

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**“RIQUEZA MONONUCLEAR FAGOCÍTICA EN MÉDULA ÓSEA:
NUEVO PREDICTOR DE RESPUESTA A TERAPIA ESTÁNDAR
DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON LINFOMA DE
HODGKIN”**

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

DOCTORANDO: Esperanza Romero Fernández

Director:

Prof. Dr. Miguel Ángel Canales Albendea

Madrid, 2016

... a Markus, a Carlos y a mamá
por vuestra paciencia y amor.

“Riqueza mononuclear fagocítica en médula ósea: nuevo predictor de respuesta a terapia estándar de primera línea en pacientes con linfoma de Hodgkin”.

Esperanza Romero Fernández,

Correo electrónico: eromerofernandez@yahoo.es

Madrid, 2016

Erratum:

Página	Línea	Dice	Debe decir
57	1	compado	comparado

RESUMEN

Introducción: Ha sido descrita una relación positiva entre el incremento de macrófagos asociados al tejido tumoral ganglionar (MAT) en el linfoma de Hodgkin (LH) y el fallo en la respuesta inicial al tratamiento. **Objetivos:** Evaluar el papel de la riqueza mononuclear fagocítica en médula ósea en la respuesta a la terapia estándar de primera línea y en el pronóstico de pacientes con LH. Desarrollar un modelo predictivo de respuesta terapéutica en estos pacientes.

Pacientes y métodos: Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas y los aspirados medulares de 98 pacientes con LH diagnosticados en nuestro Centro entre el 01/01/2002 y el 31/12/2013 cuantificándose la proporción de monocitos, promonocitos y macrófagos en médula ósea tras el diagnóstico de LH y antes del inicio del tratamiento. **Resultados:** Un total de 98 pacientes (68 varones y 30 mujeres) con una mediana de edad de 34,50 años (rango: 18-85) fueron incluidos en el análisis detectándose una relación inversamente proporcional entre la proporción de macrófagos en médula ósea y la probabilidad de alcanzar una respuesta precoz y final [95% IC (1,205- 1,844)] $p < 0,005$; [95% IC (1,205- 1,844)] $p < 0,005$, respectivamente] al tratamiento de primera línea. **Conclusiones:** La proporción de macrófagos medulares en el momento del diagnóstico de LH es un factor pronóstico independiente que predice la respuesta a la terapia estándar de primera línea.

DESCRIPTORES: Linfoma de Hodgkin, Sistema Mononuclear Fagocítico, médula ósea, pronóstico

ABSTRACT

Introduction: It has been described a positive relationship between increased of tumour associated macrophages (TAM) in Hodgkin lymphoma (HL) and failure in the initial response to treatment. **Objectives:** To evaluate the role of mononuclear phagocyte proportion on bone marrow *in the response to standard first-line therapy* and prognosis of patients with HL as well as develop a predictive model of therapeutic response in these patients. **Patients & methods:** Medical records of 98 patients with HL diagnosed at our Center from 01/01/2002 to 31/12/2013 were retrospectively revised and we count the proportion of monocytes, promonocytes and macrophages in bone marrow after HL diagnosis and before to start the treatment. **Results:** A total of 98 patients (68 males and 30 females) with a median of age of 34.50 years (range: 18-85) were included in the analysis and we finding an inversely proportional relationship between the proportion of macrophages in bone marrow and the probability to reach an early and final therapeutic responses [95% IC (1,205-1,844)] $p < 0,005$; [95% IC (1,205- 1,844)] $p < 0,005$, respectively] to the first-line treatment. **Conclusions:** The proportion of macrophages in bone marrow at diagnosis of HL is an independent prognosis factor that it is predictor of response to standard first-line therapy.

DESCRITORS: Hodgkin lymphoma, Mononuclear Phagocyte System, bone marrow, prognosis

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE TABLAS, ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS

1. Introducción
2. Hipótesis y objetivos
3. Pacientes y métodos
4. Resultados
5. Discusión
6. Conclusiones

ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA

ANEXO B: FUENTES Y RECURSOS DE COMUNICACIÓN CIENTÍFICA & INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

ANEXO C: CITAS, NOTAS Y REFERENCIAS

ÍNDICE ANTROPONÍMICO

CURRICULUM VITAE

LISTA DE TABLAS

Tablas	Página
Tabla 1. Clasificación de Rappaport.....	17
Tabla 2. Clasificación Working Formulation para linfomas no Hodgkin.....	19
Tabla 3. Clasificación REAL/ OMS de las neoplasias linfoides.....	20,21
Tabla 4. Clasificación OMS 2008 tumores linfoides y órganos hematopoyéticos.....	21,22
Tabla 5. Sistema de estadificación de Ann-Arbor.....	36
Tabla 6. Factores pronósticos desfavorables para LH en estadio localizado.....	41
Tabla 7. Características generales de los pacientes de la serie.....	97
Tabla 8. Tabla de contingencia.....	156

LISTA DE ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Figuras	Página
Figura 1. Interacciones celulares en el microambiente del LH.....	29
Figura 2. Ganglio linfático infiltrado por un LH.....	57
Figura 3. Aspirado medular. Signos de mielitis intersticial.....	59
Figura 4. Célula de Reed-Sternberg en un producto de aspirado medular.....	61
Figura 5. Célula de Reed-Sternberg en una biopsia ósea.....	62
Figura 6. Tinción inmunohistoquímica en tejido tumoral afectado por LH.....	63
Figura 7. Aspirados de médula ósea con riqueza mononuclear fagocítica intermedia.....	115
Figura 8. Aspirados de médula ósea con riqueza mononuclear fagocítica baja.....	116
Figura 9. Aspirados de médula ósea con riqueza mononuclear fagocítica alta.....	117

LISTA DE ILUSTRACIONES (GRÁFICOS)

Gráficos	Página
Gráficos 1-3. Riqueza mononuclear fagocítica medular de los pacientes con LH estudiados.....	99
Gráfico 4. Representación gráfica de la respuesta terapéutica.....	103
Gráfico 5. Representación gráfica de la respuesta precoz (2 categorías)....	104
Gráfico 6. Representación gráfica de la respuesta precoz (3 categorías)....	105
Gráfico 7. Representación gráfica del % monocitos frente a la respuesta precoz (2 categorías).....	106
Gráfico 8. Representación gráfica del % macrófagos frente a respuesta precoz (3 categorías).....	108
Gráfico 9. Representación gráfica del % macrófagos frente a respuesta precoz (2 categorías).....	109
Gráfico 10. Representación gráfica de % promonocitos y respuesta final.....	110
Gráfico 11. Representación gráfica de % monocitos y respuesta final.....	111
Gráfico 12. Representación gráfica de % macrófagos y respuesta final.....	113
Gráfico 13. Curva ROC. Respuesta terapéutica completa precoz.....	114
Gráfico 14. Curva ROC. Respuesta terapéutica completa final.....	114
Gráfico 15. Curva ROC para respuesta precoz.....	133
Gráfico 16. Curva ROC para respuesta final.....	133

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Aa: años

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina

ADN: ácido desoxiribonucleico

ALK: kinasa del linfoma anaplásico

AMO: aspirado de médula ósea

ARN: ácido ribonucleico

AUC: área bajo la curva

BEACOPP: bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, prednisona, vincristina, procarbazona

BMO: biopsia de médula ósea

CD: cluster de diferenciación

ChVPP: clorambucil, vinblastina, procarbazona y prednisona

cm: centímetros

CM: celularidad mixta

Dd: días

DE: desviación estándar

DHAP: dexametasona, citarabina y cisplatino

DL: depleción linfocitaria

EBER: detección del ARN mensajero del VEB mediante hibridación in situ

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

ESHAP: etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino

ETFL project: European Task Force on Lymphoma Project

E: especificidad

EN: esclerosis nodular

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

FNT: factor de necrosis tumoral

g/dl: gramos/ decilitro

GEMOX: gemcitabina y oxaliplatino

Gy: Greys, dosis de material utilizada en radioterapia

HIS: hibridación in situ

HRS: células de Hodgkin y Reed-Sternberg

HTLV: virus de la leucemia/ linfoma T del adulto

IC: intervalo de confianza

Ig: inmunoglobulinas

IGEV: ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina y prednisolona

IL: interleucina

IPS: International Prognosis Score

i.v: vía intravenosa

LB: linfocito B

LDH: lactato deshidrogenasa

LH: linfoma de Hodgkin

LHc: linfoma de Hodgkin clásico

LHPLN: linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular

LMP: proteína latente de membrana

LNH: linfoma no Hodgkin

LNHDCG: linfoma no Hodgkin difuso de células grandes

LT: linfocito T

MALT: tejido linfoide asociado a mucosas

MAT: macrófagos asociados al tumor

MINE: mitoguazona, ifosfamida, vinorelbina y etopósido

MGG: tinción May-Grünwald-Giemsa

MiniBEAM: carmustina, etopósido, citarabina, melfalán

Mm: meses

mm: milímetros

NK: célula *natural killer*

NR: no respuesta

OMS: Organización Mundial de la Salud

P: prevalencia

PET/ TC: tomografía por emisión de positrones/ tomografía computerizada

PVAG: prednisona, vinblastina, doxorubicina, gemcitabina

RC: respuesta completa

RT: radioterapia

REAL: Revised European-American Lymphoma

RL: rico en linfocitos

RP: respuesta parcial

RPTA: respuesta

S: sensibilidad

SG: supervivencia global

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SLP: supervivencia libre de progresión

SMD-t: síndrome mielodisplásico relacionado con la terapia

SMF: sistema mononuclear fagocítico

SPSS: sistema estadístico para ciencias sociales

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

TC: tomografía computerizada

VEB: virus de Epstein-Barr

VH-8: herpes virus 8

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

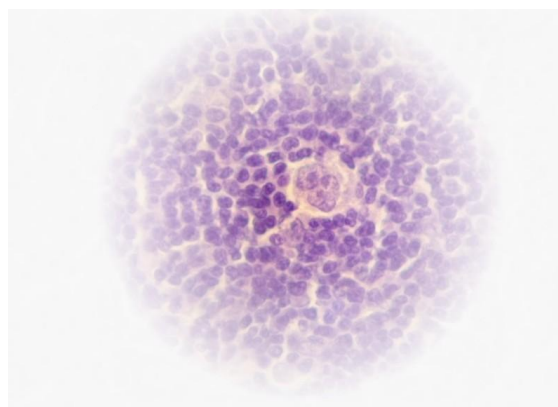
v.o: vía oral

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VSG: velocidad de sedimentación globular

**“RIQUEZA MONONUCLEAR FAGOCÍTICA EN MÉDULA ÓSEA:
NUEVO PREDICTOR DE RESPUESTA A TERAPIA ESTÁNDAR
DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON LINFOMA DE
HODGKIN”**



1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Linfomas. Clasificación.

Los linfomas son neoplasias heterogéneas del sistema linfoide por lo que la adecuada clasificación de los mismos es fundamental para identificar los distintos subtipos de enfermedad, planificar el abordaje terapéutico y realizar la aproximación pronóstica inicial. Sin embargo, a lo largo de los años muchas han sido las clasificaciones que han ido surgiendo y múltiples las modificaciones que han sufrido para conseguir aportar uniformidad a la terminología utilizada [1].

En 1942, Gall y Mallory, reconocieron por primera vez el linfoma de Hodgkin como entidad independiente. Posteriormente, Rappaport en 1966 propuso un sistema de clasificación basándose en los rasgos citomorfológicos de la célula tumoral ganglionar (Tabla 1) [2]. Se trataba de un sistema de clasificación histopatológico que correlacionaba el patrón de crecimiento histológico de la célula tumoral en el ganglio con la evolución clínica de los enfermos de tal manera que el crecimiento nodular se asociaba a mejor pronóstico que el difuso y la citología linfocítica era considerada más favorable que la histiocítica o que la indiferenciada (linfoma *stem cell*).

En años posteriores, la incorporación de las técnicas de inmunohistoquímica al estudio del ganglio, demostraron que los linfocitos malignos de los linfomas nodulares derivaban de los linfocitos B del folículo linfoide, y los linfomas histiocíticos descritos por Rappaport estaban

compuestos por linfocitos transformados de origen B en el 90% de los casos y T en el 10% restante.

Tabla 1. Clasificación de Rappaport

Citología	Patrón histológico
Linfocítico, bien diferenciado (linfoma linfocítico)	Nodular o difuso
Linfocítico, pobremente diferenciado (linfoma linfoblástico)	Nodular o difuso
Mixto (linfocítico- histiocítico)	Nodular o difuso
Histiocítico (reticulosarcoma)	Nodular o difuso

Nodular: las células se agrupan simulando folículos linfoides normales
Difuso: infiltración diseminada. No existen folículos

En 1974 surgieron otras clasificaciones, todas ellas eminentemente morfológicas, tales como la clasificación funcional desarrollada por Lukes y Collins [3], que establecía que el centro del folículo linfoide era el lugar físico en el que el linfocito B se transformaba de tal manera que agrupaba a las células foliculares en cuatro tipos: centrocito pequeño o célula hendida pequeña, centrocito grande o célula hendida grande, centroblasto pequeño y centroblasto grande.

Dicha clasificación incorporó los conocimientos inmunológicos de la época a la citomorfología clásica para diferenciar las células de origen B y T. Posteriormente a la aparición de esta clasificación aunque en ese mismo año, tuvo lugar en Kiel una reunión de un grupo de expertos europeos para establecer nuevos aspectos que mejoraran el conocimiento de los linfomas.

De esta manera, surgió la clasificación de Kiel [4] que diferencia dos grandes grupos de linfomas atendiendo a las características citológicas de sus células, a saber: linfomas de alto grado y linfomas de bajo grado de malignidad. Un año después, en París una nueva reunión de expertos matiza algún aspecto de la clasificación de Kiel aportando la diferenciación en procesos B o T dentro de cada grado de malignidad.

Sin embargo, la terminología de estas clasificaciones que fueron surgiendo aún carecía de homogeneidad lo que motivó gran confusión conceptual entre la comunidad científica y por ello la necesidad de crear un consenso que aproximase las distintas clasificaciones surgidas hasta entonces.

Finalmente, en 1982 un Comité Internacional de Expertos desarrolla la Working Formulation o clasificación de trabajo [5] que utilizó criterios morfológicos e histológicos con el objetivo de fijar un lenguaje común para la clasificación de los linfomas (Tabla 2) de tal manera que se correlacionasen clasificaciones previas relacionándolas, con aspectos pronósticos que facilitaran las aproximaciones terapéuticas quedando los LNH clasificados en diez grupos principales, que a su vez se subdividían en subgrupos, y en uno misceláneo. En 1994, debido al avance de los conocimientos biológicos, el *International Lymphoma Study Group* [6] revisó la clasificación Working Formulation y surgió así la clasificación REAL (*Revised European- American Lymphoma*) reconociendo tres categorías principales de neoplasias del sistema linfoide basándose no sólo, en criterios citomorfológicos e inmunológicos sino también citogenéticos y clínicos (Tabla 3).

Tabla 2. Clasificación de la Working Formulation para linfomas no Hodgkin

<p style="text-align: center;">I. Bajo grado de malignidad</p> <p>A. Linfocito de células pequeñas B. Folicular, predominantemente de células pequeñas clivadas C. Folicular, mixto de células pequeñas clivadas y células grandes</p>
<p style="text-align: center;">II. Grado intermedio de malignidad</p> <p>D. Folicular, predominantemente de células grandes E. Difuso de células pequeñas clivadas F. Difuso, mixto de células pequeñas y grandes G. Difuso de células grandes, clivadas o no clivadas</p>
<p style="text-align: center;">III. Alto grado de malignidad</p> <p>H. Difuso de células grandes, inmunoblástico I. Células pequeñas no clivadas (Burkitt o no Burkitt) J. Linfoblástico.</p>

Posteriormente, la clasificación REAL sufre modificaciones, hasta que en el año 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto a las sociedades europea y americana de hematología se reúnen para llevar a cabo un consenso que se materializa en la clasificación de la OMS de tumores linfoides y órganos hematopoyéticos vigente en la actualidad [7]. Como novedad, la clasificación de la OMS profundiza más en los aspectos inmunofenotípicos y citogenéticos de las neoplasias linfoides incorporando las peculiaridades moleculares de cada variedad de linfoma y atendiendo a la biología de la célula tumoral. Sin duda, esta clasificación ha contribuido a mejorar el manejo clínico y terapéutico de los linfomas incorporando como novedad a clasificaciones previas, las leucemias. Posteriormente, en 2008 la clasificación fue revisada y actualizada constituyendo el actual sistema de clasificación diagnóstica de las neoplasia hematológicas (Tabla 4).

Tabla 3. Clasificación REAL/OMS de las neoplasias linfoides

Neoplasias de células B

Neoplasias de precursores de células B
Leucemia/linfoma linfoblástico B
Neoplasias de células B maduras
Linfoma linfocítico de células pequeñas/ LLC
Leucemia prolinfocítica
Linfoma linfoplasmocítico
Linfoma marginal esplénico
Tricoleucemia
Mieloma/ Plasmocitoma
Linfoma de la zona marginal extranodular asociado a mucosa (MALT)
Linfoma de la zona marginal ganglionar
Enfermedad de las cadenas pesadas
Linfoma folicular
Linfoma primario cutáneo centrofolicular
Linfoma de células del manto
Linfoma difuso de células grandes (LDCGB)
LDCGB asociado a inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoide
LDCGB mediastinito primario
LDCGB intravascular
Linfoma de células grandes B ALK positivo
Linfoma plasmablastico
Linfoma de células grandes B HHV-8 asociado a enf. de Castleman
Linfoma primario de cavidades
Linfoma de Burkitt
Linfoma B inclasificable

Neoplasias de células T y de células natural killer (NK)

Neoplasias de precursores de células T
Leucemia/ linfoma linfoblástico T
Leucemia prolinfocítica T
Leucemia T de linfocitos grandes granulares
Síndrome linfoproliferativo T EBV+ de la infancia
Linfoma tipo Hidroa Vacciniforme
Leucemia agresiva de células NK
Leucemia/linfoma T del adulto
Linfoma NK/T extraganglionar de tipo nasal
Linfoma T asociado a enteropatía
Linfoma T hepatoesplénico
Linfoma T paniculítico subcutáneo
Micosis fungoide/ Síndrome de Sézary
Síndrome linfoproliferativo T CD30 cutáneo primario

Tabla 3 Cont. Clasificación REAL/OMS de neoplasias linfoides.

<p>Linfoma cutáneo primario T gamma-delta Linfoma T periférico Linfoma angioinmunoblástico T Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo</p> <p>Linfoma de Hodgkin</p>

Tabla 4. Clasificación OMS 2008 de tumores linfoides y órganos hematopoyéticos

<p>Linfomas de células B</p> <p>Células precursoras: Linfoma/leucemia linfoblástico B Células maduras: Leucemia Linfocítica crónica B / linfoma de linfocitos pequeños Leucemia Prolinfocítica B Linfoma B esplénico de la zona marginal (+/- linfocitos vellosos) Leucemia de células peludas Linfoma linfoplasmacítico Linfoma de células del manto Linfoma folicular Linfoma B de la zona marginal, del Tejido Linfoide asociado a Mucosas Linfoma ganglionar de la zona marginal Linfoma B difuso células grandes: No Especificado Linfoma B de células grandes mediastínico Linfoma B de células grandes intravascular Linfoma primario de efusiones Linfoma de Burkitt Granulomatosis linfomatoide Neoplasias de plasmáticas: Mieloma múltiple Plasmocitoma Gammapatía monoclonal de significado incierto Enfermedades por depósito de inmunoglobulina Amiloidosis y otras</p> <p>Desórdenes linfoproliferativos asociados con inmunodeficiencia</p> <p>Linfoma primario de efusiones Linfoma plasmablástico de cavidad oral y tubo digestivo Desorden linfoproliferativo polimorfo post-transplante</p>
--

Tabla 4 Cont. Clasificación OMS 2008 de tumores linfoides y órganos hematopoyéticos

<p>Linfomas de células T</p> <p>Células precursoras: Linfoma/leucemia linfoblástico T</p> <p>Células maduras: Leucemia Prolinfocítica T</p> <p>Leucemia de células T grandes granulares</p> <p>Leucemia agresiva de células NK</p> <p>Linfoma extraganglionar NK/T, tipo nasal</p> <p>Micosis fungoide / Síndrome de Sezary</p> <p>Desórdenes linfoproliferativos cutáneos de células CD30</p> <p>Linfoma anaplásico primario cutáneo</p> <p>Papulosis linfomatoide</p> <p>Linfoma T cutáneo primario de células grandes anaplásico</p> <p>Linfoma T subcutáneo tipo-paniculítico</p> <p>Linfoma T gd hepato-esplénico</p> <p>Linfoma T intestinal, tipo asociado a enteropatía</p> <p>Linfoma blástico de células NK</p> <p>Linfoma T angioinmunoblástico</p> <p>Linfoma T periférico no especificado</p> <p>Linfoma/leucemia T del adulto (HTLV-1+)</p> <p>Linfoma anaplásico de célula grande, sistémico</p> <p>Linfoma de Hodgkin</p> <p>Predominio linfocítico nodular</p> <p>Hodgkin, clásico: Esclerosis Nodular</p> <p>Hodgkin, clásico: Rico en linfocitos</p> <p>Hodgkin, clásico: Celularidad Mixta</p> <p>Hodgkin, clásico: Pobre en linfocitos</p>

La clasificación OMS [7] ha redefinido enfermedades conocidas previamente y ha identificado nuevas entidades incorporando conceptos novedosos sobre la biología molecular implicada en la patogénesis de las neoplasias hematológicas. Sin embargo, la necesidad de mayor consenso en cuanto a factores pronósticos y la redefinición de entidades aún heterogéneas como por ejemplo, el linfoma difuso de células grandes, son puntos de mejora que deben ir adaptándose a los nuevos conocimientos en patología.

Según la clasificación de la OMS del 2008, se reconocen hasta treinta subtipos de LNH. De acuerdo a estudios clínicos y biológicos desarrollados en los últimos treinta años, se admite la existencia de dos entidades en el LH de distintas características entre sí: el LH clásico (LHc) y el LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN), una entidad menos frecuente [8, 9, 10].

El LHc se clasifica a su vez en cuatro variedades histológicas: esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), depleción linfoide (DL) o pobre en linfocitos y rico en linfocitos (RL).

Según datos del *European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte Predominance (ETFL Project)*, el LHPLN constituye una neoplasia B que procede de la expansión clonal de un linfocito B del centro germinal altamente mutada constituyendo en frecuencia, el 20% del total de LH mientras que el LHc supone aproximadamente el 80% de ellos con prevalencia del 54% para la variedad de EN, 15% para la CM, 10% para el RL y tan solo del 1% para la DL siendo esta variedad casi exclusiva de ancianos y pacientes VIH positivos) [8].

1.2. Linfoma de Hodgkin. Oncogénesis.

El LH es una neoplasia que fue descrita por Thomas Hodgkin y Samuel Wilks en 1832 [11, 12, 13]. Posteriormente, Sternberg en 1898 y Reed en 1902, identificaron la célula gigante característica de esta patología. En 1967 fue aceptado su carácter maligno en base a estudios biológicos. Seif y Spriggs confirmaron el origen clonal linfoide, en estadio centroblastico de diferenciación, de las células descritas por Reed y Sternberg. Posteriormente, dado el origen clonal de dichas células se abandonó el término “enfermedad” de Hodgkin acuñado por Samuel Wilks pasando a denominarse, linfoma de Hodgkin [14, 15].

Aunque la etiología del LH es compleja y no se conoce con exactitud, en los últimos años está cobrando gran importancia el papel del microambiente tumoral lo que junto con determinados factores genéticos y ambientales podría constituir la base patogénica de esta patología identificándose en los últimos años, alteraciones cromosómicas numéricas tales como aneuploidias y alteraciones estructurales con presencia de reordenamientos clonales de los genes de las inmunoglobulinas (Ig) e hipermutaciones somáticas en PAX5, PIM1, RhoH/ TTF y MYC [16, 17, 18, 19].

El LH se origina a partir de una célula B del centro germinal que sufre fenómenos de expansión clonal. Según estudios recientes, dicha célula tumoral sufre alteraciones de sus mecanismos transcripcionales y mutaciones favorables oncogénicas que facilitan el escape a la apoptosis mediada por la

proteína de membrana Fas ligando, miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (FNT), a través de la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica c-FLIP y la expresión de antígenos no específicos de linaje en la superficie de la célula neoplásica [20, 21].

Estudios recientes han demostrado la actividad constitutiva del factor de transcripción nuclear, NF-kB, en las células de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS) que favorecería la expresión de genes proproliferativos y antiapoptóticos proporcionando a las células tumorales la capacidad de crecer independientemente de las señales reguladoras, pudiendo este hecho constituir el evento inicial del proceso oncogénico en el LH [22].

Por otra parte, estudios serológicos en pacientes con LHc han sugerido el papel oncogénico del VEB. Se han demostrado niveles elevados de anticuerpos frente al VEB concretamente, anti-EBNA-2, que condicionaron el desarrollo de diferentes técnicas de estudio para aclarar la posible relación entre el antecedente de mononucleosis infecciosa y el riesgo ulterior de desarrollar un LH, demostrándose un incremento de riesgo en pacientes con dicho antecedente de hasta tres veces [8, 23, 24, 25].

En 1987 Weiss y cols detectaron ADN del VEB en muestras de ganglio afecto por LH y dos años después, gracias al desarrollo de las técnicas de hibridación in situ (HIS) se pudo demostrar ADN viral en el interior de las células de HRS. Posteriormente, Armstrong y cols mediante HIS para detección de EBERs demostraron que aproximadamente en el 50% de los LHc, las

células tumorales expresaban ARN y proteínas que el VEB codifica a través, de los genes asociados con el procesamiento (genes LMP), LMP-1 y LMP-2a, así como con el anticuerpo EBNA-1 que son características de las células infectadas de forma latente. Las proteínas codificadas por el gen LMP son proteínas latentes de membrana asociadas con el VEB con capacidad transformante. La LMP-1 simula a un receptor CD40 activado constitutivamente incrementando así, la actividad de la familia de los factores de transcripción NF- κ B mientras que la LMP-2 bloquea la expresión del receptor del LB impidiendo que la célula sea reconocida y por tanto, actuando como un gen antiapoptótico y antiproliferativo que impide la secreción de citocinas proinflamatorias. Las LMP-1 son un grupo de seis proteínas transmembrana esenciales para la transformación mediada por el VEB que facilita la señalización celular a través del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y la vía de señalización CD40. En los casos de LH VEB positivos, las células de HRS expresan las LMP-1 y LMP-2a postulándose, que estas últimas contribuyen a la patogénesis del LH a través, de la perpetuación de señales antiapoptóticas. Sin embargo, se ha visto que las LMP2a son capaces de inducir la replicación viral del VEB en los linfocitos B, un hecho incompatible, a priori, con la linfomagénesis [26]. Estudios recientes, asocian a mal pronóstico la expresión de LMP-1 en LH [27].

A pesar de los avances conseguidos en los últimos años aún no existe una explicación satisfactoria al anterior hallazgo, aunque algunos trabajos han demostrado la permanencia del VEB en las células neoplásicas incluso,

durante las recaídas. Estos hallazgos sugieren que el VEB podría tener un papel patogénico importante al menos en el 50% de los LH, y es posible que los casos que acontecen en sujetos VEB negativos, en los que no se puede implicar al VEB como agente primario transformante, se deban realmente a una imposibilidad en la detección del virus debido a la integración de fragmentos del genoma viral en el genoma de la célula del huésped más que a una negatividad real, pero este hecho aún no ha podido ser demostrado.

Otro enigma es el origen de la célula característica de este linfoma: la célula de Reed-Sternberg [28]. En este sentido, se ha postulado su origen en el sistema mononuclear fagocítico, a partir de las células reticuladas interdigitantes de la paracorteza ganglionar. Sin embargo, los marcadores inmunofenotípicos de dicha célula y la presencia de reordenamientos clonales en las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas apuntan más a su origen en el linfocito B (LB). Sin embargo, en algunas ocasiones la célula tumoral presenta perfil fenotípico linfocito T lo que sugiere que esta célula es heterogénea y posee orígenes variables según los distintos subtipos histológicos.

Sin duda, el papel del microambiente tumoral en los linfomas está cobrando gran importancia en los últimos años, con su cada vez más probable implicación en la patogénesis, evolución clínica y respuesta terapéutica de pacientes con linfoma [29]. Sin embargo, el microambiente tumoral propio del LH posee connotaciones únicas entre los linfomas ya que la celularidad

tumoral, células HRS en el LHc o células L&H en el LHPLN, constituye menos del 10% de la celularidad total del tejido afecto constituyendo un modelo de interacción única entre inflamación y cáncer en el que la celularidad tumoral coexiste con un microambiente inflamatorio en el que el funcionamiento de CD40/ CD40 ligando y el factor regulador del interferón 4 poseen gran importancia [30]. Esa escasa celularidad tumoral interacciona en el tejido tumoral con una población heterogénea y mayoritaria de células no neoplásicas incluyendo, macrófagos, monocitos, LB, linfocitos T (LT) CD4+/CD8+, mastocitos, células dendríticas, eosinófilos, neutrófilos, células del estroma y plasmocitos reactivos que son reclutadas a través de la secreción de al menos doce citocinas (Figura 1), expresadas por la célula tumoral, y que están implicadas en innumerables fenómenos reactivos y prominentes reacciones inmunes ejerciendo un efecto protumoral que favorece el desarrollo de un microambiente inflamatorio que a su vez facilita la proliferación de la célula HRS y el deterioro de la inmunidad celular del enfermo [29, 30].

En este sentido, características histopatológicas tales como la eosinofilia y la esclerosis colágena se han relacionado con la producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 y FNT- β , así como con la fosforilación y translocación constitutiva de NF- κ B en el núcleo de la célula de HRS contribuyendo a la transformación maligna.

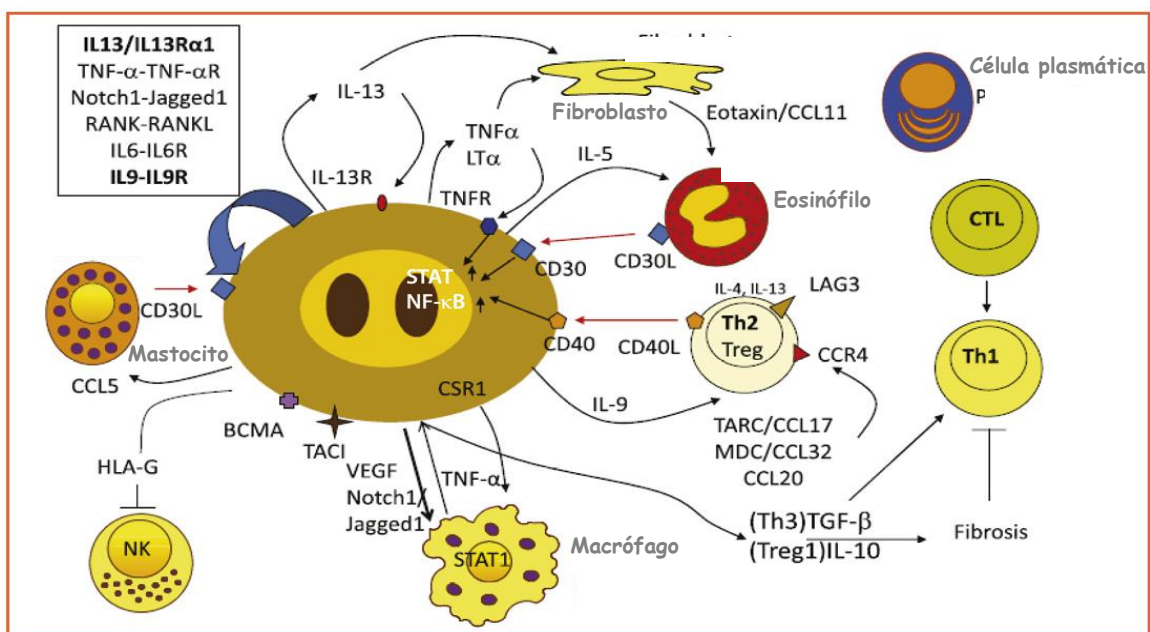
Las interacciones celulares que tienen lugar en el LH son múltiples y complejas originándose una estimulación inicial de CD40 que favorece la activación de NF- κ B iniciándose de este modo, una vía de señalización a través

de CD80 que constituye una señal coestimuladora fundamental en las interacciones que tienen lugar entre los LB y los LT, y que son clave en el funcionamiento de la sinapsis inmunológica [31].

La inhibición de los LT citotóxicos a través de los LT reguladores ayuda a rescatar a las células HRS del ataque inmunológico. Además, los LT citotóxicos también son inhibidos a través de la secreción de IL-10, galectina 1, TGF-B y la expresión de PD1 y CD95 ligando por parte de las células HRS.

Por tanto, la supervivencia de la célula de HRS depende dramáticamente de su microambiente y de los múltiples mecanismos y vías de señalización que modulan el efecto protector frente al ataque de los LT y las células NK.

Figura 1. Interacciones celulares en el microambiente del LH. Modificada de Jona et al., 2013.



1.3. Linfoma de Hodgkin. Aspectos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, estadificación, estratificación del riesgo, pronóstico y tratamiento.

1.3.1. Aspectos epidemiológicos

El LH es una neoplasia linfoide originada a partir de células B que supone aproximadamente el 30% de todos los linfomas representando a su vez el LHc, aproximadamente el 95% de todos los LH [7].

Es una patología más frecuente en varones de raza blanca que se asocia con un elevado nivel socio-económico y tiene mayor incidencia en hermanos de pacientes afectados, y en personas que han padecido previamente mononucleosis infecciosa [32].

El LHc presenta su máxima incidencia en la juventud, entre los 20-35 años, presentando una curva bimodal de incidencia por edad en países económicamente desarrollados con un primer pico en la 2ª década, y otro en la 6ª década de la vida siendo su incidencia cruda en la unión Europea de 2,2 casos/100000 habitantes/ año con una mortalidad cercana a 0,7 casos/100000 habitantes/ año. Sin embargo, el LHPLN afecta más frecuentemente a varones entre los 30 y 50 años [7, 33].

Esta neoplasia afecta fundamentalmente a los ganglios linfáticos aunque pueden estar implicados el bazo o la médula ósea, así como órganos extranodales tales como el hígado, el hueso o el pulmón, entre otros.

1.3.2. Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes están asintomáticos (60-70%) en el momento del diagnóstico y consultan por la aparición de una o varias adenopatías periféricas elásticas y no dolorosas, de tamaño fluctuante, generalmente de localización cervical o supraclavicular siendo por orden de frecuente decreciente las localizaciones axilar e inguinal las más frecuentes [34].

En otras ocasiones, se detecta una masa mediastínica incidental en una radiografía de tórax realizada por otro motivo en un paciente por lo demás asintomático, o con tos seca no productiva. Otras veces, la afectación mediastínica ocasiona clínica por compresión extrínseca de estructuras mediastínicas. La afectación del mediastino es una forma de presentación típica de mujeres jóvenes con LHc subtipo EN [35, 36].

La fiebre de origen desconocido es otra forma de presentación del LH, así como cuadros compresivos por crecimiento de adenopatías que pueden producir un síndrome de vena superior, o parestesias y debilidad de miembros inferiores por compresión de la médula espinal. Asimismo, las presentaciones infradiafragmáticas pueden ocasionar dolor lumbar bilateral, retención aguda de

orina por compresión extrínseca de órganos pélvicos o hidronefrosis por compresión extrínseca ureteral.

Adicionalmente, hasta el 40% de los enfermos presentan síntomas sistémicos o también denominados, síntomas “B” (astenia, pérdida ponderal, sudoración nocturna o fiebre) en el momento del diagnóstico [34]. Estos síntomas son debidos fundamentalmente, a la liberación de citocinas por parte de la celularidad no neoplásica del tejido tumoral.

Cabe destacar que el prurito es un síntoma que puede aparecer incluso, meses antes del diagnóstico y es el primer síntoma hasta en el 10% de los casos.

Los tratados clásicos de Hematología Clínica describen un signo característico en estos pacientes, el signo de Hoster. Se trata de un dolor retroesternal intenso que aparece a los pocos minutos de la ingesta de bebidas alcohólicas y que se relaciona con la presencia de adenopatías regionales [37]. Sin embargo, en nuestra experiencia es una manifestación extraordinariamente infrecuente. Lo mismo ocurre, con la denominada fiebre de Pel-Ebstein o fiebre recurrente a intervalos temporales de días o semanas (Figura 2) que se ha relacionado con la liberación de citocinas como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral por parte de los linfocitos, la célula de Reed-Sternberg y la celularidad mononuclear fagocítica [38].

Generalmente, el inicio de la enfermedad tiene carácter unifocal en un único territorio ganglionar afectándose posteriormente, y por contigüidad los territorios ganglionares adyacentes según la distribución de la circulación

linfática. Recientemente, se ha implicado a un receptor funcional de la célula de HRS, la esfingosina 1- fosfato (S1PR1), en la regulación de esta característica migración celular tumoral por contigüidad en LH. La S1PR1 está implicada en múltiples vías de señalización en cáncer e inflamación pudiendo constituir una prometedora diana terapéutica [39, 40].

La afectación ganglionar cervical, supraclavicular, axilar y mediastínica es la más frecuente en LH si bien, la afectación de territorios ganglionares infradiafragmáticos, médula ósea, piel, bazo o hígado también es posible. A diferencia de otros tipos de linfoma, el LH de comienzo extraganglionar es infrecuente afectando al 15-30% de los enfermos [41]. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, y se produce invasión vascular pueden llegar a afectarse áreas extranodales como el hueso, el pulmón, el hígado, la piel o la médula ósea.

En este sentido, cada subtipo de LH presenta sus peculiaridades clínicas siendo por ejemplo, el LHc subtipo EN el que presenta afectación mediastínica en el 80% de los casos y es más frecuente en mujeres mientras que la variedad de CM es más frecuente en hombres y la médula ósea se afecta hasta en el 10% de los casos y el bazo en el 30%. El LHc RL se suele presentar en pacientes de más edad debutando generalmente en estadios avanzados mientras que el LHc de DL es característico de estados de inmunosupresión y suele presentarse con afectación infradiafragmática [42].

Como ya se ha mencionado, el LHc constituye la mayoría de casos de LH pero no debemos olvidar la existencia del LHPLN ya que posee particularidades propias. Este subtipo de LH, afecta preferentemente a varones entre los 25-45 años de edad y por tanto, no se ajusta tan fielmente a la incidencia bimodal en edad propia del LHc, suele respetar el mediastino y debutar en estadios localizados presentando un característico patrón de múltiples recaídas, generalmente tardías, que suelen responder bien al tratamiento aunque con una proporción más elevada de transformación a LNH difuso de células grandes mayor que otros subtipos histológicos de LH [43].

El diagnóstico de LH requiere el estudio histológico de una muestra de biopsia ganglionar, aunque por supuesto, la realización de una anamnesis completa y una exploración física exhaustiva son piezas clave en la sospecha diagnóstica. A la exploración física pueden palparse una o varias adenopatías que según evoluciona la enfermedad pueden convertirse en conglomerados adenopáticos, así como esplenomegalia en casi la mitad de los enfermos.

Adicionalmente, otras medidas son fundamentales para el abordaje integral del paciente con nuevo diagnóstico. Son necesarios estudios analíticos completos, así como extracción de muestras para serologías virales, realización de pruebas de imagen y preservación de la fertilidad previa al tratamiento con agentes quimioterápicos en pacientes en edad fértil mediante criopreservación de semen en varones y protección ovárica en mujeres.

1.3.3. Estadificación

La estadificación de la enfermedad en el momento del diagnóstico es fundamental para la planificación terapéutica y estimación pronóstica de los enfermos con linfomas en general, y LH en particular. La estadificación de la enfermedad se realiza mediante una exploración física completa, tomografía computerizada o estudios de imagen híbridos de tomografía axial computerizada con tomografía por emisión de positrones (PET/TC) y aspirado más biopsia de médula ósea. Actualmente, la PET/TC ha reemplazado a la gammagrafía con galio, a la linfografía y a la laparotomía en la estadificación del LH [44, 45, 46, 47, 48].

El sistema de estadificación estándar utilizado en LH es el propuesto en la conferencia Ann-Arbor celebrada en 1971 [49]. De acuerdo a este sistema, desarrollado inicialmente para LH y aplicado posteriormente al resto de linfomas, se completa la estadificación (Tabla 5) [50, 51]. Cabe destacar, que cada estadio debe además clasificarse en A o B dependiendo de la ausencia (A) o presencia (B) de síntomas generales conocidos como síntomas B. Se denominan síntomas B a la pérdida de peso inexplicada de más del 10% del peso corporal en los últimos 6 meses, la fiebre inexplicada con temperatura superior a 38° C durante más de 2 semanas y/o la sudoración nocturna profusa. El prurito no se considera un síntoma B aunque puede llegar a ser un síntoma muy invalidante dada su frecuente resistencia a corticoides [51].

Las regiones linfáticas exploradas en el sistema de Ann-Arbor corresponden a las localizaciones de los ganglios linfáticos accesibles en la exploración física mediante inspección visual o palpación (región cervical, supraclavicular, axilar e inguinal) y las regiones ganglionares visualizadas sólo mediante técnicas de imagen (mediastino, el retroperitoneo o región mesentérica).

Tabla 5. Sistema de estadificación de Ann Arbor

<p>Estadio I: Afectación de una sola región ganglionar o afectación localizada de un órgano o una localización extranodal (IE).</p> <p>Estadio II: Afectación de 2 o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma o afectación localizada de un órgano extranodal y 2 o más ganglios en el mismo lado del diafragma (IIE).</p> <p>Estadio III: Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma que puede afectar al bazo (IIIS) u otro órgano extranodal (IIIE) o ambos (IIIES).</p> <p>Estadio IV: Afectación diseminada de distintos órganos extranodales, con o sin afectación ganglionar asociada</p>
<p>Masa voluminosa (Bulky): añadir la letra X Síntomas A: asintomático Síntomas B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 meses previos</p>

Una particularidad del LH es su diseminación de forma ordenada, es decir, de un grupo ganglionar a los adyacentes, según la disposición de la circulación linfática, al contrario que los LNH que no se diseminan de forma predecible. La designación E para enfermedad extranodal sólo es relevante para la enfermedad extraganglionar limitada en ausencia de afectación ganglionar (IE) o en pacientes con estadio II y extensión directa a áreas no

ganglionares no siendo relevante en estadios avanzados. Además, el LH casi nunca tiene un origen extraganglionar.

La afectación del bazo añade al estadio la letra "S" (del inglés, Spleen). Es suficiente con que el bazo esté aumentado de tamaño en la exploración física o por técnicas de imagen, sin necesidad de realizar una biopsia esplénica para confirmar infiltración tumoral. Asimismo la afectación, no por contigüidad, de órganos extranodales (pulmón, pleura, hueso, hígado, cerebro, médula ósea, peritoneo y otros) implica un estadio IV. Además, cuando el diámetro máximo de la lesión tumoral es superior a 10 centímetros (cm) o existe un ensanchamiento del mediastino mayor de 1/3 del tórax en una radiografía postero-anterior de tórax, se designa la letra "X" y define a la enfermedad "bulky".

Las modificaciones de Costwolds complementan al sistema de estadificación de Ann-Arbor [52] de tal manera que la adición de una letra "X" designa la presencia de enfermedad voluminosa o "bulky" (masa mediastínica de diámetro superior a un tercio del diámetro transversal interno de la radiografía postero-anterior de tórax a nivel de las vértebras dorsales D5-D6 o masa mayor o igual de 10 cm de diámetro máximo), se indica el número de regiones ganglionares afectadas con un subíndice adyacente al estadio subdividiendo al estadio III en III₁ (afectación celiaca, portal, nodal esplénica o hiliar) o III₂ (afectación de ganglios para- aórticos, iliacos o mesentéricos), y la afectación de un órgano se señala mediante la adición de un subíndice (por

ejemplo, M= médula ósea; H=hígado).

1.3.4. Estratificación del riesgo

Más allá de los distintos subtipos histológicos y de la estadificación clínica de la enfermedad, la estratificación del riesgo para pacientes con LHc posee gran importancia en la planificación terapéutica.

Los criterios de la Conferencia de Ann Arbor [49] son internacionalmente aceptados definiendo, a los principales grupos pronósticos según la enfermedad sea localizada (estadios tempranos) o avanzada en el momento del diagnóstico. En este sentido, se consideran estadios tempranos a los estadios I y II, mientras que los estadios III y IV son considerados estadios avanzados.

Dentro de los estadios iniciales, IA y IIA, se definen dos grupos de acuerdo a la presencia de factores pronósticos favorables o desfavorables, a saber: enfermedad localizada con factores pronósticos favorables y enfermedad localizada con factores de riesgo desfavorables (Tabla 6) mientras que el estadio II con síntomas sistémicos (estadio IIB) es considerado como estadio temprano desfavorable según la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) o bien, como enfermedad avanzada según el German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). En este sentido y de acuerdo a lo anteriormente expuesto, los factores de riesgo consensuados por

la EORTC son: masa mediastínica bulky >1/3 del diámetro del tórax, edad ≥ 50 años y VSG ≥ 50 mm/h sin síntomas B o ≥ 30 mm/h con sintomatología B mientras que el grupo alemán GHSG considera factores de riesgo los siguientes: masa mediastínica bulky >1/3 del diámetro del tórax, enfermedad extranodal, VSG ≥ 50 mm/h sin síntomas B o ≥ 30 mm/h con sintomatología B y la presencia de 3 o más áreas nodales afectas. Como puede observarse las variables utilizadas por ambos grupos cooperativos para diferenciar “favorable” de “desfavorable” en estadios tempranos son muy similares [53].

Dentro de los estadios avanzados al diagnóstico, IIB, III y IV, la clasificación pronóstica, considerada *estandar* en la actualidad, se define de acuerdo a los criterios del Internacional Prognostic Score (IPS), desarrollados por Hasenclever y Diehl en 1998, de acuerdo a siete factores adversos independientes (albúmina sérica <4 g/dl, hemoglobina <10,5 g/dl, sexo masculino, edad >45 años, estadio IV de Ann-Arbor, leucocitosis >15000/mm³ y linfopenia <600/mm³), asignando un punto por cada factor presente en el momento del diagnóstico [54]. El número de factores presentes se relaciona con la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años siendo del 74% para pacientes con 0-2 factores pronósticos desfavorables y del 55% para aquellos con 3 o más factores. De esta manera se estratifica a los enfermos en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) según presenten 0-1, 2-3 o 4-7 factores pronósticos en el momento del diagnóstico, respectivamente. No obstante, el IPS no permite identificar pacientes de

especial mal pronóstico susceptibles de recibir un tratamiento individualizado más intensivo en primera línea que el estándar.

Por tanto, en LH los grupos de riesgo se pueden clasificar en:

- Riesgo bajo o enfermedad temprana/favorable: estadios IA-IIA, afectación supradiafragmática o infradiafragmática. Ausencia de compromiso mediastínico o con afectación mediastínica con un diámetro transversal que no supera el 1/3 del diámetro torácico mayor. Ausencia de nódulos pulmonares. Ganglios con diámetro transversal menor de 6 cm.

- Riesgo intermedio o enfermedad temprana/no favorable: estadios IB y IIIA. Ganglios con diámetro transversal menor de 6 cm.

- Riesgo alto o enfermedad avanzada: estadios IIB, III, IV y todos los que presenten masas ganglionares mayores de 6 cm (o enfermedad voluminosa o bulky).

En este momento, insistimos en destacar las limitaciones que los modelos pronósticos vigentes presentan, lo que limita la identificación de pacientes que no van a responder a la terapia estándar inicial dificultando así, la individualización terapéutica tras el diagnóstico y las probabilidades de respuesta a la primera línea de tratamiento.

Tabla 6. Factores pronósticos desfavorables para LH en estadios localizados (I-II)

Factor de Riesgo	GSHG	EORTC	NCIC
Edad		> 50 años.	> 40 años.
Histología		MC o LD	
VSG o síntomas B	> 50 si A o > 30 si B.	> 50 si A o > 30 si B.	> 50 si A o cualquier síntoma B.
Masa mediastinal	> 0.33	> 0.35	> 0.33 o masa mas de 10 cm.
Numero de sitios ganglionares	> 2	> 3	≥3
Lesiones extranodales	Cualquiera.		

1.3.5. Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con LH ha mejorado notablemente en las tres últimas décadas aunque todavía el 25% de pacientes son refractarios al tratamiento y otro 25% muere por LH.

El pronóstico a largo plazo de estos enfermos está condicionado fundamentalmente por las recaídas y por la toxicidad ocasionada por los fármacos utilizados durante el tratamiento de la enfermedad activa.

1.3.5.1. Recaídas

A pesar, de los avances terapéuticos, aproximadamente el 20% de los pacientes que alcanzan la remisión recaen tras el tratamiento necesitando tratamiento de segunda línea [55].

La identificación de factores pronósticos asociados a recaída o refractariedad en LH es compleja aunque parece que las recaídas en áreas

previamente irradiadas, así como las recaídas precoces (primeros 12 meses tras la remisión), la quimiorresistencia, la presencia de enfermedad voluminosa, el sexo femenino, los síntomas sistémicos o la recaída extranodal están asociados con un peor pronóstico en estos enfermos [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62].

Otros factores pronósticos asociados a recaída tales como el haplotipo TRBP/XPO5 o los microARN (miR-SNPs) están cobrando protagonismo. Los miR-SNPs son una nueva clase de SNPs, relacionados en la regulación de la tumorigénesis, que recientemente están siendo implicados en el fallo de respuesta al tratamiento estándar, en un mayor riesgo de recaída y en más probabilidad de desarrollar toxicidad relacionada con la terapia [63].

Aunque la frecuencia de recaída es superior en los 5 primeros años tras el diagnóstico existen recaídas tardías. Además, es importante no descuidar la vigilancia de estos pacientes a partir de los 5 años ya que los efectos secundarios tardíos de la radioterapia y quimioterapia son más frecuentes a partir de entonces.

1.3.5.2. Toxicidad a largo plazo

Aunque la mayoría de los estudios de toxicidad a largo plazo se han realizado en pacientes sometidos a radioterapia sobre campo extendido con dosis superiores a las utilizadas en la actualidad, se admite un exceso de riesgo absoluto de neoplasias de órgano sólido, en supervivientes de LH

existiendo una relación lineal entre la dosis de radioterapia y el riesgo de cáncer de mama, pulmón, tracto gastrointestinal y sarcomas. Este riesgo es mayor en mujeres, aumentando con la edad, con la dosis de radioterapia y con la extensión de la misma [64, 65].

El desarrollo de leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos relacionados con la terapia podría estar en relación con el empleo de agentes alquilantes [66]. También se ha descrito la aparición de LNH en supervivientes de LH tratado [67].

Adicionalmente, la radioterapia puede producir un daño cardíaco que es dosis dependiente con un riesgo aumentado de cardiopatía siendo la coronariopatía más frecuente que la valvulopatía. La adición de antraciclinas como la doxorubicina, al tratamiento radioterápico aumenta el riesgo de afectación cardíaca [68, 69].

La infertilidad es otra importante complicación a largo plazo que se relaciona fundamentalmente con la administración de agentes alquilantes como la ciclofosfamida o la procarbina. Dichos agentes terapéuticos pueden producir azoospermia irreversible o daño ovárico precoz hasta en el 90% de los pacientes tratados. No obstante, con esquemas como ABVD las tasas de infertilidad no superan el 10% siendo claramente inferiores a las que presentan los pacientes tratados con esquemas que contienen agentes alquilantes principalmente, BEACOPP [70, 71]. La criopreservación de semen y las terapias de protección ovárica, previas al inicio del tratamiento, son estrategias que permiten controlar la tasa de infertilidad futura en estos enfermos.

Alteraciones endocrinas tales como, el hipotiroidismo son secuelas relativamente frecuentes en pacientes tratados con radioterapia en la base del cuello [72].

Existen otros efectos secundarios del tratamiento específico del LH. En este sentido, la astenia, la alteración de la función pulmonar secundaria a la radioterapia y/o fármacos como la bleomicina o la mayor incidencia de menopausia precoz son otras complicaciones posibles [73, 74, 75].

1.3.6. Tratamiento

1.3.6.1. Tratamiento de primera línea

El desarrollo de la quimioterapia y el perfeccionamiento de las técnicas de radioterapia han mejorado la supervivencia de los enfermos con LH a lo largo del tiempo [76].

El LH presenta elevadas tasas de respuesta a tratamiento con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años de aproximadamente el 60%. Sin embargo, el 20% de los pacientes en estadios avanzados aún fallecen por recaída o progresión de la enfermedad mientras que otro 20% de ellos no responden de forma completa a la terapia estándar de primera línea. Además, hasta el 10% de los pacientes son sobretratados lo que puede ocasionar complicaciones relacionadas con la terapia a corto y largo plazo, incluyendo segundas neoplasias en largos supervivientes, infertilidad, cardiotoxicidad o daño pulmonar, entre otros. Por tanto, en este escenario parece indispensable conseguir el adecuado equilibrio entre eficacia y toxicidad [77].

El tratamiento de primera línea de los pacientes con LH se planifica en función del estadio de la enfermedad al diagnóstico diferenciando entre los estadios localizados (I-II de Ann-Arbor) y los estadios de enfermedad avanzada (III-IV, incluyendo generalmente también a los estadios IIB).

Además, del estadio clínico en la planificación terapéutica inicial tras el diagnóstico se tienen en cuenta factores pronósticos como la edad, la presencia de masa voluminosa o enfermedad bulky al diagnóstico, síntomas “B”, afectación extraganglionar, VSG, número de áreas ganglionares afectas y el tipo histológico.

1.4.6.1.1. Linfoma de Hodgkin clásico:

Clásicamente, el esquema MOPP desarrollado en los años 70 constituyó el tratamiento estándar en el LH durante varios años aunque finalmente, su utilización se vio limitada por las elevadas tasas de toxicidad asociadas al empleo de mostaza nitrogenada con elevadas tasas de infertilidad y desarrollo de segundas neoplasias.

Posteriormente, se desarrollaron esquemas menos tóxicos que presentaron buenos resultados terapéuticos. En este sentido, el esquema ABVD (*Doxorrubicina 25 mg/m², Bleomicina 10 U/m², Vinblastina 6 mg/m² y Dacarbacina 375 mg/m² i.v, días 1 y 15 administrado cada 28 días*) presentó una mejor supervivencia libre de progresión con menores tasas de recaída y mayor supervivencia global que MOPP [78].

Actualmente el tratamiento quimioterápico estándar de primera línea en LHc es bastante homogéneo, basado en el esquema ABVD recomendado por

la *ESMO Clinical Practice Guidelines of diagnosis, treatment and follow up* [79].

Los pacientes con LHc en estadios localizados y factores pronósticos favorables en general, son tratados con 2 ciclos de ABVD seguidos o no de radioterapia a 20 Gy en campo afecto mientras que los estadios localizados con factores pronósticos desfavorables reciben 4 ciclos de ABVD seguidos o no de radioterapia a 30 Gy.

Tratamiento de la enfermedad localizada:

En general, los pacientes con LHc en estadios localizados y con factores pronósticos favorables (estadios IA y IIA) que presenten afectación de menos de dos áreas nodales en general, son tratados con 2 ciclos de ABVD seguidos o no de radioterapia a 20 Gy en campo afecto mientras que los estadios localizados con factores pronósticos desfavorables reciben 4 ciclos de ABVD seguidos de radioterapia a 30 Gy si existe enfermedad voluminosa o bien, 6 ciclos en enfermos que alcanzan una buena respuesta temprana evitando de esta manera la toxicidad relacionada con la radiación [80].

Una alternativa para el tratamiento de la enfermedad temprana, no favorable, es la administración del esquema Stanford V (*Mecloretamina* $6\text{mg}/\text{m}^2$, *adriamicina* $25\text{mg}/\text{m}^2$, *Vinblastina* $6\text{mg}/\text{m}^2$, *Vincristina* $1,4\text{mg}/\text{m}^2$, *Bleomicina* $5\text{mg}/\text{m}^2$, *Etopósido* $60 \times 2\text{mg}/\text{m}^2$ y *Prednisona* $40\text{mg}/\text{m}^2$) durante 8 semanas.

Tratamiento de la enfermedad avanzada:

El tratamiento habitual de la enfermedad avanzada (estadios III y IV) es más intensivo que el de los estadios localizados, y consta de 6 a 8 ciclos de ABVD, según factores de riesgo, con o sin radioterapia adyuvante sobre áreas de enfermedad voluminosa inicial o sobre zonas de enfermedad residual.

La administración de esquemas como BEACOPP escalado (*Bleomicina* $10\text{mg}/\text{m}^2$, *Etopósido* $200\text{mg}/\text{m}^2$, *Doxorrubicina* $35\text{mg}/\text{m}^2$, *Ciclofosfamida* $1250\text{mg}/\text{m}^2$, *Vincristina* $1,4\text{mg}/\text{m}^2$, *Procarbicina* $100\text{mg}/\text{m}^2$ y *Prednisona* $40\text{mg}/\text{m}^2$) por 4 ciclos seguido de 4 ciclos más a dosis estándar es una alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad avanzada e $\text{IPS} > 4$. Asimismo, la utilización del esquema Stanford V durante 12 semanas administrado como terapia inicial también constituye una alternativa más intensiva para los pacientes con estadios avanzados logrando mayores tasas de respuestas completas (RC) a cambio de mayor toxicidad [81, 82, 83].

Diversos estudios han comparado el régimen ABVD (6-8 ciclos) con el BEACOPP escalado (8 ciclos) confirmando el mayor poder antitumoral de BEACOPP con mejores tasas de SLP pero sin efecto positivo sobre la SG debido a su mayor toxicidad. El GHSG a lo largo de los años, ha desarrollado ensayos clínicos para evaluar la intensidad de la quimioterapia administrada en términos de eficacia y toxicidad. En este sentido, el ensayo HD12 confirmó la eficacia de BEACOPP escalado reportada en el ensayo HD9 precedente. Posteriormente, el HD15 demostró la menor toxicidad y mayor efectividad de la administración de 6 ciclos de BEACOPP frente a la administración clásica de 8 ciclos [84, 85].

Por último, es importante señalar que la realización de estudios de PET/TC a mitad de tratamiento es una práctica que se está generalizando dada su utilidad en la modulación de la duración del tratamiento en función de la respuesta antitumoral obtenida, así como en la detección de pacientes no respondedores que pueden ser candidatos a un cambio de esquema terapéutico.

1.3.6.1.2. Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular:

El tratamiento del LHPLN en estadios IA y IIA sin factores de riesgo según las recomendaciones de la EORTC y el GHSG es la radioterapia a dosis de 30 Gy sobre campo afecto como tratamiento único.

Está indicada la administración de quimioterapia en pacientes con estadios IB o IIB generalmente, ABVD aunque el esquema preferido permanece pendiente de ensayos clínicos comparativos [86].

En el resto de estadios el tratamiento de primera línea es superponible al del LHc con la particularidad, del beneficio de Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en las recaídas con 4 dosis semanales de 375 mg/m² dada la expresión de CD20 en la superficie de la célula L&H [87].

El LHPLN transformado a LNHDCG o el que ha presentado múltiples recaídas puede beneficiarse del trasplante autólogo a partir de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TAPH) [88].

1.3.6.2. Tratamiento de rescate. Recaída y enfermedad refractaria.

El 20-30% de los pacientes con LHc no alcanzan una RC con el tratamiento de primera línea estándar por lo que es importante desarrollar estrategias capaces de identificar a estos pacientes. Además, aproximadamente un 5% de ellos son primariamente refractarios al tratamiento.

El tratamiento de rescate de estos pacientes está muy influenciado por los tratamientos previos recibidos y por la duración de la respuesta.

En el tratamiento de rescate de los pacientes refractarios a la terapia estándar de primera línea y de aquellos que progresan o recaen tras respuesta inicial, se emplean, de acuerdo a las comorbilidades del paciente y las características propias de la enfermedad, esquemas de quimioterapia de rescate, tales como DHAP (*dexametasona 20 mg/12h, citarabina 2 g/m² y cisplatino 100 mg/m²*) o ESHAP (*etopósido 40 mg/m², metilprednisolona 500 mg/24h, citarabina 2 g/m² y cisplatino 25 mg/m²*) o ICE (*ifosfamida 10 mg/m²/24h, etoposido 100 mg/m² y carboplatino a una dosis máxima de 800 mg*). Otros tratamientos empleados son: MINE (*mitoguazona 500 mg/m² días 1 y 5, ifosfamida 1500 mg/m²/24h día 1 a 5, vinorelbina 15 mg/m² días 1 y 5, y etopósido 150 mg/m²/24h día 1 a 3*), IGEV (*ifosfamida 2000 mg/m² días 1 a 4, gemcitabina 800 mg/m² días 1 y 4, vinorelbina 20 mg/m² día 1 y prednisolona 100 mg días 1 a 4*) o GEMOX (*gemcitabina 1000 mg/m² día 1, seguido de oxaliplatino 100 mg/m² el día 2*).

Los esquemas ICE o MiniBEAM (*carmustina 60 mg/m² día 1, etopósido 75 mg/m² días 2 a 5, citarabina 100 mg/m² días 2 a 5, melfalán 30 mg/m² día 6*) aportan el efecto antitumoral adicional del platino, el etopósido, la gemcitabina o la ifosfamida.

La realización de un TAPH como parte del tratamiento de rescate es una estrategia óptima para las recaídas, remisiones parciales o progresiones tras tratamiento quimioterápico de primera línea cuya utilidad se ha demostrado en pequeños ensayos clínicos randomizados y se ha sugerido en múltiples ensayos no randomizados [89, 90, 91, 92, 93, 94, 95].

Los pacientes con recaídas tardías pueden ser tratados con el mismo esquema utilizado en primera línea mientras que los pacientes con recaídas precoces se benefician de fármacos quimioterápicos no utilizados durante el tratamiento de primera línea. Los pacientes que recaen tras tratamiento exclusivo con radioterapia pueden beneficiarse de esquemas de quimioterapia tipo ABVD como tratamiento de rescate.

Actualmente, se están desarrollando ensayos clínicos con nuevos fármacos en LH siendo Brentuximab vedotina el más prometedor de ellos. El Brentuximab vedotina es un anticuerpo monoclonal anti-CD30 dirigido hacia la superficie de células que expresan dicho antígeno por lo que es activo además de en el LHc, en el linfoma anaplásico siendo bien tolerado y mostrando resultados prometedores incluso en pacientes con mal pronóstico que tienen enfermedad residual positiva previa al TAPH de rescate [96, 97]. Además, se está explorando la utilidad de agentes empleados desde hace años en otras neoplasias hematológicas tales como los fármacos antiangiogénicos, las drogas inmunomoduladoras, los inhibidores de histona desacetilasa o los inhibidores de la vía mTor, entre otros.

1.3.6.3. Tratamiento de los pacientes VIH positivos.

El LH es una de las entidades definitorias de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en pacientes VIH positivos siendo los subtipos histológicos de DL y CM los más frecuentes en estos enfermos [98, 99]. La elevada actividad de la terapia antiretroviral actual ha mejorado notablemente el pronóstico de estos enfermos [100]. Los pacientes VIH positivos con estadios tempranos de LH pueden recibir el mismo tratamiento que los pacientes VIH negativos con estadios tempranos de la enfermedad.

1.3.7. Seguimiento.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con LH se realiza mediante historia clínica, exploración física completa y analítica trimestral durante los 2 primeros años tras haber finalizado el tratamiento.

Posteriormente, los controles serán semestrales durante los siguientes 3 años para después pasar a ser anuales, teniendo en cuenta que durante los primeros 5 años tras el diagnóstico el objetivo fundamental es la detección de las recaídas mientras que a partir de los 5 años, lo fundamental es el manejo de la toxicidad tardía que puede ocasionar la quimioterapia y/o la radioterapia empleada durante el tratamiento, y que en muchos casos constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos enfermos.

En cuanto a las pruebas de imagen durante el seguimiento cabe destacar que no existe un acuerdo unánime, aunque lo que parece claro es que la PET/TC no aporta beneficio en el seguimiento ya que las recaídas generalmente, son detectadas por crecimiento de adenopatías que muchas veces percibe el propio paciente y nos lo transmite.

En otras ocasiones, será la exploración física durante una de las visitas del seguimiento la que las detecta. Adicionalmente, la PET/TC es de gran utilidad en la evaluación de la respuesta precoz al tratamiento, así como en la respuesta final obtenida [45].

1.4. La sangre, el ganglio linfático y la médula ósea en el linfoma de Hodgkin.

1.4.1. Sangre

En los estudios hematimétricos de pacientes con estadios avanzados de LHc puede detectarse anemia, generalmente normocítica-normocrómica o hipocroma asociada a un trastorno crónico subyacente asociado a la hepcidina por elevación de la IL-6 [101], o bien leucocitosis con neutrofilia y desviación izquierda de la fórmula leucocitaria. Una eosinofilia madura se observa en casi la mitad de los enfermos, y la monocitosis tampoco es infrecuente. La linfopenia es característica del LH, y es tanto más intensa cuanto más evolucionado está la misma condicionando la deficiencia de linfocitos B y T con alteración de la inmunidad celular que predispone a infecciones por microorganismos intracelulares [102]. Por su parte, las plaquetas suelen estar más elevadas que en otros tipos de linfoma.

La elevación de reactantes de fase aguda, la velocidad de sedimentación globular (VSG), el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) y el gran incremento de las fosfatasas alcalinas granulocíticas son indicativos de enfermedad activa.

Adicionalmente, la afectación ósea extensa puede condicionar estados de hipercalcemia que aunque muy infrecuentes al diagnóstico (<1% de los pacientes con LH), pueden ocasionar sintomatología secundaria severa.

Como dato excepcional, pueden identificarse células de Reed-Sternberg circulantes [103].

1.4.2. Ganglio linfático

La celularidad tumoral ganglionar en el LHc está caracterizada por la presencia del binomio célula de Reed-Sternberg o célula de Hodgkin (HRS) y un microambiente celular inflamatorio muy típico, productor de citocinas, que contribuye a la sintomatología [28, 29].

No obstante, puede existir una variedad celular anaplásica con nucleolos gigantes, así como una célula lacunar. Habitualmente, estas células aparecen rodeadas de rosetas o coronas de linfocitos T (Figura 1).

En general, la celularidad tumoral en el LH representa una proporción minoritaria de la totalidad celular en los cortes histológicos de tejido tumoral mientras que la celularidad mayoritaria está constituida por células que forman parte de un microambiente reactivo con abundantes eosinófilos, histiocitos, plasmocitos, linfocitos y monocitos.

En cuanto a las características histológicas de los distintos subtipos de LH, el LHc variedad EN representa aproximadamente el 70% de todos los LHc y se caracteriza por la presencia de un patrón histológico nodular en el ganglio tumoral con la presencia de extensas bandas fibrosas de colágeno junto a áreas difusas con células de HRS de tipo lacunar [104].

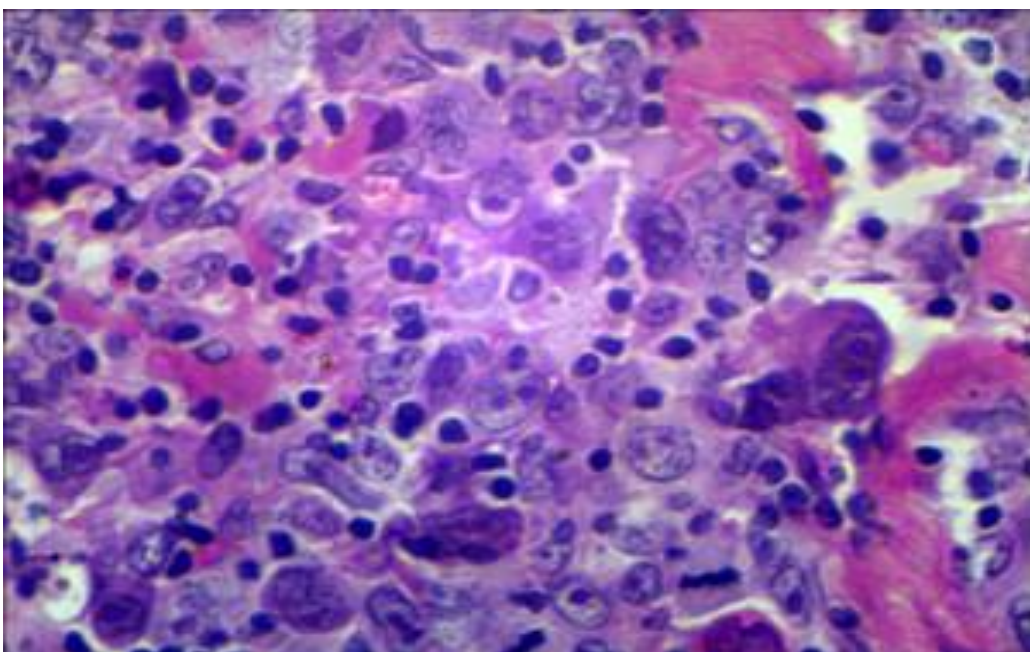
La célula lacunar posee un núcleo multilobulado, con nucleolos de escasa talla y abundante citoplasma hialino que se retrae al fijarlo en formol produciendo un espacio vacío periférico que le otorga su aspecto característico de "laguna". No obstante, junto a dichas células suele existir una proporción minoritaria de células de HRS de tipo clásico o células de Reed-Sternberg.

En el LHc de CM, las células neoplásicas características son las células de HRS de tipo clásico. Estas células son bi o multinucleadas con grandes nucleolos eosinofílicos similares a inclusiones virales y una celularidad acompañante muy polimorfa en ausencia de fibrosis significativa [104].

En la variante de DL, las células neoplásicas son numerosas y poseen aspecto sarcomatoso mientras que el subtipo RL las células neoplásicas son de tipo clásico o lacunar estando acompañadas de un fondo celular de pequeños linfocitos [105, 106].

En el caso del LHPLN la célula tumoral característica es la célula L&H o “en palomita de maíz” de visualización prácticamente exclusiva en biopsias óseas al igual, que la célula lacunar.

Figura 2. Ganglio linfático infiltrado por un LH. Se observan células de Reed- Sternberg. Tomado de Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas, D. Zicre y E. Bottasso.



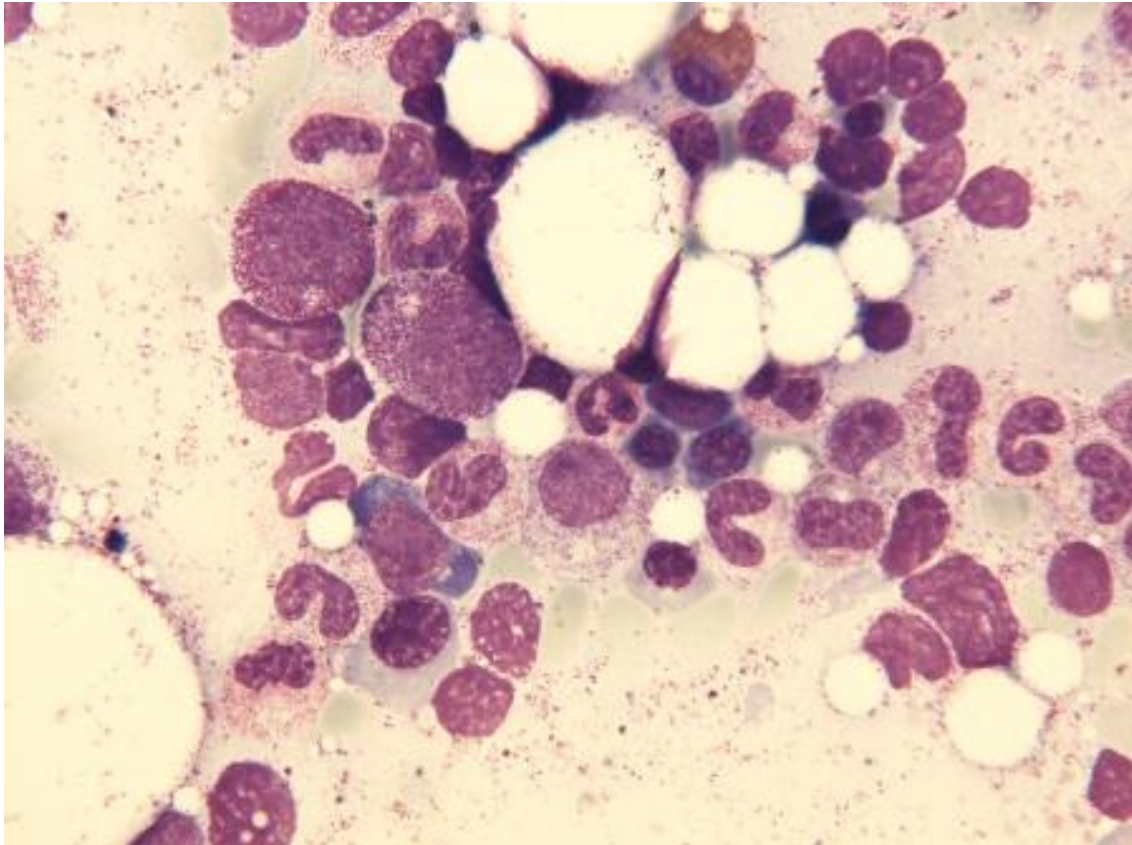
1.4.3. Médula ósea

Conocer los aspectos citológicos característicos de la médula ósea del paciente con LH es de vital importancia para comprender la relevancia de los hallazgos medulares observados en este estudio.

En el aspirado de médula ósea de los pacientes con LH no se suelen detectar células de Reed-Sternberg aún en estadios avanzados a excepción, de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ya que en ellos la celularidad de Hodgkin o de Reed-Sternberg aumenta de forma marcada pasando del 1-2% de la totalidad celular del linfoma a constituir incluso, el 25% de la misma [107].

El hematólogo puede observar casi en el 50% de los casos, signos de mielitis intersticial independientemente de que exista o no infiltración por su LH de base. La frecuente mielitis intersticial presente en pacientes con LH se caracteriza por la presencia de un ambiente medular inflamatorio de tipo reactivo con aumento de precursores granulocíticos, eosinofilia, plasmocitosis típica, incremento reactivo de mastocitos normogranulados y aumento de megacariocitos (Figura 3).

Figura 3. Aspirado de médula ósea con signos de mielitis intersticial. Muestra de aspirado de médula ósea del paciente 56 incluido en este estudio.



En este sentido, el mielograma en el LH suele presentar incremento de la granulopoyesis con eosinofilia, refuerzo de la granulación primaria granulocitaria, plasmocitosis y megacariocitosis. Asimismo, no se suelen detectar signos dishematopoyéticos medulares, a no ser que el paciente tenga asociado un síndrome mielodisplásico o se deba al efecto tóxico de la quimioterapia y/o radioterapia.

La tinción de Perls para el estudio del hierro medular suele detectar un patrón ferrocínético de bloqueo con aumento del hierro de depósito macrofágico y descenso de la proporción de sideroblastos [101].

Esas células tumorales son las que el hematólogo en los productos de aspirado medular (Figura 4) obtenidos por punción o el patólogo en los cilindros óseos (Figura 5), pueden detectar cuando el LH infiltra la médula ósea [108, 109, 110].

El estudio anatomopatológico de la biopsia ósea de cresta iliaca puede detectar infiltración por LH con presencia de infiltrados granulomatosos epitelioides específicos con células de HRS embebidas, así como infiltrados inespecíficos propios de mielitis intersticial. La mayor parte de las biopsias de médula ósea infiltradas por LH corresponden a la variedad histológica de DL [110].

Figura 4. Aspirado de médula ósea. Célula de Reed-Sternberg (flecha amarilla) rodeada de una corona de linfocitos (flecha verde) en un producto de aspirado medular de un paciente con médula ósea infiltrada por un LHc.

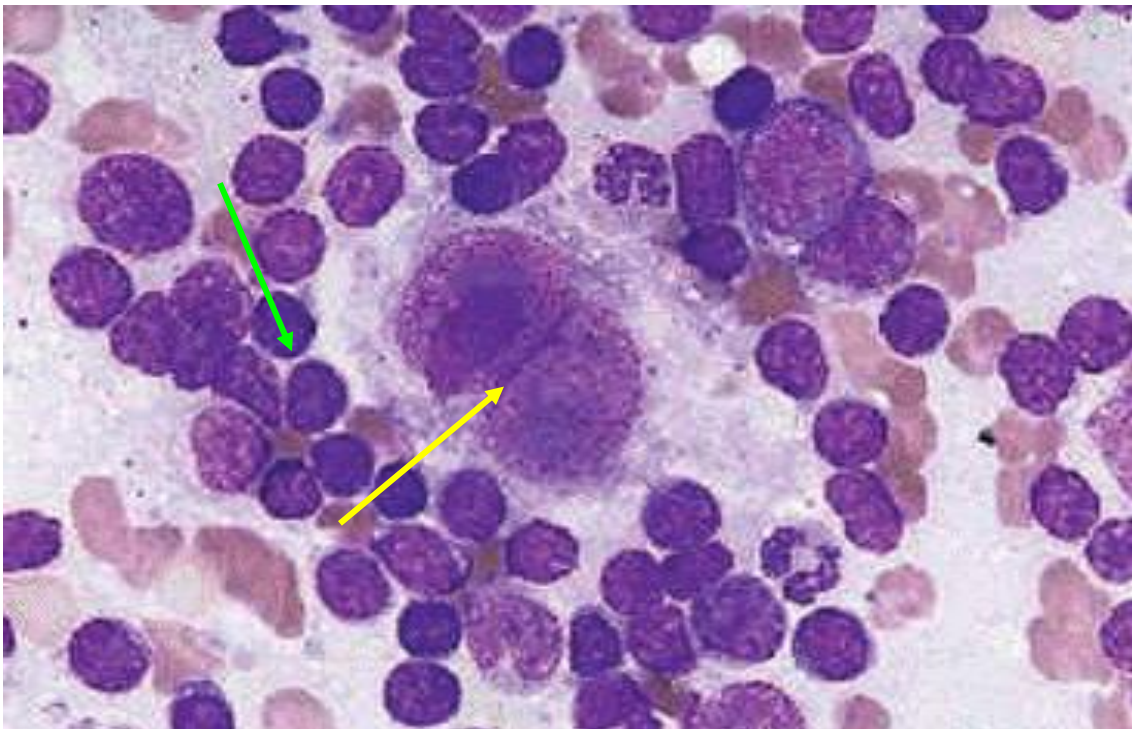
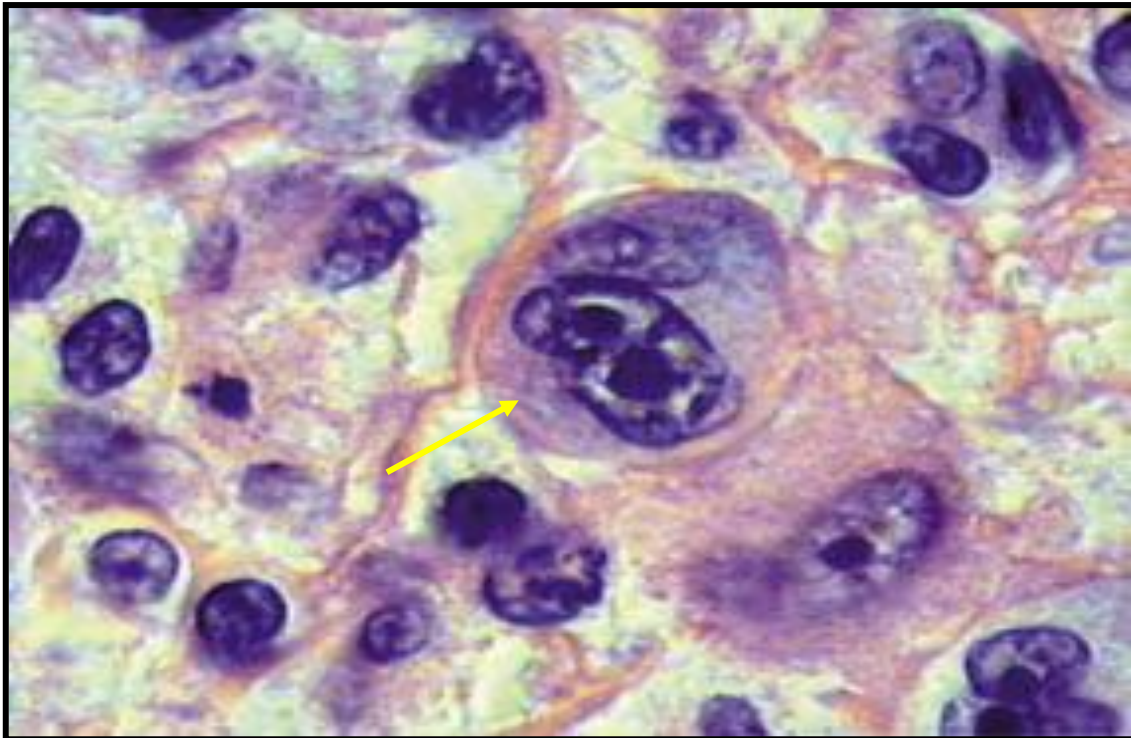


Figura 5. Biopsia de médula ósea. Célula de Reed- Sternberg (flecha amarilla) en una biopsia ósea del paciente 70 con LHc y médula ósea infiltrada.



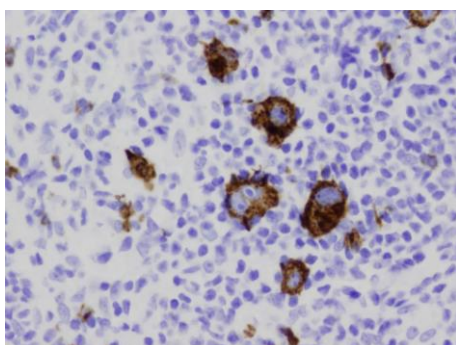
El inmunofenotipo de la célula tumoral de HRS detectado mediante técnicas inmunohistoquímicas para LH clásico es positivo para CD30+, CD15+, CD20- y CD45- mientras que para la variedad de LHPLN el perfil inmunofenotípico es CD30-, CD15-, CD45+ y CD20+ (Figura 6) teniendo la positividad para CD20 un significado pronóstico adverso [111,112], y constituyendo una diana terapéutica en LHPLN mediante anticuerpos monoclonales anti- CD20.

Los estudios citogenéticos pueden revelar aneuploidías o hiperdiploidías, así como ganancias en los cromosomas 2p, 9p y 12q mientras que los perfiles

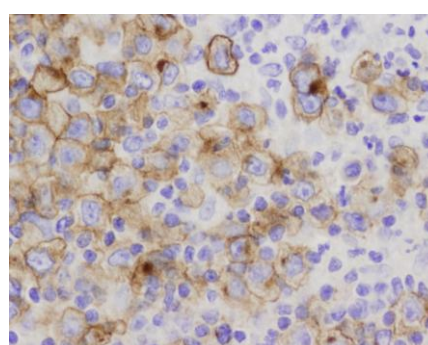
de expresión génica muestran asociación entre el LH y el linfoma de células grandes B mediastínico primario [113,114]. Actualmente, se están desarrollando estudios moleculares mediante técnicas de microarrays para lograr establecer grupos moleculares pronósticos en LH.

Figura 6. Tinción inmunohistoquímica en tejido tumoral de LH. (A) Positividad con anti-CD15 en células de HRS **(B)** Positividad con anti- CD30 en células de HRS.

(A)



(B)



Es conocido que la infiltración de la médula ósea por LH suele asociarse con estadios avanzados de la enfermedad, síntomas sistémicos e histología ganglionar tumoral desfavorable. Los pacientes con LH y médula ósea infiltrada en el momento del diagnóstico son clasificados según el sistema de estadificación de Ann-Arbor como estadio avanzado concretamente, estadio IV [110]. Sin embargo, tan solo el 5% de los pacientes con LH presentan infiltración medular en el inicio de la enfermedad, y además esta cifra se reduce al 1% en los pacientes con estadios localizados al diagnóstico [115].

Como se ha comentado, la rentabilidad del estudio mediante microscopia óptica del producto del aspirado medular en la detección de infiltración medular por LH es limitada incluso, en los casos en los que se detecta infiltración mediante BMO.

Este papel limitado del aspirado de médula ósea en la detección de infiltración medular por LH se debe en parte, a que en esta patología es frecuente la existencia de un fondo de fibrosis medular y un patrón de infiltración focal que junto a una celularidad tumoral por lo general escasa, aproximadamente del 1-10% de la celularidad total del tejido tumoral, dificulta la detección de células de HRS. Sin embargo, los pacientes con SIDA y LH constituyen una excepción a esta premisa ya que experimentan un notable incremento de la celularidad tumoral, respecto al entorno celular inflamatorio acompañante, lo que aumenta la probabilidad de aspirar células de HRS en caso de que la médula ósea esté infiltrada.

Aunque algunos grupos excluyen el estudio de médula ósea como proceso de estadificación inicial de pacientes con LH en estadios tempranos, IA y IIA, dada su escasa rentabilidad, este concepto creemos que debería ser revisado porque postulamos que sus hallazgos citomorfológicos podrían tener importancia pronóstica independiente de la infiltración medular o no por LH.

Además, la detección de células de HRS en aspirados o improntas de médula ósea puede facilitar, aunque sea de forma excepcional, el diagnóstico temprano de LH en pacientes con fiebre de origen desconocido y/o citopenias de causa no filiada.

1.5. Aspectos generales y justificación.

En la época de la citogenética, de los microarrays de expresión y de la proteómica, la correcta estadificación en el momento del diagnóstico y la adecuada estratificación pronóstica aún siguen siendo fundamentales en la planificación terapéutica de los pacientes con linfoma.

Los linfomas no Hodgkin (LNH) y el linfoma de Hodgkin (LH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias del sistema linfoide que poseen mecanismos patogénicos diferentes y características clínico-evolutivas muy heterogéneas entre sí [7,116]. En general, los linfomas son proliferaciones linfoides clonales de los linfocitos B o T de los órganos linfoides que condicionan que la célula linfomatosa pierda su capacidad madurativa y sufra un crecimiento anómalo e incontrolado en una fase evolutiva determinada de su diferenciación [117].

Los linfomas representan el 8% de todos los tumores malignos y se clasifican según su origen celular. Aunque su etiología no es totalmente conocida se reconoce el papel que juegan determinados virus, radiaciones ionizantes o sustancias químicas en su desarrollo. Asimismo, algunas inmunodeficiencias congénitas (ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia común variable, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X) o determinadas enfermedades del tejido conectivo (síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide) también son considerados factores predisponentes para el desarrollo de esta patología [118, 119, 120, 121, 122].

En los últimos años, su incidencia ha aumentado de forma considerable, fundamentalmente a expensas del aumento de los LNH por razones no totalmente conocidas. Sin embargo, se acepta el papel predisponente del estado de inmunodepresión que condiciona la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el poder oncogénico de microorganismos tales como el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la hepatitis C (VHC), el herpes virus-8 (VH-8), el retrovirus de la leucemia/linfoma de células T humano (HTLV) y bacterias como *Chlamydia psittaci* o *Helicobacter pylori* [123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131].

El LH es la neoplasia de origen linfoide B que centrará el estudio de esta memoria aunque durante el desarrollo de la misma, se realizarán algunas alusiones sobre aspectos generales de los otros tipos de linfoma para facilitar la estructuración temática y la exposición de ideas.

El LH experimenta su actividad proliferativa clonal a nivel del estadio centroblástico de diferenciación linfoide. Debido a la confirmación del origen linfoide de esta patología actualmente, se ha abandonado la denominación clásica de *enfermedad* de Hodgkin por la de *linfoma* de Hodgkin [132].

El LH es una de las neoplasias hematológicas con mayor proporción de respuesta al tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 20% de pacientes en estadios avanzados aún fallecen por recaída o progresión mientras que otro 20% de ellos no responden a la terapia estándar de primera línea. Este hecho

pone en evidencia, el papel limitado de los índices pronósticos vigentes, tales como el IPS (*International Prognosis Score*) [133] o el EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) para identificar los pacientes de más alto riesgo en el LH, lo que dificulta la elección y la individualización terapéutica tras el diagnóstico.

Con el fin de mejorar la estratificación pronóstica de estos enfermos en los últimos años, están surgiendo múltiples investigaciones acerca de potenciales biomarcadores pronósticos (galectina-1, macrófagos CD68+, perfiles de expresión génica, etc) [134, 135, 136] de futuro más o menos prometedor pero que en muchas ocasiones, son difícilmente aplicables a la práctica clínica debido a su elevada complejidad metodológica.

Recientemente, Steidl y cols [137] han descrito la existencia de una correlación positiva significativa entre el incremento de la expresión de macrófagos CD68+/CD163+ asociados al tejido tumoral ganglionar (MAT) y el fallo en la respuesta inicial al tratamiento estándar [137, 138] así como peor pronóstico en pacientes con LHc. Posteriormente, otros grupos han confirmado estos hallazgos [139, 140, 141]. En este sentido, Klein y cols [142] han publicado recientemente los resultados de un estudio que confirma trabajos previos acerca del significado pronóstico negativo del incremento de MAT con expresión de CD163 si bien, a diferencia de otros grupos no encontraron dicha asociación cuando los macrófagos expresaban CD68 de superficie.

De acuerdo a estas observaciones los MAT podrían constituir un nuevo biomarcador pronóstico en LHc que implementaría la estratificación del riesgo en el momento del diagnóstico y ayudaría a diferenciar los pacientes candidatos a tratamientos más intensivos en primera línea frente a aquellos con características menos adversas subsidiarios de una terapia menos intensiva y menos tóxica que condicione menor morbilidad en los largos supervivientes.

Por ello, creemos que la incorporación futura de herramientas pronósticas sencillas fácilmente extrapolables a la clínica podría contribuir a mejorar la evolución clínica de estos enfermos gracias a una individualización terapéutica más precisa tras el diagnóstico y antes de comenzar el tratamiento específico.

Adicionalmente, podría resultar interesante implementar la utilidad del estudio de médula ósea realizado como parte del proceso de estadificación inicial en LH ya que, en los últimos años su utilidad esta en controversia [143, 144, 145, 146] sobre todo para estadios localizados, dada su escasa rentabilidad en la detección de infiltración tumoral por LH. En este sentido, cabe destacar que sólo el 5% de los pacientes con LH presentan infiltración medular en el momento del diagnóstico.

La elevada sensibilidad de la PET/TC en la detección de infiltración medular ha motivado el replanteamiento de las indicaciones de la BMO en el LH. Los pacientes con enfermedad localizada, en ausencia de datos metabólicos sugestivos en la PET/TC, raramente tienen la médula ósea infiltrada en el momento del diagnóstico.

Asimismo, es excepcional la infiltración medular en estadios avanzados sin síntomas sistémicos. Por todo ello, Cheson y cols [147] han publicado recientemente las nuevas recomendaciones extraídas de las conclusiones de la 12ª Conferencia Internacional de linfomas malignos celebrada en Lugano sobre la necesidad de estudio histológico de médula ósea en LH rechazándose la práctica rutinaria del AMO/BMO si no se detectan hallazgos sugestivos de infiltración medular en la PET/TC de estadificación realizada tras el diagnóstico.

Hasta ahora los estudios publicados acerca de la importancia pronóstica de la riqueza macrofágica en pacientes con LH se basan en estudios anatomopatológicos de tejido ganglionar tumoral en los que mediante tinciones inmunohistoquímicas se valora la expresión de antígenos celulares de membrana, CD (o *cluster* de diferenciación), específicos de la superficie del macrófago. Sin embargo, no existen hasta la fecha estudios que relacionen la riqueza mononuclear fagocítica (monocitos, promonocitos y macrófagos) en médula ósea con el pronóstico de pacientes con LH.

Para el hematólogo el aspirado de médula ósea constituye una herramienta diagnóstica básica. Se trata de un técnica semiinvasiva, rápida y accesible que en general, ocasiona escasa morbilidad al enfermo.

Sin embargo, aunque en la detección de infiltración medular por síndromes linfoproliferativos la ayuda del estudio anatomopatológico del cilindro óseo obtenido mediante biopsia de médula ósea (BMO) sea un complemento esencial, el estudio citohematológico del aspirado de médula ósea (AMO) aún sigue siendo indispensable, con capacidad autónoma para el diagnóstico y

seguimiento de múltiples neoplasias hematológicas. Además, el laborioso procesamiento de las BMO para estudio anatomopatológico dificulta la emisión rápida de resultados.

La punción medular para obtención del AMO es una técnica validada y absolutamente accesible con un tiempo de emisión de respuesta corto, inferior a 72 horas, lo que facilita el conocimiento de los resultados incluso, en el mismo día de la toma de muestra.

Esta rapidez en la emisión de resultados unida a la gran precisión con la que se puede estimar la proporción porcentual de células del sistema mononuclear fagocítico (SMF) en los mielogramas contribuiría a complementar y agilizar la toma de decisiones terapéuticas tras la estratificación pronóstica de forma individualizada para cada paciente incluyendo la riqueza mononuclear fagocítica como herramienta predictiva de respuesta a terapia estándar de tal manera que podrían aplicarse esquemas más intensivos en primera línea a pacientes con signos citomorfológicos medulares de refractariedad a terapia estándar y así, poder disminuir los fracasos terapéuticos.

De modo paralelo, los pacientes con signos citomorfológicos medulares sugestivos de buena respuesta a tratamiento podrían beneficiarse de dosis más ajustadas que condicionen menor morbilidad a corto y largo plazo.

Por tanto, la propuesta de la presente memoria pretende rentabilizar el estudio del AMO y explorar su posible incorporación a los índices pronósticos vigentes como factor predictivo de respuesta o refractariedad a tratamiento estándar de primera línea en LH, no previamente tratado, analizando la importancia pronóstica de la riqueza medular macrofágica y la de otras células como monocitos y promonocitos, que también conforman el SMF, correlacionando esos hallazgos citomorfológicos con la respuesta terapéutica inicial en términos de no respuesta o refractariedad, y la evolución posterior de estos enfermos.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, la riqueza mononuclear fagocítica medular podría ayudar a mejorar la estratificación pronóstica actual de estos enfermos facilitando la predicción de la respuesta individual de cada enfermo al tratamiento de primera línea más allá, de la detección de infiltración medular por linfoma, sobretodo teniendo en cuenta que los modelos pronósticos actuales en LH son subóptimos.

Además, de la riqueza medular en promonocitos, monocitos y macrófagos se explorará de forma complementaria la eventual implicación pronóstica de variables tales como la infiltración medular por LH, la seropositividad para VIH, la serología frente al VEB, el subtipo histológico de LH, el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, la presencia de síntomas “B”, enfermedad voluminosa, la edad, el sexo o los signos de mielitis intersticial en el momento del diagnóstico.

A pesar, de todo el interés suscitado por el papel pronóstico que podrían jugar los macrófagos aún no se han realizado estudios que relacionen la riqueza mononuclear fagocítica (monocitos, promonocitos y macrófagos) en médula ósea con la respuesta a la terapia en LH y con el pronóstico.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La riqueza mononuclear fagocítica en médula ósea podría constituir un marcador biológico predictivo de no respuesta o refractariedad a tratamiento estándar de primera línea en LH y por tanto, constituir un nuevo factor pronóstico tras el diagnóstico.

Su fácil accesibilidad, rapidez y reproducibilidad lo haría susceptible de ser incorporado a los modelos pronósticos vigentes para ayudar a predecir la respuesta terapéutica inicial de estos enfermos y su evolución posterior permitiendo ajustar la intensidad del tratamiento de primera línea en función de la riqueza mononuclear fagocítica medular de cada enfermo facilitándose así, la planificación terapéutica posterior y la modulación de la intensidad del tratamiento de primera línea disminuyendo la toxicidad del mismo en enfermos con perfil medular “respondedor” o bien, intensificando el tratamiento inicial en aquellos con perfil “no respondedor”.

2.2. OBJETIVOS

Con el propósito de rentabilizar la utilidad del estudio de médula ósea de estadificación tras el diagnóstico en pacientes con LH, y para ello se definen como objetivos de ésta tesis doctoral:

1) Evaluar en términos de no respuesta a terapia estándar de primera línea o recaída el posible papel de la riqueza mononuclear fagocítica medular en el pronóstico de pacientes con LH no tratados previamente.

2) Desarrollar un modelo predictivo de respuesta a terapia estándar de primera línea en LH mediante la determinación de un punto de corte de células del sistema mononuclear fagocítico en médula ósea que posea valor pronóstico, y que sea susceptible de ser implantado en los índices pronósticos vigentes.

3) Analizar la influencia en la respuesta terapéutica de otros factores, tales como edad, sexo, subtipo histológico de LH, estadio, serologías frente a VIH y VEB, infiltración medular por linfoma al diagnóstico o, presencia de signos de mielitis intersticial.

3. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

3. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de una cohorte, con sistemática de reclutamiento retrospectiva, de pacientes diagnosticados de LH en los últimos diez años en el Hospital Universitario La Paz de Madrid. El estudio se desarrolla fundamentalmente en tres fases:

1ª Fase: Estudio analítico retrospectivo de los aspirados de médula ósea obtenidos tras el diagnóstico de LH, y previamente al inicio de la terapia específica para cuantificar la proporción mononuclear fagocítica medular de cada paciente.

2ª Fase: Revisión complementaria y sistemática de las historias clínicas para conocer la respuesta terapéutica obtenida tras la terapia de primera línea y la evolución clínica. Esta información se recogió de forma congruente con la evolución de los pacientes desde el diagnóstico de LH y hasta la finalización del tratamiento de primera línea.

3ª Fase: Se analizó la posible relación existente entre el grado de riqueza mononuclear fagocítica medular de cada paciente y la respuesta obtenida tras el tratamiento de primera línea en términos de: respuesta completa, respuesta parcial o no respuesta.

Sujetos a estudio

Pacientes diagnosticados, mediante estudio histológico, de LH que fueron atendidos en el Hospital Universitario La Paz de Madrid y que cumplían los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con LH no tratados previamente.
- Existencia de muestra de aspirado de médula ósea obtenida previa al inicio del tratamiento como parte del estudio de extensión tras el diagnóstico de LH.
- Monitorización de la respuesta terapéutica a la terapia de primera línea mediante PET/TC a mitad y a final de tratamiento.
- Edad igual o superior a 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin muestra de aspirado de médula ósea obtenida previamente al inicio de la terapia específica para LH.
- Pacientes con muestras de aspirado de médula ósea inadecuadas o insuficientes y por tanto, no valorables desde un punto de vista técnico.
- Enfermos que hubiesen recibido tratamiento previo para LH.

3.1. Pacientes

Se han incluido en el estudio 98 pacientes diagnosticados consecutivamente de LH en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario La Paz fueron incluidos retrospectivamente en el estudio durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2013.

Todos los pacientes estudiados fueron diagnosticados de LH mediante biopsia de tejido que fue evaluada por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital y clasificada de acuerdo con la clasificación de la OMS para tumores del sistema linfóide y órganos hematopoyéticos [7]. Previamente al inicio del tratamiento específico, a todos los pacientes se les realizó un estudio de estadificación convencional incluyendo anamnesis, exploración física, analítica completa (hemograma, bioquímica básica, perfil hepatorrenal, LDH, β 2-microglobulina, serologías virales), aspirado medular con biopsia ósea obtenidos de cresta iliaca y PET/TC. A cada enfermo se le asignó un estadio clínico de acuerdo al sistema de estadificación de Ann-Arbor [49] y se calcularon los índices de cada uno de acuerdo a los criterios de la EORTC para estadios localizados y mediante el IPS para los estadios avanzados de LH [54]. Los aspirados de médula ósea se obtuvieron previa firma del consentimiento informado, formando parte del estudio inicial habitual de estadificación tras el diagnóstico de linfoma, y previo al inicio del tratamiento específico.

Tras completar el estudio diagnóstico y de extensión, los pacientes comenzaron el tratamiento de primera línea administrándose a los estadios precoces (I-IIA) poliquimioterapia tipo ABVD (*doxorubicina 25 mg/m², bleomicina 10 U/m², vinblastina 6 mg/m² y dacarbazina 375 mg/m² i.v, días 1 y 15 administrado cada 28 días*) de 2 a 4 ciclos seguida de radioterapia en campo afecto mientras que los pacientes con estadios avanzados (IIB-IV) recibieron poliquimioterapia según esquema ABVD por 6 ciclos o bien, esquema BEACOPP (*Bleomicina 10mg/m², Etopósido 200mg/m², Doxorubicina 35mg/m², Ciclofosfamida 1250mg/m², Vincristina 1,4mg/m², Procarbicina 100mg/m² y Prednisona 40mg/m²*). Los pacientes frágiles de edad avanzada recibieron quimioterapia según esquema PVAG (*prednisona 40 mg/m² v.o días 1 a 5, vinblastina 6 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², gemcitabina 1000 mg/m² i.v, día 1 administrado cada 21 días*).

La monitorización de la respuesta terapéutica se llevó a cabo mediante la realización de PET/TC precoz o a mitad de tratamiento y otra, al final del mismo (tiempo mínimo de 4 semanas después del último ciclo de quimioterapia). Todos los estudios de PET/TC fueron realizados en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario La Paz mediante un equipo híbrido PET/TC siendo interpretados los resultados de manera uniforme por el mismo equipo de especialistas.

3.2. Materiales

3.2.1. Fuentes de información

La recogida de los datos clínicos y analíticos necesarios para el desarrollo de este estudio se llevó a cabo mediante la revisión de las historias clínicas custodiadas por el Servicio de Admisión y Documentación Clínica de las que se extrajeron diversas variables (recogidas en la sección de Métodos) relativas a cada paciente del estudio. La información recogida fue transferida a una tabla de datos mediante el programa informático Excel para el posterior análisis de las variables e interpretación de los datos.

Previa firma del consentimiento informado por parte de los pacientes y tras la administración de anestesia local se procede a la realización del aspirado medular mediante punción esternal o bien, en cresta iliaca generalmente posterosuperior para obtención de biopsia ósea.

Para el análisis de la celularidad general en médula ósea y riqueza mononuclear fagocítica medular se revisaron de forma retrospectiva los aspirados de médula ósea pertenecientes a los 98 pacientes del estudio sin tener en cuenta los resultados informados con anterioridad.

Con motivo de esta memoria se procedió a una nueva revisión sistemática de los mismos por parte del doctorando (E.R.F).

Los frotis medulares teñidos mediante tinción panóptica de Pappenheim o coloración de May- Grumwald- Giemsa (solución de eosina y azul de metileno en alcohol metílico) fueron examinados mediante microscopia óptica (microscopio óptico Olympus BX43, Olympus America Inc., Center Valley, PA) a pocos aumentos (20X, 40X), para estudiar la celularidad medular general, la relación mielo/ eritroide y la presencia de megacariocitos. Posteriormente, mediante el objetivo de inmersión (100X /1.25 Oil), en zonas correctamente extendidas, se ha realizado el recuento porcentual de los diferentes tipos celulares contando hasta 500 células en cada frotis, ya que los datos basados en cifras inferiores no son representativos, con ayuda del contador automático Counter Diff 15 CAT (M Zipperer GMBH, D- 79219 Staufen, Germany) obteniéndose de esta manera, un mielograma cuantitativo de los componentes de las diferentes líneas celulares medulares.

Los cilindros óseos obtenidos por el hematólogo mediante BMO fueron remitidos a Anatomía Patológica para estudio microscópico por parte del patólogo.

3.2.2. Codificación de las muestras de médula ósea

Para el estudio citológico de médula ósea se revisaron todas las muestras de aspirado de médula ósea de todos los pacientes incluidos en el estudio realizando recuentos celulares independientes, sin conocimiento previo de los resultados anteriormente informados ni de la respuesta al tratamiento.

Cada frotis medular recuperado del archivo para revisión estaba rotulado en un lateral del portaobjetos con el número de registro de médula que se le asignó en el momento de recepción de la muestra tras el diagnóstico, en el periodo comprendido entre enero de 2002 y diciembre del 2013, para evitar cualquier sesgo en su interpretación.

Una vez finalizado el estudio microscópico de cada aspirado medular se codificaban los hallazgos en una tabla de Excel junto al número identificador de médula presente en cada cristal.

Tras finalizar el estudio citológico de todas las muestras se buscaron en los libros de registro del Laboratorio de Hematología los datos identificativos de cada paciente para poder correlacionarlos con el número identificador correspondiente a cada muestra.

Posteriormente, se solicitaron al archivo central las historias clínicas de los pacientes para su revisión clínica.

Finalmente, se correlacionaron los datos clínicos y la evolución de cada enfermo con los hallazgos identificados en su médula ósea.

3.2.3. Interpretación de los mielogramas

Las extensiones de grumo medular fueron estudiadas bajo microscopía óptica realizándose revisión cuantitativa de los diferentes componentes celulares medulares para obtener un mielograma porcentual para cada caso.

De forma paralela se evaluó cualitativamente la morfología de las diferentes líneas celulares hematopoyéticas para detectar signos de infiltración tumoral medular por LH.

Adicionalmente, en las zonas peor extendidas (áreas de grumo aplastado) se evaluó y cuantificó la presencia de histiocitos/macrófagos sin o con pigmento/ detritus celulares, así como posibles imágenes de hemofagocitosis.

Se codificaron los rasgos citomorfológicos observados, tras revisión sistemática, de los frotis medulares de cada paciente de tal manera que para cada uno de los enfermos se elaboró una tabla de datos en la que se recogía la presencia o ausencia de datos de mielitis intersticial o la infiltración medular por LH junto con las proporciones porcentuales, en recuentos de 500 células, de eritroblastos, megacariocitos, granulocitos, linfocitos, plasmocitos y de todas las células que forman parte del sistema mononuclear fagocítico (SMF), es decir promonocitos, monocitos y macrófagos.

3.3. Métodos

Variables a estudio:

Las variables recogidas para este estudio fueron las siguientes:

- Número de historia clínica: variable numérica cuantitativa continua
- Fecha de nacimiento: dd/mm/aaaa
- Edad: calculada desde la fecha de nacimiento
- Sexo: variable cualitativa dicotómica, hombre/mujer
- Fecha de diagnóstico de LH: dd/mm/aaaa
- Subtipo histológico de LH en estudio de material de biopsia ganglionar tumoral: LHc tipo EN, LHc tipo CM, LHc tipo RL, LHc tipo DL o LHPLN
- Estadio tumoral según PET/ TC como prueba de imagen y estudio de médula ósea mediante AMO/ BMO: estadio I, estadio II, estadio III y estadio IV (Ann- Arbor).
- Síntomas “B”: Si (B) o No (A)
- Masa voluminosa mayor de 6 cm (bulky) en el momento del diagnóstico: Sí o No
- Serología frente a VEB: EBNA IgM-,IgG+; EBNA IgM+, IgG-; VCA IgM-, IgG-; VCA IgM+, IgG+.
- Serología frente a VIH: positiva o negativa
- Infiltración medular por LH en estudio de AMO: Sí o No
- Infiltración tumoral por LH en estudio de BMO: Sí o No
- Mielitis intersticial en AMO: Sí o No

- % promonocitos medulares en AMO en un recuento de 500 células
- % monocitos medulares en AMO en un recuento de 500 células
- % macrófagos medulares en AMO en un recuento de 500 células
- Tratamiento estándar de primera línea recibido: Quimioterapia según esquema ABVD +/- radioterapia en campo afecto o bien BEACOPP, según estadio, PVAG.
- Respuesta precoz a la terapia de primera línea evaluada mediante PET/TC a mitad de tratamiento: Sí o No
- Respuesta final a la terapia de primera línea evaluada mediante PET/TC a final de tratamiento: Sí o No
- Tratamiento de rescate en caso de no respuesta o progresión bajo terapia de primera línea: MiniBEAM y TAPH
- Evolución posterior en términos de supervivencia libre de enfermedad: recaída Sí o No
- Evolución posterior en términos de supervivencia global: éxitus Sí o No.

3.3.1. Análisis de los datos

El análisis estadístico de los datos fue realizado en colaboración con la Sección de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz por el Dr. Jesús Díez. Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 11.5.

Las características observables sometidas a estudio se denominaron variables. El objetivo principal de este estudio ha sido definir la posible relación existente entre dos variables, a saber: proporción celular mononuclear fagocítica medular y respuesta al tratamiento. Para ello se ha utilizado el test estadístico de la t-Student para datos paramétricos dado que las variables a analizar eran cuantitativa continua y cualitativa dicotómica, respectivamente.

Para la descripción de las variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar, mediana y rango. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en proporción. También se utilizaron gráficos "box-plot" para la descripción de variables cuantitativas.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra de pacientes a estudio incluyendo las siguientes variables:

Características de los pacientes:

Edad, sexo, serología frente a VIH y serología frente a VEB, para las que se calcularon media, mediana, valores promedio, desviación típica, percentiles y valores mínimo y máximo además de la representación gráfica en diagramas para cada una de las variables.

Características tumorales:

- Anatomía Patológica: categorización de los distintos subtipos de LH mediante estudio de tejido ganglionar como LHPLN o bien, LHc subtipos EN, CM, RL o DL.

- Estadio tumoral según clasificación de Ann- Arbor: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB con presencia o no de masa bulky.

- Estudio de extensión mediante PET/TC como prueba de imagen para el estudio de territorios ganglionares y extraganglionares.

- La estadificación inicial se completa mediante estudio de médula ósea para detección de infiltración por LH (categorizada como si/ no) lo que condicionaría un estadio IV, en caso afirmativo.

- Estudio anatomopatológico de la BMO se realiza a partir del cilindro óseo de cresta iliaca obtenido tras la extracción del aspirado medular. El cilindro óseo fue enviado, conservado en formol, al Servicio de Anatomía Patológica.

Tras ser procesada durante aproximadamente 7 días la muestra es estudiada mediante microscopía óptica por el anatomopatólogo responsable de Hematopatología emitiendo informe en el que se describe si existe o no infiltración por LH (codificado como sí/no).

- El estudio del AMO se desarrollará de manera más amplia a lo largo de la presente memoria, por ser la parte analítica esencial desarrollada durante la realización de la presente memoria.

Tratamiento:

- Tratamiento con quimioterapia: esquema ABVD (sí/no), BEACOPP (sí/no) o PVAG (sí/no).

- Radioterapia: sí/no.

Descrito con sus frecuencias absolutas y relativas

Características basales de la médula ósea. Estudio citohematológico de los AMO de los pacientes con LH estudiados:

Los aspirados medulares de cada paciente estudiado estaban conservados en el Laboratorio de Citología Hematológica del Hospital Universitario La Paz en forma de frotis medular con tinción MGG. Dichos frotis fueron reevaluados y analizados mediante microscopía óptica para la valoración cualitativa y cuantitativa de las diferentes líneas celulares medulares de cada enfermo. Los aspirados medulares que llegaron al laboratorio de Citología Hematológica desde el 21 de mayo de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2013 fueron analizados desde el primer momento por el doctorando ya que durante esas fechas fue el responsable del Área de Citología Hematológica del

hospital siendo esos aspirados medulares analizados de forma coincidente con el diagnóstico no realizándose en esos casos, un análisis retrospectivo de las muestras emitiendo los resultados según los objetivos de calidad fijados en la cartera de servicios del área de Citología en un plazo de 24 a 72h.

Tras obtener un mielograma porcentual por cada paciente, con un recuento diferencial de 500 células, se codificó la proporción de células del SMF presentes en médula ósea (promonocitos, monocitos y macrófagos). Adicionalmente, se estudió la presencia de signos de mielitis intersticial (codificado como sí/no) y se buscaron infiltrados tumorales sugestivos de depósito secundario por LH (codificado como infiltración sí/no).

Respuesta: Los datos obtenidos mediante el mielograma (% células SMF, mielitis intersticial sí/no, infiltración por LH sí/no) se correlacionaron con la evolución de cada enfermo en términos de respuesta, precoz y final, o refractariedad al tratamiento estándar de primera línea administrado según grupo de riesgo. Adicionalmente, se analizó la posible relación existente entre la infiltración medular por LH o la presencia de mielitis intersticial con la respuesta al tratamiento.

Criterios de respuesta al tratamiento:

A todos los pacientes se les realizó un estudio de imagen híbrido mediante PET/TC (Biograph LSO, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario La Paz, a mitad de tratamiento para evaluación de respuesta precoz y para modulación

del resto de tratamiento a administrar. Además, a todos ellos se les realiza también una PET/TC al final del tratamiento para evaluar la respuesta final.

A los pacientes con médula ósea infiltrada en el momento del diagnóstico se les realiza un nuevo estudio de médula ósea tras finalizar el tratamiento de primera línea para conocer si la médula ósea continuaba o no infiltrada.

Las **variables de resultado** (respuesta completa, respuesta parcial y no respuesta) se describieron con su frecuencia absoluta y relativa.

3.3.2. Estudio estadístico:

El análisis univariante para la comparación de variables cuantitativas continuas se realizó principalmente mediante la aplicación de las pruebas no-paramétricas de Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney mientras que el análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante el test de Pearson χ^2 , ANOVA o bien, mediante el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $n < 20$ o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5).

Adicionalmente, se desarrollaron modelos multivariantes mediante regresión logística de Cox, con el fin de verificar si la inclusión de otra información clínica pronóstica podía mejorar la capacidad predictiva a terapia de primera línea de los macrófagos en LH.

El modelo logístico además permite controlar posibles factores de confusión, así como identificar los factores que definitivamente se asocian de forma independiente con la variable dependiente y la magnitud de su efecto mediante la odds-ratio (OR). La bondad de ajuste de los modelos se midió mediante el área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza al 95%.

Por otra parte, las discrepancias entre variables se han analizado mediante el test de simetría de McNemar mientras, que la asociación entre PET/TC a mitad de tratamiento, PET/TC a final del tratamiento y proporción mononuclear fagocítica medular ha sido estudiada mediante el test exacto de Fisher.

Adicionalmente, se generaron tablas de contingencia (2x2) para la valoración de los diferentes puntos de corte frente calculando: sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Finalmente, se estimó la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la serie mediante el método de Kaplan-Meier considerando SG al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LH hasta el éxitus, y la SLE al tiempo transcurrido desde la remisión de la enfermedad hasta la aparición de recaída o progresión de la misma. La comparación de curvas entre diferentes grupos se llevó a cabo mediante el estadístico “logrank test”.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y significativas cuando el valor estadístico de p ha sido inferior al 0,05.

3.3.3. Estudio de validación del punto de corte

Se realizó un análisis mediante curvas ROC de todas aquellas determinaciones cuantitativas para valorar la capacidad predictiva global y los puntos de corte óptimos.

Adicionalmente, se generaron tablas de contingencia (2x2) para la valoración de los diferentes puntos de corte frente a los patrones oro, calculando: S, E, VPP y VPN, junto con su Intervalo de Confianza (IC) al 95%.

Finalmente, en esta memoria se definió el punto de corte de proporción medular macrofágica en función del rendimiento clínico deseado. En este sentido, se maximizó la sensibilidad (S) y por tanto, el valor predictivo negativo (VPN) mimetizando de esta manera a una prueba de cribado para incrementar la capacidad de detección de los enfermos con LH con mayor riesgo de no responder al tratamiento de primera línea aunque con ello, pueda aumentar la proporción de falsos positivos que podrían ser sometidos a más intensidad de tratamiento, de la requerida para alcanzar *a priori* una respuesta terapéutica satisfactoria, basándonos en su perfil “no respondedor” previo a la terapia de acuerdo a su proporción macrofágica medular al diagnóstico.

No obstante, aunque la elección del punto de corte se tratará ampliamente en el apartado de Discusión cabe destacar, que la priorización de la S frente a la E, permitiría detectar desde el diagnóstico de linfoma a aquellos enfermos con un perfil escasamente respondedor minimizando los falsos negativos y por tanto, el infratratamiento de aquellos pacientes que teniendo

realmente un perfil mal respondedor no sean detectados lo que favorecería una mayor tasa de respuestas incompletas y/ o recaídas posteriores.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Descripción de las variables epidemiológicas

Pacientes incluidos: N= 98.

Del análisis se excluyeron a los pacientes con LH que carecían de aspirado de médula ósea al diagnóstico (12), a los que solo se les había realizado biopsia ósea. Asimismo, se excluyeron las muestras inadecuadas para valoración (3) por estar coaguladas, contaminadas con sangre sinusoidal o totalmente desprovistas de grumo medular.

Características de los pacientes

Las características de los pacientes están expuestas en la tabla 7.

Se han incluido en el estudio 98 pacientes con LH, 68 (69,4%) varones y 30 (30,6%) mujeres, de edades comprendidas entre los 18 y 85 años con una media de 40 años (DE = 17,12) y mediana de 34,50 años (intervalo 18 - 85), han sido incluidos en este estudio. En la tabla 1 se resumen las principales características de los pacientes estudiados.

En nuestra serie, las variantes clásicas de LH constituyeron el 97% del total de casos mientras que la variedad de LHPLN solo representa el 3% del total de casos de LH. Dentro del grupo de LH clásico la frecuencia de los principales subtipos histológicos detectada tras estudio anatomopatológico de ganglio tumoral fue la siguiente: 68 pacientes (69,4%) con LH clásico tipo EN, 18 (18,4%) de CM, 9 (9,2%) RL y 3 (3,1%) pacientes con la variante no clásica LHPLN. En nuestra serie no existía ningún caso de LH variedad DL.

Tabla 7. Características generales de los pacientes de la serie.

	n= 98	%
Sexo		
Varón	68	69,4
Mujer	30	30,6
Edad, años		
Mediana	34,50	
Rango	18- 85	
Subtipo histológico de LH		
LH clásico	95	96,9
EN	68	
CM	18	
RL	9	
DL	0	
LHPLN	3	3,1
Estadio al diagnóstico		
I	8	8,2
II	48	49
III	24	24,4
IV	18	18,4
Riesgo pronostico		
Bajo	35	35,7
Intermedio	36	36,7
Alto	27	27,6
Síntomas B		
No	62	63,3
Sí	36	36,7
Enfermedad Bulky		
No	87	88,8
Sí	11	11,2
Serología frente a VIH		
VIH+	9	9,2
VIH-	89	90,8
Serología VEB		
VCAIgM-, AntiEBNAIgG-	6	6,1
VCAIgM-, AntiEBNAIgG+	89	90,8
VCAIgM+,AntiEBNAIgG+	3	3,1
Tratamiento de primera línea		
ABVD	86	87,8
BEACOPP	7	7,1
PVAG	5	5,1
Respuesta al tratamiento de 1ª línea		
RC	69	70,4
RP	18	18,4
NR	11	11,2

LH indica, linfoma de Hodgkin; EN, esclerosis nodular; CM, celularidad mixta; RL, rico en linfocitos; DL, depleción linfoide; LHPLN, linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; NR, no respuesta.

Desde el punto de vista clínico, el 63% de los pacientes estaban asintomáticos mientras que el 37% restante presentan enfermedad sintomática con síntomas B al diagnóstico. Sólo el 11% de los pacientes presentaban masa voluminosa.

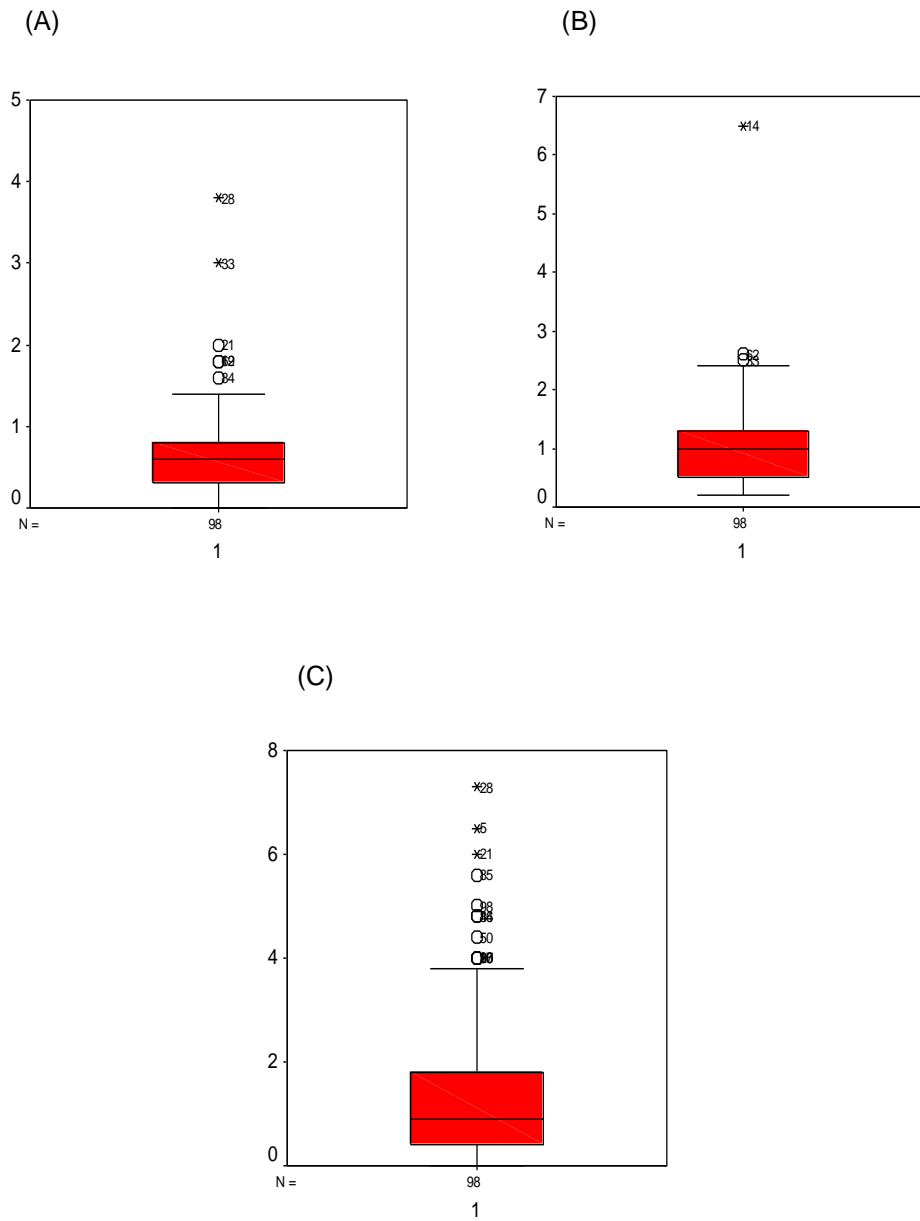
Los 98 pacientes fueron estudiados mediante PET/TC para conocer la extensión de la enfermedad tras el diagnóstico, identificándose así, los siguientes estadios (Tabla 3) según Ann-Arbor: 8 (8,2%) enfermos presentaron estadio I, 48 (49%) estadio II, 24 (24,4%) estadio III y 18 (18,4%) estadio IV (de estos, en 4 existía infiltración de médula ósea como causa de estadio IV).

En nuestra muestra, el 96% de los enfermos no presentaban infiltración por LH en el estudio de médula ósea realizado tras el diagnóstico. Sin embargo, más de la mitad de los enfermos (56%) presentaban signos citológicos de mielitis intersticial.

En cuanto a la proporción de células pertenecientes al sistema mononuclear fagocítico en médula ósea, la mediana de promonocitos fue 0,60 (intervalo 0-3,80), de monocitos fue 1 (intervalo 0,20-6,50) y de macrófagos 0,90 (intervalo 0- 7,30) (Gráficos 1, 2 ,3).

Al aplicar los índices pronósticos para LH, observamos que los grupos de riesgo para recidiva tumoral se distribuyen de la siguiente manera: riesgo bajo en 35 (35,7%) pacientes, riesgo intermedio en 36 (36,7%) y riesgo alto con $IP \geq 3$ en 27 (27,6%).

Gráficos 1- 3. Diagrama de bloques que representa la riqueza mononuclear fagocítica medular de los pacientes con LH estudiados. Proporción y mediana de promonocitos medulares (A), monocitos (B) y macrófagos (C).



Del total de pacientes estudiados, 89 (90,8%) eran VIH negativos mientras que 9 (9,2%) de ellos presentaban serología positiva frente a VIH.

En cuanto al estatus frente al VEB, 89 (90,8%) pacientes eran VCAIgM-/ AntiEBNAIgG+, 6 (6,1%) VCAIgM-/ AntiEBNAIgG- y 3 (3,1%) VCAIgM+/ AntiEBNAIgG+ no detectando en nuestra muestra ningún caso VCAIgM+/ AntiEBNAIgG-.

4.2. Análisis de la influencia de las variables pronósticas estudiadas en la respuesta terapéutica obtenida.

El tiempo de seguimiento para el análisis de la respuesta de cada paciente se inició al comenzar a recibir el primer ciclo de quimioterapia de primera línea y finalizó tras acabar el tratamiento, según riesgo.

El tratamiento de primera línea para LH es muy homogéneo. En general, los estadios localizados (I y II) con factores de riesgo favorables reciben 2 ciclos de ABVD con radioterapia (RT) adyuvante a 20 Gy mientras que los estadios localizados desfavorables son tratados de forma análoga pero reciben 4 ciclos y si son subsidiarios de RT se utilizan dosis de 30 Gy. Por otro lado, los estadios avanzados (III, IV) son tratados con 6 u 8 ciclos de ABVD seguidos de RT a 30 Gy, en masas residuales.

En nuestra serie, el esquema quimioterápico ABVD fue el más ampliamente utilizado en primera línea. En este sentido, 86 (87,8%) pacientes recibieron tratamiento según el esquema ABVD, mientras que solo a 7

pacientes (7,1%) se les administró BEACOPP, y a los 5 (5,1%) pacientes más frágiles y con más edad se les trató según el esquema PVAG.

La respuesta obtenida tras el tratamiento de primera línea, se clasificó en respuesta precoz o respuesta conseguida a mitad de tratamiento y respuesta final, o respuesta obtenida tras completar el esquema terapéutico planificado. En este sentido, en nuestra serie se obtuvieron los siguientes resultados:

- Respuesta precoz parcial al tratamiento de primera línea n=29 (29,6%)
- Respuesta precoz completa al tratamiento de primera línea n=54 (55,1%)
- Ausencia de respuesta precoz n=15 (15,3%)
- Respuesta final parcial al tratamiento de primera línea n=18 (18,4%)
- Respuesta final completa al tratamiento de primera línea n=69 (70,4%)
- No respuesta al completar el tratamiento de primera línea n=11 (11,2%)

4.2.1. Influencia de la riqueza mononuclear fagocítica medular en la respuesta terapéutica precoz

El objetivo principal de esta tesis doctoral es conocer como influye la riqueza mononuclear fagocítica medular en la respuesta al tratamiento de primera línea de los pacientes con LH.

Para ello, se ha estudiado por separado la relación entre la respuesta precoz obtenida según la proporción medular de los distintos grupos celulares

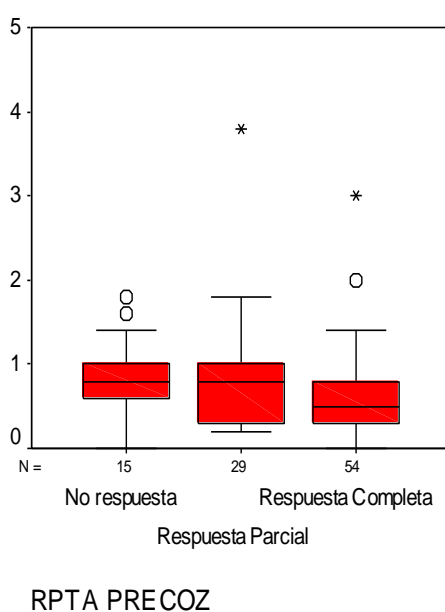
que forman parte del SMF (promonocitos, monocitos y macrófagos) de tal manera que se ha analizado la respuesta terapéutica precoz - en términos de no respuesta, respuesta parcial o respuesta completa- obtenida según el proporción medular de promonocitos, monocitos y macrófagos presentes en cada paciente.

De los 98 pacientes con LH estudiados, 54 (55,1%) alcanzaron una respuesta terapéutica precoz completa, a mitad de tratamiento de primera línea, y 29 (29,6%) lograron una respuesta terapéutica precoz parcial mientras que 15 (15,3%) no respondieron.

4.2.1.1. Relación entre respuesta terapéutica precoz obtenida a mitad de tratamiento y % de promonocitos en médula ósea

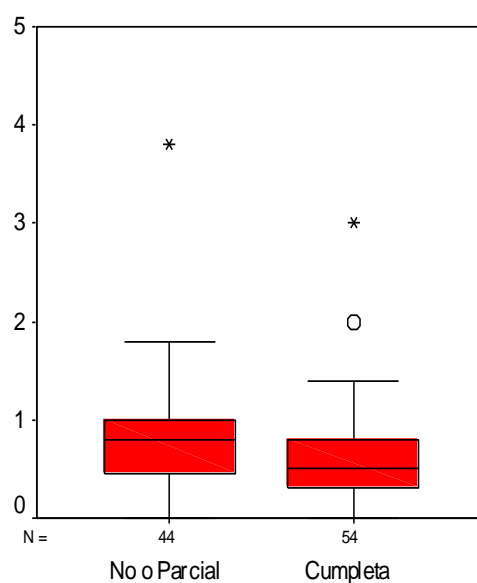
Tras analizar la variable cuantitativa, proporción (%) de promonocitos medulares, frente a la variable cualitativa, respuesta en tres categorías (respuesta completa, respuesta parcial y no respuesta), aplicando el test para datos no paramétricos de Kruskal-Wallis no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta precoz alcanzada y el porcentaje de promonocitos presentes en médula ósea [95% IC (0,605- 0,834)], $p < 0,005$. Tampoco se han detectado diferencias significativas al analizar la respuesta precoz en 3 categorías: 95% IC (0,487- 0,764) para respuesta completa, 95% IC (0,555- 1,093) para respuesta parcial y 95% IC (0,594- 1,113) para no respuesta, $p < 0,005$ (Gráfico 4).

Gráfico 4. Representación gráfica de la respuesta terapéutica. Respuesta terapéutica precoz alcanzada en función de la proporción de promonocitos medulares.



Al aplicar los tests Wilcoxon y U Mann-Whitney para estudiar la variable cuantitativa, % de promonocitos medulares, analizando la respuesta en 2 categorías, respuesta terapéutica completa y respuesta terapéutica parcial o no respuesta tampoco se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre respuesta terapéutica y % de promonocitos en médula ósea [95% IC (0,605- 0,834)], $p < 0,005$. (Gráfico 5). Al agrupar la respuesta precoz en 2 categorías tampoco se ha detectado diferencias: 95% IC (0,487- 0,764) para respuesta completa y 95% IC (0,642- 1,026) para respuesta parcial o no respuesta, $p < 0,005$.

Gráfico 5. Representación gráfica de la respuesta precoz. Representación de los resultados obtenidos agrupando la respuesta terapéutica precoz alcanzada en dos categorías (respuesta completa vs. respuesta parcial o no respuesta).

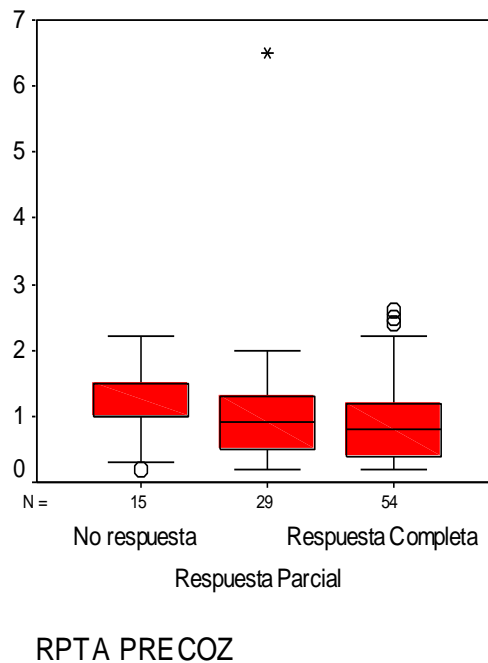


4.2.1.2. Relación entre respuesta terapéutica precoz y % de monocitos en médula ósea

De forma análoga a lo realizado para analizar la influencia de la proporción de promonocitos medulares se ha aplicado el test para datos no paramétricos de Kruskal-Wallis y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta precoz conseguida durante el tratamiento de primera línea y la riqueza medular monocitaria en enfermos con

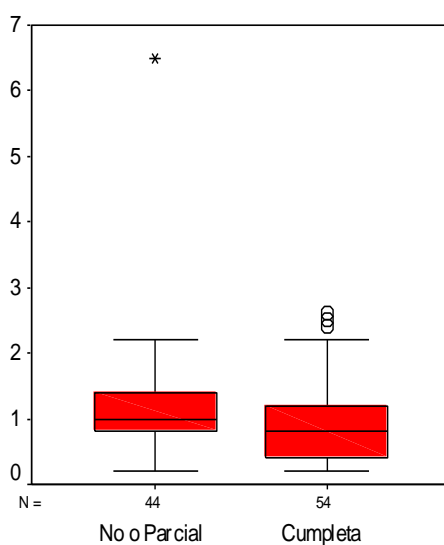
LH, [95% IC (0,858- 1,187)], $p < 0,005$. Tampoco se han detectado diferencias significativas al analizar la respuesta precoz en 3 categorías: 95% IC (0,736- 1,090) para respuesta completa, 95% IC (0,713- 1,591) para respuesta parcial y 95% IC (0,851- 1,482) para no respuesta, $p < 0,005$ (Gráfico 6).

Gráfico 6. Representación de la respuesta terapéutica precoz. Respuesta precoz en función de la proporción de monocitos medulares.



Al aplicar los tests Wilcoxon y U Mann-Whitney para estudiar la variable cuantitativa, % de monocitos medulares, analizando la respuesta en 2 categorías, respuesta terapéutica completa y respuesta terapéutica parcial o no respuesta tampoco se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre respuesta terapéutica y % de monocitos en médula ósea [95% IC (0,858-1,187)], $p < 0,005$. Al agrupar la respuesta precoz en 2 categorías tampoco se ha detectado diferencias: 95% IC (0,736- 1,090) para respuesta completa y 95% IC (0,857- 1,457) para respuesta parcial o no respuesta, $p < 0,005$ (Gráfico 7).

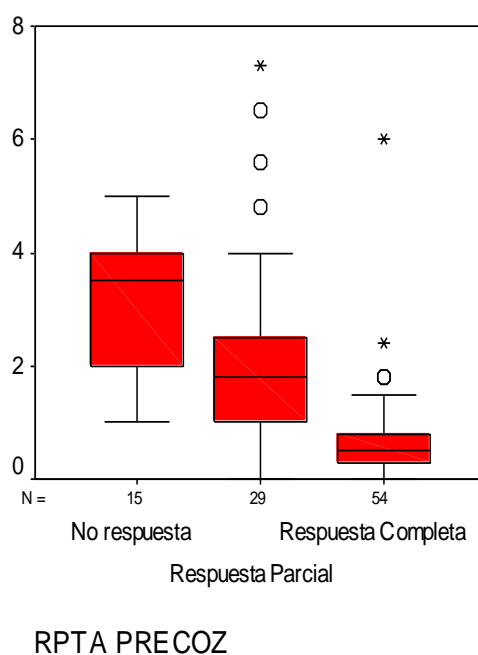
Gráfico 7. Representación gráfica del % monocitos frente a la respuesta precoz en dos categorías. Respuesta completa vs. respuesta parcial o no respuesta.



4.2.1.3. Relación entre respuesta terapéutica precoz y % de macrófagos en médula ósea

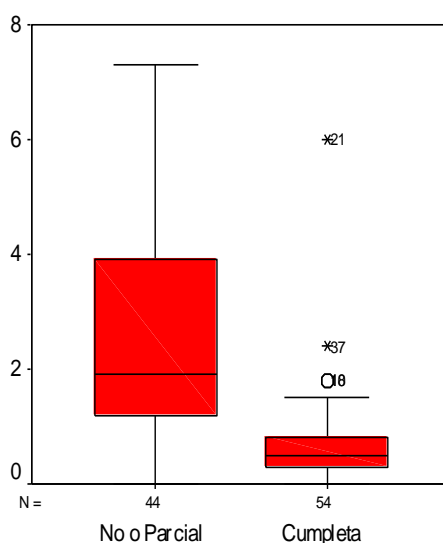
Al analizar mediante el test de Kruskal-Wallis la influencia de la riqueza medular en macrófagos sobre la respuesta precoz obtenida en pacientes con LH sometidos a tratamiento de primera línea se ha detectado una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre la probabilidad de alcanzar respuesta a mitad de tratamiento y la proporción de macrófagos en médula ósea de tal manera que cuanto menor sea la proporción de macrófagos en la médula ósea de un enfermo con LH mayor será su probabilidad de alcanzar respuesta precoz [95% IC (1,205- 1,844)], $p < 0,005$. En este sentido, también se han detectado diferencias estadísticamente significativas al analizar la respuesta precoz en 3 categorías: 95% IC (0,497- 0,973) para respuesta completa, 95% IC (1,460- 2,885) para respuesta parcial y 95% IC (2,373- 3,854) para no respuesta, $p < 0,005$. Finalmente, se observa un gradiente de respuesta precoz en función de la riqueza macrofágica medular siendo la probabilidad de alcanzar una respuesta completa mayor cuantos menos macrófagos existan en la médula ósea de estos enfermos (Gráfico 8).

Gráfico 8. Representación gráfica de % macrófagos frente a respuesta precoz (3 categorías). Contribución macrofágica medular en el grado de respuesta terapéutica precoz alcanzada en pacientes con LH



Al aplicar los tests Wilcoxon y U Mann-Whitney para estudiar la variable cuantitativa, % de macrófagos medulares, analizando la respuesta en 2 categorías, respuesta terapéutica completa y respuesta terapéutica parcial o no respuesta, se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre respuesta terapéutica y % de macrófagos en médula ósea [95% IC (1,205-1,844)], $p < 0,005$. Al agrupar la respuesta precoz en 2 categorías también se han detectado diferencias: 95% IC (0,497- 0,973) para respuesta completa y 95% IC (1,961- 3,026) para respuesta parcial o no respuesta, $p < 0,005$ (Gráfico 9).

Gráfico 9. Representación gráfica de % macrófagos frente a respuesta precoz (2 categorías). Resultados obtenidos agrupando la respuesta terapéutica precoz alcanzada en dos categorías.



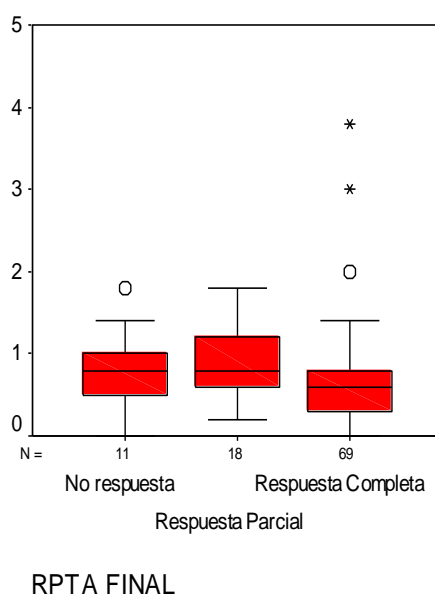
4.2.2. Influencia de la riqueza mononuclear fagocítica medular en la respuesta terapéutica final a primera línea

De forma análoga a lo expuesto para la respuesta terapéutica precoz, a continuación se presentan los resultados obtenidos para respuesta final de acuerdo a los distintos grupos celulares que forman parte del SMF, exponiendo por separado la respuesta terapéutica final obtenida en función de la proporción medular en promonocitos, monocitos y macrófagos observados en los pacientes estudiados.

4.2.2.1. Relación entre la respuesta terapéutica final y el % de promonocitos en médula ósea

Al analizar la proporción de promonocitos medulares, frente a la respuesta terapéutica final obtenida - respuesta completa, respuesta parcial y no respuesta- mediante el test para datos no paramétricos de Kruskal-Wallis no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta final alcanzada y la proporción de promonocitos presentes en médula ósea [95% IC (0,605- 0,834)], $p < 0,005$. Tampoco se han detectado diferencias significativas al analizar la respuesta final en 3 categorías: 95% IC (0,520- 0,813) para respuesta completa, 95% IC (0,642- 1,080) para respuesta parcial y 95% IC (0,487- 1,150) para no respuesta, $p < 0,005$ (Gráfico 10).

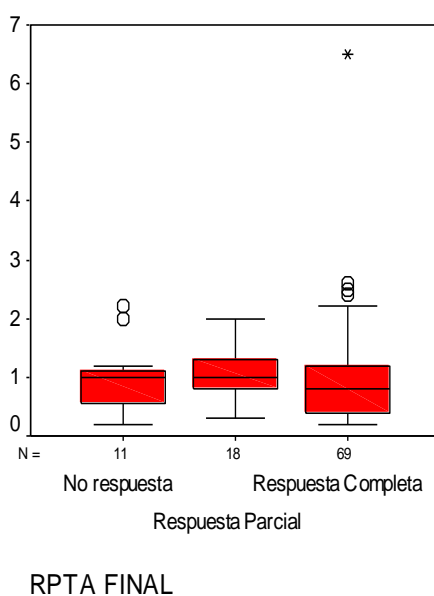
Gráfico 10. Representación gráfica de % promonocitos y respuesta final. Relación entre respuesta terapéutica final y proporción medular de promonocitos.



4.2.2.2. Relación entre la respuesta terapéutica final y el % de monocitos en médula ósea

De forma análoga a lo observado entre la proporción monocitaria y la respuesta final, al aplicar el test para el análisis de datos no paramétricos de Kruskal-Wallis tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta terapéutica final conseguida y la riqueza medular monocitaria en pacientes con LH, [95% IC (0,858- 1,187)], $p < 0,005$. Tampoco se han detectado diferencias significativas al analizar la respuesta precoz en 3 categorías: 95% IC (0,799- 1,239) para respuesta completa, 95% IC (0,809- 1,302) para respuesta parcial y 95% IC (0,558- 1,424) para no respuesta, $p < 0,005$ (Gráfico 11).

Gráfico 11. Representación gráfica de % monocitos y respuesta final. Respuesta terapéutica final en función de la proporción medular de monocitos.

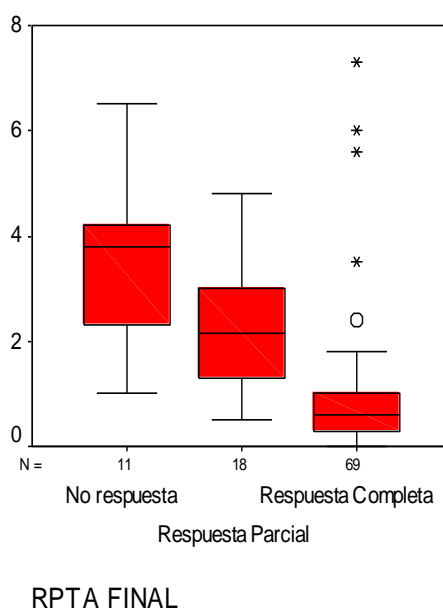


4.2.2.3. Relación entre la respuesta terapéutica final y el % de macrófagos en médula ósea

Al analizar la influencia de la riqueza medular en macrófagos sobre la respuesta terapéutica final en pacientes con LH sometidos a tratamiento de primera línea se ha observado una relación inversamente proporcional y estadísticamente significativa entre la respuesta terapéutica final y la proporción de macrófagos en médula ósea de tal manera que cuanto menor sea la proporción de macrófagos en la médula ósea mayor será la probabilidad de alcanzar respuesta al completar el tratamiento de primera línea [95% IC (1,205- 1,844)], $p < 0,005$.

Asimismo, se han detectado diferencias estadísticamente significativas al analizar la respuesta final alcanzada en 3 categorías: 95% IC (0,681- 1,310) para respuesta completa, 95% IC (1,726- 3,040) para respuesta parcial y 95% IC (2,309- 4,564) para no respuesta, $p < 0,005$. Se observa un gradiente de respuesta en función de la riqueza macrofágica medular siendo la probabilidad de alcanzar una respuesta completa mayor cuantos menos macrófagos medulares existan (Gráfico 12).

Gráfico 12. Representación gráfica de % macrófagos y respuesta final. Respuesta terapéutica final en función de la riqueza medular en macrófagos.



Análisis del valor predictivo de la proporción medular de macrófagos en la respuesta terapéutica completa obtenida tras el tratamiento de primera línea en LH

Dada la contundencia de los resultados obtenidos acerca de la relación entre la proporción medular de macrófagos en LH y la respuesta terapéutica obtenida a primera línea, se realizó un análisis estadístico adicional para conocer el valor predictivo de la proporción de macrófagos medulares en la obtención de una respuesta terapéutica completa. Para ello, se adquirieron curvas ROC y se enfrentaron datos de especificidad frente a sensibilidad

Obteniéndose áreas bajo la curva (AUC) para la respuesta terapéutica completa precoz (Gráfico 13) y para la respuesta terapéutica completa final (Gráfico 14) de 0,855 y 0,876, respectivamente.

Gráfico 13. Curva ROC. Respuesta terapéutica completa precoz

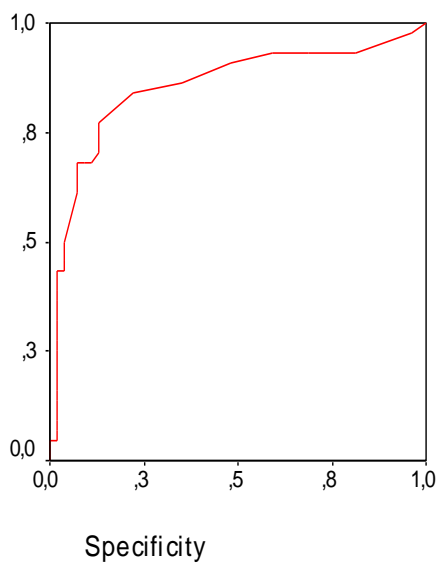
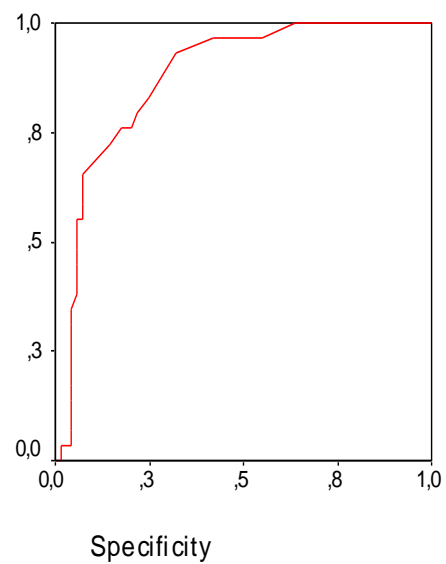


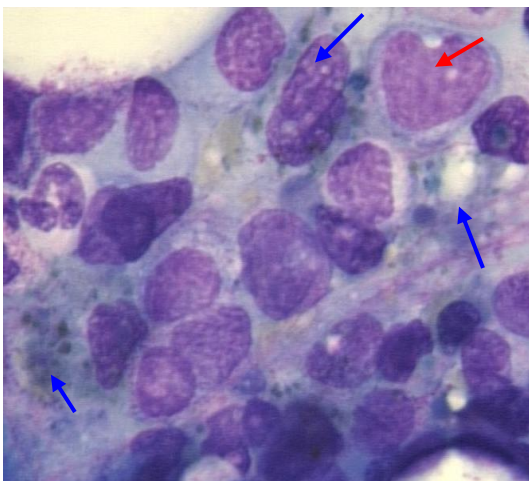
Gráfico 14. Curva ROC. Respuesta terapéutica completa final



A continuación, en las figuras 16 a 26 se muestran algunos ejemplos de la diferente riqueza macrofágica medular observada durante la revisión de los frotis de médula ósea de los pacientes con LH estudiados.

Figura 7. Aspirados de médula ósea con riqueza mononuclear fagocítica intermedia. Imagen perteneciente a la médula ósea del Paciente 1 (A). Frotis de aspirado de médula ósea perteneciente a áreas poco extendidas del grumo medular donde puede observarse la riqueza macrofágica respecto a la de otras células medulares. Se identifican tres macrófagos (flechas azules) embebidos entre el estroma y la resto de celularidad medular y un monocito (flecha roja). **Imagen perteneciente a la médula ósea del Paciente 2 (B).** Frotis de aspirado de médula ósea perteneciente a zonas bien extendidas del grumo. Se observan tres macrófagos (flechas azules) entre tractos de fibrina, varios granulocitos, un promonocito (flecha roja) y dos eosinófilos.

(A)



(B)

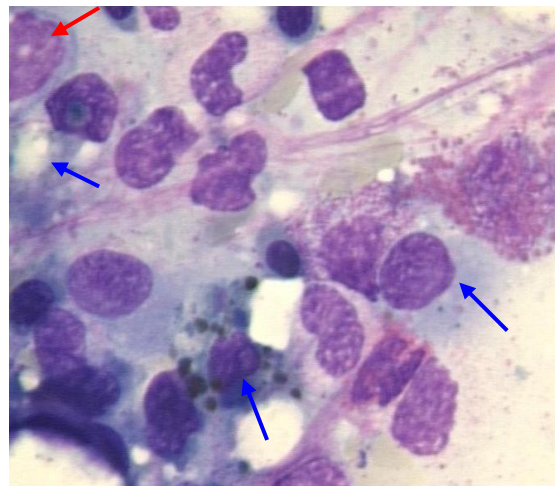


Figura 8. Aspirados de médula ósea con riqueza mononuclear fagocítica baja.
Imagen perteneciente a la médula ósea del Paciente 56 (A). Frotis de aspirado de médula ósea perteneciente a áreas poco extendidas del grumo medular donde no se observan macrófagos. Se identifican abundantes granulocitos de granulación primaria reforzada (flecha amarilla), algunos eritroblastos (flecha verde) y un eosinófilo (flecha naranja).

(A)

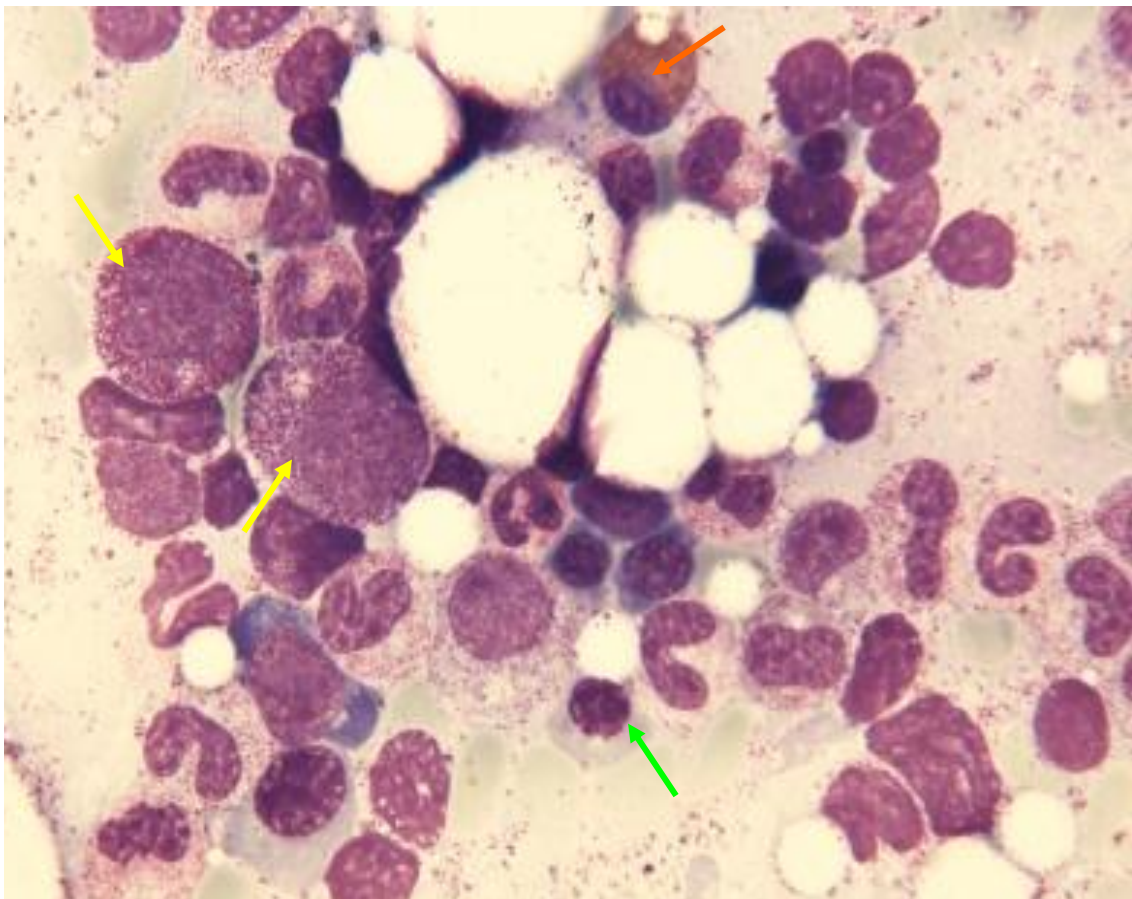
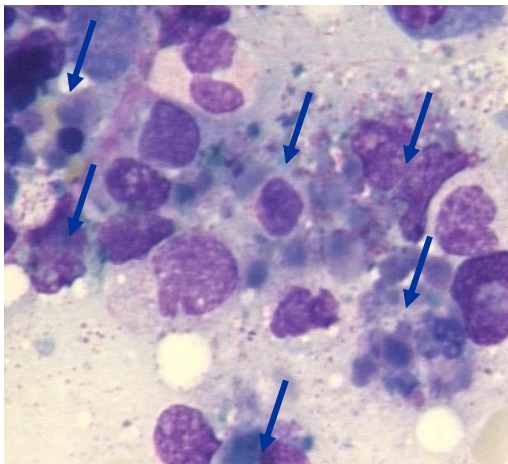
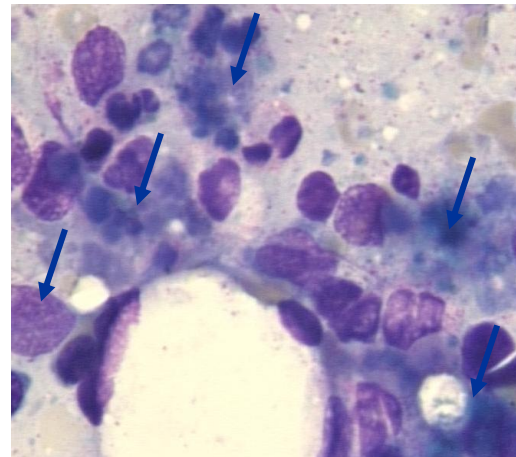


Figura 9. Aspirados de médula ósea con riqueza mononuclear fagocítica alta.
Imagen perteneciente a la médula ósea del Paciente 90 (A). Frotis de aspirado de médula ósea perteneciente a áreas extendidas del grumo medular donde puede observarse la elevada riqueza macrofágica y abundantes imágenes de hemofagocitosis. Se identifican seis macrófagos (flechas azules), con abundantes fenómenos de hemofagocitosis, embebidos entre el resto de celularidad medular. **Imagen perteneciente a la médula ósea del Paciente 43 (B).** Frotis de aspirado de médula ósea perteneciente a una pequeña zona bien extendida. Se observan cinco macrófagos en torno al espacio dejado por un adiposito (flechas azules) y abundantes imágenes de hemofagocitosis.

(A)



(B)



4.2.3. Influencia de la edad y el sexo en la respuesta terapéutica

La mediana de edad de los pacientes estudiados fue 34,50 (intervalo 18-85) y la media 40,02 con desviación estándar de 17,122. El 72,4% de los pacientes con LH de nuestra serie eran menores de 50 años mientras que el 27,6% de los mismos superaban dicha edad.

Mediante la aplicación del test de ANOVA, se analizó la posible influencia de la edad en la respuesta terapéutica a terapia de primera línea obtenida. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la edad y la respuesta terapéutica precoz ($p > 0,034$), y menos aún entre la edad y la respuesta terapéutica final ($p > 0,224$).

Por otra parte, de los 98 pacientes estudiados 68 eran hombres y 30 eran mujeres. De los 68 hombres, 40 (58,8%) alcanzaron respuesta terapéutica precoz completa mientras que 28 (41,2%) sólo alcanzaron respuesta parcial o no respondieron. De las 30 mujeres, 14 (46,7%) lograron respuesta precoz completa y 16 (53,3%) consiguieron respuesta parcial o no alcanzaron respuesta a mitad de tratamiento. Tras analizar la influencia del sexo en la respuesta terapéutica precoz no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $p = 0,185$.

De manera análoga a lo que se hizo para la respuesta terapéutica precoz, se analizó la influencia del sexo en la respuesta final. En este sentido, de los 68 hombres estudiados, 49 (72,1%) de ellos alcanzaron respuesta completa al finalizar el tratamiento de primera línea mientras que 19 (27,9%) obtuvieron respuesta parcial o no respondieron. De las 30 mujeres de nuestra

serie, 20 (66,7%) obtuvieron una respuesta completa mientras que 10 (33,3%) respondieron de forma parcial o no respondieron al completar el tratamiento. Al analizar la influencia del sexo en la respuesta terapéutica final no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $p= 0,378$.

4.2.4. Influencia del subtipo histológico en la respuesta terapéutica

De los 98 pacientes con LH estudiados, 68 (69,4%) pertenecían al subtipo histológico clásico de EN, 18 (18,4%) al subtipo de CM y 9 (9,2%) al subtipo RL mientras que en nuestra serie no existía ningún paciente con LH clásico perteneciente al subtipo histológico de DL. Adicionalmente, 3 (3,1%) de los enfermos estudiados pertenecían a la variedad de LHPLN.

Al analizar la respuesta precoz obtenida según el subtipo histológico se observó que de los 68 pacientes con LH EN, 40 (58,8%) obtuvieron respuesta completa precoz mientras que 28 (41,2%) alcanzaron respuesta parcial o no respondieron. De los 18 enfermos con LH CM, 12 (66,7%) únicamente consiguieron respuesta parcial o no respondieron mientras que 6 (33,3%) respondieron de forma completa a mitad de tratamiento. 6 (66,7%) de los 9 pacientes con LH RL alcanzaron respuesta completa precoz y 3 (33,3%) no respondieron o lo hicieron parcialmente. De los 3 pacientes con LH que no pertenecían a la variedad clásica, 2 (66,7%) alcanzaron respuesta terapéutica a la mitad del tratamiento de primera línea y 1 (33,3%) respondió parcialmente. Al analizar la influencia del subtipo histológico en la respuesta terapéutica precoz

no se encontró asociación entre el subtipo histológico y la probabilidad de alcanzar respuesta terapéutica precoz, $p=0,214$.

Si analizamos de forma análoga, la influencia del subtipo histológico en la respuesta final obtenida tras terapia de primera línea observamos que de los 68 pacientes con LH EN, 49 (72,1%) obtuvieron respuesta final completa mientras que 19 (27,9%) alcanzaron respuesta parcial o no respondieron. De los 18 enfermos con LH CM, 11 (61,1%) únicamente consiguieron respuesta parcial o no respondieron mientras que 7 (38,9%) respondieron de forma completa al finalizar el tratamiento. 7 (77,8%) de los 9 pacientes con LH RL alcanzaron respuesta final completa y 2 (22,2%) no respondieron o lo hicieron parcialmente. De los 3 pacientes con LH que no pertenecían a la variedad clásica, 2 (66,7%) alcanzaron respuesta terapéutica completa al final del tratamiento de primera línea y 1 (33,3%) sólo respondió parcialmente. Al analizar la influencia del subtipo histológico en la respuesta terapéutica final no se encontró asociación entre el subtipo histológico y la probabilidad de alcanzar una respuesta terapéutica final, $p=0,779$.

4.2.5. Influencia del estadio tumoral en la respuesta terapéutica

De los 98 pacientes con LH estudiados, 48 (49%) de ellos presentaban estadio tumoral II de Ann-Arbor en el momento del diagnóstico, 24 (24,5%) estadio III, 18 (18,4%) estadio IV y 8 (8,2%) estadio I. Por tanto, 56 de los 98

pacientes de nuestra serie, pertenecían a estadios localizados (Ann-Arbor I- II) mientras que 42 fueron diagnosticados en estadios avanzados (Ann-Arbor III- IV).

De los 8 enfermos con LH en estadio I al diagnóstico, 6 (75%) respondieron de forma completa a mitad de tratamiento mientras que 2 (25%) de ellos, lo hicieron de forma parcial o no alcanzaron respuesta. De los 48 pacientes con estadio II, la mitad alcanzaron respuesta completa a mitad de tratamiento y la otra mitad, respondieron parcialmente o no obtuvieron respuesta terapéutica precoz. De los 24 pacientes en estadio III, 15 (62,5%) alcanzaron respuesta precoz completa y 9 (37,5%) respondieron de forma parcial o no respondieron a mitad de tratamiento. Por último, la mitad de los 18 pacientes en estadio IV al diagnóstico, respondieron de forma completa a mitad de tratamiento y la otra mitad no respondió o lo hicieron de forma parcial. Tras analizar la influencia del estadio tumoral en la consecución de una respuesta terapéutica precoz durante el tratamiento de primera línea, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $p= 0,474$.

A continuación, se analizó la influencia del estadio tumoral en la respuesta final al tratamiento. De los 8 enfermos con LH en estadio I al diagnóstico, 7 (87,5%) respondieron de forma completa al final del tratamiento de primera línea mientras que 1 (12,5%) de ellos, lo hizo de forma parcial. De los 48 pacientes con estadio II, 33 (68,8%) alcanzaron respuesta completa y 15 (31,3%) respondieron parcialmente o no obtuvieron respuesta terapéutica final.

De los 24 pacientes en estadio III, 18 (75%) alcanzaron una respuesta precoz completa y 6 (25%) respondieron de forma parcial o no respondieron a mitad de tratamiento. Por último, 11 (61,1%) de los 18 pacientes en estadio IV al diagnóstico, respondieron de forma completa al final del tratamiento mientras que 7 (29,6%) no respondieron o lo hicieron de forma parcial. Tras analizar la influencia del estadio de Ann-Arbor al diagnóstico en la consecución de respuesta terapéutica al finalizar la terapia de primera línea, no se encontró asociación estadísticamente significativa, $p= 0,537$.

Estudiando a los 18 pacientes diagnosticados en estadio IV en un grupo, y a los 80 enfermos restantes con estadios I- III en otro sólo grupo tampoco se detectaron diferencias significativas en cuanto a tasa de respuesta terapéutica precoz ni final, $p= 0,411$ y $0,247$, respectivamente.

4.2.6. Influencia de la sintomatología general en el momento del diagnóstico sobre la respuesta terapéutica

De los 98 pacientes con LH estudiados, 36 (36,7%) de ellos presentaban síntomas generales o sintomatología “B” (fiebre fundamentalmente vespertina, sudoración nocturna, pérdida de >10% del peso corporal total en los últimos 6 meses) en el momento del diagnóstico mientras que 62 (63,3%) enfermos no los presentaban.

De los 62 pacientes asintomáticos, 36 (58,1%) obtuvieron una respuesta terapéutica precoz completa mientras que 18 (50%) de los 36 pacientes con síntomas B también la obtuvieron.

De forma análoga de los 62 pacientes asintomáticos, 44 (63,8%) obtuvieron respuesta terapéutica completa al final del tratamiento mientras que 25 (36,2%) de los 36 pacientes con sintomatología B también la obtuvieron.

Al analizar la influencia de la sintomatología B al diagnóstico en la obtención de respuesta terapéutica precoz y final no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $p= 0,286$ y $0,525$, respectivamente.

4.2.7. Influencia de la enfermedad bulky en la respuesta terapéutica

Se define como enfermedad “bulky” a la enfermedad voluminosa (masa mediastínica de diámetro superior a un tercio del diámetro interno transversal de la radiografía de tórax a nivel del espacio intervertebral D5-D6 o masa ≥ 10 cm de diámetro máximo).

Sólo 11 (11,2%) de los 98 pacientes estudiados presentaban enfermedad bulky en el momento del diagnóstico de LH alcanzando, respuesta completa precoz 4 de ellos. De los 87 (88,8%) pacientes sin enfermedad voluminosa alcanzaron respuesta precoz 50 de ellos.

En cuanto a la respuesta final, 6 de los 11 pacientes con enfermedad bulky lograron respuesta completa a mitad de tratamiento mientras que 63 de los 87 pacientes sin enfermedad voluminosa también lo hicieron.

Mediante el test de Pearson χ^2 se analizaron estos resultados no detectándose diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o no de enfermedad bulky y el grado de respuesta con $p= 0,158$ para respuesta precoz y $p= 0,189$ para respuesta final.

4.2.8. Influencia del estatus serológico frente a VIH y VEB en la respuesta terapéutica

En nuestra serie, 9 (9,2%) de los pacientes estudiados con LH eran VIH+ y 3 de ellos alcanzaron respuesta completa precoz mientras que 51 de los 89 pacientes VIH- también la alcanzaron. En cuanto a la respuesta final, 5 de los pacientes 9 enfermos VIH+ y 64 de los 89 VIH- alcanzaron respuesta terapéutica completa al finalizar el tratamiento de primera línea. No se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de respuesta precoz o final de acuerdo al estatus serológico frente a VIH, $p= 0,153$ para la respuesta precoz y $p= 0,253$ para respuesta final.

En cuanto al estatus frente al VEB, 89 (90,8%) de los pacientes estudiados con LH eran VCA IgM-/ AntiEBNAIgG+ mientras que 6 (6,1%) eran VCA IgM-/ AntiEBNAIgG- (dobles negativos) y 3 (3,1%) eran VCA IgM+/ AntiEBNAIgG+ (dobles positivos). De los 89 pacientes VCA IgM-/ AntiEBNAIgG+, 46 alcanzaron respuesta terapéutica precoz completa al igual que lo lograron, 5 de los enfermos dobles negativos y los 3 enfermos dobles positivos. En cuanto a la respuesta final, 60 de los 89 pacientes VCA IgM-/ AntiEBNAIgG+ alcanzaron respuesta completa final al igual, que los 6

pacientes dobles negativos y los 3 dobles positivos. No se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de respuesta precoz o final de acuerdo al estatus serológico frente a VEB con $p= 0,091$ para la respuesta precoz y $p= 0,125$ para la respuesta final.

4.2.9. Influencia del tratamiento empleado en primera línea sobre la respuesta terapéutica

Actualmente, el tratamiento de primera línea empleado según riesgo en LH es muy homogéneo.

En nuestra serie, 86 (87,8%) de los 98 enfermos estudiados recibieron tratamiento según esquema ABVD mientras que 7 (7,1%) recibieron BEACOPP y 5 (5,1%) PVAG.

50 de los 86 pacientes tratados con ABVD obtuvieron respuesta terapéutica precoz mientras que 62 lograron respuesta completa al completar el tratamiento. De los 7 pacientes tratados con BEACOPP, 3 obtuvieron una respuesta completa precoz y 4 alcanzaron respuesta completa final. Asimismo de los 5 pacientes más frágiles tratados con esquema PVAG, 1 de ellos logró respuesta completa a mitad de tratamiento mientras que 3 consiguieron finalizar el tratamiento obteniendo respuesta completa.

Al realizar el análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de respuesta precoz o final de acuerdo al tratamiento de primera línea administrado con $p= 0,198$ para la respuesta precoz y $p= 0,616$ para la respuesta final. Esto puede explicarse porque los

esquemas terapéuticos empleados están adaptados al riesgo y fragilidad de los pacientes.

4.2.10. Influencia del grupo de riesgo en la respuesta terapéutica

De los 98 pacientes estudiados, 35 (35,7%) eran de bajo riesgo, 36 (36,7%) pertenecían a un grupo pronóstico intermedio y 27 (27,6%) eran de alto riesgo atendiendo a los factores pronósticos vigentes para LH.

De los 35 pacientes de bajo riesgo, 25 alcanzaron respuesta terapéutica precoz completa mientras que de esos 35 enfermos 28 consiguieron respuesta completa al finalizar el tratamiento recibido según grupo de riesgo. Del mismo modo, de los 36 pacientes de riesgo intermedio 20 alcanzaron respuesta precoz completa y 25 consiguieron respuesta completa final. De los 27 pacientes de alto riesgo de recaída sólo 9 alcanzaron respuesta precoz completa mientras que 16 llegaron a conseguir una respuesta completa final.

Mediante el análisis estadístico de los datos, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de riesgo y la probabilidad de respuesta precoz o final de acuerdo al tratamiento de primera línea administrado con $p=0,011$ para la respuesta precoz y $p=0,205$ para la respuesta final.

4.3. Análisis de la infiltración tumoral de médula ósea por LH.

La infiltración de médula ósea en el momento del diagnóstico, constituye un estadio IV en el LH.

4.3.1. Análisis de la relación entre la infiltración de médula ósea y la respuesta terapéutica

Del total de 98 pacientes estudiados, solo 4 (4,1%) presentaban infiltración tumoral de médula ósea por LH en el estudio medular de estadificación en el momento del diagnóstico. Aunque son pocos, el 100% de los enfermos con médula ósea infiltrada lograron tanto respuesta completa precoz como final. No obstante, la capacidad no es suficiente para demostrar un evento ya que constituyen un evento raro en la serie.

De los 94 enfermos sin infiltración medular, 50 (53,25%) de ellos alcanzaron respuesta precoz completa y 65 (69,1%) respuesta completa final.

No se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de respuesta precoz o final de acuerdo a la infiltración de médula ósea en el momento del diagnóstico con $p= 0,088$ para la respuesta precoz y $p= 0,239$ para la respuesta final.

4.3.2. Análisis de la relación entre infiltración de médula ósea y recaída

Del total de 98 pacientes con LH sometidos a tratamiento de primera línea, 24 recaen teniendo sólo 1 de los enfermos que recaen la médula ósea infiltrada por LH en el momento del diagnóstico. El análisis estadístico no muestra asociación estadísticamente significativa entre la infiltración de médula ósea en el momento del diagnóstico y la probabilidad de recaída, $p= 0,681$.

4.3.3. Análisis de la relación entre infiltración de médula ósea y mortalidad por LH

Del total de 98 enfermos de la serie, 10 (10,6%) fallecen y ninguno de ellos presentaba infiltración de médula ósea al diagnóstico aunque los resultados no alcanzan la significación estadística, $p= 0,646$ ya que, tanto el número de pacientes que fallece como el número de enfermos con médula ósea infiltrada es escaso y constituyen un evento raro en la serie.

4.4. Análisis de la influencia de la mielitis intersticial en LH

De los 98 aspirados de médula ósea estudiados correspondientes a los 98 pacientes con LH de nuestra serie, 55 (56,1%) tenían signos citológicos de mielitis intersticial.

4.4.1. Análisis de la relación entre mielitis intersticial y respuesta terapéutica

De los 55 pacientes con mielitis intersticial, 35 alcanzaron respuesta terapéutica completa precoz mientras que 19 pacientes de los 43 sin mielitis intersticial también la lograron. En cuanto a la respuesta completa final, 42 de los pacientes con mielitis intersticial la alcanzaron mientras que 27 de los 43 pacientes sin mielitis también lo hicieron.

Tras el análisis estadístico de los datos, no se encontraron diferencias significativas entre la probabilidad de respuesta precoz o final según la

presencia o ausencia de mielitis intersticial aunque en los relativo a la respuesta precoz el resultado rozó el límite de la significación con $p= 0,067$ para la respuesta precoz y $p= 0,108$ para la respuesta final.

4.5. Análisis de la relación entre infiltración tumoral de médula ósea por LH y mielitis intersticial

De los 98 estudiados, 55 enfermos presentan mielitis intersticial y sólo 4 tienen infiltración medular tumoral por LH. Asimismo, de los 55 pacientes con mielitis intersticial 2 de ellos tenían la médula ósea infiltrada. También 2 del total de 43 enfermos sin mielitis tenían la médula ósea infiltrada por LH en el momento del diagnóstico.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre infiltración tumoral medular y mielitis intersticial, $p= 0,593$.

4.6. Análisis de la recaída tumoral tras el tratamiento de primera línea

Recaída tumoral, n= 28

Tiempo de seguimiento para el análisis de recidiva: desde la finalización del esquema terapéutico empleado en primera línea hasta la finalización del estudio el 31 de diciembre de 2013.

Para conocer la supervivencia libre de enfermedad se definieron los grupos de riesgo de recidiva tumoral según los criterios IPS o EORTC de acuerdo al estadio tumoral en el momento del diagnóstico.

En nuestro estudio:

- 35 (35,7%) pacientes pertenecían al grupo de BAJO RIESGO.
- 36 (36,7%) pacientes al de RIESGO INTERMEDIO.
- 27 (27,6%) pacientes al de ALTO RIESGO

En el grupo de bajo riesgo se produjeron 5 recidivas, en el de riesgo intermedio 10 recidivas y en el de alto riesgo 9. En nuestra serie estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre grupos de riesgo, $p < 0,190$.

Finalmente, en nuestro estudio se detectaron 28 recidivas una vez finalizado el tratamiento de primera línea por lo que estos enfermos fueron sometidos a TAPH como tratamiento de rescate. De los 28 pacientes trasplantados, 22 volvieron a recaer falleciendo 5 de ellos por progresión de la enfermedad.

4.7. Análisis de la mortalidad

Mortalidad n= 10 (10,2%)

Tiempo de seguimiento para el análisis de mortalidad: desde el momento del diagnóstico hasta la finalización del estudio el 31 de diciembre de 2013.

De los 98 pacientes con LH tratados, 6 desarrollaron segundas neoplasias durante el seguimiento: 2 de ellos desarrollaron carcinomas de mama, 1 desarrolló adenocarcinoma de colon, 2 linfomas (linfoma B centrofolicular y linfoma B difuso de células grandes (LNHBDCG)) y 1 desarrolló una neoplasia mieloide relacionada con la terapia tipo síndrome mielodisplásico (SMD-t). Además, 2 de los 98 pacientes de la serie tenían neoplasias previas al diagnóstico de LH, a saber: un linfoma de Kaposi en un paciente VIH+ y otro, un carcinoma papilar de tiroides.

Por tanto, de los 10 pacientes fallecidos, 6 lo hicieron por progresión del LH, 3 por neoplasias (carcinoma de colon, LNHBDCG y SMD-t) desarrolladas durante el seguimiento posterior a la terapia y 1 por toxicidad durante el periodo de acondicionamiento previo al TAPH.

4.8. Análisis multivariante. Modelo de regresión logística.

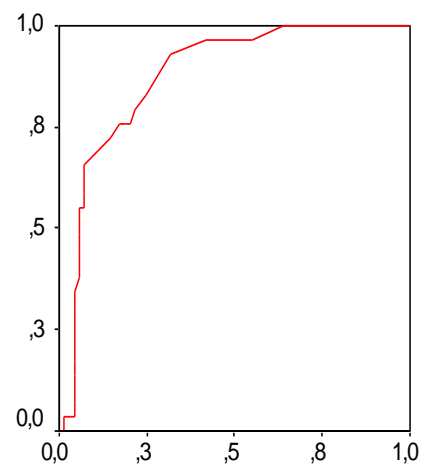
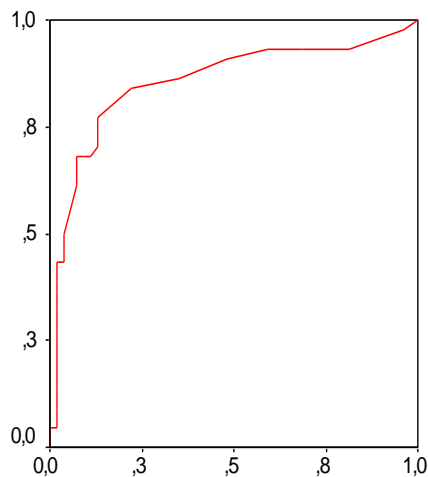
En el análisis univariante de los datos de las variables edad, sexo, subtipo histológico de LH, estadio tumoral, enfermedad bulky, síntomas sistémicos, infiltración medular al diagnóstico, presencia de mielitis intersticial, estatus VIH, estatus VEB, riesgo pronóstico y tratamiento de primera línea recibido no se encontró asociación significativa ni con la respuesta terapéutica precoz ni con la respuesta final. En cuanto a la celularidad perteneciente al SMF medular, el análisis univariante tampoco detectó asociación estadísticamente significativa entre la proporción de promonocitos y monocitos medulares con el grado de respuesta terapéutica. Sin embargo, sí se encontró una potente asociación estadística inversa entre la proporción de macrófagos en médula ósea y el grado de respuesta terapéutica precoz y final de tal manera que a mayor proporción de macrófagos medulares se obtenía una peor respuesta terapéutica precoz y final.

De acuerdo a estos resultados, se desarrollaron modelos multivariantes mediante regresión logística, con el fin de verificar si la inclusión de otra información clínica pronóstica podía mejorar la capacidad predictiva de los macrófagos medulares. El modelo logístico además permitió controlar posibles factores de confusión, así como identificar los factores que definitivamente se asocian de forma independiente con la variable dependiente y la magnitud de su efecto (mediante odds-ratio). La bondad de ajuste de los modelos se midió mediante el área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza al 95%.

Por tanto, en el análisis multivariante de los datos se incluyeron todas las variables no asociadas significativamente con la respuesta terapéutica, así como la riqueza medular en macrófagos que aparecía significativamente asociada con la respuesta en el análisis univariante.

Finalmente, el análisis multivariante demostró que el incremento de la proporción macrófagica medular era un predictor independiente y significativo de la respuesta a la terapia estándar de primera línea en LH con AUC de la curva ROC de 0,855 para respuesta precoz (Gráfico 15) y de 0,876 para respuesta terapéutica final (Gráfico 16).

Gráfico 15. Curva ROC para respuesta precoz **Gráfico 16.** Curva ROC para respuesta final



El resto de variables incluidas en el análisis univariante tampoco mostraron asociación significativa en el análisis multivariante (Likelihood Ratio), tras crear un modelo logístico de respuesta precoz con los componentes discretos del riesgo y otro modelo logístico para la respuesta final.

4.9. Asociación entre respuesta terapéutica precoz y final

De los 98 pacientes de la serie, 54 (55,1%) obtuvieron respuesta precoz completa a mitad del tratamiento de primera línea.

Los pacientes que alcanzaron respuesta precoz completa, mantuvieron en el 100% de los casos dicha respuesta al finalizar el tratamiento mientras que si lo que obtuvieron fue respuesta precoz parcial o no respondieron, sólo el 34% de ellos alcanzaron posteriormente respuesta completa final detectándose, una asociación significativa entre respuesta precoz y final.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Análisis de las variables epidemiológicas.

El estudio de las variables epidemiológicas de nuestra muestra, constató que se trataba de una población con características generales muy similares a las descritas en la bibliografía. Según los distintos estudios, el LH tiene una distribución bimodal por edad siendo más frecuente en adultos jóvenes, alrededor de los 20 años, presentando un segundo pico de incidencia alrededor de los 65 años y una mediana de edad al diagnóstico de 38 años [148]. En nuestra serie, el 19% tenía entre 18 y 25 años y el 51,5% entre 20 y 35 años. Solo el 4% de ellos tenía 20 años, y tan solo el 2% tenía 65 años siendo la edad media de nuestra muestra de 40 años (DE= 17,12), con el 72,4% de pacientes menores de 50 años y el 27,6% de pacientes mayores de 50 años perteneciendo el 21% de estos enfermos al rango etario de los 50-65 años mientras que el 6,6% eran mayores de 65 años, siendo datos muy similares a los publicados en estudios previos. Se estimó que sólo el 3% de los casos de LH se presentaron antes de los 20 años en nuestra muestra hecho explicable si tenemos en cuenta que el límite inferior de edad de los sujetos incluidos en nuestro estudio fue 18 años mientras que en la literatura mundial se presentan también los datos provenientes de casos de la edad pediátrica si bien, el LH en individuos menores de 10 años es muy infrecuente.

En cuanto a la distribución por sexo, en la literatura se describe un discreto predominio en varones, con una relación 1,5-2:1 [149]. Sin embargo, en nuestra población el predominio masculino fue más marcado existiendo aproximadamente el doble de pacientes varones con cifras de, 68 (69,4%) hombres frente a 30 (30,6%) mujeres.

En lo relativo al subtipo histológico, y de acuerdo a lo expuesto en la clasificación de la OMS para tumores linfoides y de órganos hematopoyéticos el LH se clasifica histológicamente en dos grandes grupos, a saber: el LHc y el LHPLN. El LHc se clasifica a su vez en cuatro variantes histológicas: EN, CM, DL y RL. Según datos del *ETFL Project*, el LH tipo EN es el subtipo histológico más frecuente con frecuencia del 54% del total de LH. Le sigue en frecuencia el LHPLN con frecuencia estimada del 19%, el LH de CM con frecuencia del 16%, el subtipo RL (nodular o difuso) con frecuencias próximas al 10% y por último, el de DL con una frecuencia cercana al 1%. Si comparamos los datos de la literatura con los de nuestra serie, el subtipo histológico de EN también es el que se presenta con mayor frecuencia aunque en proporción ligeramente superior a la descrita (69,4%) mientras que los subtipos de CM, RL y LHPLN presentan frecuencias prácticamente superponibles a las de la literatura: 18,4%, 9,2% y 3,1%, respectivamente. En nuestra serie, ningún paciente perteneció al subtipo de DL.

En cuanto a la probabilidad de transformación histológica, el LHPLN presenta mayor tendencia que el resto de subtipos histológicos a transformarse en un linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes [150]. En nuestra muestra, un paciente experimentó dicha transformación durante la evolución de su LH pero pertenecía al subtipo de EN.

La estadificación basal previa al inicio del tratamiento específico en los pacientes con linfomas en general, y con LH en particular proporciona una valiosa información acerca de la extensión de la enfermedad que ayuda a la planificación terapéutica. En este sentido, el sistema de estadificación de Ann Arbor se desarrolló en sus inicios para detectar a aquellos pacientes subsidiarios de beneficiarse de tratamiento sistémico constituyendo así, junto con la TC como técnica de imagen y el estudio de médula ósea las herramientas utilizadas en la estadificación inicial de estos enfermos. Posteriormente, el desarrollo de la FDG-PET, hizo posible la detección de afectación tumoral ganglionar y extraganglionar, incrementando la sensibilidad respecto a las técnicas de imagen convencionales. Sin embargo, en la última década la incorporación de la técnica híbrida PET/TC ha contribuido a mejorar aún más, la sensibilidad y especificidad en la detección de tejido ganglionar y extraganglionar tumoral viable resolviendo algunas limitaciones de la FDG-PET aislada tales como, su limitada información anatómica que dificulta la localización de las captaciones, y la frecuencia de falsos positivos asociados a procesos inflamatorios o hiperplasia tímica. Por todo lo anteriormente expuesto,

en la actualidad la prueba de imagen de elección para el estudio de estadificación de los pacientes con linfoma es la PET/TC. En nuestra serie, todos los pacientes fueron estadificados mediante la técnica de imagen combinada PET/TC aplicando la clasificación de Ann- Arbor, con las modificaciones de Cotswolds, y realizando el estudio de médula ósea para completar la estadificación previa al inicio del tratamiento. Si analizamos los datos por estadios tumorales en nuestra muestra un 8,2% pertenecían a un estadio I, 49% a un estadio II, 24,5% estadio III y 18,4% de ellos a un estadio IV diagnosticándose por tanto, un 56% de los pacientes en estadios localizados (estadio I y II) y un 42% en estadios avanzados (estadios III y IV).

En cuanto a la presencia de síntomas sistémicos o síntomas “B” al diagnóstico, en nuestra serie las cifras coinciden con las descritas previamente en la literatura ya que clásicamente, su presencia se describe en un 25-50% de los casos según las series presentándose en nuestra muestra en un 36,7% de los enfermos en el momento del diagnóstico [151]. Cabe destacar, la importancia de la sintomatología B en la estadificación final ya que su presencia puede convertir una enfermedad localizada al diagnóstico (IIA) según estudios de imagen, en una enfermedad avanzada (IIB). En este sentido, de los 48 pacientes con estadio II presentados, 21 tenían síntomas “B” al diagnóstico convirtiendo su enfermedad en avanzada.

La enfermedad voluminosa definida como, masa mediastínica de diámetro superior a un tercio del diámetro interno transversal de la radiografía de tórax a nivel del espacio vertebral D5-D6 o masa ≥ 10 cm de diámetro máximo es otro aspecto importante. La afectación mediastínica ocurre en aproximadamente un 60% de los pacientes en el momento del diagnóstico presentando enfermedad voluminosa o masa bulky mediastínica de un 20 a un 25% de los pacientes con estadios clínicos I- II [152]. En nuestra serie, la proporción de enfermos con enfermedad Bulky en el momento del diagnóstico fue algo menor a la reportada en la literatura con una proporción del 11,2%.

En cuanto al estatus serológico frente al VIH en nuestra muestra 9 (9,2%) pacientes eran VIH positivos. Estudios recientes han mostrado una mayor incidencia de los subtipos DL y CM en pacientes con LH infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en comparación con la presentación de la neoplasia en la población general. En nuestra serie, la mayoría (66,5%) de los pacientes VIH+ con LH pertenecían al subtipo histológico de CM coincidiendo con lo descrito en la literatura mundial. Sin embargo, ningún enfermo perteneció al subtipo de DL. En la mayoría de las series [153], los pacientes VIH+ tienen una mediana de edad en el momento de la presentación de la neoplasia de 31 años siendo algo menor que la población general, con una notable prevalencia en varones y muy frecuente presencia de síntomas B al diagnóstico. En nuestra muestra, la mediana de edad de pacientes con LH infectados por VIH fue de 56 años, superior a la descrita.

En cuanto al papel del VEB en la patogenia del LH hay datos que indican la posibilidad de la participación del mismo ya que en estudios de biología molecular se ha encontrado material genético del VEB en el interior de la célula maligna del linfoma de Hodgkin. No obstante, hasta el momento no se ha podido establecer una prueba definitiva de causalidad. Aproximadamente, el 90% de la población general adquiere la infección por VEB durante su infancia o los primeros años de su vida adulta. En nuestra experiencia, del total de pacientes estudiados 92 presentaron serología positiva frente al VEB siendo sólo 3 enfermos negativos para este virus lo que corresponde con una prevalencia cercana al 94% en nuestra muestra siendo discretamente superior a lo descrito en la literatura [40, 56].

El tratamiento del LH ha evolucionado y mejorado con el paso de los años. Clásicamente, el esquema MOPP propuesto por De Vita y col. a principios de los años 70 constituyó el tratamiento estándar en el LH durante varios años aunque finalmente, la utilización de mostaza nitrogenada se vio limitada por las elevadas tasas de toxicidad fundamentalmente, infertilidad y desarrollo de segundas neoplasias por lo que posteriormente, se intentaron desarrollar esquemas con menor toxicidad a largo plazo y con buenos resultados terapéuticos.

En este sentido, Santoro y cols [154] publicaron en 1987 los prometedores resultados obtenidos con el esquema ABVD (*Adriamicina 25 mg/m², Bleomicina 10 U/m², Vimblastina 6 mg/m² y Dacarbacina 375 mg/m² i.v,*

días 1 y 15 administrado cada 28 días), propuesto por Bonadona y cols [155] en 1975, traducidos en una mejor supervivencia libre de progresión con menores tasas de recaída y mayor supervivencia global que MOPP.

A principios de la década de los años 90 se publicaron los resultados obtenidos en un estudio prospectivo y aleatorizado llevado a cabo en pacientes con LHc comparando el esquema MOPP frente a ABVD y MOPP más ABVD de manera alternada encontrándose con los dos últimos regímenes mejores tasas de respuesta completa que con MOPP sin encontrarse diferencias en supervivencia global. En cuanto, a toxicidad los esquemas con MOPP demostraron ser más tóxicos que ABVD con mayores tasas de toxicidad hematológica, extrahematológica y toxicidad a largo plazo. Los resultados de este estudio prospectivo hicieron que ABVD se convirtiera en el nuevo “estándar de oro” en el tratamiento del LHc [156].

Por todo lo anteriormente expuesto, actualmente el tratamiento quimioterápico estándar de primera línea en LHc es bastante homogéneo estando basado en el esquema ABVD.

Sin embargo, con los esquemas clásicos se pierden a algunos pacientes que son diagnosticados en estadios avanzados. Para ello, se han desarrollado otros esquemas terapéuticos efectivos para este grupo de enfermos. En este sentido, grupos germanófilos como el grupo de Diehl y cols [157] compararon el protocolo BEACOPP basal o escalado frente a un esquema combinado de ABVD más COPP que sustituía la tóxica mostaza nitrogenada del MOPP por ciclofosfamida. Los resultados de este estudio mostraron mayor toxicidad

hematológica y extrahematológica con BEACOPP escalado aunque con una mayor tasa de respuestas completas frente a quimioterapia estándar con una mejor supervivencia libre de fracaso terapéutico con la administración de 8 ciclos de BEACOPP escalado que con BEACOPP estándar o con el esquema combinado de COPP más ABVD. Además, esos resultados iniciales se mantenían a lo largo del tiempo aunque lamentablemente estos resultados no han podido ser reproducidos posteriormente por otros grupos. Por este motivo, y por la no desdeñable toxicidad de BEACOPP se han desarrollado otros esquemas terapéuticos y no se ha afianzado ampliamente la utilización de BEACOPP.

Horning y cols publicaron en 2002 los buenos resultados obtenidos con el esquema Stanford V mientras que una década después Gordon y cols compararon la eficacia de dicho esquema frente a ABVD encontrándose mejores tasas de supervivencia libre de fracaso terapéutico con ABVD aunque sin diferencias en términos de supervivencia global [158].

5.2. Influencia de las variables descritas en la respuesta terapéutica obtenida tras tratamiento de primera línea en LH.

5.2.1. Influencia de las características medulares de los pacientes con LH en la respuesta terapéutica.

La riqueza mononuclear fagocítica en médula ósea es un concepto aún no familiar para el hematólogo, como entidad propia. Los 98 pacientes presentados en esta memoria fueron estudiados y tratados de forma uniforme y el diagnóstico de LH se llevó a cabo mediante estudio anatomopatológico de ganglio tumoral siendo todos ellos sometidos a estudio de médula ósea como parte de la estadificación inicial previa al inicio del tratamiento específico para linfoma. La punción de médula ósea fue introducida en la práctica médica en 1929 constituyendo hoy en día, una técnica universalmente aceptada en el diagnóstico hematológico dada la gran información que aporta y su sencilla ejecución con un trocar adecuado. La utilidad de la punción medular rebasa los límites de la Hematología ya que es un procedimiento de gran utilidad en la identificación de infiltración medular por neoplasias sólidas, así como para la detección de ciertos microorganismos o para el estudio de la fiebre de origen desconocido.

Las proporciones medulares de las diferentes líneas hematopoyéticas considerados normales, varían discretamente según los diferentes autores.

Siguiendo a Wintrobe la proporción mononuclear fagocítica de un mielograma normal es: 0,0-0,800% monocitos y 0,0-0,900% histiocito/macrófagos [159].

La infiltración tumoral de médula ósea por LH es muy poco frecuente pero condiciona un estadio IV lo que constituye un estadio avanzado de la enfermedad. Al revisar las distintas series publicadas al respecto, la frecuencia de infiltración medular por LH no supera el 5%, variando levemente si esta frecuencia se refiere a la detección de células tumorales en estudios de aspirado medular o en biopsias óseas siendo más rentable su detección en estas últimas. En nuestra serie, solo 4 pacientes del total de 98 estudiados presentaron infiltración tumoral por LH en el momento del diagnóstico lo que coincide con los datos publicados. Además, de los 18 pacientes en estadio IV solo 4 lo eran por estar la médula ósea infiltrada mientras que la mayoría de ellos presentaban un estadio IV al diagnóstico por afectación pulmonar (4), pleural (4), hepático (3), esplénica (2) y ósea (1).

Cabe destacar, que la médula ósea es una de las localizaciones extranodales más frecuentes en el LH asociado con el SIDA, junto con el hígado y los pulmones presentando hasta el 50% de los pacientes VIH+ infiltración medular al momento del diagnóstico, y en el 20% de los casos esta constituye la primera localización de la neoplasia [160, 161]. En nuestra muestra, de los 4 pacientes con la médula ósea infiltrada por LH al diagnóstico uno de ellos era VIH+ lo que supone el 25%, cifra inferior a la descrita en la literatura.

A pesar, de que las médulas óseas reactivas con signos citológicos de mielitis intersticial suelen ser frecuentes en los pacientes con LH, el hallazgo de una diferente proporción mononuclear fagocítica medular en nuestros enfermos fue un dato llamativo. Se detectaron signos de mielitis intersticial en 55 (56,1%) pacientes.

5.3. El poder descriptivo de los macrófagos medulares.

De acuerdo a los resultados presentados en esta memoria, se confirma el papel pronóstico de los macrófagos en el LH. Este es el primer trabajo que describe la importancia de su proporción en médula ósea en pacientes con LH ya que hasta ahora todos los estudios publicados al respecto, describían el papel pronóstico peyorativo de los macrófagos en tejido tumoral o tejido asociado a tumor pero no en médula ósea. Durante el desarrollo de esta memoria se ha mostrado la gran capacidad predictiva de respuesta al tratamiento de primera línea que posee la riqueza macrofágica medular por lo que los macrófagos medulares podrían constituir a partir de este momento, un biomarcador pronóstico que predijera la respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con LH tras el diagnóstico. En este sentido, el análisis multivariante desarrollado ha mostrado que la riqueza macrofágica medular constituye un predictor independiente de respuesta al tratamiento estándar tras el diagnóstico en LH.

Dada la potente asociación encontrada entre la proporción de macrófagos medulares y la respuesta terapéutica alcanzada en pacientes con LH se realizó un análisis mediante curvas ROC para valorar la capacidad predictiva global de los macrófagos y los puntos de corte más óptimos para establecer un dintel de % de macrófagos en médula ósea que discrimine a los pacientes con perfil “respondedor” de aquellos con perfil “no respondedor” que pudiera facilitar la programación de la intensidad de la terapia de primera a administrar. Este razonamiento constituye en cierta medida una modalidad de “cribado” que podría permitir la identificación de enfermos con LH con riesgo de no responder a la terapia tras el diagnóstico. No obstante, estos prometedores resultados requieren confirmación mediante estudios clínicos prospectivos.

La mayoría de los estudios previos descritos en la literatura muestran una asociación significativa entre el incremento de MAT en ganglio tumoral y peor pronóstico en LH. Sin embargo, dichos estudios fundamentalmente se basan en la detección de MAT mediante técnicas visuales de inmunohistoquímica para la detección de antígenos de superficie o *cluster definition* del macrófago tales como, el CD68 o CD163 que permitían la realización de un score. A pesar de esto, Azambuja y cols. mostraron una escasa correlación interobservador en la detección de CD68 [162]. Otros grupos, han incorporado técnicas de imagen más complejas basadas en el procesamiento de datos en ordenador para intentar mejorar la detección y reproducibilidad de la expresión de éstos antígenos de superficie, con similares resultados.

5.4. Consideraciones generales y elección del punto de corte de macrófagos medulares.

La medicina clínica utiliza las pruebas de cribado en múltiples contextos. El cribado puede aplicarse a esta memoria si se define como un procedimiento de selección utilizado para identificar a aquellos sujetos con riesgo incrementado de presentar un determinado factor de riesgo o de no responder a la terapia siendo para ello importante el grado de validez con sus dos componentes fundamentales, la sensibilidad (S) y la especificidad (E) [163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171].

La S es la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando el individuo está afectado por la enfermedad identificando correctamente a quienes padecen la enfermedad o bien, aplicado a esta memoria es la probabilidad de detectar gran riqueza macrofágica medular cuando el enfermo con LH presenta un perfil “no respondedor” a la terapia de primera línea mientras que la E es la probabilidad de obtener un resultado negativo cuando el individuo está sano expresando la capacidad del test para identificar correctamente a quienes no padecen la enfermedad lo que extrapolado al presente estudio, correspondería a la capacidad de detectar escasos macrófagos medulares cuando el paciente con LH tiene perfil “respondedor” a la terapia estándar de primera línea [172].

La S y E vendrán determinadas por el punto de corte elegido por lo que la elección del punto de corte de la proporción de macrófagos en médula ósea es un aspecto crucial en esta memoria.

En este sentido, se generaron tablas de contingencia (2x2) para la valoración de los diferentes puntos de corte frente a los patrones oro, calculando: S, E, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) [173]. En general, la elección del punto de corte, y en consecuencia la elección de la S y E, se realiza en función de la característica o factor de riesgo que se quiera detectar, de la terapéutica disponible y de los objetivos fijados.

Un test sensible, es decir, uno que es positivo en presencia de enfermedad o bien aplicado a esta memoria, la presencia de un perfil “no respondedor” debe elegirse cuando existe un grave perjuicio para el sujeto si no se detecta dicha condición siendo especialmente útil, en enfermedades potencialmente graves pero tratables como por ejemplo, el LH. Sin embargo, los test específicos son especialmente necesarios cuando los resultados falsos positivos o como en nuestro caso, un perfil falsamente “no respondedor” pueden causar un daño físico como por ejemplo, un exceso de toxicidad con consecuencias negativas a corto y largo plazo, así como emocional por ejemplo, por temor a que la terapia administrada no sea suficientemente efectiva.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, en esta memoria la elección del punto de corte de la proporción de macrófagos en médula ósea se realizó en función de parámetros de S, E, VPP y VPN, y de acuerdo al rendimiento clínico deseado maximizando la importancia de la S y del VPN para mimetizar una prueba de cribado en la detección de pacientes con un perfil “no respondedor”

A pesar, de asumir una mayor tasa de falsos positivos (FP) o bien, la E y el VPP cuando evitar una categorización falsamente “no respondedora” es fundamental asumiendo que algunos enfermos “no respondedores” no serán detectados.

En esta memoria, se ha decidido dar mayor protagonismo a la detección de los enfermos con mayor riesgo de no responder al tratamiento estándar de primera línea aunque con ello, se pueda aumentar la proporción de FP que podrían ser sometidos a más intensidad de tratamiento inicial sometiéndoles a un hipotético riesgo de más toxicidad dado su “*a priori*” perfil poco respondedor previo a la terapia. No obstante, el beneficio de la detección de estos pacientes “no respondedores” a la terapia estándar creemos que supera el riesgo de aportarles mayor toxicidad derivada de un tratamiento más intenso en primera línea ya que esto podría evitar tener que someterles a segundas o, subsiguientes líneas terapéuticas que finalmente acaben ocasionando más toxicidad de la que podría suponer una densidad de tratamiento mayor inmediatamente tras el diagnóstico. Además, podríamos evitar que estos enfermos tardasen en alcanzar una respuesta terapéutica profunda y satisfactoria desde el inicio de la terapia específica para LH.

No obstante, no debe olvidarse que existen cuatro fuentes de variabilidad que pueden afectar a la reproducibilidad de estos resultados. La primera es la variabilidad biológica inherente a la condición que se explora, por ejemplo, la diferente sensibilidad idiosincrásica de cada enfermo a la quimioterapia a lo largo del tiempo generalmente, debido a la generación por parte de la célula tumoral de diferentes mecanismos de resistencia frente a agentes quimioterápicos. Si bien, en nuestra memoria este aspecto se encuentra minimizado y reducido a la discreta sensibilidad idiosincrásica de cada individuo ya que el modelo se ha desarrollado para paciente naïve no previamente tratados en los que la generación de mecanismos de resistencia no es usual. La segunda fuente de variabilidad es la fiabilidad del instrumento de medida, en este sentido, el mielograma es un procedimiento validado y fiable de uso generalizado en el diagnóstico de enfermedades hematológicas para el estudio cualitativo y cuantitativo de la celularidad medular. La tercera fuente es la variabilidad intraobservador, que hace referencia a la diferencia que se puede producir con el mismo observador en observaciones repetidas del mismo fenómeno aunque para minimizar esta fuente de variabilidad se realizaron recuentos celulares independientes de 500 células medulares en tandas de 100 en 100 y por distintas áreas del frotis medular. La cuarta y última fuente de variabilidad es la variabilidad interobservador, que hace referencia a las inconsistencias atribuibles a diferencias en la forma en que distintos examinadores cuantifican los componentes celulares medulares.

No obstante, aunque este aspecto puede ser controvertido y motivo de próximos estudios para explorar la reproductibilidad cabe destacar, que en la práctica habitual no es necesario que una muestra de médula ósea sea estudiada por más de un hematólogo para emitir un diagnóstico y/o realizar un mielograma porcentual fiable ya que, la variabilidad interobservador queda minimizada cuando el número de pacientes estudiados es amplio y los resultados finales están bien definidos y cuantificados (% de cada componente celular en médula ósea, en recuentos a 500 células).

Para ser de aplicación factible, un cribado debe ser aceptado por la población o paciente y por el personal sanitario, el coste debe ser equilibrado con los otros gastos del sistema de salud, debe disponerse de servicios suficientes para realizar el diagnóstico y aplicar un tratamiento adecuado adaptado a los sujetos que han dado positivo en el test [174, 175].

Aplicando el concepto de VPP a esta memoria, se hace referencia a la probabilidad de que los pacientes con perfil “no respondedor” realmente no respondan a la terapia estándar de primera línea. Por el contrario, el VPN responde a cual es la probabilidad de que un paciente con LH y perfil “respondedor” realmente responda a la terapia a la terapia de primera línea administrada.

El valor predictivo de un test depende de la S y E del test así como de la prevalencia (P) de la enfermedad estudiada. El VPP aumenta al incrementar la E del test y la P de la enfermedad mientras que el VPN incrementa al aumentar la S y al disminuir la P de la enfermedad [176, 177, 178].

Por tanto, para establecer la proporción de macrófagos medulares que constituya un mejor predictor de la respuesta a la terapia de primera línea se han definido una serie de puntos de corte (0,450%; 0,550%; 0,700%, 0,900% y 1,100%). Según el mielograma porcentual descrito por Wintröbe la proporción normal de macrófagos en médula ósea es de 0 a 0,900% si bien, los umbrales de normalidad no son los que determinan la capacidad predictora de respuesta sino los puntos de corte que mejor predigan la óptima o subóptima respuesta al tratamiento independientemente de si el punto de corte elegido sobrepasa el umbral de normalidad o bien, queda incluido en el rango de valores considerados normales especialmente, si se decide maximizar la S.

Es importante elegir un punto de corte que minimice los FP o bien, los falsos negativos (FN) de acuerdo a su relevancia clínica. Para ello, es necesario comparar los distintos puntos de corte establecidos durante el análisis estadístico evaluando la respuesta precoz frente a la respuesta final. En este sentido, definir el punto de corte en 0,700% macrófagos medulares (<0,700% vs. ≥0,700%) muestra una elevada S (96,6%) y un alto VPN (97,6%)

a costa de un aumento de los resultados falsos positivos (Tabla 8) con una E limitada (58%) mientras que si se establece el punto de corte en 0,900% macrófagos en médula ósea se mejora un 10% la E (68%) a costa de disminuir discretamente el VPN (95,9%) aumentando levemente la proporción de falsos negativos. Cuando se exploraron los puntos de corte correspondientes a 0,450% y 0,550% macrófagos en médula ósea se observó una elevada tasa de FP lo que supondría un riesgo de mayor toxicidad en estos pacientes ya que se asumiría un perfil “no respondedor” que sería irreal, y que supondría una intensificación del tratamiento de primera línea en pacientes que realmente no necesitan más densidad de tratamiento para alcanzar una respuesta terapéutica óptima. Por el contrario, la elección de puntos de corte que supongan asumir una escasa tasa de FN podría suponer un infratratamiento en pacientes con LH que realmente necesitarían un tratamiento más intensivo en primera línea dado su no detectado perfil “no respondedor”. Al estudiar, el punto de corte correspondiente a 1,100% macrófagos medulares se observó un equilibrio que presentaba un equilibrio que podría ser aceptable desde un punto de vista clínico ya que muestra una S próxima al 80% con una E de casi un 90%.

Por tanto, la elección del punto de corte depende de los requerimientos propios del escenario clínico pudiendo priorizar en la detección de los *a priori* “no respondedores” a pesar de un posible aumento de falsos positivos que podrán ser sobretratados o bien, ser más exigentes en la categorización de enfermos con perfil “no respondedor” asumiendo que algunos de los enfermos

que no responderán no serán detectados y por tanto, recibirán un tratamiento subóptimo inicial.

Cabe destacar que la asociación estadísticamente significativa entre la cifra de macrófagos en médula ósea y la respuesta al tratamiento de primera línea no es totalmente lineal tratándose probablemente, de una respuesta exponencial o logarítmica es decir, sin la linealidad que supone que un incremento en la cifra de macrófagos medulares ocasione una disminución exactamente proporcional de la respuesta terapéutica. Por tanto, hablamos de una respuesta “probablemente” exponencial ya que para explorarla plenamente necesitaríamos un tamaño de muestra más elevado.

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, en esta memoria hemos decidido priorizar la S, al elegir el punto de corte, para aumentar la detección de pacientes con LH y perfil “no respondedor” en los que una intervención terapéutica diferente a la estándar en primera línea podría aumentar su probabilidad de respuesta y mejorar su pronóstico. No obstante, habría que hacer estudios clínicos que valoraran lo que ocurre con los FN y FP para evaluar en términos de respuesta y consecuencias clínicas tales como, efectos adversos o coste económico estos aspectos.

Tabla 8. Tabla de contingencia 2 x 2. Punto de corte macrofágico medular mayor o menor de 0,700% versus el grado de respuesta terapéutica precoz a terapia de primera línea (no respuesta, respuesta parcial o respuesta completa).

			RESPUESTA PRECOZ		Total
			No o Parcial	Completa	
Punto de corte de macrófagos 0,700%:	Negativo	Recuento	6	35	41
		% con PC 0,700	14,6%	85,4%	100,0%
		% R. PRECOZ	13,6%	64,8%	41,8%
	Positivo	Recuento	38	19	57
		% con PC 0,700	66,7%	33,3%	100,0%
		% R. PRECOZ	86,4%	35,2%	58,2%
Total:	Recuento	44	54	98	
	% con PC 0,700	44,9%	55,1%	100,0%	
	% R. PRECOZ	100,0%	100,0%	100,0%	

5.5. Análisis de la recaída tumoral tras el tratamiento de primera línea.

En la serie presentada en esta memoria casi un 34% de los enfermos con LH requirieron un TASPE por recaída o progresión de la enfermedad tras el tratamiento estándar de primera línea. Cabe destacar, que la elevada proporción de macrófagos medulares tras el diagnóstico de LH se han asociado con mayor tasa de recaídas y peor pronóstico.

5.6. Análisis de la mortalidad.

La elevada proporción macrofágica en médula ósea de pacientes con LH se relaciona con peor respuesta terapéutica precoz y final según los resultados de esta memoria. Asimismo, la mortalidad ha presentado una relación directa y significativa con la proporción de macrófagos medulares de tal manera que valores elevados de macrófagos en médula ósea se asocian con peor pronóstico.

La evolución pronóstica del LH asociado a la infección por el VIH es controvertida aunque en general, parece comportarse peor que en la población general. La mayoría suele tener una buena respuesta inicial a la quimioterapia, pero las remisiones son generalmente cortas y la mayoría de los pacientes sufren recaídas caracterizadas, a veces, por localizaciones extraganglionares inusuales como la piel o el sistema nervioso central.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

De los resultados del trabajo de investigación presentado pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1) Se demuestra el poder descriptivo de los macrófagos medulares en la predicción de la respuesta al tratamiento de primera línea en LH.

2) La proporción de macrófagos medulares en el momento del diagnóstico de LH se relaciona de forma inversa con la respuesta precoz y final alcanzada tras la terapia estándar de primera línea de tal manera que a mayor riqueza medular macrofágica peor respuesta terapéutica y peor pronóstico.

3) Se ha determinado un punto de corte de macrófagos medulares con un valor pronóstico predictivo de respuesta de tal manera que una proporción de macrófagos en médula ósea superior a un 1,100% se asocia a peor respuesta terapéutica y por tanto, a mayor fracaso del tratamiento de primera línea en LH y peor pronóstico.

4) La proporción medular de los otros componentes celulares del sistema mononuclear fagocítico, monocitos y promonocitos, no ha mostrado asociación con la respuesta terapéutica obtenida en pacientes con LH.

5) Otras variables exploradas tales como: la edad, el sexo, el subtipo histológico, el estadio, el estatus serológico frente a VIH y VEB, la infiltración medular por linfoma al diagnóstico o los signos de mielitis intersticial no mostraron influencia significativa en la respuesta obtenida a la terapia de primera línea en LH.

ANEXO A. BIBLIOGRAFÍA

ANEXO A. BIBLIOGRAFÍA

1. Isaacson PG. The current status of lymphoma classification. *Br J Haematol* 2000; 109: 258-266.
2. Hicks EB, Rappaport H, Winter WI. Follicular lymphoma: a re- evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9: 792-821.
3. Foucar K, McKenna RW, Frizzera G. Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes- Collins classification. *Cancer* 1982; 49: 888-897.
4. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; 1:292-293.
5. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National cancer Institute sponsored study of classifications of non- Hodgkin`s lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49:2112.
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84(5): 1361-1392.
7. Swerdlow SH, Campo E, Jaffe ES, Harris NL, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4TH Ed. IARC: Lyon 2008.

8. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96: 1889-1899.
9. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, Poppema S, Harris M, Franssila K, van Krieken JM, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Stein H. Clinical, presentation, course and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on lymphoma project on Lymphocyte- Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999;17: 776- 783.
10. Nogova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, Bredenfeld H, Skripnitchenko R, Muller RP, Muller- Hermelink HK, Diehl V, Engert A. Lymphocyte- predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 434- 439.
11. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Soc Tr* 1832; 17: 68.
12. Wilks S. Cases of lardaceous disease and some allied affections, with remarks. *Guy's Hosp Rep* 1856; 17:103.
13. Wilks S. Enlargement of the lymphatic glands and spleen (or, Hodgkin's disease) with remarks. *Guy's Hosp Rep* 1856; 11:56.

14. Lukes RJ, Craver L, Hall T, Rappaport H, Ruben P. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 1966; 26:1311.
15. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55:162-176.
16. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, Foss HD, Falini B, Delsol G, Isaacson PG, Pileri S, Stein H. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med* 1997; 337:453-458.
17. Braeuninger A, Kuppers R, Speiker T, Siebert R, Strickler JG, Schlegelberger B, Rajewsky K, Hansmann ML. Molecular analysis of single B cells from T-cell-rich-B-cell lymphoma shows the derivation of the tumor cells from mutating germinal center B cells and exemplifies means by which immunoglobulin genes are modified in germinal center B cells. *Blood* 1999; 93:2679-2687.
18. Liso A, Capello D, Marafioti T, Tiacci E, Cerri M, Distler V, Paulli M, Carbone A, Delsol G, Campo E, Pileri S, Pasqualucci L, Gaidano G, Falini B. Aberrant somatic hypermutation in tumor cells of nodular-lymphocyte-predominant and classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 108:1013-1020.
19. Vockerodt M, et al. Detection of clonal Hodgkin and Reed-Sternberg cells with identical somatically mutated and rearranged VH genes in different biopsies in relapsed Hodgkin's disease. *Blood* 1998; 92(8):2899–2907.

20. Carbone A, Gloghini A, Gruss HJ, Pinto A. CD40 ligand is constitutively expressed in a subset of T cell lymphomas and on the microenvironmental reactive T cells of follicular lymphomas and Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1995;147(4):912–922.
21. van Houdt IS, Muris JJ, Hesselink AT, Kramer D, Cillessen SA, Moesbergen LM, Vos W, Hooijberg E, Meijer CJ, Kummer JA, Oudejans JJ. Expression of c-FLIP is primarily detected in diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma and correlates with lack of caspase 8 activation. *Histopathology.* 2007;51(6):778-784.
22. Thomas RK, Re D, Wolf J et al. Hodgkin`s lymphoma- molecular biology of Hodgkin and Reed Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004; 5:11-18.
23. Herling M, Rassidakis GZ, Medeiros LJ, et al. «Expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma: associations with presenting features, serum interleukin 10 levels, and clinical outcome». *Clin. Cancer Res.* 2003 (6):2112–2114.
24. Carbone A, Spina M, Gloghini A, Tirelli U. Classical Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome. *Am J Hematol.* 2011; 86(2):170-179.
25. García-Cosío M, Santón A, Martín P, Reguero ME, Cristóbal E, Bellas C. Analysis of Epstein-Barr virus strains and variants in classical Hodgkin's lymphoma by laser microdissection. *Histol Histopathol.* 2008; 23(2):209-217.

26. Vockerodt M, Wei W, Nagy E, Prouzova Z, Schrader A, Kube D, Rowe M, Woodman CB, Murray PG. Suppression of the LMP2A target gene, EGR-1, protects Hodgkin's lymphoma cells from entry to the EBV lytic cycle. *J Pathol*. 2013;230(4):399-409.
27. Ping LY, Ding N, Shi YF, Sun L, Zheng W, Xie Y, Wang XP, Tu MF, Lin NJ, Ying ZT, Liu WP, Deng LJ, Zhan C, Tian L, Feng LX, Song YQ, Zhu J. Clinical characteristics and prognosis analysis of patients with LMP-1 positive Hodgkin's lymphoma after EBV infection]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2014;22(1):78-84.
28. Geller SA, Taylor CR. Thomas Hodgkin: the "man" and "his disease": *humani nihil a se alienum putabit* (nothing human was foreign to him). *Virchows Arch*. 2013;463(3):353-365.
29. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, Colombatti A, Carbone A. The role of CD40/CD40L and interferon regulatory factor 4 in Hodgkin lymphoma microenvironment. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(2):195-201.
30. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1812-1826.
31. Hosseini BH, Louban I, Djandji D, Wabnitz GH, Deeg J, Bulbuc N, Samstag Y, Gunzer M, Spatz JP, Hämmerling GJ. Immune synapse formation determines interaction forces between T cells and antigen-presenting cells measured by atomic force microscopy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(42):17852-17857.

32. Mueller NC, Grufferman. The epidemiology of Hodgkin's disease. In: Hodgkin's Disease. Mauch P, Armitage JO, Diehl V, eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999: 61.
33. Jyrkkio S, Mokka M, Vasala K. Hodgkin's lymphoma. *Duodecim* 2014;130(9):913-920.
34. Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(2):216-237.
35. Vaeth JM, Moskowitz SA, Green JP. Mediastinal Hodgkin's disease. *Am J Roentgenol* 1976;126(1):123–126.
36. Tantisattamo E, Bello EF, Acoba JD. Nodular sclerosing Hodgkin's lymphoma presenting with a pseudo-breast mass extending from a necrotizing granulomatous mediastinal tumor. *Hawaii J Med Public Health*. 2012;71(8):212-217.
37. Atkinson K, Austin DE, McElwain TJ, Peckham MJ. Alcohol pain in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1976; 37(2):895–899.
38. Schattner A, Keshet N. Pel Epstein cyclic fever: Not just lymphoma. *American Journal of Medicine* 2010; 123(7):e3.
39. Kluk MJ, Ryan K, Wang B, Zhang G, Rodig SJ, Sanchez T. Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 in Classical Hodgkin Lymphoma: Assessment of Expression and Role in Cell Migration *Lab Invest* 2013; 93(4): 462–471.

40. Kunkel GT, Maceyka M, Milstien S, Spiegel S. Targeting the sphingosine-1-phosphate axis in cancer, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12(9): 688–702.
41. Guermazi A, Brice P, de Kerviler EE, Fermè C, Hennequin C, Meignin V, et al. Extranodal Hodgkin disease: Spectrum of disease. *Radiographics*. 2001;21: 161–179.
42. Kant JA, Hubbard SM, Longo DL, Simon RM, DeVita VT, Jaffe ES. The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte depleted Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1986;4:284–294.
43. Poppema S, Delsol G, Pileri S, Stein H, Swerdlow S, Warnke RA. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th edition ed. Lyon: IARC; 2008. pp. 323–325.
44. Bangerter M, Moog F, Buchmann I. Whole-body-2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9: 1117-1122.
45. Juweid ME. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 259-265.
46. Kostakoglu L, Evens AM. FDG-PET imaging for Hodgkin lymphoma: current use and future applications. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12(1): 20-35.

47. La Fougère C, Hundt W, Bröckel N. Value of PET/ TC versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non- Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1417-1425.
48. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin Lymphoma Staging Classification. *Cancer Research* 1971;31:1860–1861.
49. Ultmann JE, Moran EM. Diagnostic evaluation and clinical staging in Hodgkin's disease: usefulness and problems of the Ann Arbor staging classification in primary staging and staging in relapse. *Natl Cancer Inst Monogr* 1973; 36: 333-345.
50. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1977; 61(6):1023-1027.
51. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, et al. Re-evaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin Lymphoma. *Cancer* 1985;56:2874–2880.
52. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB. Report of a Committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7:1630-1636.
53. Gisselbrecht C, Mounier N, André M, et al. How to define intermediate stage in Hodgkin Lymphoma? *Eur J Haematol* 2005;75:111–114.
54. Hasenclever D, Volker D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339:1506-1514.

55. Bierman PJ, Bagin RG, Jagannath S, et al. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue in Hodgkin Lymphoma: long-term follow-up in 128 patients. *Annals of Oncology* 1993;4:767–773.
56. Chopra R, McMillan AK, Linch DC, et al. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor risk Hodgkin Lymphoma. A single-center eight-year study of 155 patients. *Blood* 1993;81:1137–1145.
57. Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, et al. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide +/- cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin Lymphoma in first relapse after combination chemotherapy. *Blood* 1994;83:1193–1199.
58. Bodis S, Henry-Amar M, Bosq J, et al. Late relapse in early-stage Hodgkin's disease patients enrolled on European Organization for Research and Treatment of Cancer protocols. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(2):225-232.
59. Brice P, Bastion Y, Divine M, et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin Lymphoma in 187 patients. *Cancer* 1996;78:1293–1299.
60. Herman TS, Hoppe RT, Donaldson SS, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Late relapse among patients treated for Hodgkin Lymphoma. *Annals of Internal Medicine* 1985;102:292–297.

61. Roach M, Brophy N, Cox R, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1990;8:623–629.
62. Fermé C, Mounier M, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin Lymphoma in relapse or failure after initial chemotherapy; results of the Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte H89 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:467–475.
63. Navarro A, Muñoz C, Gaya A, Díaz-Beyá M, Gel B, Tejero R, Díaz T, Martínez A, Monzó M. MiR-SNPs as markers of toxicity and clinical outcome in Hodgkin lymphoma patients. *PLoS One* 2013;8(5):e64716.
64. Mauch P, Tarbell N, Weinstein H, et al. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. *Journal of Clinical Oncology* 1988;6:1576–1583.
65. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin Lymphoma. *Cancer Treatment Reviews* 2000;26:291–302.
66. Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, et al. Risk of therapy related leukaemia and preleukaemia after Hodgkin Lymphoma. Relation to age cumulative dose of alkylating agents, and time from chemotherapy. *Lancet* 1987;2:83–88.

67. Krikorian JG, Burke JS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Occurrence of non-Hodgkin's lymphoma after therapy for Hodgkin Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1979;300:452–458.
68. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokman WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109(5):1878-1886.
69. Kupeli S. Risks and diagnosis of coronary artery disease in Hodgkin lymphoma survivors. *World J Cardiol.* 2014;6(7):555-561.
70. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Annals of Oncology* 2008;19:1795–1801.
71. Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, et al. Fertility among female Hodgkin Lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematological Oncology* 2007;25:11–15.
72. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison L. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3227–3232.
73. Green DM, Zevon MA, Rock KM, Chavez F. Fatigue after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:396.

74. Jóna Á, Miltényi Z, Ujj Z, Garai I, Szilasi M, Illés Á. Late pulmonary complications of treating Hodgkin lymphoma: bleomycin-induced toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(10):1291-1297.
75. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, Hancock BW, Harris SJ, Horwich A, Hoskin PJ, Linch DC, Lister A, Lucraft HH, Radford J, Stevens AM, Syndikus I, Williams MV. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9).
76. Sjöberg J, Halthur C, Kristinsson SY, Landgren O, Nygell UA, Dickman PW, Björkholm M. Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973-2009. *Blood* 2012;119(4):990-996.
77. Connors JM. Risk assessment in the management of newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125:1693-1702.
78. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, Pagnoni AM, Bonfante V, Musumeci R, Crippa F. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5(1):27-37.
79. Engert A, Eichenauer A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20 (4):108–109.

80. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363:640–652.
81. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP–ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2005; 353:744.
82. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2386–2395
83. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):630-637.
84. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2386-2395,
85. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:4548-4554.

86. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011; 17:4585–4590.
87. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 11:4285–4289.
88. Karuturi M, Hosing C, Fanale M. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(6):991–994.
89. Carella AM, Prencipe E, Pungolino E, et al. Twelve years experience with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for high-risk Hodgkin Lymphoma patients in first remission after MOPP/ABVD chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 1996; 21:63–70.
90. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin Lymphoma: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051–1054.
91. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin Lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 2005;106:1473–1478.

92. Bierman PJ, Bagin RG, Jagannath S, et al. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue in Hodgkin Lymphoma: long-term follow-up in 128 patients. *Annals of Oncology* 1993; 4:767–773.
93. Ritchie DS. The role of second autografts in the treatment of Hodgkin Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2007;48:847–848.
94. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5980–7.
95. Dann EJ, Daugherty CK, Larson RA. Allogeneic bone marrow transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20:369–374.
96. Pinto A, Corradini P, Mussetti A, Zinzani PL. Recurrent Hodgkin Lymphoma: towards a new definition of candidates to autologous stem cell transplantation in the era of PET scan and novel agents. *Leuk Lymphoma* 2014; 3:1-19.
97. Ansell SM. Brentuximab vedotin. *Blood* 2014; 124:3197-3200.
98. Gold JE, Altarac D, Ree HJ, Khan A, Sordillo PP, Zalusky R. HIV-associated Hodgkin's disease: a clinical study of 18 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 1991;36:93-99.
99. Serraino D, Carbone A, Franceschi S, Tirelli U. Increased frequency of lymphocyte depletion and mixed cellularity subtypes of Hodgkin's disease in HIV patients. *Eur J Cancer* 1993;14:1948-1950.

100. Hentrich M, Maretta L, Chow KU, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Annals of Oncology* 2006;17:914–919.
101. Hohaus S, Giachelia M, Cuccaro A, Voso MT, Leone G. Iron in Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncog* 2013;18(5):463-469.
102. Ayoub JP, Palmer JL, Huh Y, Cabanillas F, Younes A. Therapeutic and prognostic implications of peripheral blood lymphopenia in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1999;34:519-527.
103. Howell SJ, Grey M, Chang J, Morgenstern GR, Cowan RA, Deakin DP. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre. *Br J Haematol* 2002;119:408-411.
104. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Balleisen L, Majunke P, Heil G. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol* 2005;23:5739-5745.
105. Re D, Kuppers R, Diehl V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6379-6386.
106. De Jong D, Bosq J, Maclennan KA, Diebold J, Audouin J, Chasle J. Lymphocyte-rich classical Hodgkin Lymphoma (LRCHL): clinico-pathological characteristics and outcome of a rare entity. *Ann Oncol* 2006;17:141-145.

107. Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. *Am J Clin Pathol* 2004;121:727-738.
108. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3046–3052.
109. Howard MR, Taylor PRA, Lucraft HH, Taylor MJ, Proctor SJ. Bone marrow examination in newly diagnosed Hodgkin's disease: Current practice in the United Kingdom. *Br J Cancer* 1995;71:210-212.
110. Franco V, Tripodo C, Rizzo A, Stella M, Florena AM. Bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2004;73: 149-155.
111. Portlock CS, Donnelly GB, Qin J, Straus D, Yahalom J, Zelenetz A. Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;125: 701-708.
112. Axdorph U, Porwit-MacDonald A, Grimfors G, Bjorkholm M. Tissue eosinophilia in relation to immunopathological and clinical characteristics in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphomaa* 2001;42: 1055-1065.
113. Devilard E, Bertucci F, Trempat P, Bouabdallah R, Loriod B, Giaconia A. Gene expression profiling defines molecular subtypes of classical Hodgkin disease. *Oncogene* 2002;21: 3095-3102.

114. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favourable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *Journal of Experimental Medicine* 2003;198:851–862.
115. Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A large scale study of bone marrow involvement in Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma* 2004;5:50–55.
116. O'Connor OA, Tobinai K. Putting the clinical and biological heterogeneity of non-hodgkin lymphoma into context. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5173-5181.
117. Evans LS, Hancock BW. Non- Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362:139-146.
118. Dryver E, Brandt L, Kauppinen T, Olsson H. Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma in Southern Sweden. *Int J Occup Environ Health* 2004; 10: 13-21.
119. Vineis P, Miligi L, Costantini AS. Exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma: clues on putative mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 381-384.
120. Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, et al. In situ demonstration of Epstein Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumour morphology and primary site. *Blood* 1993; 82: 619-624.

121. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's Syndrome: a multicentric, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42(8):1765-1772.
122. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995; 346(8972):403-406.
123. Münz C, Moorman A. Immune escape by Epstein- Barr virus associated malignancies. *Seminars in cancer Biology* 2008; 18: 381-387
124. Caselli E, Galvan M, Cassai E. et al. Human herpesvirus 8 enhances human immunodeficiency virus replication in acutely infected cells and induces reactivation in latently infected cells. *Blood* 2005; 106: 2790-2797
125. Sullivan J. R., Pantanowitz L, Casper C. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Kaposi Sarcoma- Associated Herpesvirus Disease: Kaposi Sarcoma, Primary Effusion Lymphoma, and Multicentric Castleman Disease. *Clin Inf Dis* 2008; 47:1209-1215.
126. Parsonet J, Friedman GD, Vandersteen DP. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-1131.
127. Gerard L, Galicier L, Maillard A, Boulanger E, Quint L, Matheron S, et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:478-484.

128. Corti M, Villafaña F, Trione N, Schtirbu R, Yampolsky C, Narbaitz M. Linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes con sida. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(6):332-336.
129. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Cervera R, de la Red G, Gil V. Triple association between hepatitis C virus infection, systemic autoimmune diseases, and B cell lymphoma. *J Rheumatol* 2004; 31: 495-499.
130. Svoboda J, Andreadis C, Downs LH, Miller WT, Tsai DE, Schuster SJ. Regression of advanced non-splenic marginal zone lymphoma after treatment of hepatitis C virus infection. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1365-1368.
131. Rosado MF, Byrne GE, Ding F, Fields KA, Ruiz P, Dubovy SR. Ocular adnexal lymphoma: A clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with *Chlamydia psittaci*. *Blood* 2006; 107: 467-472.
132. Re D, Thomas RK, Behringer K. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biologic insights and therapeutic potential. *Blood* 2005;15:4553-4560.
133. Moccia AM, Donaldson J, Chhanabhai M. The International Prognosis Factor Project Score (IPS) in advanced stage Hodgkin lymphoma has limited utility in patients treated in the modern era. *J Clin Oncol* 2012; 32(27):3383-3388.
134. Juszczynski P. The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104(32):13134–13139.

135. Gandhi MK. Galectin-1 mediated suppression of Epstein-Barr virus specific T-cell immunity in classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 110(4):1326–1329.
136. Diehl V et al. Hematology. Are macrophages the bad guys in Hodgkin lymphoma? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(6):301-302.
137. Steidl C. Tumor- associated macrophages and survival in classic Hodgkin´s lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 362(10):875-885.
138. Steidl C. Macrophages predict treatment outcome in Hodgkin´s lymphoma. *Haematologica* 2011; 96(2):186-189.
139. Casulo C, Arcilla M, Teruya- Feldstein J, Maragulia J, Moskowitz CH. Tumor- associated macrophages are predictive of survival in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;118(21):2630.
140. Tan KL, Scott DW, Hong F, Kahl BS, Fisher RI, Barlett NL. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial. *Blood* 2012; 120: 3280-3287.
141. Kamper P et al. Tumor- infiltrating macrophages correlate with adverse prognosis and Epstein- Barr virus status in classical Hodgkin´s lymphoma. *Haematologica* 2011; 96(2):269-276.
142. Klein JL, Nguyen TT, Bien-Willner GA, Chen L, Foyil KV, Bartlett NL, Duncavage EJ, Hassan A, Frater JL, Kreisel F. CD163 immunohistochemistry is superior to CD68 in predicting outcome in classical Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2014;141(3):381-387.

143. Cavalieri E, Anselmo AP, Gianfelici V, Frattarelli N, Pescarmona E, Foa R. Is bone marrow trephine biopsy always mandatory in Hodgkin's disease? *Haematologica* 2005; 90: 134-136.
144. Subramanian R, Basu D, Badhe B, Dutta TK. Role of Bone marrow trephine biopsy in the diagnosis of marrow involvement in Hodgkin's disease. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50: 640-643.
145. Howell SJ, Grey M, Chang J, Morgenstern GR, Cowan RA, Deakin DP. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's Lymphoma: A review of 955 cases seen in a regional cancer center. *Br J Haematologica* 2002; 119: 408-411.
146. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, Nievelstein RA. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary. *Ann Oncol* 2014; 25(5):921-927.
147. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068.
148. Westergaard T, Melbye M, Pedersen JB, et al. Birth order, sibship size and risk of Hodgkin's disease in children and young adults: a population-based study of 31 million person-years. *Int J Cancer* 1997;72 (6): 977-981.

149. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014.
150. Fanale MA, Younes A. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2008;142:367-381.
151. Bartlett NL, Foyli KV. Hodgkin lymphoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, a: Elsevier Churchill Livingstone; 2013:chap 105.
152. Mesa JR, Espinosa E, Hernández C. Enfermedad de Hodgkin: nuevos conceptos clínico-patológico. *Rev Cubana Hepatología Inmunología y Hemoterapia.* 2000;16(1): 21-27.
153. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia huma. *Med Clin (Barc).* 2008; 130(8): 300-311.
154. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, Pagnoni AM, Bonfante V, Musumeci R, Crippa F. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5(1):27-37.
155. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252-259.

156. Canellos GP, Rosenberg SA, Friedberg JW, Lister TA, Devita VT. Treatment of Hodgkin lymphoma: a 50-year perspective. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):163-168.
157. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2386-2395.
158. Horning SJ et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's Disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J of Clin Oncol* 2002;20:630-637.
159. Perkins SL. Examination of the blood and bone marrow. In: Greer JP; Foerster J; Lukens JN; Rodgers GM; Paraskevas F; Glader B. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2003.
160. Chao C, Lanfang X, Abrams D, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS* 24: online edition DOI:10.1097/QAD.0b013e32833a0961, 2010.
161. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia huma. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(8): 300-311.

162. Azambuja D, Natkunam Y, Biasoli I, Lossos IS, Anderson MW, Morais JC, Spector N. Lack of association of tumor-associated macrophages with clinical outcome in patients with classical Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2012 Mar;23(3):736-742.
163. Gray M, Fowler GH. Preventive medicine in general practice. Oxford: Oxford University Press, 1983.
164. Rapport d'un groupe d'étude a la conference de sous-ministres de la Santé. L'examen medical periodique. Santé et Bienêtre Social. Canadá, 1980.
165. Miller AB. Fundamental issues in screening. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editores. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Filadelfia: N.B. Saunders Co., 1982; 1064-1074.
166. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology, the essentials*. 2.^a ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1988.
167. Vecchio Th J. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N Engl J Med* 1966; 274: 1171-1173.
168. Galen RS, Gambino SR. *Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnosis*. Nueva York: Wiley and Sons Ltd, 1975.
169. Poynard T. Evaluation des moyens diagnostiques: Les indices informationnels. *Rev Prat* 1983; 33: 985-997.
170. Lacaine F, Huguier M, Gremy F. L'efficacité d'un examen a but diagnostique: de la donnée a la decision medical. *Nouv Presse Med* 1978; 7:1451-1453.

171. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AS, Greenland PH. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med* 1981; 94 Supl: 553-600.
172. Feinstein AR. On the sensitivity, specificity and discrimination of diagnostic test. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17:104-116.
173. Toman K. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los tests diagnósticos. *Boletín de la UICT*, 1981; 56:19-30.
174. Pardell H. Criterios de utilización de un test diagnóstico. *Med Clin (Barc)* 1983; 80: 52-58.
175. McNeil BJ, Keeler E, Adelstein SJ. Primer on certain elements of medical decision making. *N Engl J Med* 1975; 293:211-215.
176. Pozo Rodríguez F. La eficacia de las pruebas diagnosticas (I). *Med Clin (Barc)* 1988; 90:779-785.
177. Pozo Rodríguez F. La eficacia de las pruebas diagnosticas (II). *Med Clin (Barc)* 1988; 91:177-183.
178. Gill M, Donado J, Hernández I. Cribados (screenings). *Enf Infec Microbiol Clin* 1980; 8: 108-115.

**ANEXO B: FUENTES Y RECURSOS DE
COMUNICACIÓN CIENTÍFICA E INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA**

ANEXO B: FUENTES Y RECURSOS DE COMUNICACIÓN CIENTÍFICA E INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Etiquetas: español (es); francés (fr); inglés (in); multilingüe (ml); medicina (me); multimedia (mm); acceso restringido (ar).

Abreviaciones

- Acrónimos – Harrison Medicina (in-es/me)
- Acronym Finder (in/me)
- Apéndice 2: lista de abreviaturas – RAE (es)
- Diccionario de Siglas Médicas (es/me)
- Los Epónimos en Medicina (es/me/)
- MediLexicon - Medical Abbreviations (in/me)
- Whonamedit – Medical Eponyms (in/me)

Clasificaciones (cl), Nomenclaturas (no) & Tesoros (te)

- CIE 9 - MC (cl/es/me)
- DeCS (te/ml/me)
- HONselect (te/ml/me)
- MediLexicon – ICD9
- NLM Classification (cl/in/me)
- MeSH (te/in/me)
- NOMED CT (no/in/me)

Diccionarios

- Banque d'Épannage Linguistique (fr)
- Dicciomed.es (es/me)
- Dorlands Medical Dictionary (in/me)
- Grand Dictionnaire Terminologique (fr/me)
- MedTerms Medical Dictionary (in/me)
- MediLexicon - Medical Dictionary (in/me)
- Merck – Pronunciations (in/me)
- Merriam-Webster (es-in/me)
- Real Academia Española (es)
- Visual Medical Dictionary (in/me/mm)
- Visuwords (in/me/mm)
- Word Reference (ml)

Enciclopedias

- MedlinePlus (es/in)

Escritura & Redacción Científica

- elcastellano.org: La Página del Idioma Español
- Fundéu BBVA (Fundación Español Urgente)
- Mari Mutt JA. Manual de Redacción Científica (me)
- RAE. Nueva Gramática de la Lengua Española
- RAE. Ortografía de la Lengua Española

Normas

Citación

- Comment citer un document électronique. Université Laval
- CITAR: Tutorial de citas y referencias
- Cómo Citar Bibliografía – UCIII de Madrid
- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References
- NLM Citing Medicine

Investigación

- ANECA. Curriculum Vitae
- BIPM. The International System of Units
- BOE. Real Decreto 2032/2009 de 30 de diciembre, por el que se establecen las unidades legales de medida
- EQUATOR Network
- Europass. Curriculum Vitae

- GLISC (Grey Literature International Steering Committee)
- ICMJE. Uniform Requirements for Manuscripts
- NLM. Research and Reporting Guidelines and Initiatives: By Organización

Publicaciones

- Agencia Internacional del ISBN
- Aguillo IF. Recomendaciones para direcciones electrónicas
- Centro Español del ISSN
- Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Política Social
- Depósito Legal en España
- FECYT. Normalización del nombre de autores e instituciones
- Instructions to Authors – Mulford Health Science Library
- La Propiedad Intelectual
- Licencias Creative Commons
- NLM. List of Journals Indexed for Medline

Software de Gestión Bibliográfica

- Endnote – Fecyt (ar)
- RefWorks (ar)

Tesis Doctorales

- Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Otros proyectos internacionales de tesis digitales en red
- Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid. Proyectos españoles de tesis digitales en red
- Ministerio de Educación. Tesis doctorales: Teseo
- Universidad Autónoma de Madrid. Biblos-e Archivo: colección digital

ANEXO C: CURRICULUM VITAE

CURRICULUM VITAE

I. Datos personales:

Nombre: ESPERANZA

Apellidos: ROMERO FERNÁNDEZ

Fecha de nacimiento: 13 de Noviembre de 1974

Sexo: Femenino

Nacionalidad: Española

Domicilio: c/ Martin de los Heros nº 38, 2º Int. Iz.

Localidad: Madrid

Provincia: Madrid

Código postal: 28008

Teléfono: 657252178

e- mail: eromerofernandez@yahoo.es

II. Datos académicos:

- (a) Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid en Junio de 1998.
- (b) Premio Extraordinario Fin de Licenciatura por la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid en Junio de 1998.
- (c) Tesina Doctoral: *PATOGENIA EXPERIMENTAL DE AISLAMIENTOS NATURALES DE Trichomonas vaginalis.* Facultad de Farmacia. Departamento de Parasitología. Universidad Complutense de Madrid, Septiembre de 1998.
- (d) Licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid en Junio de 2003.
- (e) MIR Radiodiagnóstico en el Hospital 12 de Octubre de Madrid durante el año académico 2005-2006.

- (F) ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ, MADRID (2007-2011). CALIFICACIÓN: EXCELENTE.
- (g) Diplomatura de Estudios Avanzados (DEA): “SIGNIFICADO DEL RECUENTO LINFOCITARIO PRECOZ COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA EVOLUCIÓN DEL AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS” (Octubre de 2010).
- (h) Revisora asociada de revistas científicas: *Leukemia Research* LR-D-13-00373: “Tolerability and efficacy of busulfan and fludarabine as allogeneic pretransplant conditioning therapy in Acute Myeloid Leukemia: comparison with busulfan and cyclophosphamide regimen”, *World Journal Of Clinical Cases* ESPS manuscript NO 8175: “Hemophagocytic syndrome induced by cholecystitis”
- (i) Colaborador Clínico Docente adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid desde el año 2010.

III. Actividad investigadora:

(a) **Diplomatura de Estudios Avanzados** (12,0 Créditos)

Autor	Esperanza Romero Fernández		
Director:	DR. VÍCTOR JIMÉNEZ YUSTE		
Tutora:	DRA. ROSARIO ARRIETA		
Tribunal:	DR. FRANCISCO ARNALICH Y DR. EXUPERIO PÉREZ		
Título	“ SIGNIFICADO DEL RECUENTO LINFOCITARIO PRECOZ COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA EVOLUCIÓN DEL AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS”		
Universidad	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID/ DEPARTAMENTO DE MEDICINA		
Calificación	APTO	Fecha lectura	7 de Octubre de 2010

(b) **Cursos de Doctorado** (20,0 Créditos).

Créditos	3.0 Créditos		
Profesor	Dr. CANALES ALBENDEA		
Título	"NEOPLASIAS DEL SISTEMA LINFOIDE"		
Universidad	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID		
Calificación	SOBRESALIENTE	Fecha curso	MAYO DE 2009

Créditos	2.0 Créditos		
Profesor	Dr. Garzón Moll		
Título	"CURSO DE PROTECCIÓN RADIOLÓGICA"		
Universidad	UAM. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE MADRID		
Calificación	SOBRESALIENTE	Fecha curso	JUNIO DE 2007

Créditos	3.0 Créditos		
Profesor	Dr. Jiménez Yuste		
Título	"TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN"		
Universidad	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID		
Calificación	SOBRESALIENTE	Fecha curso	13, 16 Y 17 de Marzo 2009

Créditos	3.0 Créditos		
Profesor	DISTINTAS PONENCIAS DE EXPERTOS EN		
Título	"ATEROTROMBOSIS"		
Universidad	UAM. FUNDACIÓN JIMENEZ DÍAZ DE MADRID		
Calificación	SOBRESALIENTE	Fecha curso	19 Y 20 de Febrero 2009

Créditos	3.0 Créditos		
Profesor	Dr. Gispert		
Título	“INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA”		
Universidad	AUTÓNOMA DE MADRID. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA		
Calificación	SOBRESALIENTE	Fecha curso	4, 5 y 6 de Febrero 2008

Créditos	3.0 Créditos		
Profesor	Dr. Peinado		
Título	“INICIACIÓN A LA ELECTROCARDIOGRAFÍA”		
Universidad	AUTÓNOMA DE MADRID. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ		
Calificación	SOBRESALIENTE	Fecha curso	5- 12 de Mayo de 2008

Créditos	3.0 Créditos		
Profesor	Dra. Del Arco		
Título	“MANEJO CLÍNICO DE LA ARRITMIAS: PERSPECTIVA DESDE EL ÁREA DE URGENCIAS”		
Universidad	AUTÓNOMA DE MADRID. HOSPITAL DE LA PRINCESA		
Calificación	SOBRESALIENTE	Fecha curso	2- 5 de Febrero de 2009

(C) Publicaciones como primer y segundo firmante

Autores	E. Romero , A. E. Kerguelén Fuentes, D. Hernández Maraver y F. Hernández- Navarro
Título	PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE LAS ANEMIAS NORMOCÍTICAS
Cita	REVISTA MEDICINE ; Noviembre 2008; Unidad temática 20; páginas
Tipo	Protocolo diagnóstico

Autores	I. Rivas Pollmar, E. Romero , M. Martin Salces, F. Hernández- Navarro
Título	PROTOCOLO DIAGNÓSTICO DE LAS ERITROCITOSIS
Cita	REVISTA MEDICINE ; Noviembre 2008; Unidad temática 20; páginas
Tipo	Protocolo diagnóstico

Autores	E. Romero , M. Canales, F. Hernández -Navarro
Título	ESTUDIO EN FASE II DE RITUXIMAB MÁS TRES CICLOS DE CHOP Y RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO EN ESTADIOS PRECOCES: SOUTHWEST
Cita	REVISTA HEMATOLOGIA PRÁCTICA <i>Hematol práct. 2008;3(2):37- 38</i>
Tipo	Bibliografía comentada

Autores	E. Romero , D. Hernández- Maraver, G. Salvatierra, M. Canales, A.
Título	“ LINFOMA NO HODGKIN B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES EXTRANODAL CON AFECTACIÓN PERICÁRDICA AISLADA Y RECAÍDA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ”
Cita	REVISTA HEMATOLOGÍA PRÁCTICA <i>Hematol práct. 2010;5(1):11- 13</i> ISSN 1886- 4325
Tipo	Caso Clínico

Autores	E. Romero , A. Doyle, D. Hernández- Maraver, M. Canales, A. R. de
Título	IMAGES 242: “EXTRANODAL ANAPLASTIC LARGE B- CELL LYMPHOMA WITH ISOLATED PERICARDIAL INVOLVEMENT”
Cita	Website of British Journal of Haematology: www.BloodMed.es “The global source for haematology education, practice and research”
Tipo	CASE REPORTS AND IMAGES (ISSN: 1478- 1247)

Autores	E. Romero
Título	“ PACIENTE DE 63 AÑOS CON BICITOPENIA”
Cita	REVISTA HEMATOLOGÍA PRÁCTICA <i>Hematol práct</i> 2010; 5(3): 14- 15
Tipo	IMAGEN DEL TRIMESTRE

Autores	E. Romero , D. Hernández- Maraver, M. Canales, A. R. de la Rúa
Título	“ARTRITIS SÉPTICA POR <i>E. COLI</i> EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE Y DOLOR EN RODILLA IZQUIERDA”
Cita	REVISTA REUMATOLOGÍA CLÍNICA <i>Reumatol Clin</i> 2011;7(2):149-150. Ed. Elsevier
Tipo	CARTA AL EDITOR

Autores	E. Romero , JR. Paño, A. Doyle, M. Canales, A. R. de la Rúa
Título	“HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME ASSOCIATED NK/T- CELL LYMPHOMA NASAL TYPE PRESENTING AS HYPEROSINOPHILIC SYNDROME: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW”
Cita	LEUKEMIA RESEARCH <i>Leuk Res</i> 2011;35(7):97-99.
Tipo	CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Autores	E. Romero , G. Bravo, R. Arrieta, A. R. de la Rúa
Título	"LYMPHOCYTE RECOVERY AND INFUSED CD34+ CELLS DOSE: EFFECT ON THE EVOLUTION AFTER STEM CELL AUTOTRANSPLANTATION".
Cita	LEUKEMIA RESEARCH REPORTS <i>Leuk Res Rep.</i> 2013 Jul 15;2(2):54-57.
Tipo	BRIEF REPORT

Autores	E. Romero , M. Canales, F. Hernández-Navarro
Título	" Infección fúngica nasosinusal invasora en el paciente
Cita	PROYECTO ÉNFASIS
Tipo	CAPÍTULO DE LIBRO

Autores	CE. Suárez Acosta, E. Romero , E. Calvo
Título	"Mesenteric panniculitis: A controversial entity. Many unanswered questions"
Cita	EUROPEAN JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE <i>Eur J Intern Med</i> 2015 Dec 19;26(10):e67-8.
Tipo	LETTER TO EDITOR

Autores	CE. Suárez Acosta, E. Romero , E. Calvo
Título	" Epigastric hernia"
Cita	EUROPEAN JOURNAL OF SURGERY <i>Indian J Surg</i> 2015 Aug 23;77(4):335
Tipo	CLINICAL IMAGES

(d) Comunicaciones a Congresos internacionales:

Autores	E. Romero , MJ Sanjurjo, R. de Paz, A. López de la Guía, P. Baltasar, M. Canales y F. Hernández- Navarro
Título	“RITUXIMAB AND MALABSORPTION SYNDROME INTESTINAL IN PATIENTS WITH NON- HODGKIN LYMPHOMA. ONE COMPLICATION NOT PREVIOUSLY DESCRIBED”
Cita	ABSTRACT; CO107, PB-049; 14TH Congreso Europeo de Hematología ; Berlín, 4- 7 de Junio de 2009
Tipo	ORIGINAL; HAEMATOLOGICA, 2009; 94(s2) (ABSTRACT BOOK)

Autores	E. Romero , D. Hernández- Maraver, M. Canales, R. Arrieta, A. R. de
Título	“EARLY ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT PREDICTS OUTCOME OF PATIENTS UNDERGOING AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION”
Cita	36TH Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ; Viena, Austria 21- 24 de Marzo
Tipo	COMUNICACIÓN TIPO PÓSTER (P- 710)

Autores	E. Romero , D. Hernández- Maraver, M. Canales, R. Arrieta, A. R. de
Título	“LYMPHOCYTE RECOVERY AND INFUSED CD34+ CELLS DOSE: EFFECT ON THE EVOLUTION AFTER AUTOTRANSPLANTATION”
Tipo	ACEPTADO COMO COMUNICACIÓN PARA EL PRÓXIMO: 37TH Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ; Paris, Francia, 3- 6 de Abril de

(e) Comunicaciones a Congresos nacionales:

Autores	E. Romero , D. Garcia, M.T. Gil, A. Sánchez- Rico, M. D. Serrano, I. Sánchez, A. Viejo, A. R. de la Rúa
Título	“ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE Y PATOLOGIAS ASOCIADAS. EXPERIENCIA DE UN CENTRO”
Tipo	21º Congreso de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS); Valladolid, 10-12 Junio de 2010. PÓSTER P-081

Autores	D. Garcia, M.T. Gil, A. Sánchez- Rico, M. D. Serrano, I. Sánchez, E. Romero , A. Viejo, A. R. de la Rúa
Título	“ AUTOANTICUERPOS Y ASOCIACIÓN A ALOANTICUERPOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO ”
Tipo	COMUNICACIÓN ORAL 21º Congreso de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS); Valladolid, 10-12 Junio de

Autores	E. Romero , D. Hernández- Maraver, M- Canales, A. Kerguelen, MM. Herráez, R. Arrieta, A. R. de la Rúa
Título	“ RECUPERACION LINFOCITARIA Y DOSIS DE CELULAS CD34+ INFUNDIDAS: EFECTO EN LA EVOLUCION TRAS EL
Tipo	PÓSTER P- 67; DOI: 10.3252/pso.es.52 aehh.2010 LII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH); Las Palmas de Gran Canaria, 28- 30 de

Autores	Bastos M, Canales MA, Garcia Rodríguez MJ, De Paz r, López de la Guía A, Martin Salces M, Morado M, E. Romero , Paño JR,
Título	“ CADIDEMIA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: PAPEL DE LA PROFILAXIS Y VALOR DE LA EPIDEMIOLOGÍA LOCAL EN EL TRATAMIENTO”
Cita	XXIV Congreso Nacional ; Murcia, 23- 25 de Octubre de 2008
Tipo	COMUNICACIÓN TIPO PÓSTER

Autores	E. Romero , M Monsalve, V. Jiménez- Yuste
Título	“DISPLASIA MORFOLÓGICA EN MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNÓSTICO: UNA ASOCIACIÓN NO ATRIBUÍBLE AL TRATAMIENTO. EXPERIENCIA DE UN CENTRO”
Tipo	PÓSTER- LV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) ; Sevilla, 17- 19 de Octubre de

(f) **Premios MIR:**

Premiado	E. Romero: “PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE Y DOLOR EN RODILLA IZQUIERDA”
Entidad	AstraZeneca
Cuantía del	500 €
Razón del premio	CASO SELECCIONADO PARA COMUNICACIÓN ORAL CIENTÍFICA EN CURSO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS PARA RESIDENTES (ÍCARO 2009 . Coordinador del proyecto: Dr. Aguado, Jefe de la Unidad de Infecciosas del Hospital 12 de Octubre de Madrid)

Premiado	E. Romero: “ INFECCIÓN FÚNGICA NASOSINUSAL INVASORA EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO”
Entidad	Gilead Sci
Cuantía del	700 €
Razón del premio	PROYECTO ENFASIS DE ENFERMEDADES

Premiado	E. Romero: “PACIENTE CON FIEBRE Y EOSINOFILIA”
Entidad	Gilead Sci
Cuantía del	700 €
Razón del premio	CASO SELECCIONADO PARA COMUNICACIÓN ORAL CIENTÍFICA EN CURSO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS PARA RESIDENTES DE HEMATOLOGIA (XII JORNADA JIHEMA 2009.

IV. Asistencia a Cursos y Reuniones:

- **CURSO DE URGENCIAS.** HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ. Madrid, del 28 de Mayo al 4 de Junio de 2007 (Créditos: 3,0).
- **FORUM HEMATOLÓGICO.** Santander, 26 y 27 de Septiembre de 2008.
- **AVANCES EN TERAPIA DE LA LMC (EL PODER DE LA PRECISIÓN).** Valencia, 20 y 21 de Junio de 2008.
- **SESIONES INTERHOSPITALARIAS, Clínica Puerta de Hierro de Madrid,** 29 de Octubre 2009: “Paciente con EICH aguda refractaria. Tratamiento con células mesenquimales”.
- **I CURSO DE RESIDENTES DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA EN: “ACTUALIZACIÓN DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES”.** 16 de Noviembre de 2007, Madrid.
- **TALLER PRÁCTICO SOBRE MANEJO DE LMC.** Madrid, 22 de Mayo de 2008.
- **3º ENCUENTRO NACIONAL DE EXPERTOS EN INFECCIÓN FÚNGICA.** Madrid, 5 de Junio de 2008.

- **CASO X CASO “JUNTOS EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL”.**
Madrid, 10 de Julio de 2008.
- **CIREH 2008.** La Granja de San Ildefonso, Segovia, 12-13 de Diciembre de 2008.
- **II CURSO DE RESIDENTES DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA EN: “ACTUALIZACIÓN DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES”.**
Madrid, 7 de Noviembre de 2008.
- **CURSO SOBRE INFECCIÓN FÚNGICA. HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.** 29 de Febrero y 1 de Marzo de 2008.
- **LANZAMIENTO AL MERCADO DE MICAfungina.** ILUSTRE COLEGIO DE MÉDICOS DE MADRID, 13 de Marzo de 2009.
- **SESIÓN DE CASOS CLÍNICOS DE SMD DE MÁS ALTO RIESGO.**
Madrid, 25 de Junio de 2009.
- **EXPERIENCIAS CLÍNICAS CON NILOTINIB. “REUNIÓN CON EL EXPERTO”.** Madrid, 12 de Mayo de 2009.
- **I CURSO MONOGRÁFICO: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS SMD,** 23 y 24 de Octubre de 2009 (1,9 Créditos).
- **INFEFORUM 2009: “INFECCIONES EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO”.** 24 de Marzo de 2009 (0,8 Créditos).
- **COLOQUIO SOBRE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR,**
Junio de 2009.
- **REUNIÓN SOBRE “LA INFECCIÓN FÚNGICA EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO: PREGUNTA AL EXPERTO”.** Madrid, 27 de Noviembre 2009.
- **CHARLA SOBRE SOPORTE NUTRICIONAL EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO.** Noviembre de 2009.
- **EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY & TRANSFUSION MEDICINE.** Hospital Niño Jesús de Madrid, Noviembre 2009.
- **ÍCARO 2009: INFECTOLOGÍA CLÍNICA PARA RESIDENTES.** Madrid, 14 de Octubre de 2009.
- **XII JORNADA SOBRE ENFECCIONES EN HEMATOLOGÍA, JIHEMA 2009: CURSO DE INFECCIÓN EN EL PAVIENTE HEMATOLÓGICO**

PARA RESIDENTES DE HEMATOLOGÍA. Madrid, 28 y 29 de Mayo de 2009 (Créditos: 1,3).

- **REUNIÓN DE EXPERTOS EN ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS.** Lisboa, 2 y 3 de Abril de 2009.
- **II JORNADAS FARMACOLÓGICAS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS.** Madrid, 8, 9 y 10 de Octubre de 2007
- **IV JORNADAS FARMACEÚTICAS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS.** Madrid, Octubre 2009.
- **REFLEXIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. PAPEL DE LOS NUEVOS FÁRMACOS.** Madrid, 12 de Mayo 2009 (Créditos: 0,4).
- **VII JORNADAS DE HEMOSTASIA.** Zaragoza, 26- 27 de Febrero de 2010.
- **TALLER EN: MONITORIZACIÓN DE PACIENTES CON LMC.** Barcelona, 17 de Noviembre de 2010 (Créditos: 5,4).
- **VI WORKSHOP EN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS, SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y MIELOMA MÚLTIPLE.** Barcelona, 24 y 25 de Noviembre de 2010.
- **II TALLER DE ACTUALIZACIONES CLÍNICAS EN ONCOHEMATOLOGÍA.** Jueves, 20 de Mayo de 2010, Madrid.
- **VII CURSO PARA MIR DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA.** 17 y 18 de Junio de 2010, Madrid. Patrocinado por: AEHH y AMHH.
- **INFECFORUM 2011: “INFECCIONES EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO”.** 19 de Febrero de 2011 (0,8 Créditos).
- **5 AÑOS DE DASATINIB EN ESPAÑA.** 24 de abril de 2012. Patrocinado por Bristol- Myers Squibb. Madrid.
- **II JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN HEMATOLOGIA.** 23 DE NOVIEMBRE 2012. Auditorio Hospital Universitario Quirón.
- **TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN HEMATOLOGÍA: MUCHO QUE APRENDER, MUCHO QUE RECORDAR.** Patrocinado por la SEHH. 23 Y 24 DE OCTUBRE 2014. Ilustre Colegio de Médicos de Madrid.

V. Asistencia a Congresos de las Especialidades de Hematología-Hemoterapia y Medicina Interna.

- **50ª REUNIÓN NACIONAL AEHH, XXIV CONGRESO NACIONAL SETH.** Murcia, 23- 25 de Octubre de 2008.
- **14TH CONGRESO EUROPEO DE HEMATOLOGÍA;** EHA, Berlín, 4- 7 de Junio de 2009 (Créditos: 11,0).
- **50TH ANNUAL MEETING VI Ed. The American Society Of Hematology,** 23-24 de Enero de 2009 (Créditos: 2,1).
- **III CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA.** Madrid, 18 y 19 de Abril de 2008.
- **IV CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA.** Madrid, 23 y 24 de Abril de 2009 (Créditos: 1,7).
- **51TH ANNUAL MEETING VII Ed. The American Society Of Hematology,** 22-23 de Enero de 2010 (Créditos. 2,7).
- **EBMT 2010:** 36TH Annual Meeting of the *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, Viena, Austria, 21-24 de Marzo 2010.
- **V CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA.** Madrid, 22 y 23 de Abril de 2010 (Créditos: 1,9).
- **21º CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA Y TERAPIA CELULAR.** Valladolid, 10-12 Junio de 2010.
- **LII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA.** Las Palmas de Gran Canaria, 28-30 de Octubre de 2010.
- **CONCLUSIONES DE “THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY 52ND ANNUAL MEETING AND EXPOSITION”.** Madrid, 21 y 22 de Enero de 2011. Créditos: 2.1
- **VII CONGRESO ANNUAL AMHH.** 12 y 13 de Abril de 2012. Madrid. Créditos: 2.3

- **LIII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA.** Zaragoza, 28- 30 de Octubre de 2011.
- **LIV CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA.** Salamanca, 19- 21 de Octubre de 2012.
- **CONGRESO EUROPEO DE MEDICINA INTERNA.** Rusia (Moscú), Octubre 2015.
- **CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA INTERNA, SEMI.** España (Sevilla), Noviembre 2015.

VI. Créditos de Formación Continuada

- **Programa de Formación continuada en Hematología.** Curso 86.09. De 14 de Abril a 23 de Junio de 2009 (Créditos como ponente: 1,1. Créditos como alumna: 1,1).
- **Programa de Formación Médica Continuada:** “Las diferentes caras de *Anisakis Simplex*: de la urticaria a la anafilaxia” (Créditos: 0,8).
- **Programa de Formación Médica Continuada:** “Arterioesclerosis y riesgo vascular” (Créditos: 1,6).
- **Programa de Formación Médica Continuada de la Agencia Laín Entralgo y el Ilustre Colegio de Médicos de Madrid:** “Dolor. Conceptos básicos. Farmacología” (Créditos: 1,3)
- **Programa de Formación Médica Continuada de la Agencia Laín Entralgo y el Ilustre Colegio de Médicos de Madrid:** “Manejo del dolor. Dolor agudo” (Créditos: 1,5).
- **Programa de Formación Médica Continuada de la Agencia Laín Entralgo y el Ilustre Colegio de Médicos de Madrid:** “Manejo del dolor. Dolor crónico maligno” (Créditos: 1,5).
- **Programa de Formación Médica Continuada de la Agencia Laín Entralgo y el Ilustre Colegio de Médicos de Madrid:** “Manejo del dolor. Dolor crónico no maligno” (Créditos: 1,7).

- **Programa de Formación Médica Continuada de la Agencia Laín Entralgo y el Ilustre Colegio de Médicos de Madrid:** “Manejo del dolor. Dolor oncológico” (Créditos: 2,8).
- **Programa de Formación Médica Continuada de la Agencia Laín Entralgo y el Ilustre Colegio de Médicos de Madrid:** “Entrevista con el paciente deprimido” (Créditos: 1,6).
- **FOCUS ON MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS. Actividad de formación médica continuada. In Science Communications.** Coordinadora: Dra. Anna Sureda. Patrocinador: NOVARTIS. Acreditación SEAFORMEC. Módulos 1 y 2: 5,2 Créditos.
- **Programa de Formación Médica Continuada de la Agencia Laín Entralgo y el Ilustre Colegio de Médicos de Madrid:** “Rinoconjuntivitis polínica” (Créditos: 1).
- **CONTINUING MEDICAL EDUCATION CERTIFICATE:** “Characteristics and Outcome of Patients with Acute Myeloid Leukemia Refractory to 1 Cycle of High- Dose Cytarabine- Based Induction Chemotherapy”. MEDSCAPE. 1.00 AMA PRA Category 1 Credit (s)TM
- **CONTINUING MEDICAL EDUCATION CERTIFICATE:** “Intensive Chemotherapy Does Not Benefit Most Older Patients (Age 70 Years or Older) With Acute Myeloid Leukemia”. MEDSCAPE. 1.00 AMA PRA Category 0.50 Credit (s)TM
- **CONTINUING MEDICAL EDUCATION CERTIFICATE:** “Impact of Early Transcranial Doppler Screening and Intensive Therapy on Cerebral Vasculopathy Outcome in a Newborn Sickle Cell Anemia Cohort”. MEDSCAPE. 1.00 AMA PRA Category 1.00 Credit (s)TM
- **SEGUNDO PROGRAMA EDUCACIONAL EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.** Hospital Gregorio Marañón de Madrid. 18 de Febrero de 2011 (Créditos. 1,6).

VII. Rotaciones realizadas en el Hospital Universitario La Paz dentro del marco del programa de formación MIR en Hematología y Hemoterapia durante el periodo 2007- 2011

- **MAYO 2007- MARZO 2008:** MEDICINA INTERNA. TUTORES: DRAS. C. FERNÁNDEZ- CAPITÁN Y A. LORENZO.
- **ABRIL 2008:** UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (DR. LENDÍNEZ).
- **MAYO 2008- ENERO 2009:** PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN DE HEMATOLOGÍA/ UNIDAD DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO.
- **FEBRERO DE 2009:** UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (DR. JR PAÑO PARDO).
- **MARZO- JUNIO 2009:** CONSULTAS EXTERNAS DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA.
- **JULIO - DICIEMBRE 2009:** BANCO DE SANGRE.
- **SEPTIEMBRE 2009:** CENTRO REGIONAL DE TRANSFUSIÓN DE LA COMUNIDAD DE MADRID.
- **ENERO- MARZO 2010:** UNIDAD DE HEMOSTASIA/ HEMOFILIA.
- **ABRIL- AGOSTO 2010:** CITOLOGÍA HEMATOLÓGICA, CITOMETRÍA Y FISH.
- **SEPTIEMBRE- NOVIEMBRE DE 2010: ROTACIÓN EXTERNA** (*Laboratori de Citologia Hematològica. Escola de Citologia Hematològica Soledad Woessner. Consorci Mar, Parc de Salut del Mar, Hospital del Mar, área de Citomorfología, Citometría, Citogenética y Biología Molecular, IMAS, Barcelona*).
- **DICIEMBRE DE 2010:** UNIDAD DE TROMBOSIS.
- **ENERO- FEBRERO 2011:** PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN Y UNIDAD DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO.
- **MARZO- MAYO 2011:** UNIDAD DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y TERAPIA CELULAR.

VIII. Procedimientos y técnicas

TÉCNICAS REALIZADAS	Número/ año
Ultrasonografía	180
Döppler	50
Aspirados de médula ósea	2800
Biopsias de medula ósea	700
Paracentesis	12
Toracocentesis	4
Canalización de vías venosas centrales	300
Terapia intratecal	50
Artrocentesis	2

Otras habilidades: Interpretación radiológica. Test de Kleinhauer. Manejo/mantenimiento de CVC. Reanimación cardiopulmonar (RCP). Otoscopia. Oftalmoscopia.

IX. Idiomas: inglés (nivel B2)

X. Informática: OFFICE

XI. Miembro de Sociedades Científicas: ILUSTRE COLEGIO DE MÉDICOS DE MADRID, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA (SEHH), GELTAMO, PETHEMA, GRUPO ESPAÑOL DE CITOLOGIA HEMATOLÓGICA (GECH), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI) Y SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA DE MADRID Y CASTILLA LA MANCHA (SOMIMACA).

XI. Experiencia laboral post- MIR:

- Mayo 2011: Fin del periodo formativo MIR Hematología
- Julio 2011: F.E.A. Hospital Universitario La Paz (Suplencia vacacional como médico adjunto): Diagnóstico citomorfológico, H. Día de Oncohematología, atención a pacientes ingresados y de la Unidad de trasplante. Guardias presenciales y localizables.
- Agosto 2011: F.E.A. Hospital Universitario Ramón y Cajal (contrato de sustitución por baja maternal): Diagnóstico citomorfológico, hemostasia, planta de hospitalización, Unidad de TPH y guardias presenciales de Hematología.
- Septiembre 2011- Mayo 2014: F.E.A. Hospital Universitario La Paz: Consulta de Hematología, Diagnóstico citomorfológico, H. Día de Oncohematología, atención a pacientes ingresados y de la Unidad de trasplante. Guardias presenciales y localizadas.
- Mayo 2014- actualidad: MIR Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.