el objetivo tumoral desde varios ángulos de entrada; cada campo de tratamiento está formado por la suma de varios segmentos, de modo que se generan diferentes niveles de intensidad de dosis en los distintos puntos de cada campo. Este efecto se logra con un colimador de multiláminas, dispositivo diseñado para dar forma al haz de radiación mediante múltiples bloques motorizados. Las dosis entregadas por la sumatoria de los campos crean en el paciente un volumen de tratamiento en el que los órganos y tejidos normales quedan ubicados en zonas restringidas y el tejido tumoral en las zonas de mayor exposición (57).

Los pacientes con cáncer que requieren una intensificación de la dosis de radiación pueden requerir IMRT para evitar altas dosis de volumen irradiado a los órganos cercanos en riesgo y proporcionar tasas máximas de curación. Estudios dosimétricos tempranos en pacientes con LH han demostrado una mejor conservación de las estructuras vitales con IMRT, en comparación con la radioterapia conformada tridimensional (63). En pacientes seleccionados con afectación del mediastino, la IMRT reduce los predictores de toxicidad pulmonar y permite una mejor protección del corazón y las arterias coronarias. Aunque las ventajas de la IMRT incluyen dosis estrechamente ajustadas y gradiente pronunciado junto a tejidos normales, la definición del objetivo y la verificación de la administración del tratamiento necesitan aún más atención que con la radioterapia convencional para evitar el riesgo de pérdida geográfica del tumor y la posterior disminución del control del tumor (64).

Radioterapia con protones (RTP)

La terapia de protones utiliza partículas subatómicas aceleradas denominadas protones, partículas energizadas que tienen una carga positiva, para enviar un alto nivel de energía directamente al sitio del tumor mediante un haz guiado magnéticamente. En la terapia de protones, la energía de los protones, junto con la profundidad de la penetración, se puede adaptar a la forma y al tamaño únicos de cada tumor. Este nido de deposición de energía se conoce como el "pico de Bragg", más allá del cual no se suministra energía, evitando así cualquier dosis de radiación a los tejidos normales distales al pico de Bragg. Los protones pueden administrar dosis de radiación similares o superiores a objetivos tumorales con hasta 50-60% menos de dosis integral de radiación en comparación con las técnicas de fotones de tecnología más avanzada, como la IMRT. La generación actual de equipos de protones también puede realizar una modulación de intensidad, que se refiere a la terapia de protones modulada por intensidad (IMPT) que produce dosis de radiación altamente conformal alrededor del tumor (65).

Como mencioné anteriormente, los pacientes diagnosticados con LH en estadio temprano tienen altas tasas de supervivencia con tasas de curación de alrededor del 95% después del tratamiento con quimioterapia y radioterapia, pero parte del beneficio del tratamiento se pierde debido a los cánceres inducidos por la radiación y las toxicidades cardiovasculares. Recientes datos clínicos dosimétricos y tempranos han demostrado que los órganos adyacentes en riesgo como los pulmones, los senos y la columna reciben menos dosis con RTP en comparación con la terapia con fotones con tasas de complicaciones potencialmente mayores para las modernas técnicas de radioterapia modulada debido a volúmenes mayores que reciben dosis pequeñas (66). Actualmente se están realizando tres ensayos: dos estudios prospectivos de observación (fase 0) que analizan pacientes tratados con terapia de protones sin modificaciones de la dosis (número identificador de los ensayos: NCT01751412 y NCT02070393); y un ensayo dosimétrico prospectivo que compara la terapia de protones, la radioterapia conformada de 3 dimensiones y la IMRT (número identificador del ensayo: NCT00850200) (59) (66). Hoppe et al. incluyó a 15 pacientes con LH en estadio I-III dentro de un ensayo de fase 2 que analizó la toxicidad y eficacia de la RTP después de la quimioterapia: con una mediana de seguimiento de 37 meses la supervivencia libre de recaída de 3 años fue del 87% sin aguda o tardía toxicidades no hematológicas de grado 3 (66). Este estudio concluyó que este tipo de terapia se usa predominantemente en pacientes con LH que tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad tardía, incluidos pacientes jóvenes, pacientes mujeres y aquellos con afectación mediastínica (67).

Los primeros resultados con la terapia de protones demuestran una excelente supervivencia libre de recaída con un perfil de toxicidad aguda favorable que incluye tasas muy bajas de neumonitis. Estos resultados son alentadores y apoyan el tratamiento continuo de pacientes con HL con terapia de protones en un entorno de registro, lo que permite el seguimiento a largo plazo y la posible confirmación de una menor toxicidad tardía (67).

4.3. Terapia dirigida

Actualmente también se están estudiando medicamentos más recientes que funcionan de manera diferente a los medicamentos de quimioterapia convencional. A éstos se les conoce como medicamentos de terapia dirigida. Algunos de estos medicamentos de terapia dirigida están siendo estudiados en combinaciones, con la esperanza de que puedan ser más eficaces cuando se administra conjuntamente. Algunos de los tipos de medicamento de terapia dirigida que han mostrado resultados alentadores contra el LH en estudios preliminares incluyen (2):

Inhibidores de la cinasa fosfatidilinositol-3 (PI3K)

La PI3K es una familia de lípidos quinasas que integran señales de factores de crecimiento, citocinas y otras señales ambientales, traduciéndolas en señales intracelulares que regulan múltiples vías de señalización. Estas vías controlan muchas funciones fisiológicas y procesos celulares, incluyendo crecimiento, supervivencia, motilidad, meta-

bolismo y proliferación celular (68). La PI3K se dividen en tres clases (clase I, II y III) según su estructura, regulación y especificidad de sustrato. La isoforma δ de la clase I PI3K (PI3K δ) ha demostrado ser crítica para la señalización y la función de las células B. (69). Las alteraciones activas en PI3K se encuentran con frecuencia en una variedad de cánceres, lo que hace que esta clase de enzimas sea un objetivo principal para la terapia contra el cáncer, y se han dedicado enormes esfuerzos al desarrollo de inhibidores de PI3K efectivos. La sobreactivación de la vía PI3K es uno de los eventos más frecuentes en tumores humanos. El mecanismo más común que conduce a la señalización aberrante de PI3K es la pérdida somática de PTEN por alteraciones genéticas o epigenéticas (68).

Idelalisib

Idelalisib es un inhibidor selectivo de la PI3K δ que bloquea la señalización intracelular e induce apoptosis en el LH clásico, por lo que inhibe el crecimiento y supervivencia del LH. También se ha demostrado que inhibe las células T reguladoras y las células supresoras derivadas de mieloides en otros modelos tumorales. Se supone que la inhibición de PI3K δ tendría efectos antitumorales tanto directos como indirectos dirigiéndose directamente a las células malignas y modulando el microambiente inflamatorio (70).

Sobre la base de los datos preclínicos anteriores, el siguiente estudio de fase II evaluó la eficacia y la seguridad de idelalisib en 25 pacientes con LH recidivante / refractario. Idelalisib se administró por vía oral a una dosis inicial de 150 mg dos veces al día hasta la progresión del tumor o toxicidad inaceptable. La dosis se aumentó a 300 mg dos veces al día para los pacientes con progresión de la enfermedad después de ocho semanas de tratamiento. Veinticuatro pacientes (96%) informaron al menos un evento adverso. Ocho pacientes (32%) tenían fatiga; siete (28%) tenían piroxia; y seis (24%) tenían niveles aumentados de aspartato aminotransferasa, estreñimiento y vómitos. Los eventos adversos de interés fueron erupción cutánea, observados en tres pacientes (12%), diarrea / colitis en tres pacientes (12%) y neumonitis en un paciente (4 %). Se informaron eventos adversos graves en nueve pacientes (36%) (70) (71).

Este es el primer estudio que demuestra la eficacia de la inhibición de PI3K δ por idelalisib en pacientes con LH de recaída múltiple, lo que indica la primera evidencia de actividad clínica para esta clase de fármacos en esta malignidad. La tasa de respuesta global para los 25 pacientes fue del 20%. Un paciente (4%) tuvo remisión completa y cuatro (16%) experimentaron una remisión parcial. Siete pacientes (28%) experimentaron enfermedad estable, 12 (48%) experimentaron enfermedad progresiva y un paciente (4%) se clasificó como no evaluable. La terapia en general fue bien tolerada y la tasa de respuesta global fue comparable a otros agentes únicos utilizados para pacientes con múltiples líneas de tratamiento previo. Los beneficios aportados por los inhibidores de PI3K δ como idelalisib en el LH pueden ser incrementados por el uso de la terapia de combinación, posiblemente con agentes inmunoterapéuticos como inhibidores de punto de control en ensayos clínicos cuidadosamente diseñados. (número identificador del ensayo: NCT01393106) (70) (59).

INCB040093

INCB040093 es un nuevo inhibidor de PI3K δ oral que ha demostrado tener una eficacia prometedora en pacientes con LH en estudios clínicos. El análisis provisional de un estudio de fase I muestra que en pacientes con LH clásico refractario o recidivante con pretratamiento intenso, INCB040093 (100 mg/kg) dos veces al día en monoterapia generó una tasa de respuesta global del 36% y una tasa de control de enfermedad del 55% (69). Además, un estudio posterior utilizó el INCB040093 en combinación con un inhibidor selectivo de JAK1 oral (INCB039110), por lo que además de dirigirse a la vía PI3K, también se dirige a la vía JAK-STAT. En este ensayo de fase 1, se incluyeron 17 pacientes con HL recidivante. La mayoría había recibido múltiples terapias previas y el 82% se había sometido previamente a un autotrasplante de células madre. Todos los pacientes habían fallado el BV. Una cohorte inicial de 6 pacientes recibió el inhibidor PI3 quinasa delta solo y se observó una tasa de respuesta global en estos pacientes del 50%. Una cohorte posterior de 9 pacientes recibió la combinación de inhibidores de JAK1 y PI3K δ y se observó una tasa de respuesta del 67% que incluía 2 respuestas completas. La combinación se está probando en un ensayo más grande de fase 2, pero estos resultados preliminares parecen prometedores (número identificador del ensayo: NCT02456675) (59) (3).

Inhibidores de la cinasa Janus (JAK)

Como ya he mencionado anteriormente, el LH clásico se caracteriza por la presencia de células HRS y sus variantes. Se ha demostrado que las células HRS moldean su entorno mediante la secreción de citoquinas inmunosupresoras y quimiocinas (72). Los JAK son una familia de tirosina quinasas que transducen señales de los receptores de la superficie celular, incluidos los receptores de citocinas y los factores de crecimiento. La fosforilación de la molécula de JAK da como resultado el reclutamiento de proteínas STAT y las proteínas STAT se translocan al núcleo dando como resultado la transcripción de genes diana implicados en la supervivencia celular, la proliferación celular y la respuesta inmune (3); por lo que representa una vía clave en HL (23). En los humanos, la familia STAT de factores de transcripción consta de siete miembros; STAT2, STAT4 y STAT6 se activan específicamente por un pequeño subconjunto de citoquinas (interferón alfa, interleucina 6, 12 y 13, respectivamente). Por el contrario, STAT1, STAT3, STAT5a y STAT5b pueden activarse no solo por una gran variedad de citocinas, sino también por factores de crecimiento y algunos agonistas de los receptores acoplados a la proteína G (73). La activación aberrante de la vía JAK / STAT se ha relacionado con el proceso oncogénico en una variedad de cánceres, incluido el LH. En casos raros, la activación aberrante de la vía JAK / STAT en una variedad de linfomas se ha relacionado con las ganancias genómicas de JAK2, inactivando mutaciones de supresores de proteínas de señalización de citocinas o por el silenciamiento epigenético de supresores de señalización de citocinas y la región de homología Src 2 que contiene proteínas fosfatasa-1. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se pueden detectar anomalías genéticas, lo que sugiere que la activación de JAK / STAT está impulsada por una desre-

gulación aberrante de una red de citoquinas y quimiocinas en el microambiente del linfoma (73). Esta alteración de la vía de señalización puede, en parte, jugar un papel importante en la patogénesis y / o la resistencia a la quimioradioterapia en HL (74). La interrupción de la señalización de JAK / STAT por interferencia genética, la inhibición de la señalización externa o la intervención farmacológica condujo a la inhibición del crecimiento y la muerte celular (23). Se ha encontrado que esta vía de señalización está activada aberrantemente en LH, por lo que se ha convertido en un foco para desarrollar nuevos agentes terapéuticos para la enfermedad (72).

Ruxolitinib

Van Roosbroeck et al. informó que JAK2 se transloca en varios casos de HL, y se ha demostrado que la inhibición de JAK disminuye la proliferación de líneas celulares. Mientras que tales translocaciones son relativamente raras, la ampliación genómica 9p24.1 que incluye el locus JAK2 parece común en HL, junto con una mayor expresión y actividad de proteínas, dando como resultado la activación constitutiva de STAT6, un mensajero esencial del crecimiento de células tumorales. Ruxolitinib es el primer inhibidor potente, selectivo y oral de JAK1 / JAK2 que se está desarrollando para uso clínico. Sus principales efectos incluyen la inhibición de la proliferación, la inducción de la apoptosis y la reducción de los niveles plasmáticos de citocina, todo ello mediado por la capacidad del fármaco para inhibir la capacidad de JAK para fosforilar el transductor de señal y el activador de la transcripción (72).

El siguiente estudio de fase II, trata de investigar la seguridad y eficacia de ruxolitinib en pacientes con LH recidivante / refractario. En el estudio participaron 33 pacientes con LH avanzado y pretratados. Nueve (27.3%) recibieron al menos 6 ciclos de ruxolitinib y seis (18.2%) más de 6 ciclos de terapia. La tasa de respuesta global después de 6 ciclos fue de 3/32 (9.4%) pacientes, todos con respuesta parcial, con enfermedad estable transitoria en 11/32. La mejor tasa de respuesta global fue 6/32 (18.8%). La mediana de la duración de la respuesta fue de 7,7 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión de 3,5 meses y la mediana de supervivencia general de 27,1 meses. Cuarenta eventos adversos se informaron en 14/33 pacientes (42,4%); uno llevó a la interrupción del tratamiento; 87.5% fueron recuperados sin secuelas. Veinticinco fueron de más de grado 3. Esta última consistió principalmente en anemia (n = 11), todas consideradas relacionadas con ruxolitinib. Otras causas principales de los eventos adversos de Grado 3 incluyen linfopenia e infecciones. El estudio concluye en que ruxolitinib muestra signos de actividad, aunque de corta duración, y supera únicamente la actividad antiinflamatoria en pacientes muy avanzados. El estudio no cumplió con los criterios de eficacia para un mayor desarrollo del medicamento como monoterapia, su toxicidad limitada sugiere el potencial de combinarse con otras modalidades terapéuticas (número identificador del ensayo: NCT01877005) (59) (72).

SB1518

SB1518 es un inhibidor de JAK2 que tiene actividad clínica en diversas neoplasias linfoides. Este inhibidor de JAK se ha probado en un ensayo clínico de fase 1 que incluía pacien-

tes con HL refractario. Se probaron dosis entre 100 y 600 mg / día y se encontró que el agente era bien tolerado. En este estudio de 34 pacientes, la tasa de respuesta global fue del 14% y todas las respuestas fueron respuestas parciales. En los pacientes con HL, las respuestas objetivas no se documentaron, pero 5 de los pacientes con HL sí tuvieron una mejoría clínica en sus síntomas y parecieron beneficiarse del tratamiento con una disminución en los sitios de la enfermedad activa (número identificador del ensayo: NCT00741871) (59) (3) (73).

Inhibidores de mTOR⁴

mTOR, es una serina-treonina quinasa clave que regula el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células. La actividad de la vía mTOR está modulada por la vía PI3K / AKT, una vía que juega un papel clave en la regulación de las funciones celulares como la supervivencia, la proliferación, la muerte celular y las actividades metabólicas (75), se sabe que esta vía está desregulada en numerosos cánceres humanos (76). Además, la vía mTOR está implicada en la regulación de la producción tumoral de factores proangiogénicos así como en la modulación de la señalización del receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular en células endoteliales (76). mTOR existe en dos complejos multiproteicos distintos (mTORC1 y mTORC2, que contienen elementos característicos: Raptor y Rictor, respectivamente). Los objetivos más conocidos de mTORC1 son las proteínas de unión al factor 4E eucariótico y la quinasa S6. mTORC2 puede regular los mecanismos antiapoptóticos y de supervivencia dependientes de Akt mediante la fosforilación de Akt (75).

Sirolimus

Sirolimus es un inhibidor alostérico de mTORC1 que tiene propiedades inmunosupresoras y antitumorales. Inhibe la fosforilación de S6K y 4EBP1, lo que disminuye la traducción de ARNm que son críticos para la progresión del ciclo celular, como la ciclina D1, y por lo tanto conduce al paro del ciclo celular y la apoptosis. Además, el sirolimus reduce la transcripción del factor inducible por la hipoxia (HIF1α) y posteriormente reduce la producción de factor de crecimiento endotelial vascular, lo que demuestra los efectos antiangiogénicos en los modelos de cáncer preclínico (77).

El inhibidor de mTOR sirolimus se ha utilizado ampliamente en la prevención y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped después del allo-SCT. Un ensayo compara si el uso de sirolimus para la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped puede disminuir la posibilidad de recaída del LH después del trasplante, en comparación con el uso de un régimen estándar de prevención de la enfermedad injerto contra huésped sin sirolimus. Dado que los inhibidores de mTOR tienen actividad anti-linfoma, su uso después del trasplante puede conducir a un menor riesgo de recaída y, por lo tanto, a un mejor resultado del trasplante. Este ensayo clínico

⁴ Del inglés mammalian target of rapamycin; blanco de la rapamicina en los mamíferos.

aleatorizado de fase III, de etiqueta abierta, inscribió a pacientes en 5 centros de trasplantes en los Estados Unidos. Los participantes elegibles eran adultos de 18-72 años con cualquier tipo de linfoma, incluidos LH. Los participantes serán "aleatorizados" en uno de los dos grupos posibles para la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped: un régimen que contenga sirolimus (tacrolimus, sirolimus y metotrexato) o un régimen sin sirolimus (tacrolimus y metotrexato o ciclosporina y micofenolato mofetilo). Los participantes también recibirán un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. La hipótesis de este ensayo fue que el inhibidor de mTOR sirolimus podría ejercer un doble beneficio después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas: reducir la incidencia de enfermedad aguda de injerto contra huésped y el riesgo de recaída de linfoma. Este ensayo demostró una reducción significativa de la enfermedad de injerto contra huésped con la adición de sirolimus, además de una menor tasa de recaída (número identificador del ensayo: NCT00928018) (59) (78).

Un ensayo clínico en fase I no aleatorizado, abierto y de escalada de dosis de sirolimus y vorinostat (inhibidor de deacetilasas de las histonas) realizado en la Universidad de Texas tenía como objetivo principal determinar la seguridad, la dosis máxima tolerada, la dosis recomendada de fase II, y las toxicidades limitantes de la dosis de la combinación de sirolimus y vorinostat en pacientes con cáncer avanzado, incluido LH. Se incluyeron 70 pacientes y 46 (66%) fueron evaluables para la evaluación de toxicidad limitante de la dosis, ya que completaron el primer ciclo sin modificación de la dosis a menos que tuvieran toxicidades limitantes de la dosis. Las toxicidades que limitan la dosis comprenden trombocitopenia grado 4 ($n = 6$) y mucositis grado 3 ($n = 1$). Sirolimus 4 mg y vorinostat 300 mg fueron las dosis recomendadas de fase II debido a que la dosis máxima tolerada con sirolimus 5 mg causó trombocitopenia significativa. Los efectos tóxicos relacionados con los medicamentos de grado 3 y 4 (que incluyen toxicidad limitante de la dosis) fueron trombocitopenia (31%), neutropenia (8%), anemia (7%), fatiga (3%), mucositis (1%), diarrea (1%) e hiperglucemia (1%). De los 70 pacientes, 35 (50%) requirieron interrupción o modificación de la dosis y 61 fueron evaluables para la respuesta. Se observaron respuestas parciales en el LH refractario (78%). En conclusión, la combinación de sirolimus y vorinostat parece ser una estrategia segura y eficaz para el LH, con trombocitopenia como las principales toxicidades que limitan la dosis. Se observó actividad anticancerígena preliminar en pacientes con LH refractario (número identificador del ensayo: NCT01087554) (59) (77).

Everolimus

Everolimus es un derivado de la rapamicina, que actúa como un inhibidor de la transducción de señales. El everolimus se está investigando como un agente anticanceroso basado en su potencial para actuar directamente sobre las células tumorales inhibiendo el crecimiento y la proliferación de las células tumorales e indirectamente mediante la inhibición de la angiogénesis que conduce a una vascularización tumoral reducida (76).

Un estudio abierto, en dos etapas, de fase 2, en el que participaron 57 pacientes de edades ≥ 18 años con LH clásico

que habían progresado después del tratamiento estándar evaluó la eficacia del tratamiento con everolimus. Los pacientes recibieron everolimus 10 mg al día hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, retirada del consentimiento o decisión del investigador. La tasa de respuesta global fue del 45,6%; cinco pacientes (8,8%) experimentaron una respuesta completa y 21 pacientes tuvieron una respuesta parcial (36,8%). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8,0 meses. Siete pacientes (12%) respondieron a largo plazo (≥ 12 meses). Los eventos adversos más comunes relacionados con el fármaco del estudio fueron trombocitopenia (45,6%), fatiga (31,6%), anemia (26,3%), erupción cutánea (24,6%) y estomatitis (22,8%). Everolimus 10 mg / día demostró resultados favorables y una mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes con LH clásico pretratados, refractario o en recaída; además, proporcionó respuestas duraderas en un subconjunto de pacientes. Por lo tanto, los resultados clínicos positivos generales para muchos pacientes en este estudio confirman los hallazgos previos y respaldan la evaluación adicional de everolimus en pacientes con HL clásico. (número identificador del ensayo: NCT01022996) (59) (79).

Un estudio de fase I abierto y no aleatorizado evaluó la seguridad y eficacia de panobinostat en combinación con everolimus en pacientes con linfoma. Utilizando panobinostat oralmente los lunes, miércoles y viernes y everolimus por vía oral todos los días, la toxicidad y las respuestas se evaluaron en una cohorte de escalada de dosis seguida de una cohorte de expansión a la dosis máxima tolerada. También se realizó un análisis exploratorio de los niveles de citoquinas en suero. Treinta pacientes se inscribieron en cuatro niveles de dosis. La toxicidad limitante de la dosis fue trombocitopenia. La dosis máxima tolerada fue panobinostat 20 mg y everolimus 10 mg. La toxicidad de grado 3-4 incluyó trombocitopenia (64%), neutropenia (47%), anemia (20%), infección (10%), fatiga (7%) y disnea (7%). Un total de 10 pacientes (33%) lograron respuestas objetivas. En pacientes con LH, la tasa de respuesta global fue del 43% con una tasa de respuesta completa del 15%, y los niveles de citoquinas séricas múltiples disminuyeron significativamente después del tratamiento con esta terapia de combinación. Es de destacar que las respuestas clínicas se asociaron con una disminución en los niveles séricos de interleuquina-5. La eficacia clínica de la terapia de combinación en pacientes con LH es prometedora dada la tasa de respuesta global del 43% con una tasa de respuesta completa del 15%, en comparación con un estudio de everolimus como agente único que mostró una tasa de respuesta global del 37%, incluida la tasa de respuesta completa del 1%. Aunque estos datos muestren una actividad clínica prometedora, esta terapia de combinación se asoció con una toxicidad significativa de la trombocitopenia que requiere interrupciones de la dosis. Los estudios futuros deben investigar diferentes regímenes de combinación de inhibidores de PI3K / AKT / mTOR con inhibidores de deacetilasas de las histonas, incorporando el análisis correlativo de los niveles séricos de citoquinas para investigar la relevancia clínica (número identificador del ensayo: NCT00967044) (59) (80).

Inhibidores de desacetilasas de las histonas (HDAC)

Un mecanismo epigenético puede entenderse como un sistema complejo para usar información genética selectivamente, activando y desactivando varios genes funcionales. Las modificaciones epigenéticas pueden implicar la metilación del ADN en residuos de citosina y / o cambios en la estructura de la cromatina causados por alteraciones en las histonas, que regulan la expresión génica. Las alteraciones posteriores a la transcripción de las histonas que regulan la cromatina, y por lo tanto la expresión génica, son muchas. Estas alteraciones, incluida la metilación, la acetilación y la fosforilación, entre otras, se conocen como "código de histona" y afectan a diversos procesos biológicos, como la regulación de la expresión génica o la reparación del ADN. Una de las alteraciones más conocidas y más relevantes de estas alteraciones es la acetilación / desacetilación de las histonas llevadas a cabo por las acetiltransferasas (HAT) e histonas desacetilasas (HDAC), respectivamente. El diseño de estrategias terapéuticas dirigidas a corregir alteraciones del código de histonas, principalmente a través del uso de inhibidores de HDAC, parece una ruta prometedora para mejorar el manejo y el pronóstico de pacientes con afecciones que involucran trastornos en sus patrones epigenéticos y, básicamente, en esos patrones implicados en el cáncer (58). Los inhibidores de HDAC bloquean la desacetilación de las histonas, lo que resulta en su hiperacetilación y, por lo tanto, afecta la regulación de la expresión génica. Esto finalmente afecta la homeostasis celular a través de mecanismos complejos, que incluyen el paro del ciclo celular, la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis y la inducción de una respuesta inmune antitumoral favorable. A este respecto, ha habido un desarrollo importante de estos fármacos en el LH, a continuación, desarrollamos algunos (81).

Abexinostat

Abexinostat (S78454 o PCI-24781) es un inhibidor HDAC derivado de ácido hidroxámico disponible por vía oral. Inhibe el crecimiento e induce la apoptosis en diversas líneas celulares tumorales. Abexinostat está siendo probado en pacientes con LH. Un estudio abierto, no aleatorizado, de escalada de dosis, de fase 1, tiene como objetivo principal evaluar la seguridad y la tolerabilidad, y determinar la dosis recomendada para la fase 2 y el programa de administración óptimo de abexinostat en pacientes con diversos linfomas, incluido LH (31%). El evento adverso más frecuente fue la trombocitopenia, que permaneció manejable y rápidamente reversible. No hubo eventos hemorrágicos. Otros efectos secundarios también fueron manejables; en particular, los efectos adversos gastrointestinales observados y la astenia fueron de grado 1 o 2. El modelado farmacocinético mostró una variabilidad similar en la exposición entre la dosis adaptada a la superficie corporal y la dosis fija de abexinostat. Por lo tanto, se usó la dosis máxima tolerada de 45 mg / m² dos veces al día para la fase confirmatoria y la dosis fija recomendada para la fase 2 fue de 80 mg dos veces al día. El programa de administración óptimo para abexinostat oral en pacientes con LH refractario o recidivante parece ser ciclos repetibles de 3 semanas (14 días de tratamiento, 7 días de descanso) con 45 mg / m² dos veces al día. Este programa combina un perfil de seguridad aceptable con una respues-

ta objetiva duradera (ensayo registrado en: EudraCT No 2009-013691-47) (81).

Panobinostat

Panobinostat es un potente inhibidor de HDAC oral con actividad contra las histonas desacetilasas de clase I, II y IV, que regulan varias vías oncogénicas (82). En un ensayo clínico de 129 pacientes con LH refractario o recidivante fueron tratados con 40 mg de panobinostat por vía oral tres veces a la semana, en un ciclo de 3 semanas. En 96 (74%) pacientes se observaron reducciones tumorales. La tasa de respuesta global se logró en 35 (27%) pacientes, treinta de los pacientes (23%) tuvieron una respuesta parcial y 5 pacientes (4%) tuvieron una respuesta completa. La duración media de la respuesta fue de 6,9 meses y la supervivencia global libre de progresión fue de 6,1 meses. El estudio confirmó que el panobinostat es bien tolerado y el hecho de que la mayoría de los pacientes tuvieran reducciones tumorales y sabiendo que los inhibidores de HDAC ejercen su actividad antiproliferativa a través de múltiples mecanismos, este estudio sugiere que los inhibidores de HDAC pueden desarrollarse aún más en combinación con otros agentes activos para el LH (número identificador del ensayo: NCT00742027) (59) (3) (82).

Panobinostat demostró actividad antitumoral en pacientes con LH con recaída en el ensayo clínico de fase II explicado anteriormente. Sin embargo, su mecanismo de acción aún no se comprende completamente, especialmente en la interacción con los linfocitos. El objetivo del siguiente estudio fue examinar el efecto de panobinostat en la función de los linfocitos primarios, incluida la liberación de citocinas, la citotoxicidad y la interacción entre las líneas celulares de LH y los linfocitos. En primer lugar, se analizó la expresión de ligandos y receptores que desempeñan un papel en la función efectora de células inmunes en el objetivo y las células efectoras inmunes en respuesta a panobinostat. El tratamiento de las líneas de células de LH, L428 y L540, condujo a una regulación positiva de MICA / B en la superficie celular. MICA / B son ligandos para el receptor activador NKG2D, que se expresa en células asesinas naturales y subconjuntos de células T. Los niveles de expresión de superficie de CD80, CD86, CD95 y CD262 no cambiaron significativamente. CD30, como sabemos, es un miembro de la superfamilia del receptor de TNF, que se sobreexpresa en las células HRS y se conoce como un factor de supervivencia. La expresión de la superficie celular de CD30 disminuyó después del tratamiento con panobinostat. Posteriormente, se examinó los efectos de panobinostat en linfocitos efectores. Las células NK mostraron una disminución significativa de los receptores de activación NKp46 y NKG2D pero no para NKp30 después de 24 h de incubación. Las células T CD8 + revelaron una disminución significativa del receptor de células T CD3, que es esencial para la activación de células T. La expresión del receptor coestimulador CD28 permaneció sin cambios. Tanto las células NK como las CD8 + mostraron una expresión aumentada del marcador de activación CD69, pero este aumento no alcanzó el nivel de significación estadística debido a la alta varianza intragrupo. Tomados en conjunto, estos datos revelan un impacto del panobinostat en células no malignas presentes en el

microambiente de HL, como una mayor actividad de destrucción de células efectoras que podría ser inducida por la regulación positiva de MICA / B en células diana y una liberación de TNF α (83).

Vorinostat

La expresión de la histona desacetilasa 6 (HDAC6), un miembro de la clase IIb de histonas desacetilasas, es particularmente alta en LH y vorinostat la inhibe. En un estudio investigaron el efecto de vorinostat en la proliferación de células LH, la expresión génica y sensibilidad a fármacos citotóxicos. Vorinostat inhibió la proliferación celular, indujo cambios en el perfil de expresión génica y aumentó la sensibilidad al cisplatino (agente alquilante basado en el platino usado en quimioterapia). La mayor sensibilidad de las células LH a cisplatino después del tratamiento con vorinostat indica que los mecanismos epigenéticos están implicados en la resistencia a la quimioterapia de las células HL. La combinación de vorinostat con otros fármacos conduce a una mejor inhibición del crecimiento celular en otros modelos de linfoma in vitro. Lo mismo se observó en estudios clínicos con vorinostat. Por lo tanto, la combinación de vorinostat con cisplatino podría ser una opción interesante para pacientes con LH con enfermedad quimiorresistente o para pacientes que tienen un alto riesgo de recaída. Las células LH tratadas con vorinostat mostraron una expresión diferencial de genes que podrían ser responsables del aumento de la sensibilidad a la apoptosis (84).

Un ensayo clínico de fase II realizado por "Southwest Oncology Group" evalúa la eficacia de vorinostat en el tratamiento de pacientes con LH avanzado recurrente o refractario. Vorinostat fue administrado en dosis de 200 mg dos veces al día durante 14 días. El tratamiento se repite cada 21 días en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. De un total de 25 pacientes, hubo respuesta parcial en solo 4%. La supervivencia libre de progresión fue de 4,8 meses y la supervivencia general de 15,7 meses. El ensayo fue abandonado debido al pobre resultado. Hubo buena tolerancia al vorinostat y los efectos secundarios más comunes fueron diarrea, náuseas, fatiga y alopecia (número identificador del ensayo: NCT00132028) (59) (58).

Inhibidores de NF- κ B⁵

Otra vía desregulada prominente en las células HRS es la vía NF- κ B. En las células B normales del centro germinal, el NF- κ B solo se activa transitoriamente cuando las células B que expresan un receptor de células B de alta afinidad (BCR) se seleccionan positivamente por interacción con células T auxiliares y reciben señales a través del BCR. Sin embargo, las células HRS muestran actividad constitutiva de NF- κ B, descubriéndose por primera vez hace más de 20 años. La familia de factores de transcripción NF- κ B se compone de cinco miembros: REL, RELA (p65), RELB, p50 (NF- κ B1) y p52 (NF- κ B2). Estos factores pueden funcionar como homodímeros o heterodímeros y regular cientos de genes diana implicados en numerosos procesos celulares, que incluyen la supervivencia celular, la proliferación, la adhesión celu-

lar y la diferenciación (85). También desempeña un papel fundamental en la transcripción de proteínas de fase aguda, factores de crecimiento, receptores de superficie, moléculas de adhesión celular, quimiocinas y citosinas (86). Se distinguen dos vías de señalización que conducen a la activación de factores NF- κ B, la vía canónica (o clásica) y no canónica (o alternativa). REL, RELA y p50 son factores de la vía canónica, mientras que los dímeros p52 y RELB son los principales factores NF- κ B de la vía no canónica. Las células HRS expresan los cinco factores NF- κ B (85). En células no estimuladas, NF- κ B se localiza en el citoplasma como un complejo de subunidades p50 y p65 y está unido a su inhibidor I κ B. La fosforilación de I κ B está catalizada por I κ B cinasa, que puede activarse por estrés o quimioterapia. Los sitios fosforilados de I κ B son reconocidos por la ubiquitina ligasa E3 y el sistema ubiquitina-Proteasoma (UPS) que degrada I κ B después de la ubiquitinación. Los dímeros p50-p65 libres se translocan al núcleo y desencadenan la transcripción de genes diana. El sistema proteasomal también está involucrado en la liberación de p50 y de p105. p50 normalmente se localiza en el extremo amino de p105 en una forma inactivada y el terminal carboxilo contiene varias repeticiones de anquirina para evitar la unión de p50 al ADN. La ubiquitinación catalizada por varias enzimas E2 y E3 desempeña un papel en el procesamiento de p105 (86). La relevancia de la degradación de I κ B para la actividad de NF- κ B en células HRS competentes para I κ B es evidente a partir de la observación de que la inhibición de su degradación proteasomal causa una actividad reducida de NF- κ B. De manera importante, la inhibición de la actividad de las vías NF- κ B no canónica y canónica en las líneas de células HL es tóxica para estas células, causando una proliferación reducida y un aumento de la apoptosis. Esto demuestra el papel esencial de la activación constitutiva de ambas vías NF- κ B para la supervivencia de células HRS (85). Por lo que, los inhibidores del proteosoma se han utilizado tanto para bloquear la degradación de I κ B como el procesamiento de p105 (86).

Bortezomib

Bortezomib (B) es un ácido dipéptido borónico, inhibidor del proteasoma, que suprime la actividad de NF- κ B al evitar la degradación de I κ B fosforilado. Demostró un potente patrón de citotoxicidad contra un panel del Instituto Nacional del Cáncer de 60 líneas celulares de cáncer y suprimió el crecimiento de tumores de xenoinjerto en modelos animales (87). Además de su acción directa, B aumenta la sensibilidad contra la quimioterapia y la radioterapia estándar y disminuye la eliminación de los aductos covalentes de cisplatino del ADN en las células tumorales. Aumenta la apoptosis y disminuye la proliferación celular en células cancerosas (86).

Un ensayo clínico de fase II realizado por Children's Oncology Group investigó la tolerabilidad y eficacia de B en combinación con ifosfamida y vinorelbina (IV), un régimen previamente probado en HL pediátrico recidivante. Este estudio incluyó a 26 pacientes con LH con recaída (<30 años) tratados con 2-4 ciclos de IVB. De los 26 pacientes inscritos en el estudio, 25 se consideraron elegibles; dos pacientes de los 25 se consideraron no evaluables para la respuesta; uno recibió una tercera dosis de B debido a un

⁵ Del inglés Nuclear Factor kappa B; Factor Nuclear kappa B.

error de la farmacia, el otro se eliminó después de una dosis de B a petición del médico y las preferencias de los padres. La evaluación de la respuesta se basó en la revisión central de la regresión anatómica medida por tomografía computarizada. La respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial) fue del 83% después de 2 ciclos. 12 de los 23 pacientes evaluables (52%) lograron una respuesta completa anatómica. Dos pacientes obtuvieron por primera vez una respuesta completa después de 2 ciclos, 3 pacientes después de 3 ciclos y 7 pacientes después de 4 ciclos. Nueve pacientes (39%) lograron una respuesta parcial (todos después de 2 ciclos). La respuesta global fue del 91% después de 2 a 4 ciclos de IVB. Entre los eventos adversos más comunes de grado 3 y 4 informados entre los 23 pacientes evaluables, las toxicidades hematológicas fueron las más comunes, incluyendo neutropenia (12/23, 52%), leucopenia (11/23, 48%), linfopenia (8/23, 35%) y anemia (6/23, 26%). La incidencia de trombocitopenia fue modesta. Los eventos adversos infecciosos incluyeron 6 casos de bacteriemia y 4 casos de varicela-zoster. Se informaron ocho eventos de supervivencia sin eventos y siete muertes entre los 25 pacientes elegibles en este estudio en una mediana de seguimiento de 67 meses. La supervivencia libre de eventos y la estimación de supervivencia global para cuatro años fue de 68% y 79%, respectivamente. Excluyendo los 2 pacientes no evaluables, la supervivencia sin complicaciones a los 4 años y la supervivencia global fue del 69% y del 72%, respectivamente, para los 23 pacientes evaluables, que no fue estadísticamente diferente al 72% de supervivencia libre de eventos observada en el historial de controles. No se observaron toxicidades hepáticas, cardíacas o renales significativas. Sería necesario un estudio más amplio para determinar si la adición de bortezomib a la terapia de recuperación estándar de HL mejoraba la eficacia (número identificador del ensayo: NCT00381940) (59) (88).

4.4. Inmunoterapia

Otra forma de tratar a pacientes con esta enfermedad es usar nuevos medicamentos que ataquen mejor a las células del LH, en lugar de medicamentos de quimioterapia. La inmunoterapia es el tratamiento que ayuda al sistema inmunitario del cuerpo a atacar las células cancerosas de manera más eficaz. En los últimos años, las nuevas formas de inmunoterapia han demostrado ser útiles contra varios tipos de cáncer, incluyendo el LH (2).

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos desempeñan un papel importante en el sistema inmune adaptativo al reconocer antígenos extraños y desencadenar su eliminación. La capacidad de dirigirse específicamente a un antígeno relacionado y las observaciones de expresión antigénica por células malignas condujo al desarrollo de anticuerpos monoclonales que se han convertido en un estándar de atención en muchas enfermedades malignas linfoides. Estos anticuerpos monoclonales aprovechan las dianas relacionadas con el tumor, que incluyen moléculas de la superficie celular, efectores solubles y maquinaria de señalización celular que pueden expresarse selectivamente, sobreexpresarse o mutarse (89). Los anticuerpos monoclonales son generalmente anticuerpos "desnudos" que no portan "cargas útiles" o conjugados de

anticuerpos que consisten en un anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, unido covalentemente a compuestos citotóxicos, como fármacos, inmunotoxinas o radioisótopos. Estos se enfocan en el antígeno objetivo para administrar el agente citotóxico directamente (89).

Una ventaja de estos medicamentos es que parecen atacar a las células del linfoma mientras causan menos efectos secundarios que los medicamentos de quimioterapia convencionales. Estos anticuerpos se pueden usar solos o en combinación con quimioterapia. En este apartado haremos referencia a los dos más relevantes para tratar el LH en algunas situaciones, el BV y el rituximab. Actualmente se están realizando estudios para determinar si estos medicamentos pueden ser eficaces en otras situaciones. Por ejemplo, el BV actualmente se estudia para saber si puede ser útil en las fases más tempranas de la evolución de la enfermedad. Y con el rituximab se están realizando estudios para saber si puede ayudar a tratar las formas clásicas de LH, así como el tipo con predominio linfocítico nodular. Haremos mención a ensayos clínicos de ambos (89).

Brentuximab Vedotin (BV)

CD30 es un miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral que se expresa principalmente en poblaciones específicas de células T y B activadas y, dependiendo del contexto molecular y las células que interactúan, tiene funciones pleiotrópicas que incluyen proliferación, activación, diferenciación e inducción de la apoptosis. La expresión de CD30 es un sello distintivo de ciertas enfermedades malignas linfoides, incluido el LH. Se ha demostrado que los niveles séricos de CD30 soluble tienen importancia pronóstica en el LH clásico (90). BV es un conjugado anticuerpo-fármaco en el que un anticuerpo IgG1 quimérico contra CD30 se une covalentemente al agente perturbador de microtúbulos monometil auristatina E (91). Este conjugado de fármaco-anticuerpo ha demostrado ser el último avance importante en el linfoma de Hodgkin clásico (49) (figura 8). BV fue aprobado por la FDA⁶ para pacientes con LH clásico recurrente o refractario que no son candidatos para el trasplante autólogo de células madre o que progresaron después, o que recibieron previamente dos o más sesiones de quimioterapia multifarmacológica (91).

Hay varios ensayos clínicos en curso para valorar la eficacia de BV a continuación, comentaré algunos de ellos:

Un ensayo de fase I demostró que combinar BV con ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) condujo a una toxicidad pulmonar excesiva, pero que el BV con AVD (ABVD con bleomicina omitida) fue moderadamente bien tolerado, aunque la superposición de toxicidades de la neuropatía sensorial periférica y la neutropenia requieren una evaluación continua. Los datos de eficacia de este ensayo de fase I son alentadores; lo que ha llevado a un ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico, en fase III que tiene el objetivo principal de comparar la supervivencia libre de progresión modificada obtenida con BV más AVD

⁶ Del inglés *Food and Drug Administration*; Administración de alimentos y medicamentos.

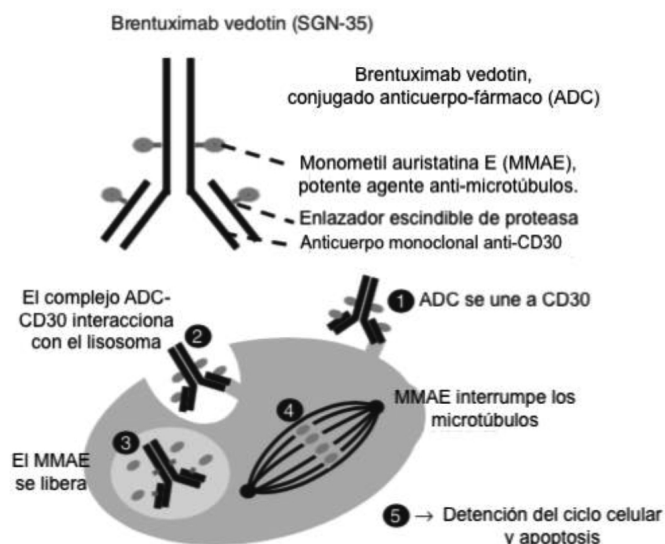


Figura 8. Mecanismo de acción del BV (76).

con la obtenida con BV más ABVD para el tratamiento del LH clásico en estado avanzado sin tratamiento previo (número identificador del ensayo: NCT01712490) (49) (59).

En otro ensayo pivotal, en este caso de fase 2 en pacientes con LH recidivante después de recibir un autotrasplante de células madre (92), los resultados de 102 pacientes (el 53% eran mujeres) con LH mostraron que 76 (75%) pacientes tuvieron una respuesta global importante, de los cuales el 34% lograron una remisión completa. Las respuestas fueron rápidas, con una mediana de tiempo de respuesta al tratamiento de 5,7 semanas y un tiempo de 12 semanas para lograr la remisión completa. La duración media de la respuesta en pacientes que alcanzaron la remisión completa fue de aproximadamente 2 años. Los efectos secundarios más comunes relacionados con el tratamiento fueron neuropatía periférica (42%), náuseas (35%) y fatiga (34%). En el 8% de los pacientes se observó neuropatía de grado 3 o superior y fue la razón más común para la interrupción de BV. La reciente comparación de cohortes sugirió que el tratamiento con BV puede tener un impacto favorable en la supervivencia del paciente, pero esto deberá confirmarse en un estudio aleatorizado (número identificador del ensayo: NCT00848926) (92) (59).

Por último, un estudio abierto de fase 1/2 evalúa la seguridad y eficacia de BV en combinación con bendamustina en pacientes con LH recurrente o refractario. El estudio consistió en un periodo de terapia combinada, seguido de ASCT opcional y/o monoterapia con BV. Durante el periodo de terapia combinada, los pacientes recibieron infusiones intravenosas ambulatorias de BV en el día 1 y bendamustina en los días 1 y 2 de un ciclo de 3 semanas durante 6 ciclos. La bendamustina se administró después de BV en los días en que se administraron ambos. La fase 1 fue diseñada para determinar la dosis recomendada de bendamustina en combinación con BV (1.8 mg / kg), para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la combinación; así como, para garantizar que hubiera un nivel aceptable de actividad del régimen de combinación y requirió que al menos 2 de los primeros 10 pacientes evaluables con eficacia logren una remisión completa como mejor respuesta para pasar a la fase 2 del estudio. La fase 2 se diseñó para evaluar la actividad de BV en combinación con ben-

damustina a la dosis tolerable recomendada determinada en la fase 1. No se observaron toxicidades limitantes de la dosis durante la fase 1 del estudio, y se determinó que 90 mg / m² de bendamustina era la dosis de la fase 2. En conclusión, la combinación de BV y bendamustina como terapia de rescate de primera línea en HL refractario/recidivante es muy activa y tiene un perfil de toxicidad manejable, con la gran mayoría de pacientes que se someten a ASCT después de solo 2 ciclos de terapia. Los estudios futuros podrían basarse en esta prueba al agregar otros agentes activos al régimen para mejorar aún más la actividad y al evaluar si subconjuntos de pacientes podrían lograr el control de la enfermedad a largo plazo sin la necesidad de dosis altas de quimioterapia y ASCT. (número identificador del ensayo: NCT01874054) (59) (93).

Rituximab

La fosfoproteína CD20 es un marcador de células B y está presente en la superficie celular de la gran mayoría (98%) de los pacientes con LH predominio linfocítico nodular y en una proporción significativa de pacientes con LH clásico. El antígeno CD20 se expresa en células B normales, pero no en células B precursoras o células madre. Por lo tanto, es racional dirigirse a CD20 en pacientes con LH que expresan este antígeno. Además, el antígeno CD20 es un objetivo sólido para la inmunoterapia; no circula en el plasma, y después de la unión del anticuerpo, no se elimina, se regula por disminución o se internaliza (94). A continuación, hago referencia a algunos de los ensayos clínicos realizados.

La expresión universal de CD20 en células malignas en el LH predominio linfocítico nodular lleva a evaluar el rituximab como una opción terapéutica en un ensayo de fase II. 23 pacientes con LH predominio linfocítico nodular previamente tratados o recién diagnosticados se trataron con rituximab (375 mg / m²). Después de cuatro tratamientos una vez por semana, la tasa de respuesta global fue del 100% (respuesta completa, 67%, respuesta parcial, 33%). En la mediana de seguimiento de 9,8 años la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3 años. La supervivencia libre de progresión estimada a 5 años fue del 39,1% y la mediana de supervivencia global fue del 95,7%. En conclusión, rituximab es un agente activo tanto en LH predominio linfocítico nodular no tratado como en recaída; parece prolongar la remisión, pero en este estudio el pequeño número de pacientes excluye conclusiones definitivas. El rituximab como agente único no es curativo para el LH predominio linfocítico nodular y, por lo tanto, se debe considerar principalmente en el tratamiento de pacientes en el entorno de recaída. Dada la baja incidencia de LH predominio linfocítico nodular, los ensayos aleatorizados en esta enfermedad son un reto; sin embargo, debido a la alta tasa de respuesta de agente único y el perfil de seguridad, la incorporación de rituximab en un régimen de quimioinmunoterapia para LH predominio linfocítico nodular es una consideración razonable para futuras investigaciones clínicas (Número identificador del ensayo NCT00003820) (59) (95).

Se realizó un ensayo de fase 2 de rituximab combinado con ABVD para explorar los efectos biológicos del LH clásico

co en estudios de laboratorio correlativos y de forma secundaria para evaluar los resultados clínicos. De los 49 pacientes evaluables, 39 (81%) lograron la remisión completa, 7 (15%) lograron la remisión parcial, 1 tenía enfermedad estable y 2 tenían enfermedad progresiva. Con una mediana de seguimiento de 33 meses en pacientes sin eventos, 42 estaban vivos y en remisión continua. A los 3 años, la supervivencia sin complicaciones estimada fue del 83% y la supervivencia general fue del 98%. En la enfermedad avanzada, la supervivencia sin complicaciones estimada a 3 años fue del 79%. En conclusión, rituximab-ABVD fue generalmente bien tolerado, los resultados clínicos son firmes con la posibilidad de que rituximab mejore las tasas de remisión a largo plazo en LH clásico; sin embargo, su contribución no puede determinarse a partir del presente estudio. Se necesitan más ensayos de seguimiento y aleatorizados para definir el papel de la terapia anti-CD20, prestando atención tanto a la toxicidad como a los puntos finales del control del tumor (Número identificador del ensayo NCT00369681) (59) (96).

Inhibidores de puntos de control inmunitario

Una mejor comprensión de la interacción entre las células malignas y el microambiente tumoral, así como la evasión de la respuesta inmune del huésped, ha llevado a la identificación de nuevos objetivos en la terapia del cáncer. La idea de aprovechar el sistema inmune del huésped para combatir el cáncer de manera efectiva ha llevado al desarrollo de agentes que se dirigen a las vías de señalización del punto de control inmunitario, mejoran la actividad citotóxica de las células T y posteriormente inducen la lisis de las células tumorales (97).

Estos puntos de control inmunitario son reguladores importantes en estados de inflamación o infección aguda y crónica. Como células efectoras del sistema inmune, las células T se activan por la interacción de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad con el receptor de células T después del reconocimiento de un péptido específico en

las células presentadoras de antígeno. Este mecanismo de activación está regulado por moléculas inhibitoras tanto en células efectoras como potenciales. Conocidos como puntos de control inmunitario, estos mecanismos inhibitorios son indispensables para limitar las respuestas inmunes exuberantes al poner las células T y B en un estado de anergia, además regulan la autoinmunidad y juegan un papel crucial en la autotolerancia. Varias células tumorales malignas son capaces de secuestrar estas vías al expresar moléculas de punto de control o sus ligandos en su superficie, evadiendo así las respuestas inmunes efectivas y duraderas (98). La manipulación terapéutica de estas vías mediante la inhibición del punto de control inmunitario invierte la anergia de las células T, facilitando una respuesta antitumoral mediada por células T efectivas (97).

Este innovador enfoque inmunoterapéutico ha producido resultados emocionantes en diferentes tumores malignos y muchos ensayos clínicos están actualmente en curso para explorar aún más la inhibición del punto de control inmunológico (97). Algunos medicamentos más nuevos, como nivolumab y pembrolizumab, actúan mediante el bloqueo de estos puntos de control, lo que puede estimular la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas en el cuerpo. Estos medicamentos han mostrado resultados alentadores contra el LH, incluso en personas que ya han recibido otros tratamientos (97).

Nivolumab

PD1 es un receptor inhibitorio expresado en células T activadas. Desempeña un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune disminuyendo la activación de las células T y suprimiendo la proliferación de las mismas y la producción de citoquinas (2). Los genes que codifican los ligandos PD-1, PDL1 y PDL2 (también llamados CD274 y PDCD1LG2, respectivamente), son objetivos clave de la amplificación del cromosoma 9p24.1, una anomalía genética recurrente en el tipo de LH de esclerosis nodular (99).

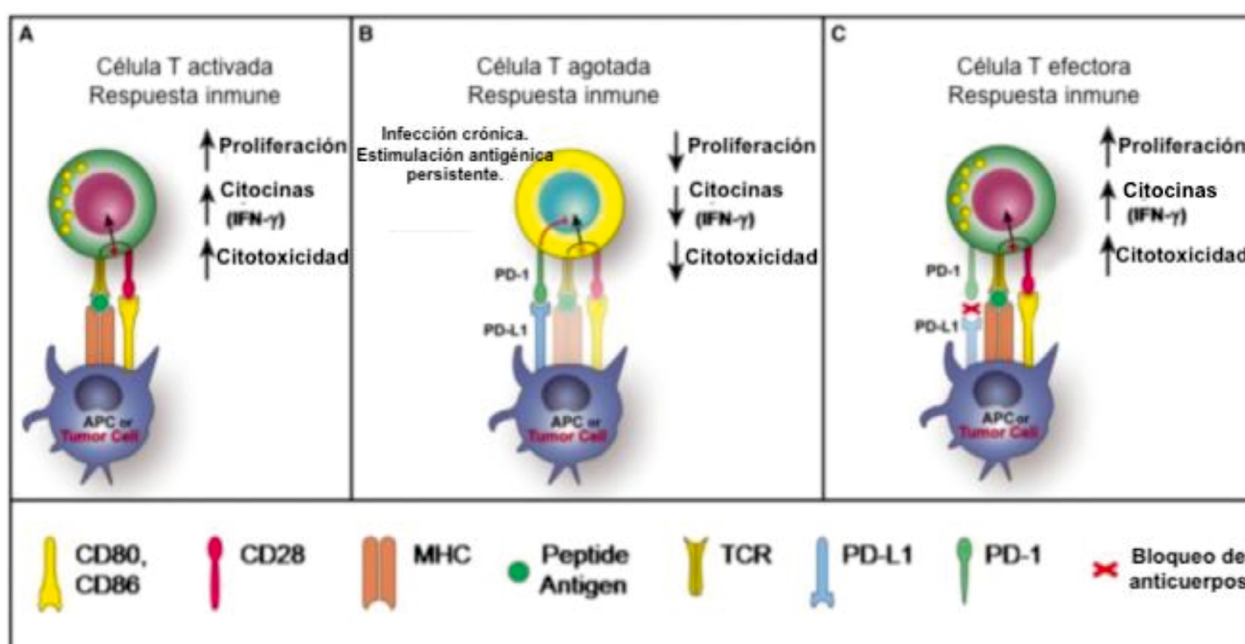


Figura 9. PD-1 en activación de células T, agotamiento y función efectora (102).

En el microambiente tumoral del LH, la expresión de PD-L1 y PD-L2 aumenta significativamente con una expresión muy alta en células HRS. La expresión de PD-L1 y PD-L2 impide que las células T activadas ataquen las células cancerosas (2).

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano dirigido a PD-1 en células inmunitarias activadas, evitando de ese modo la interacción con los ligandos afines PD-L1 y PD-L2; el bloqueo de esta interacción interrumpe la señal inhibidora resultante (figura 9). Nivolumab obtuvo la aprobación acelerada de la FDA en mayo de 2016 para el tratamiento de pacientes con LH clásico recidivante / refractario que progresaron después de un autotrasplante de células madre y una terapia postrasplante con BV (90).

A continuación, detallo dos estudios clínicos:

Un estudio de fase I, 23 pacientes con LH recurrente o refractario que ya habían recibido un tratamiento intenso recibieron nivolumab (a una dosis de 3 mg por kilogramo de peso corporal) cada 2 semanas hasta que tuvieron una respuesta completa, progresión tumoral o efectos asociados a toxicidad excesiva. Se informó una respuesta objetiva en 20 pacientes (87%), incluido el 17% con una respuesta completa y el 70% con una respuesta parcial; los 3 pacientes restantes (13%) tenían enfermedad estable. La tasa de supervivencia libre de progresión a las 24 semanas fue del 86%; 11 pacientes continuaron participando en el estudio. Las razones para la interrupción incluyeron el trasplante de células madre (en 6 pacientes), la progresión de la enfermedad (en 4 pacientes) y la toxicidad del fármaco (en 2 pacientes). El estudio concluye en que nivolumab tiene una actividad terapéutica sustancial y un perfil de seguridad aceptable en pacientes con LH recidivante o resistente al tratamiento previamente administrado (número identificador del ensayo: NCT01592370) (59) (99).

Otro estudio, en este caso, de fase II examinó la eficacia y seguridad de nivolumab en 17 pacientes japoneses con LH clásico refractario / recidivante previamente tratados con BV. La tasa de respuesta objetiva fue del 81,3%, con remisión completa en 4 pacientes y remisión parcial en 9. Las tasas de supervivencia general y supervivencia libre progresiva a los 6 meses fueron de 100 y 60%, respectivamente. Los eventos adversos más comunes (EA) fueron pirexia (41.2%), prurito (35.3%), erupción (35.3%) e hipotiroidismo (29.4%). Cuatro pacientes (23.5%) experimentaron eventos adversos de grado 3 o 4, pero la mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 o 2 (100). El estudio concluye que nivolumab es una opción de tratamiento potencialmente efectiva para pacientes japoneses con LH clásico recidivante o refractario previamente tratado con BV, y tiene un perfil de seguridad aceptable. Nivolumab también fue efectivo en pacientes con una variedad de subtipos de LH clásico. Se requiere más investigación para determinar el papel exacto de nivolumab en el tratamiento de cHL (número identificador del ensayo: JapicCTI-142755) (100) (101).

Pembrolizumab

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado de alta afinidad dirigido contra PD-1. Pembrolizumab ha demostrado actividad clínica en varios tipos de tumores, incluido el LH clásico (103). Una investigación recientemente

publicada por Philippe Armand del Instituto del Cáncer Dana-Farber de Boston, concluye que el anticuerpo anti PD-1 pembrolizumab es eficaz en el tratamiento de pacientes con LH clásico. Los investigadores del estudio de fase 1b evaluaron a 31 pacientes con LH recurrente o refractario cuya enfermedad había progresado durante o después del tratamiento con BV. 17 (55%) habían recibido cinco o más líneas de terapia previa, y 22 (71%) habían recaído después de un autotrasplante de células madre. Todos los pacientes recibieron pembrolizumab 10 mg / kg cada 2 semanas hasta que se produjo la progresión de la enfermedad. Los principales objetivos fueron la seguridad y la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión completa. En general, pembrolizumab fue bien tolerado; cinco (16%) pacientes tuvieron eventos adversos relacionados con el medicamento de grado 3, como colitis e inflamación de las articulaciones, y no se produjeron eventos adversos de grado 4 ni muertes relacionadas con el tratamiento (104). En una mediana de seguimiento de 17 meses, cinco (16%) pacientes lograron la remisión completa como su mejor respuesta, 15 (48%) lograron la remisión parcial, siete pacientes (23%) tenían enfermedad estable y cuatro (13%) tenían enfermedad progresiva. (Número identificador del ensayo: NCT01953692) (59) (103).

Lenalidomida

Se cree que la lenalidomida, un derivado de la talidomida, es un agente inmunomodulador. El mecanismo de acción de la lenalidomida es interactuar con el microambiente del tumor: posee propiedades antiangiogénicas e inmunomoduladoras e induce directamente la muerte de células B malignas (figura 10). El microambiente siempre ha jugado un papel importante en la supervivencia de LH, con producción de citocinas, interleucinas y TGFb. A esto se agregan filtrados de linfocitos T reguladores. Algunos investigadores han encontrado un peor pronóstico cuando hay una mayor infiltración de macrófagos. Todo esto sugiere que una intervención en el microambiente y la base inmunológica de HL podría tener, al menos en teoría, un efecto sobre la enfermedad, en cuyo caso los mecanismos de acción de la lenalidomida serían ideales para este linfoma (58).

En vista de los beneficios potenciales del uso de lenalidomida en enfermedades linfoides, este agente se ha probado en un ensayo clínico de pacientes con LH clásico recidivante. El estudio multicéntrico de fase 2, evaluó la eficacia de la lenalidomida en pacientes con LH clásico recidivante/refractario a una dosis de 25 mg / día los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días. Los pacientes permanecieron con lenalidomida hasta que se produjo la progresión de la enfermedad o se produjo un evento adverso inaceptable. Treinta y ocho pacientes con LH clásico se inscribieron con una mediana de 4 terapias previas; El 87% se había sometido a un trasplante de células madre previo y el 55% de los pacientes no respondieron a su último tratamiento previo. De 36 pacientes evaluables, las respuestas fueron 1 remisión completa, 6 remisiones parciales y 5 pacientes con enfermedad estable durante ≥ 6 meses, lo que resultó en una tasa de respuesta global objetiva del 19%, una tasa de respuesta global citostática del 33% y el 50% de los pacientes evaluables tuvieron una reducción en el ta-

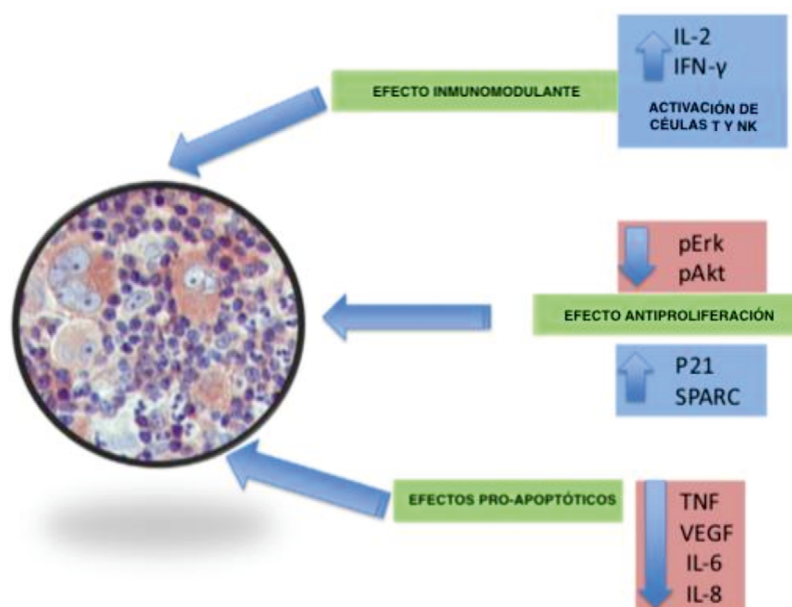


Figura 10. Efectos antitumorales de la lenalidomida (58).

maño del tumor con lenalidomida. La disminución de los niveles plasmáticos de quimioquina (CCL17 y CCL22) a las 2 semanas se asoció con una respuesta posterior. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia, anemia y trombocitopenia, pero solo 1 paciente desarrolló fiebre neutropénica y 3 pacientes experimentaron infecciones de grado 3 o 4. El tratamiento fue bien tolerado, cuatro pacientes suspendieron lenalidomida debido a erupción cutánea, elevación de transaminasas / bilirrubina y citopenias. Debido a que se ha demostrado que la lenalidomida modifica muchos de los cambios favorables al microambiente de HRS, postulamos que la lenalidomida puede tener actividad clínica en LH clásico (número identificador del ensayo: NCT00540007) (59) (105).

Lenalidomida y panobinostat han demostrado una eficacia de un solo agente de 14% a 50% y 27% a 58%, respectivamente, en el LH. El siguiente estudio de fase I / II se realizó para determinar la dosis máxima tolerada, la seguridad y la eficacia de lenalidomida combinada con panobinostat en LH refractario/recidivante. En el ensayo de fase I, los pacientes previamente tratados con LH clásico o con predominio de linfocitos recibieron dosis crecientes de lenalidomida en los días 1 a 21 y panobinostat 3 veces por semana cada 28 días. La toxicidad limitante de la dosis se definió durante el ciclo 1. Cuando se determinó la dosis máxima tolerada, se realizó un estudio de fase II para determinar la respuesta global. Veinticuatro pacientes inscritos; 11 en la fase I y 13 en la fase II. No se observó toxicidad limitante de la dosis, pero 2 pacientes que recibieron 25 mg de lenalidomida y 20 mg de panobinostat experimentaron neutropenia y trombocitopenia más de 14 días en el ciclo 2, lo que llevó a la selección de 25 mg de lenalidomida en los días 1 a 21 y 15 mg de panobinostat 3 veces a la semana para la dosis de fase II. En los 24 pacientes, las toxicidades grado 3 a 4 consistieron en neutropenia (58%), trombocitopenia (42%), linfopenia (25%) y neutropenia febril (25%). La tasa global fue del 16,7% (2 respuestas completas y 2 respuestas parciales). Un paciente con respuesta completa tenía LH predominante de linfocitos y recibió 22 ciclos. La mediana de supervivencia

libre de progresión y la supervivencia global fueron de 3,8 y 16,4 meses, respectivamente. Aunque la combinación de panobinostat y lenalidomida parece segura en pacientes con LH recurrente / refractario, la limitada eficacia y las tasas significativas de neutropenia y neutropenia febril observadas no respaldan la evaluación adicional de esta combinación en HL. (número identificador del ensayo: NCT01460940) (59) (106).

TERAPIA DE CÉLULAS T CON RECEPTORES ANTIGÉNICOS QUIMÉRICOS (CAR)

En este tratamiento, las células inmunitarias llamadas células T se extraen de la sangre del paciente y se alteran en el laboratorio para que tengan receptores específicos, llamados receptores antigénicos quiméricos o CAR, en sus superficies (107).

Los CAR son proteínas de fusión que incluyen restos de reconocimiento de antígenos y dominios de señalización de células T (figura 11). El dominio de reconocimiento de antígeno suele ser un fragmento variable de cadena simple derivado de un anticuerpo monoclonal dirigido a un antígeno asociado al tumor. En la "primera generación" de CAR, el dominio de señalización de células T comprendía una porción intracelular de la subunidad CD3ζ del receptor de células T (TCR). Por el contrario, la segunda generación y generaciones posteriores de CAR incorporan dos tipos de dominios de señalización de células T: dominios coestimuladores, derivados de receptores coestimuladores, y un dominio de activación de células T derivado de CD3ζ (108).

El gen que codifica la construcción CAR se transfiere a los genomas de las células T utilizando un vector de terapia génica, que habitualmente es un retrovirus y incompetente o un lentivirus, aunque también se han usado sistemas de transposones. La mayoría de las infusiones de células CAR-T están precedidas por un régimen de quimioterapia de acondicionamiento, con pruebas extensas de estudios

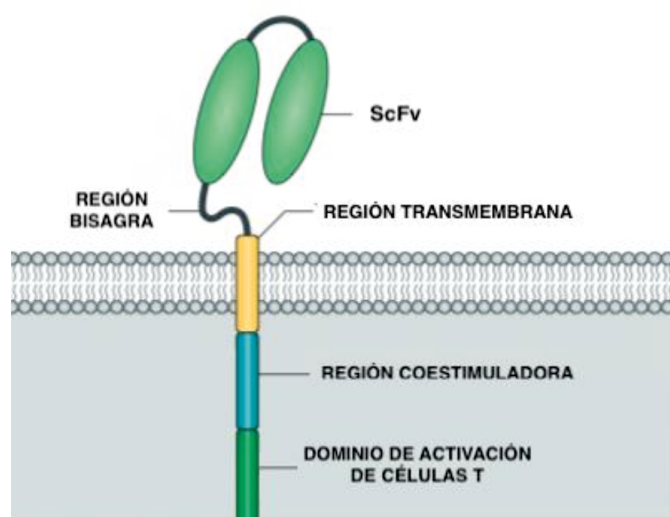


Figura 11. Estructura CAR (108).

en ratones que indican que la depleción de linfocitos en el receptor aumenta la actividad de las células T transferidas adoptivamente al causar niveles séricos elevados de citocinas, como IL-15, y posiblemente reduciendo el número de células T reguladoras (108). Esta técnica ha mostrado resultados alentadores en estudios clínicos preliminares realizados contra algunos LH difíciles de tratar. Los médicos todavía están mejorando la forma en que producen las células T y están aprendiendo las mejores maneras de usarlas. En la actualidad, la terapia de células T CAR sólo está disponible en estudios clínicos (107).

Los investigadores han encontrado en investigaciones anteriores que pueden poner un nuevo gen en las células T que les hará reconocer las células cancerosas y matarlas. Ahora se está llevando a cabo un estudio en fase I en el que quieren probar si estas células T genéticamente modificadas administradas después de la quimioterapia serán más efectivas para matar las células cancerosas. El gen que se colocará en las células T produce un anticuerpo llamado anti-CD30. Como ya he mencionado en otros apartados, este anticuerpo se adhiere a las células de linfoma debido a una sustancia en el exterior de las células llamada CD30 (59). Los anticuerpos anti-CD30 se han utilizado para tratar a las personas con linfoma, pero no han sido lo suficientemente fuertes como para curar a la mayoría de los pacientes. Para este estudio, el anticuerpo anti-CD30 se ha cambiado de modo que en lugar de flotar libremente en la sangre ahora se une a las células T. Cuando un anticuerpo se une a una célula T pasa a llamarse receptor quimérico. Estas células T activadas por el receptor quimérico CD30 (células T CD30.CAR) parecen matar parte del tumor, pero no duran mucho y, por lo tanto, se desconocen sus posibilidades de combatir el cáncer (59).

En este estudio, 18 pacientes pretratados con LH clásico recidivante/refractario se trataron con uno de los tres regímenes de acondicionamiento seguidos de una infusión de células T CD30.CAR. Los eventos adversos más comunes fueron náuseas y vómitos (28%), erupción cutánea (11%), disnea (6%), síntomas psiquiátricos (6%) y artralgias (6%). Dos pacientes experimentaron toxicidad de grado ≥ 3 ; uno con enzimas hepáticas elevadas y un paciente desarrolló una miocardiopa-

tía que se atribuyó a la exposición a antraciclina durante la terapia de acondicionamiento. La tasa de respuesta objetiva fue del 39% (7 respuestas parciales, ninguna respuesta completa). Seis pacientes tenían enfermedad estable (90). Varios estudios sugieren que las células T infundidas necesitan espacio para poder multiplicarse y crecer para cumplir sus funciones, y que esto no puede suceder si hay demasiadas células T en circulación. Debido a eso, los médicos pueden usar medicamentos de quimioterapia para disminuir el nivel de células T circulantes (depleción linfocítica) antes de la infusión de células T CD30.CAR. Lo novedoso de este estudio es que la quimioterapia de depleción linfocítica se administrará en pacientes que no se hayan sometido a trasplantes autólogos con la esperanza de que produzcan efectos antitumorales más duraderos (Número de identificador: NCT02917083) (59) (90).

Otro estudio de escalamiento de dosis de fase I en el que 9 pacientes, de los cuales 7 con LH recidivante / refractario, fueron infundidos con células T autólogas que fueron modificadas genéticamente con un vector retroviral para expresar el CAR específico de CD30 que codifica el endodominio coestimulante CD28. Se infundieron tres niveles de dosis, desde $0,2 \times 10^8$ a 2×10^8 de células T CD30.CAR / m^2 , sin un régimen de acondicionamiento. El resto de terapias se suspendieron al menos 4 semanas antes de la infusión de células T CD30.CAR. Siete pacientes habían experimentado previamente la progresión de la enfermedad mientras recibían tratamiento con BV. No se observaron toxicidades atribuibles a la infusión de células T CD30.CAR. De los 7 pacientes con LH recidivante, 1 tuvo respuesta completa que duró más de 2,5 años después de la segunda infusión de células T CD30.CAR, 1 permaneció en respuesta completa continua durante casi 2 años y 3 tuvieron enfermedad estable transitoria. La expansión de células T CD30.CAR en sangre periférica alcanzó su punto máximo una semana después de la infusión, y las células T CD30.CAR permanecieron detectables durante más de 6 semanas. Este estudio demuestra la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia potencial de las células T CD30.CAR en el LH. La reducción apropiada del tumor y la linfodepleción antes de la infusión de células T CD30.CAR debe mejorar su actividad clínica sin aumentar la toxicidad. La exploración futura de la sinergia entre las células T CD30.CAR y el bloqueo PD1 / PD-L1 también puede ser beneficiosa. (número identificador del ensayo: NCT01316146) (59) (109).

5. CONCLUSIONES

Las tasas de curación para el LH son de aproximadamente el 75% de los casos en general y el 90% de los casos en pacientes más jóvenes, el tratamiento que se usa con más frecuencia es un régimen combinado de quimioterapia de ABVD. La radioterapia se puede usar sola para tratar el LH, o se puede combinar con quimioterapia y con el trasplante de células madre después del fracaso de la terapia primaria.

A pesar de las altas tasas de curabilidad del LH, todavía hay un gran trabajo para mejorar el tratamiento de los pacientes con LH, sobre todo, para pacientes con LH refractario o recidivante. Muchos son los medicamentos en ensayo clí-

nico que demuestran beneficio, pero ciertamente es demasiado pronto para saber si todos estos medicamentos contribuirán a mejorar la supervivencia más que los tratamientos habituales que utilizamos para estos pacientes. Por ejemplo, hoy en día, hay resultados impresionantes obtenidos con inhibidores del punto de control inmunológico, como nivolumab y pembrolizumab, en pacientes que han recaído después de recibir o son refractarios a múltiples líneas de terapias, incluso aquellos que recibieron previamente ASCT y BV; pero el momento exacto y el papel del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario como agentes únicos, o de forma secuencial, o en combinación con BV, sigue siendo una pregunta abierta bajo investigación y podría ser un enfoque revolucionario, libre de quimioterapia en el futuro cercano. También tenemos que profundizar en la comprensión y el manejo de la toxicidad de todos estos medicamentos y las interacciones con otros medicamentos y, finalmente, cómo racionalizar su uso y hacerlo sostenible en la situación económica actual.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2016; 43(4): 661-675.
- Younes A, Ansell SM. Novel agents in the treatment of hodgkin lymphoma: biological basis and clinical results. *Semin Hematol*. 2016; 53(3): 186-189.
- Aspelund A, Robciuc MR, Karaman S, Makinen T, Alitalo K. Lymphatic System in Cardiovascular Medicine. *Circulation Research*. 2016; 118: 515-530.
- Chung C, Iwakiri Y. The lymphatic vascular system in liver diseases: its role in ascites formation. *Clin Mol Hepatol*. 2013; 19(2): 99-104.
- Munn LL, Padera TP. Imaging the lymphatic system. *Microvascular research*. 2014; 96: 55-63.
- Liao S, Padera TP. Lymphatic Function and Immune Regulation in Health and Disease. *Lymphat Res Biol*. 2013; 11(3): 136-143.
- Baxter M. Surviving Leukemia and Hodgkin's Lymphoma: An Overview Of Effective Treatment Methods. Speedy Publishing LLC; 2013.
- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014; 89(7): 771-779.
- Cabrera Contreras ME. Síndromes linfoproliferativos I. En Bases de la medicina clínica.
- Cascio MJ, Natkunam Y. Hodgkin Lymphoma and the Microenvironment. En McManus LM, Mitchell R, editores. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. 1a ed. USA: Elsevier; 2014. p. 1701-1711.
- Glaser SL, Chang ET, Clarke CA, Keegan TH. Epidemiology. En Engert A, Younes A, editores. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview*. 2a ed. Springer; 2015. p. 3-26.
- Tulviste SD. New Developments in Lymphoma and Hodgkin's Disease Research. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2006.
- Harris RE. Epidemiology of lymphoma. En *Global Epidemiology of Cancer*. Burlington: Jones & Bartlett Publishers; 2015. p. 354-357.
- Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, Bartlett NL. Mature Results of a Phase II Study of Rituximab Therapy for Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32(9): 912-918.
- Cho BB, Kelting SM, Gru AA, LeGallo RD, Pramoongjago P, Goldin TA, et al. Cyclin D1 expression and polysomy in lymphocyte-predominant cells of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2017; 26: 10-15.
- Tsai HK, Mauch PM. Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Semin Radiat Oncol*. 2007; 17:184-189.
- Savage KJ, Mottok A, Fanale M. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol*. 2016; 53(3): 190-202.
- Fend F. Classical Hodgkin lymphoma and its differential diagnoses. *Diagnostic Histopathology*. 2015; 21(10): 400-407.
- Fields P, Wrench D. Hodgkin lymphoma. *Medicine*. 2017; 45(5): 305-310.
- Xu ML, Fedoriw Y. Lymphoma Microenvironment and Immunotherapy. *Surg Pathol Clin*. 2016; 9(1): 93-100.
- Choi WT, Gill RM. Hepatic Lymphoma Diagnosis. *Surgical Pathology Clinics*. 2018; 11(2): 389-402.
- Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 85(2): 216-237.
- Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin Lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol*. 2016; 53(3): 139-147.
- Carbone A, Gloghini A. Lymphocyte depletion classical Hodgkin lymphoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2016.
- Bröckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in Hodgkin Lymphoma. *Semin Hematol*. 2016; 53(3): 155-164.
- Batista JL, Birmann BM, Meyer Epstein M. Epidemiology of Hematologic Malignancies. En Loda M, Mucci LA, Mittelstadt ML, Van Hemelrijck M, Brid Cotter M, editores. *Pathology and Epidemiology of Cancer*. Springer; 2016. p. 543-569.
- Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015; 126(20): 2265-2273.

28. Dhiab Myriam B, Sonia Z, Hanene S, Teheni L, Mounir T. Prognostic significance of Epstein-Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2017; 23(3): 121-130.
29. Grywalska E, Rolinski J. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphomas. *Semin Oncol*. 2015; 42(2): 291-303.
30. Epstein MM, Chang ET, Zhang Y, Fung TT, Batista JL, Ambinder RF, et al. Dietary Pattern and Risk of Hodgkin Lymphoma in a Population-Based Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2015; 182(5): 405-416.
31. Kamper-Jørgensen M, Rostgaard K, Glaser SL, Zahm SH, Cozen W, Smedby KE. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2245-2255.
32. Matos A, Marinho-Dias J, Ramalheira S, Oliveira MJ, Bicho M, Ribeiro R. Mechanisms underlying the association between obesity and Hodgkin lymphoma. *Tumor Biol*. 2016; 37(10):13005-13016.
33. Gallamini A, Hutchings M, Ramadan S. Clinical presentation and staging of Hodgkin Lymphoma. *Semin Hematol*. 2016; 53(3):148-154.
34. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90(11): 1574-1583.
35. Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME. Lymphoma: Pathology, Diagnosis, and Treatment. 2a ed. USA: Cambridge University Press; 2013.
36. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018; 93: 704-715.
37. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. *Ca Cancer J Clin*. 2018; 68: 116-132.
38. Engert A, Raemaekers J. Treatment of early-stage Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol*. 2016; 53(3): 165-170.
39. Goyal G, Maldonado EB, Fan TJ, Kammanthareddy A, Silberstein PT, Go RS, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Early-stage Hodgkin Lymphoma in the Elderly: A National Cancer Database Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 812-818.
40. Venkatesan P. Treatment options for early-stage Hodgkin's lymphoma. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): e304.
41. Herst J, Crump M, Baldassarre FG, MacEachern J, Sussman J, Hodgson D, et al. Management of Early-stage Hodgkin Lymphoma: A Practice Guideline. *Clin Oncol*. 2017; 29(1): e5-e12.
42. Vassilakopoulos TP, Johnson PWM. Treatment of advanced stage hodgkin lymphoma: Who really needs beacopp?. *Semin Hematol*. 2016; 53(3): 171-179.
43. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 943-952.
44. Borchmann P. Early Intensification Treatment Approach in Advanced-stage Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2014; 28: 65-74.
45. Von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *Semin Hematol*. 2016; 53(3): 180-185.
46. Moskowitz A. Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(2): S156-S159.
47. Mei M, Chen R. How to Approach a Hodgkin Lymphoma Patient With Relapse After Autologous SCT: Allogeneic SCT. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(1): 26-33.
48. Hutchings M, Piris MA, Baiocchi O, Hertzberg M. Advances in the diagnosis and treatment of Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Treat Commun*. 2015; 4(1): S1-S11.
49. Abramson JS. Transformative Clinical Trials in Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(1): S141-S146.
50. Harsha Tirumani S, LaCasce AS, Jacene H. Role of 2-Deoxy-2-[18F]- fluoro-D-glucose-PET/ Computed Tomography in Lymphoma. *PET Clin*. 2015; 10(2): 207-225.
51. Tamayo P, Martín A, Díaz L, Cabrero M, García R, García-Talavera P, et al. 18F-FDG PET/TC en el manejo clínico de los linfomas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017; 36(5): 312-321.
52. Subocz E, Halka J, Dziuk M. The role of FDG-PET in Hodgkin lymphoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017; 21(2): 104-114.
53. Lakhwani S, Cabello-García D, Allende-Riera A, Cárdenas-Negro C, Raya JM, Hernández-García MT. Biopsia de médula ósea en el linfoma de Hodgkin. Comparación con la PET-TC en 65 pacientes. *Med Clin*. 2018; 150(3): 104-106.
54. Júlio Cerci J, Bogoni M, Buccheri V, Sa da Camargo Etchebehere EC, Bueno da Silveira TM, Baiocchi O, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging can replace bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma. Results from Brazilian Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018.
55. El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for Staging; Past, Present, and Future. *Semin Nucl Med*. 2017; 48:4-16.
56. Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *J Intern Med*. 2017; 281: 247-260.
57. Sola A. Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2011; 22(6): 834-843.

58. Provencio M, Sánchez A, Sánchez-Beato M. New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(3): 457-464.
59. www.clinicaltrials.gov
60. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31(4): 456-460.
61. Venkatesan P. Bendamustine combined regimen for Hodgkin's lymphoma. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8): e326.
62. Sala E, Crocchiolo R, Gandolfi S, Bruno-Ventre M, Bramanti S, Peccatori J, et al. Bendamustine Combined with Donor Lymphocytes Infusion in Hodgkin's Lymphoma Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(9): 1444-1447.
63. Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, Yahalom J. Association of intensity-modulated radiation therapy on overall survival for patients with Hodgkin lymphoma. *Radiother Oncol.* 2016; 118(1): 52-59.
64. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Kiil Berthelsen A, Constine LS, Theodor Eich H, et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2014; 89(4):854-862.
65. DeLaney TF, Haas RLM. Innovative radiotherapy of sarcoma: Proton beam radiation. *Eur J Cancer.* 2016; 62: 112-123.
66. Doyen J, Tuan Falk A, Floquet V, Hérault J, Hannoun-Lévi JM. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 43: 104-112.
67. Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, Flampouri S, Elmongy HM, Cahlon O, et al. Consolidative Proton Therapy after Chemotherapy for Patients with Hodgkin Lymphoma. *Ann Oncol.* 2017; 28(9): 2179-2184.
68. Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15: 7-24.
69. Shin N, Li YL, Mei S, Wang KH, Hall L, Katiyar, et al. INCB040093 Is a Novel PI3K δ Inhibitor for the Treatment of B Cell Lymphoid Malignancies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018; 364(1): 120-130.
70. Gopal AK, Fanale MA, Moskowitz CH, Shustov AR, Mitra S, Ye W, et al. Phase II study of idelalisib, a selective inhibitor of PI3K δ , for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1057-1063.
71. Westin JR. Status of PI3K/Akt/mTOR Pathway Inhibitors in Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14(5): 335-342.
72. Van Den Neste E, André M, Gastinne T, Stamatoullas A, Haïoum C, Belhabri A, et al. A phase II study of the oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2018; 103(5): 840-848.
73. Younes A, Romaguera J, Fanale M, McLaughlin P, Hagemeister F, Copeland A, et al. Phase I Study of a Novel Oral Janus Kinase 2 Inhibitor, SB1518, in Patients With Relapsed Lymphoma: Evidence of Clinical and Biologic Activity in Multiple Lymphoma Subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30(33): 4161-4167.
74. Lee S, Shah T, Yin C, Hochberg J, Ayello J, Morris E, et al. Ruxolitinib significantly enhances in vitro apoptosis in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma and survival in a lymphoma xenograft murine model. *Oncotarget.* 2018; 9(11): 9776-9788.
75. Márk A, Hajdu M, Váradi Z, Béla Sticz T, Nagy N, Csomor J, et al. Characteristic mTOR activity in Hodgkin-lymphomas offers a potential therapeutic target in high risk disease – a combined tissue microarray, in vitro and in vivo study. *BMC Cancer.* 2013; 13: 250.
76. Von Tresckow B, Diehl V. An update on emerging drugs for Hodgkin lymphoma. *Expert Opin. Emerging Drugs.* 2014; 19(2):215-224.
77. Park H, Garrido-Laguna I, Naing A, Fu S, Falchook GS, Piha-Paul SA, et al. Phase I dose-escalation study of the mTOR inhibitor sirolimus and the HDAC inhibitor vorinostat in patients with advanced malignancy. *Oncotarget.* 2016; 7(41): 67521-67531.
78. Armand P, Kim HT, Sainvil MM, Lange PB, Giardino AA, Bachanova V, et al. The Addition of Sirolimus to the Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis Regimen in Reduced Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation for Lymphoma: A Multicentre Randomized Trial. *Br J Haematol.* 2016; 173(1): 96-104.
79. Johnston PB, Pinter-Brown LC, Warsi G, White K, Ramchandren R. Phase 2 study of everolimus for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Exp Hematol Oncol.* 2018; 7:12.
80. Oki Y, Buglio D, Fanale M, Fayad L, Copeland A, Romaguera J, et al. Phase I Study of Panobinostat plus Everolimus in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma. 2013; *Clin Cancer Res*; 19(24): 6882-6890.
81. Morschhauser F, Terriou L, Coiffier B, Bachy E, Varga A, Kloos I, et al. Phase 1 study of the oral histone deacetylase inhibitor abexinostat in patients with Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, or chronic lymphocytic leukaemia. *Invest New Drugs.* 2015;33(2):423-31.
82. Prakash Sharma S. A new drug for Hodgkin's lymphoma. *Lancet Oncol.* 2012; 13(6): e236.
83. Klein JM, Henke A, Sauer M, Bessler M, Reiners KS, Engert A, et al. The Histone Deacetylase Inhibitor LBH589 (Panobinostat) Modulates the Crosstalk of Lymphocytes with Hodgkin Lymphoma Cell Lines. *PLoS One.* 2013; 8(11): e79502.

84. Kewitz S, Bernig T, Staeger MS. Histone deacetylase inhibition restores cisplatin sensitivity of Hodgkin's lymphoma cells. *Leuk Res.* 2012; 36(6): 773-778.
85. Weniger MA, Küppers R. NF- κ B deregulation in Hodgkin lymphoma. *Semin Cancer Biol.* 2016; 39: 33-39.
86. Sari Kaplan G, Corek Torcun C, Grune T, Kartal Ozer N, Karademir B. Proteasome inhibitors in cancer therapy: Treatment regimen and peripheral neuropathy as a side effect. *Free Radic Biol Med.* 2017; 103:1-13.
87. Momose I, Kawada M. The therapeutic potential of microbial proteasome inhibitors. *Int Immunopharmacol.* 2016; 37:23-30.
88. Horton TM, Drachtman R, Chen L, Cole PD, McCarten K, Voss S, et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Combination with Ifosfamide/Vinorelbine in Paediatric Patients and Young Adults with Refractory/Recurrent Hodgkin Lymphoma: A Children's Oncology Group (COG) Study. *Br J Haematol.* 2015; 170(1): 118-122.
89. Teo EC, Chew Y, Phipps C. A review of monoclonal antibody therapies in lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 97:72-84.
90. Bair SM, Mato A, Svoboda J. Immunotherapy for the Treatment of Hodgkin Lymphoma: An Evolving Paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(6):380-391.
91. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 19(2):257-266.
92. Younes A. Brentuximab Vedotin for the Treatment of Patients with Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2014; 28: 27-32.
93. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018.
94. Saini KS, Azim HA, Cocorocchio E, Vanazzi A, Lamba Saini M, Rafaniello Raviele P, et al. Rituximab in Hodgkin lymphoma: Is the target always a hit?. *Cancer Treat. Rev.* 2011; 37: 385-390.
95. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Nattkunam Y, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014 Mar;32(9):912-918.
96. Kasamon YL1, Jacene HA, Gocke CD, Swinnen LJ, Gladstone DE, Perkins B, et al. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012;119(18):4129-4132.
97. Hude I, Sasse S, Engert A, Bröckelmann PJ. The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma. *Haematologica.* 2017; 102(1): 30-42.
98. Bröckelmann PJ, Engert A. Checkpoint Inhibition in Hodgkin Lymphoma - a Review. *Oncol Res Treat.* 2017;40(11):654-660.
99. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutiérrez M, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:311-319.
100. www.clinicaltrials.jp
101. Maruyama D, Hatake K, Kinoshita Y, Fukuhara N, Choi I, Taniwaki M, et al. Multicenter phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2017; 108(5): 1007-1012.
102. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2013; 2(5): 662-673.
103. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016; 34:3733-3739.
104. Khan Burki T. Pembrolizumab for classical Hodgkin's lymphoma. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8): e324.
105. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, Siegel MJ, Cashen AF, Blum KA, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011; 118(19): 5119-5125.
106. Maly JJ, Christian BA, Zhu X, Wei L, Sexton JL, Jaglowski SM, et al. A Phase I/II Trial of Panobinostat in Combination With Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(6):347-353.
107. Kebriaei P. CART-Cell Therapies: Overcoming the Challenges and New Strategies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17(2): S74-S78.
108. Brudno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Jan;15(1):31-46.
109. Ramos CA, Ballard B, Zhang H, Dakhova O, Gee AP, Mei Z, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirection lymphocytes. *J Clin Invest.* 2017; 127(9): 3462-3471.