



**GRADO EN ENFERMERÍA**  
**Curso Académico 2019-2020**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

TITULO: Comparación del perfil etiológico, clínico y pronóstico del linfoma de Hodgkin en función de la edad.

Comparision of the etiological, clinical and prognostic profile of Hodgkin lymphoma according to age.

ALUMNO: Paula Cardesín Horrillo

TUTOR: Ángela Pilar Calle Pardo

COTUTOR: María Asunción Rodríguez García

León, 9 de junio de 2020

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	4
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	9
OBJETIVO .....	9
MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIONES .....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	25

## RESUMEN

**Objetivo:** analizar el perfil epidemiológico, etiológico, clínico, patológico y pronóstico de los pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin en el área de salud de León en el periodo 2013-2018, a fin de comprobar la existencia de las diferencias descritas en función del grupo de edad al diagnóstico.

**Material y métodos:** es un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional del tipo serie de casos en los pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin en el área de salud de León durante un periodo de 6 años (2013-2018) mediante la revisión de las historias clínicas.

**Resultados:** la edad media de la muestra fue de 47,2 años con predominio masculino (72%), únicamente un 31,3% resultaron ser menores de 35 años. Los tipos histológicos más habituales fueron el de Celularidad Mixta (43,8%, NS), para los de mayor edad, y Esclerosis Nodular (37,5%, NS), en el caso de los más jóvenes. En más de dos tercios de los casos la enfermedad se encontraba en estadios avanzado y con afectación de más de 3 regiones ganglionares con mayor tendencia entre los de mayor edad. La existencia de factores etiológicos contribuyentes fue significativa ( $p < 0,05$ ) en el grupo de mayor edad. La quimioterapia ABVD constituyó el tratamiento estándar (69%) dando como resultado que el 84,4% logró la supervivencia a los 2 años.

**Conclusiones:** el LH continúa siendo una enfermedad más habitual en la población joven y masculina. Las variedades más habituales son la Esclerosis Nodular y Celularidad Mixta. Aunque de etiología incierta, en más de 80% de los pacientes de mayor edad se reconocen factores contribuyentes. El número de áreas ganglionares y la presencia de factores pronósticos desfavorables son predominantes en los pacientes de mayor edad. Con tasas de supervivencia a los 2 años del 90% entre los jóvenes y del 82% entre los de mayor edad, el LH continúa siendo la neoplasia hematopoyética con mejores resultados pronósticos globales.

## INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una proliferación tumoral maligna primaria del tejido linfático<sup>1</sup> caracterizado por la proliferación de linfocitos B malignos gigantes, multinucleados, que expresan CD30 y CD15 en el estudio inmunofenotípico<sup>2</sup>, las células de Reed-Sternberg (CRS). Estas células, aunque típicas, no son exclusivas de esta enfermedad.

Representa el 1% de todas las neoplasias malignas y alrededor del 20% de la totalidad de linfomas. La incidencia en los países occidentales se estima en 2,7-4,5 casos por 100.000 habitantes y año<sup>3</sup>, algo superior a los 2,16 casos/10<sup>4</sup> habitantes-año<sup>1</sup> descritos en Castilla y León (2,6 en varones frente a 1,7 en mujeres, V/M: 1,49).

Tiene un marcado predominio en el sexo masculino especialmente en la infancia y en las décadas media y última de la vida<sup>3</sup>. A diferencia de lo que sucede con otros procesos neoplásicos, únicamente un 23,6% se presentan en personas de más de 65 años (media de 43,8 años)<sup>1</sup>. Tiene una distribución por edad típicamente bimodal, con un pico en los adultos jóvenes (2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> década de la vida) y otro a partir de los 55 años.

Subtipo	%	Clínica	Epidemiología	Morfología	Histología
Predominio linfocitario	15%	Más frecuente en varones jóvenes	Enfermedad localizada	Linfocitos de apariencia benigna e histocitos	Arquitectura ganglionar destruida parcial o total
Celularidad mixta	30%	Menores de 10 años	Enfermedad avanzada con extensión extraganglionar	Linfocitos, plasmática, eosinófilos, histocitos y reticulares malignas	Células de Reed-Sternberg y variantes
Depleción linfocitaria	10%	Rara en niño, frecuente en	Enfermedad diseminada a	Escasos linfocitos y	Muchas células de Reed-

		SIDA	hueso y médula ósea	células reticulares malignas	Sternberg, fibrosis difusa y necrosis
Esclerosis nodular	40%	70% adolescentes	Ganglios cervicales, supraclaviculares y mediastínicos	Células de Reed-Sternberg y variante lacunar	Cápsula ganglionar engrosada, nódulos rodeados de fibras de colágeno

TABLA I. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN<sup>5</sup>

La OMS diferencia dos tipos histopatológicos y clínicos de enfermedad de Hodgkin: el LH nodular con predominio de linfocitos (5% de los casos) y el LH clásico (95%). En éste a su vez se identifican cuatro subtipos: esclerosis nodular, rico en linfocitos, celularidad mixta y depleción linfocítica<sup>1,6</sup>. En nuestro entorno la variedad más frecuente es la esclerosis nodular (64%), cuya incidencia es superior en los jóvenes y el sexo femenino y se relaciona con un mayor grado con afectación mediastínica.<sup>4,7</sup>

Esta heterogeneidad, tanto epidemiológica como clínica, ha llevado a algunos autores a considerar que no se trata de un único proceso, sino de un conjunto de entidades, cada una con sus propios factores etiológicos<sup>8</sup>. Se ha sugerido que el LH en pacientes jóvenes sería la consecuencia de una respuesta infrecuente del huésped a un agente infeccioso, mientras que en los casos seniles se encuadraría en el grupo más general de los linfomas.

	Número de casos	%	Ratio V/M	Edad media (DE)	≥ 65 años, %	Incidencia ajustada
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	592	8,2	1,49	43,8 (21,3)	23,6	2,16
<i>Predominio linfocítico nodular</i>	71	12,0	2,94	44,6 (18,4)	21,1	0,26
Clásico, NOS	463	78,2	1,34	43,5 (21,6)	23,3	1,90
Esclerosis nodular	297	64,1	1,12	37,4 (20,0)	14,8	1,15
Celularidad mixta	117	25,3	1,79	54,1 (19,6)	36,8	0,39
Depleción linfoide	16	3,5	7,00	58,2 (17,6)	56,3	0,09
Clásico, no especificado	33	7,1	1,36	53,2 (22,4)	36,4	0,11
No especificado	58	9,8	1,64	45,7 (21,8)	29,3	0,20

Tomado de: Rodríguez- García JA, et al.

En su patogénesis intervienen tanto factores genéticos como medioambientales y, aunque es uno de los linfomas asociados al virus de Epstein-Barr (VEB)<sup>2,9</sup>, el mecanismo oncogénico permanece desconocido, destacando la peculiar naturaleza del subtipo de predominio linfocítico. Entre estos factores destacan: susceptibilidad genética, historia familiar, antecedentes neoplásicos, agentes infecciosos, alteraciones del sistema inmune, factores hormonales, hábitos tóxicos, hábitos dietéticos, exposición profesional, estatus socioeconómico, factores raciales,...

El debut clínico en el 80% de casos es la presencia de adenomegalias cervicales o supraclaviculares uni o bilaterales no dolorosas<sup>5</sup>. La localización mediastínica se suele encontrar en 2/3 de los casos y puede provocar tos no productiva o compresión traqueo-bronquial<sup>5,10</sup>. Las microadenopatías inguinales y axilares son también comunes<sup>9</sup>, mientras que la presentación inicial en ganglios subdiafragmáticos es poco habitual.

Los síntomas sistémicos asociados a la enfermedad de Hodgkin, denominados *síntomas B*, incluyen: fiebre inexplicable >38 °C durante 3 días consecutivos, pérdida de peso >10% durante los 6 meses anteriores al diagnóstico y sudoración profusa nocturna. El prurito, aunque infrecuente, es también un síntoma característico del LH<sup>4</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante el estudio histopatológico de un ganglio linfático<sup>2</sup>, siendo los estudios de imagen [tomografía axial computarizada (TAC), tomografía con emisión de positrones (PET) o una combinación de ambas (PET-TAC)], las pruebas por excelencia empleadas para su estadiaje<sup>5</sup>. Entre las pruebas complementarias es frecuente la presencia de anemia, leucocitosis o linfopenia en el hemograma y la elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la láctico-deshidrogenasa (LDH) en el estudio bioquímico, asociadas ambas a la actividad tumoral. La biopsia ósea actualmente no se recomienda como prueba

diagnóstica basal en aquellos casos que no presenten captación medular ósea focal o difusa.<sup>5</sup>

El estadiaje de la enfermedad se realiza en base a la clasificación de Ann Arbor, denominándose I-IV en función de la extensión (ver tabla II).

---

<b>Estadio I</b> Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoide (incluye el bazo, el timo y el anillo de Waldeyer)
<b>Estadio II</b> Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma
<b>Estadio III</b> Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma III-1: afectación de adenopatías abdominales altas (ganglios portales, celiacos, hilio esplénico) III-2: afectación de adenopatías abdominales bajas (ganglios paraaórticos, iliacos, mesentéricos)
<b>Estadio IV</b> Afectación diseminada de uno o más órganos o tejidos extraganglionares (médula ósea, hígado, pulmón, etc.)

---

Todos los estadios se subclasifican con la letra A o B, según la ausencia o presencia, respectivamente, de alguno de los siguientes síntomas generales:

- Fiebre inexplicada > 38 °C
- Sudores nocturnos
- Pérdida de peso > 10% en los 6 meses precedentes

---

La extensión localizada de un órgano o tejido a partir de un ganglio afectado contiguo no hace avanzar al estadio, sino que se añade el sufijo E

---

X: Si la enfermedad es voluminosa o *bulky*, considerando como tal las masas mediastínicas  $\geq$  1/3 del diámetro torácico a nivel de T5-T6, y las masas adenopáticas  $\geq$  10 cm de diámetro

---

La estadificación puede ser clínica o patológica. En esta última la afectación de un órgano determinado debe indicarse mediante un subíndice (M: M0; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel)

---

TABLA II: Clasificación Ann-Arbor.

Se consideran 18 regiones ganglionares totales<sup>10</sup>:

- |                              |                       |
|------------------------------|-----------------------|
| 1. Anillo de Waldeyer        | 10. Mediastino        |
| 2. Supraclavicular derecha   | 11. Hilio hepático    |
| 3. Supraclavicular izquierda | 12. Bazo              |
| 4. Infraclavicular derecha   | 13. Paraaórtica       |
| 5. Infraclavicular izquierda | 14. Mesenterio        |
| 6. Axilar derecha            | 15. Ilíaco derecha    |
| 7. Axilar izquierda          | 16. Ilíaco izquierda  |
| 8. Hilio pulmonar derecho    | 17. Femoral derecha   |
| 9. Hilio pulmonar izquierdo  | 18. Femoral izquierda |

El tratamiento quimioterápico, asociado o no a radioterapia, permite alcanzar en la actualidad una tasa global de curación del 80%<sup>4</sup>. La decisión terapéutica depende de los factores pronósticos, entre los que se encuentran<sup>11</sup>:

#### Clásicos:

- Edad avanzada (>60 años) y sexo masculino
- Histología desfavorable (celularidad mixta y depleción linfocítica)
- Síntomas B
- Estadio avanzado (IIIB y IV)

#### Síntomas:

- Prurito severo: no tienen mal pronóstico fiebre <38°C, adelgazamiento <10% o prurito discreto
- Pérdida de peso más fiebre, es peor que uno de estos síntomas aislados en estadios IIB

#### Estadios patológicos I y II:

- Enfermedad mediastínica (no como única localización)
- Masa mediastínica >1/3 de diámetro torácico
- Enfermedad voluminosa (*bulky*) >10cm
- > 2 localizaciones
- Síntomas B + VSG >30 o ausencia de síntomas y VSG>70
- < 85% de reducción por TC de masa mediastínica después de irradiación
- VSG > 30 a los 6 meses de finalizado el tratamiento

#### Estadio patológico III:

- Bajo abdomen (IIIA2) respecto a abdomen superior (IIIA1)
- > 4 nódulos esplénicos

La tasa de mortalidad es de 0,5 por 100.000 personas-año. La supervivencia a los 5 años se sitúa en torno al 93-95% en estadios iniciales, mientras en



estadios avanzados oscila entre el 90% en aquellos sin factores de riesgo y el 55% entre los que sí los presentan.

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El LH constituye el 1% de las neoplasias hematológicas con una incidencia mayor en el sexo masculino y que afecta a niños y adultos. Se presenta principalmente en dos etapas de la vida: entre los 20 y 30 años y a partir de los 50 años <sup>7</sup>. En función del subtipo puede darse en un género u otro y en diferentes grupos de edad. También hay diversidad entre grupos poblacionales sin embargo, no existen estudios recientes en nuestra región que establezcan la frecuencia, características y evolución de la patología según la edad de diagnóstico.

Ante las diferencias en la etiología, presentación clínica y pronóstico de los pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin en función de la edad al diagnóstico, algunos autores proponen que pudiera tratarse de procesos diferentes.<sup>12</sup>

La certeza de esta afirmación tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas por lo que es relevante comprobar si se reproduce en nuestro entorno.

## OBJETIVO

Analizar el perfil epidemiológico, etiológico, clínico, patológico y pronóstico de los pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin en el área de salud de León en el periodo 2013-2018, a fin de comprobar la existencia de las diferencias descritas en función del grupo de edad al diagnóstico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional del tipo serie de casos en los pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin en el área de salud de León durante un periodo de 6 años (2013-2018) mediante la revisión de las historias clínicas. El estudio se realiza con la aprobación del Comité de Ensayos de Investigación Clínica (CEIC) del Complejo Asistencial Universitario de León.

Se han recogido de forma anonimizada las características epidemiológicas, etiológicas, clínicas, patológicas, terapéuticas y pronósticas de los pacientes, dividiendo la muestra a estudio en dos grupos de edad (igual o inferior a 35 años y mayores de 35 años). Se analizará la proporción de cada variable, comparando ambos grupos mediante el empleo de pruebas paramétricas, test de la  $X^2$  de Pearson (IC 95%). Las proporciones obtenidas de cada variable tras revisar las historias clínicas aparecen recogidas en el **Anexo I**.

Criterios de inclusión: diagnóstico anatomo-patológico confirmado de linfoma de Hodgkin en el periodo de estudio. Criterios de exclusión: casos con información incompleta o diagnóstico presuntivo pero no confirmado de linfoma de Hodgkin.

Las excepcionales circunstancias debidas a la pandemia COVID-19 hacen que únicamente haya sido posible recoger los datos correspondientes al periodo 2013-2015, por lo que la muestra a analizar se limita a 32 pacientes.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se recogieron los datos de 32 pacientes afectos de LH en el Hospital Universitario de León durante el periodo 2013-2015 (*Anexo 2*).

Un 72% de los pacientes fueron varones (relación M:F de 2,5:1) con una media de edad de 47,2 años y mediana de 42 años, rango entre 16 a 84 años. En más del 65% de los casos se observó algún factor desencadenante, siendo la existencia de neoplasias previas, enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias (12,5% en cada caso) y los antecedentes familiares de LH (9,4%) los más relevantes.

Los tipos histológicos más habituales fueron el de Celularidad Mixta (43,8%) y Esclerosis Nodular (37,5%), muy superior a los tipos LH nodular con predominio linfocitario (15,7%) y Predominio Linfocitario (3,1%). No se registró ningún caso de Depleción Linfocitaria. En más de dos tercios de los casos la enfermedad se encontraba en estadio avanzado en el momento del diagnóstico (18,8% en estadio III y 46,9% en estadio IV).

Un 68,8% tenían más de 3 regiones ganglionares afectas en el momento del diagnóstico, siendo en conjunto de LH las localizaciones ganglionares a nivel cervical (78,1%) y mediastínica (62,5%) las más frecuentes. En un 28,1% de casos la masa tumoral fue voluminosa (*bulky*). A nivel extraganglionar la afectación predominante se localizó en bazo (50%) e hígado (42,9%) entre los del subtipo Celularidad Mixta, y a nivel pulmonar (75%) entre los de Esclerosis Nodular.

Al ser la afectación mediastínica predominante, los síntomas respiratorios estuvieron presentes al diagnóstico en el 43,8% de los pacientes, mientras que los síntomas B aparecían en el 53,1% de los pacientes al diagnóstico, siendo la fiebre el más frecuente (37,5%) de ellos.

Las alteraciones analíticas más frecuentes en el momento del diagnóstico fueron la elevación de la VSG (68,8%), aumento de la  $\beta$ 2-microglobulina (53,1%) y la presencia de anemia (40,6%).

Globalmente en más del 75% de casos existía al menos un factor pronóstico desfavorable, siendo el sexo masculino (72%), la existencia de síntomas B (53,1%) y los estadios IIIB o IV (53,1%) o el tipo histológico desfavorable (43,8%) los más frecuentes.

La quimioterapia constituyó el estándar de tratamiento del LH, siendo el protocolo ABVD el más frecuentemente empleado (69%) entre los de tipo Clásico, mientras que el tipo Rituximab-CHOP lo fue en el 60% de los LH nodular con predominio linfocitario. En conjunto, el 87,5% del total alcanzaron la remisión completa y un 84,4% logró la supervivencia a los 2 años, si bien hasta un 12,5% recayeron y en 3 (9,4%) fue preciso realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Puesto que el objetivo de este estudio es analizar las posibles diferencias en función de la edad, en una segunda fase analizamos las potenciales diferencias en la presentación de los procesos en función de la edad, situando el punto de corte en los 35 años (*tabla III*).

Únicamente un 31,3% de los pacientes tenían menos de 35 años al diagnóstico. Se observó un predominio del sexo masculino, sin diferencias entre ambos grupos. Mientras que entre los más jóvenes el tipo histológico predominante fue el de Esclerosis Nodular, el tipo de Celularidad Mixta lo fue entre los de mayor edad, aunque sin que las diferencias alcancen la significación estadística para ninguno de los tipos. El estadio avanzado fue el más habitual en ambos grupos (60% vs. 63,7%).

	<b>&lt;35 años</b> (n=10)	<b>≥35 años</b> (n=22)	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Sexo</b>			
Varones	60% (29,6-90,4)	77,3% (59,8-94,8)	NS
Mujeres	40% (9,6-70,3)	22,7% (5,2-40,2)	NS
<b>Tipo histológico</b>			
Nodular con Predominio linfocitario	20% (-4,8-44,8)	13,6% (-0,1-27,9)	NS
LH clásico	80% (55,2-104,8)	86,4% (77,8-95,0)	NS
Celularidad mixta	30% (1,6-58,4)	50% (29,1-70,9)	NS
Esclerosis nodular	50% (19,1-81,0)	31,8% (12,3-51,3)	NS
Rico en linfocitos	0% -	4,5% (-4,1-13,2)	NS
Deplección linfoide	0%	0%	NS
<b>Estadio clínico</b>			
I	20% (-4,8-44,8)	0% -	NS
II	20% (-4,8-44,8)	36,4% (16,3-56,5)	NS
III	20% (-4,8-44,8)	18,2% (2,1-34,3)	NS
IV	40% (9,6-70,3)	45,5% (24,7-66,3)	NS
<b>Etiología</b>			
Primario	80% (55,2-104,8)	18,2% (2,1-34,3)	<b>p&lt;0,05</b>
Secundario	20% (-4,8-44,8)	81,8% (65,6-97,9)	<b>p&lt;0,05</b>

<b>Sintomatología</b>			
Adenopatías dolorosas	10% (-8,6-28,6)	4,5% (-4,1-13,2)	NS
Masa Bulky	30% (1,6-58,4)	27,3% (8,7-45,9)	NS
Sintomatología respiratoria	50% (19,1-81,0)	40,9% (20,3-61,4)	NS
<b>Síntomas B</b>			
Fiebre vespertina	50% (19,1-81,0)	54,5% (33,7-75,3)	NS
Pérdida de peso >10%	30% (1,6-58,4)	40,9% (20,3-61,4)	NS
Sudoración nocturna	30% (1,6-58,4)	27,3% (8,7-45,9)	NS
Prurito	30% (1,6-58,4)	4,5% (-4,1-13,2)	NS
<b>Nº Áreas ganglionares afectas</b>			
1 – 3	40% (9,6-70,3)	27,3% (8,7-45,9)	NS
4 – 6	40% (9,6-70,3)	36,4% (16,3-56,5)	NS
7 – 9	10% (-8,6-28,6)	27,3% (8,7-45,9)	NS
≥10	10% (-8,6-28,6)	9,1% (-2,9-21,1)	NS
<b>Factores pronósticos desfavorables</b>			
0 – 2	50% (19,1-81,0)	40,9% (20,3-61,4)	NS
3 – 6	50% (19,1-81,0)	59,1% (38,5-79,6)	NS
>7	0%	0%	NS

<b>Laboratorio</b>			
Hematología			
Anemia	40%	40,9%	NS
	(9,6-70,3)	(20,3-61,4)	
Leucocitosis	40%	13,6%	NS
	(9,6-70,3)	(-0,7-27,9)	
Linfopenia	40%	36,4%	NS
	(9,6-70,3)	(16,3-56,5)	
Bioquímica			
Elevación de VSG	80%	63,6%	NS
	(55,2-104,8)	(43,5-83,7)	
Elevación de LDH	30%	27,3%	NS
	(1,6-58,4)	(8,7-45,9)	
Elevación de B2-microglobulina	50%	54,5%	NS
	(19,1-81,0)	(33,7-75,3)	
<b>Tratamiento</b>			
Radioterapia	50%	31,8%	NS
	(19,1-81,0)	(12,3-51,3)	
Quimioterapia	100%	95,4%	NS
ABVD solo	80%	66,7%	
	(55,2-104,8)	(46,5-86,9)	NS
R-CHOP	10%	9,5%	
	(-8,5-28,6)	(-3,0-22,0)	NS
ABVD Combinado	10%	19,0%	
	(-8,6-28,6)	(2,2-35,8)	NS
Bendamustina	0%	4,8%	
<b>Resultados</b>			
Remisión completa	90%	86,4%	NS
	(71,4-108,6)	(72,0-100,7)	
Recaída	10%	13,6%	NS
	(-8,6-28,6)	(-0,7-27,9)	
Trasplante de progenitores hemat.	10%	9,1%	NS
	(-8,6-28,6)	(-2,9-21,1)	
Supervivencia a 2 años	90%	81,8%	NS
	(71,4-108,6)	(65,6-97,9)	

Tabla III.

Entre los más jóvenes fue escasa la existencia de factores etiológicos contribuyentes (20%), algo que sucedió hasta en más del 80% de los de mayor edad ( $p < 0,05$ ).

Debido al escaso tamaño de la muestra, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de aparición de ninguno de los síntomas, si bien deben destacarse dos de ellos: la pérdida de peso  $>10\%$  (30% entre los jóvenes frente al 40,9% entre los de mayor edad, NS) y la presencia de prurito (30% frente a sólo un 4,5% respectivamente, NS).

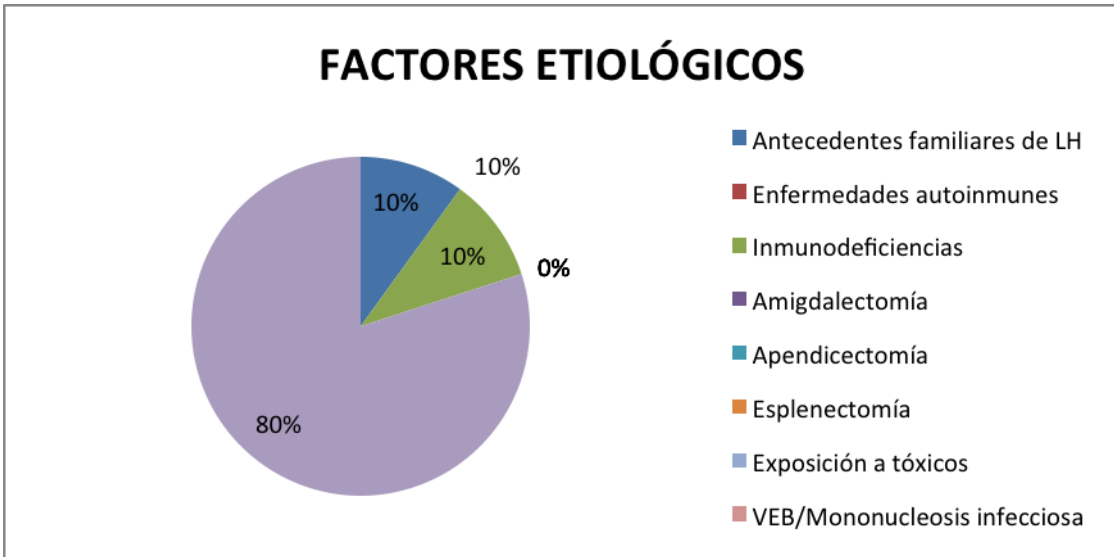
Tampoco hubo diferencia significativa en el número de áreas ganglionares afectadas al diagnóstico, aunque se apreció tendencia a que entre los de mayor edad el número de áreas infiltradas fuese superior: 36,4% vs. 20% con afectación de al menos 7 áreas, NS. Algo similar a lo que sucede con el número de factores pronósticos desfavorables.

La presencia de leucocitosis al diagnóstico fue menos frecuente entre los  $\geq 35$  años (13,6% vs. 40%), aunque tampoco se pudo demostrar diferencias significativas debido al escaso tamaño de la muestra. Tampoco hubo diferencias en el hallazgo de otras alteraciones analíticas, si bien la elevación de la VSG es más habitual entre los más jóvenes (80% vs. 63,6%, NS).

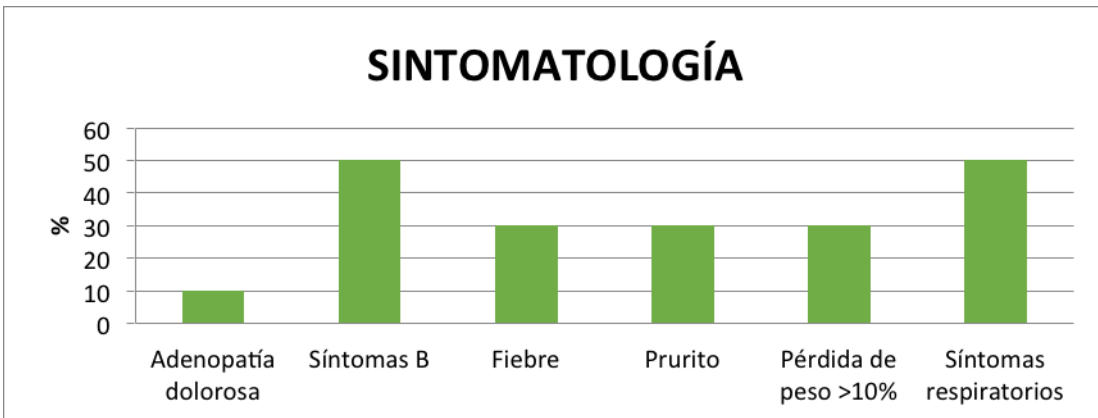
Todos los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico a excepción de un paciente mayor de 35 años que no llegó a recibir ningún tipo de tratamiento. La poliquimioterapia tipo ABVD sola fue la más empleada en ambos grupos, pero, su combinación con otros tratamientos fue el doble en el grupo de mayor edad (19% vs. 10%, NS). El empleo de radioterapia fue más habitual entre los más jóvenes (50% vs. 31,8%, NS).

No hubo diferencias en los resultados clínicos, si bien la supervivencia a 2 años fue ligeramente superior en el grupo de menor edad (90% vs. 81,8%, NS).

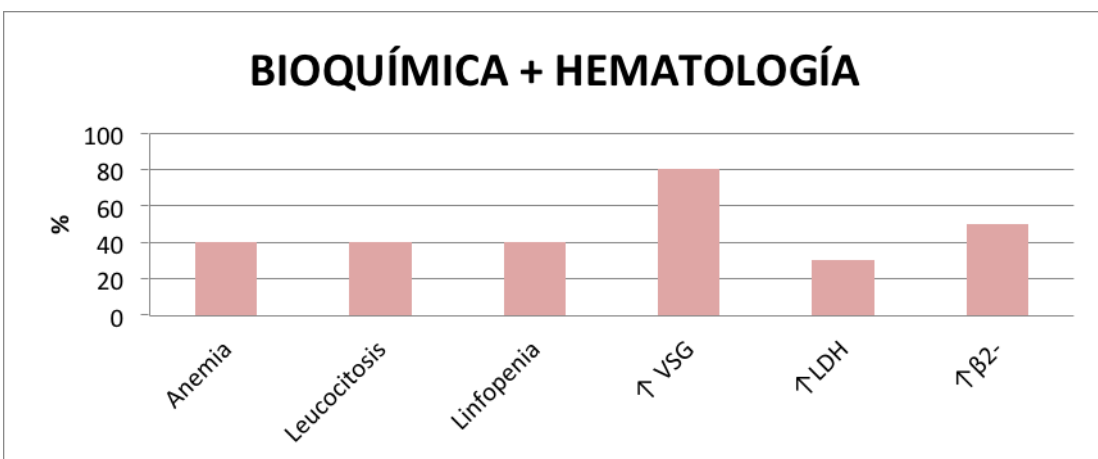




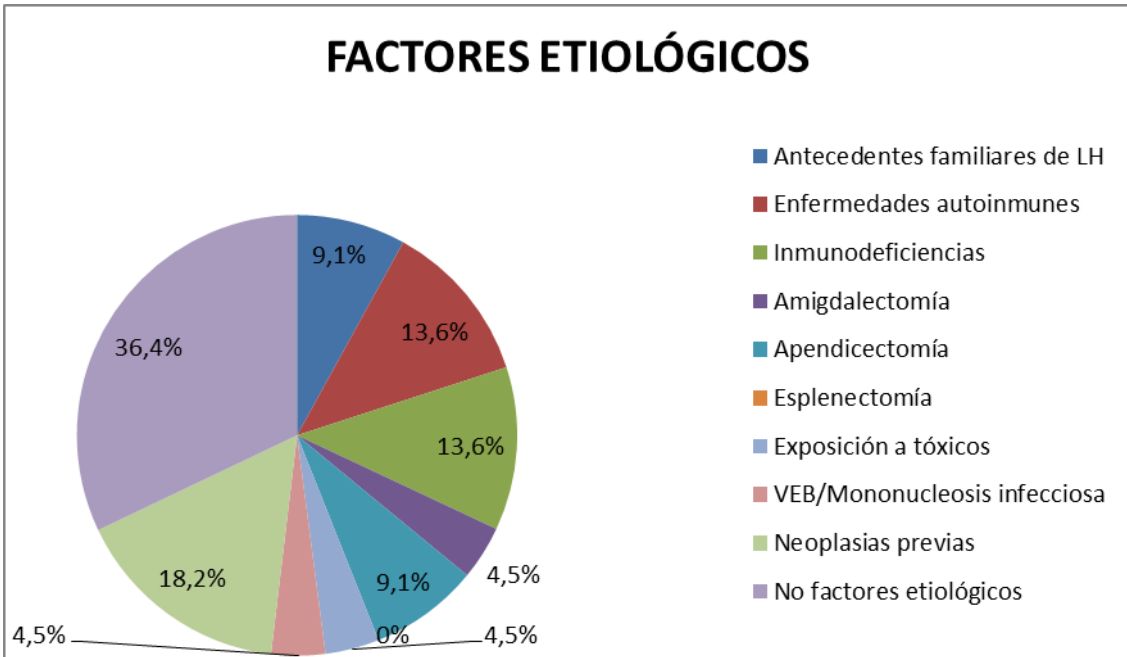
Factores etiológicos del LH en <35 años: Autor propio



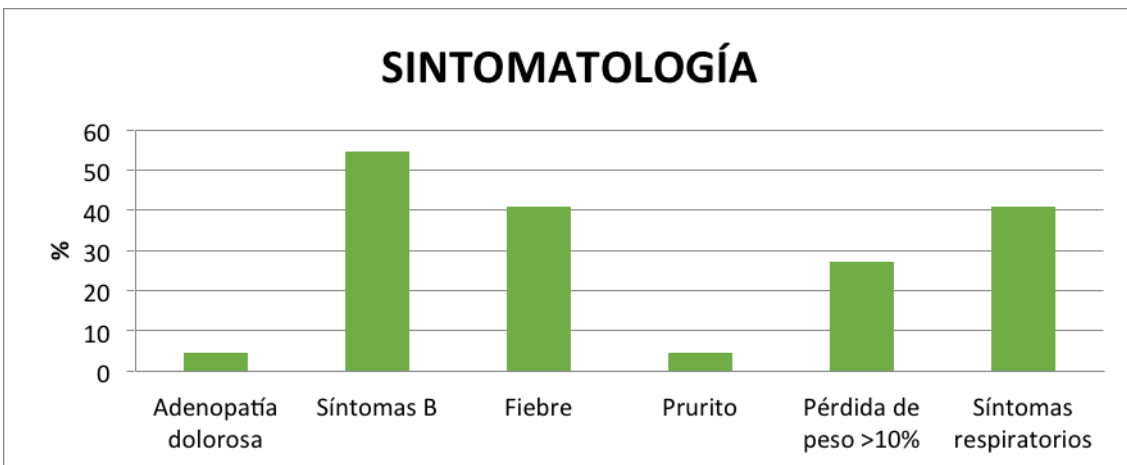
Sintomatología en pacientes <35 años con LH: Autor propio



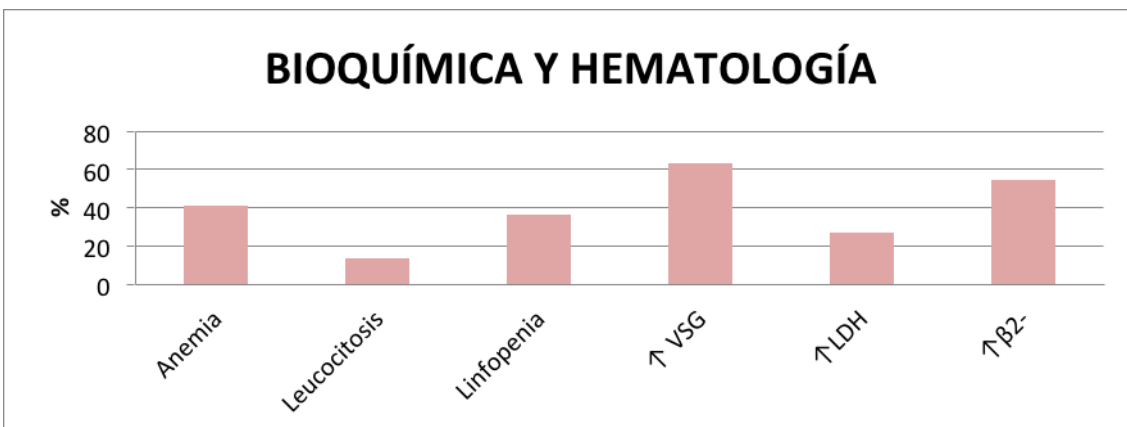
Resultados bioquímica y hematología para el diagnóstico del LH en <35 años: Autor propio



Factores etiológicos del LH en ≥35 años: Autor propio



Sintomatología en pacientes ≥35 años con LH: Autor propio



Resultados bioquímica y hematología para el diagnóstico del LH en ≥35 años: Autor propio

De acuerdo a los datos publicados en el registro de Castilla y León, la mayor incidencia de LH se observa en la tercera década de la vida<sup>1</sup>, siendo la media de edad al diagnóstico de 43,8 años. En nuestra muestra el 68,7% de los diagnósticos correspondían a pacientes >35 años, lo que eleva la media de edad a 45,5 años, concordante con otras publicaciones pero ofrece un cierto sesgo motivado por la limitación del periodo de estudio. Las variaciones geográficas observadas en este aspecto son importantes, así en un estudio realizado en Castellón en 2016-2017 la media de edad fue también de 47,2 años<sup>13</sup>, similar a lo descrito en otro estudio realizado en Cuba en el que el 45,6% de los pacientes tenían edad superior a 60 años<sup>14</sup>. Por el contrario en estudios realizados en Túnez<sup>15</sup> y EEUU<sup>16</sup>, la proporción de pacientes de menor edad fue de 58,9% y 42% respectivamente, tal vez en relación con factores étnicos, en concordancia con los datos previos de nuestra región geográfica.

Al igual que nuestro estudio, la literatura revisada confirma que el LH es más común en el sexo masculino. Se desconocen numerosos aspectos respecto a su etiología, aunque publicaciones recientes respaldan la existencia de un locus de susceptibilidad para el LH clásico situado en el cromosoma 3p21<sup>17</sup> o que entre familiares de primer grado se triplica el riesgo acumulado de padecer la enfermedad si el diagnóstico del LH se produce antes de los 30 años de edad, siendo hasta 125 veces mayor en gemelos del mismo sexo<sup>18</sup>. La asociación con la infección por VEB se ha descrito hasta en el 59% de los pacientes, especialmente entre los varones <10 años y con diagnóstico de LH de tipo celularidad mixta<sup>19</sup>. Aunque con diferencias significativas en función de la edad, en nuestro estudio se observó la existencia de factores potencialmente desencadenantes en más del 80% de los pacientes de mayor edad, siendo también los antecedentes familiares de LH de los más frecuentemente referidos junto con la existencia de trastornos inmunes o neoplasias previas. Por el contrario, únicamente en un 3% se confirmó el antecedente de infección por VEB.

Las variedades más frecuentemente descritas en la literatura son la Esclerosis Nodular (EN), que representa entre el 61-86%<sup>1, 20, 21, 22</sup> y la Celularidad Mixta (CM) con un 15-25%. Se ha descrito que la frecuencia de cada subtipo varía según la edad<sup>23</sup> así, la variedad EN afecta fundamentalmente varones jóvenes<sup>4,5</sup> representando el 25% en la segunda década de la vida y el 33% en la 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> décadas, mientras que variedad CM se ha descrito como la más habitual en menores de 18 años<sup>24</sup>. Los resultados obtenidos de nuestro estudio no siguen el patrón habitual, puesto que el subtipo histológico mayoritario fue el de CM (43,8%), probablemente por los motivos anteriormente señalados. En cualquier caso, y a pesar de que los resultados no fueron significativos, el 50% de los menores de 35 años fueron del tipo EN, confirmando que este subtipo de LH clásico es más habitual en los adolescentes y adultos jóvenes.

Algo más del 30% de los pacientes de nuestro estudio referían síntomas B, confirmando el 37% descrito en el SEER<sup>25</sup>, aunque inferior al 46% de un estudio francés<sup>23</sup> realizado en pacientes de 15 a 25 años o el 50% reflejado de forma global en otro realizado en Cuba<sup>21</sup>. Aunque la comparación entre ambos grupos de edad no demuestra diferencias significativas, y en concordancia con la literatura, se observa una tendencia a que esa sintomatología es más frecuente entre los pacientes más jóvenes, hallazgo que necesitaría de mayor tamaño muestral para poder ser confirmado.

Respecto al estadio clínico en el momento del diagnóstico, existe disparidad en los resultados publicados; así, mientras que estudios realizados en Cuba en diferentes momentos temporales describen el estadio III como más habitual<sup>14,21,26</sup>, hallazgo que se confirma en otro estudio francés en pacientes menores de 25 años donde los estadios III-IV suponen el 45% de los casos<sup>23</sup>, en sucesivos estudios de seguimiento en EEUU y Suecia el estadio II supuso el 42 y 50% respectivamente<sup>25,27</sup>. En nuestro estudio la proporción de estadios avanzados fue superior al 60%, con predominio del estadio IV, sin que existan diferencias en función de la edad. La presencia de masa voluminosa (Bulky) se observa en el momento diagnóstico en torno al 25-36% de los pacientes en las

publicaciones consultadas<sup>21, 23, 27</sup>, similar a lo observado en nuestro estudio. Su presencia se considera un factor pronóstico desfavorable, junto con el estadio avanzado, la afectación ósea, la afectación extranodal y la recaída en el primer año<sup>27</sup>. A la vista de nuestros resultados, la combinación de factores pronósticos desfavorables parece observarse en mayor proporción aunque sin diferencias significativas.

El tratamiento estándar en adultos es la poliquimioterapia tipo ABVD o similares en estadios avanzados asociada o no a radioterapia para estadios tempranos<sup>21, 27, 28</sup>. Recientemente se ha demostrado que la sustitución de la Bleomicina, por Brentuximab o incluso empleado éste en monoterapia en primera línea ofrece mejor tolerancia y resultados en pacientes mayores de 60 años<sup>31, 32</sup>. Por el contrario, para el tratamiento LH nodular de predominio linfocitario el tratamiento estándar es la combinación Rituximab-CHOP que permiten lograr tasas de remisión completa del 89%<sup>34</sup>. La mayor discrepancia se observa en el tratamiento de los adolescentes y adultos ante la escasez de suficientes estudios que los avalen y, mientras que algunos autores defienden el empleo de las mismas pautas de tratamiento, otros apoyan que el empleo de pautas pediátricas de tratamiento ofrecen mayor supervivencia a largo plazo<sup>29,30</sup>. Las pautas empleadas en los pacientes de nuestro estudio son concordantes con lo señalado, con predominio de la combinación de la quimioterapia con la radioterapia en los más jóvenes, si bien no hemos hecho análisis diferenciado por estadio.

En las últimas décadas las tasas de supervivencia han aumentado en ambos sexos y para todos los grupos de edad. No obstante, la mayor supervivencia global se observa en las mujeres jóvenes, estadios I y II y el subtipo de predominio linfocitario<sup>35, 36</sup>. Existen diferencias en la supervivencia a los 5 años en función del tipo histológico (91% para el LH nodular de predominio linfocitario frente al 81% para el LH clásico)<sup>25</sup>, del sexo (80% para las mujeres y el 77% en los varones)<sup>37</sup> o de la edad (94% en los menores de 40 años frente al 73% en los mayores de esa edad)<sup>37</sup>. Esa diferencia es aún mayor a los 15

años del diagnóstico, donde la supervivencia es del 94% en los menores de 30 años y únicamente del 67% en la sexta década de la vida<sup>27</sup>. Aunque únicamente se ha realizado análisis a los 2 años, nuestros resultados reafirman lo previamente señalado, siendo la supervivencia del 90% en el grupo de los más jóvenes y del 82% en los de mayor edad.

## CONCLUSIONES

1.- Con una media de edad al diagnóstico inferior a 50 años, el linfoma de Hodgkin es la neoplasia hematopoyética sólida que de forma más habitual afecta a población joven. Su incidencia es superior en el sexo masculino como sucede en la mayoría de ellas.

2.- Pese a que el escaso tamaño muestral supone una limitación en la obtención de conclusiones, el LH clásico, y dentro de él las variedades de Esclerosis Nodular y Celularidad Mixta son más habituales.

3.- Aunque de etiología incierta, en más de 80% de los pacientes de mayor edad se reconocen factores contribuyentes. La escasa identificación de éstos entre los jóvenes refleja la necesidad de investigación.

4.- La presencia de síntomas B, especialmente la fiebre vespertina, y el estadio avanzado son las habituales formas de presentación de la enfermedad, independientemente de la edad. Por el contrario, el mayor número de áreas ganglionares afectas y la presencia de factores pronósticos desfavorables son predominantes entre los pacientes de mayor edad.

5.- Las alteraciones analíticas son frecuentes aunque inespecíficas, siendo la elevación de la VSG la más prevalente en todos los grupos de edad.

6.- La poliquimioterapia de tipo ABVD es el estándar de tratamiento, lo que permite lograr tasas de remisión completa superiores al 85% en todos los grupos con apenas un 10% de recaídas.

7.- Con tasas de supervivencia a los 2 años del 90% entre los jóvenes y del 82% entre los de mayor edad, el LH continúa siendo la neoplasia hematopoyética con mejores resultados pronósticos globales.

8.- Las diferencias observadas en tipo histológico, sintomatología, grado de afectación ganglionar o resultados clínicos permite mantener la hipótesis de que la distribución etaria bimodal pueda ser expresión de dos procesos diferenciados, si bien sería preciso un estudio ampliado para su confirmación.



## BIBLIOGRAFÍA

1.- Rodríguez-García JA, Vázquez L, Ramos F, Cuevas B, Martín A, Smucler A, et al. Estudio de incidencia de las neoplasias hematopoyéticas en Castilla y León. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(11):491-500. 10.1016/j.medcli.2014.03.037

2.- Moraleda JM, Sureda Balari A. Linfoma de Hodgkin. En: *Pregrado de Hematología*. 4ª edición. Madrid: Luzán 5; 2017. p. 363–82.

3.- Sans-Sabrafen J, Besses C, Pedro C. Enfermedad de Hodgkin. En: Sans-Sabrafen J, Besses C, Castillo R, Florensa P, Pardo P, Vives Corrons JL, et al. *Hematología Clínica*. Mosby/Doyma Libros. 3ª edición. 1994. p. 403-421

4.- Hernandez F , Solano C, Sureda A. Guía de práctica clínica: linfoma de Hodgkin clásico: actualización en abordaje diagnóstico y terapéutico de paciente adulto. 1ª edición. Sevilla. AAHH; 2019. 5.- Ortega RD. Análisis epidemiológico de la prevalencia de linfomas Hodgkin y no Hodgkin, en afiliados al instituto ecuatoriano de seguridad social: seguro general y seguro social campesino de la provincia de Loja en el periodo enero 2004 a diciembre 2008". Universidad Nacional de Loja. 2010. p. 32-42. Fecha de citación: 08/02/2020

6.- AEAL.es [Internet]. Madrid; 2002. Última actualización: 20/02/2017. Fecha de citación: 15/01/2020

7.- Rivas S, Salinas A. Linfoma de Hodgkin. En: *Guía nacional para el examen de residencias médicas*. 2ª edición. México. McGraw-Hill; 2013. p. 407-411.

8.- Sureda A. Enfermedad de Hodgkin. En García-Conde J, San Miguel JF, Sierra J, et al: *Hematología*. Arán Ediciones S.L., Madrid 2003.

9.- Mesa J.R, Espinosa E, Hernández C, Losada R, Plasencia A, Hernández P. Enfermedad de Hodgkin: nuevos conceptos clínico-patológicos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 16( 1 ): 21-29. Fecha de citación: 15/01/2020

10.- Albarrán B, Caballero D, Cabezudo M, de Cabo M, Cidoncha B, Díaz FJ, et al. Linfoma de Hodgkin. En: Caballero D, García R, Martín A. *Guía de Linfomas*. 2ª edición. Madrid: Doing Soluciones Gráficas S.A; 2017.108-115.

- 11.- Sans-Sabrafen J, Besses C, Pedro C. Enfermedad de Hodgkin. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vines Corrons, JL. Hematología clínica. 4ª edición. Madrid. Harcourt: 2001. 511-533.
- 12.- Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood* 119 (3): 692-5, 2012.
- 13.- Gascón A, Lancharro A, Clavel J, et al. Registro epidemiológico de las neoplasias hematológicas en los departamentos de salud de Castellón y la Plana. SEHH 2018 [Internet] [Consultado el 26 de marzo de 2020]. Disponible en [https://www.postersessiononline.es/312191188\\_es/congresos/60SEHH-34SETH/aula/PC\\_52\\_60SEHH-34SETH.pdf](https://www.postersessiononline.es/312191188_es/congresos/60SEHH-34SETH/aula/PC_52_60SEHH-34SETH.pdf)
- 14.- Alonso O.L, Alonso A.L, Miranda J. Caracterización clínico-epidemiológica de los linfomas en un periodo de cinco años en Villa Clara. *Medicent Electrón.* 2015; 19(1): 1-8.
- 15.- Zawati I, Adouni O, Finetti P, et al. Adolescents and Young adults with classical Hodgkin lymphoma in North Tunisia: Insights from an adult single-institutional study. *Cancer Radiother.* 2020; 3218(20): 49-54.
- 16.- Kristie A, Blum MD, Frank G, et al. Incidence and outcomes of lymphoid malignancies in adolescent and Young adult (AYA) patients in the United States. *Br J Haematol.* 2018; 183(3): 385-399.
- 17.- Lawrie A, Han S, Sud A, et al. Combined linkage and association analysis of classical Hodgkin lymphoma. *Oncotarget.* 2018; 9(29):20377-20385.
- 18.- Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood.* 2015; 126(17): 1990-1994.
- 19.- De Matteo E, García M, Preciado M.V, Chabay P. Changes in EBV Association Pattern in Pediatric Classic Hodgkin Lymphoma From a Single Institution in Argentina. *Frontiers in Oncology.* 2019; 9(881): 1-4.
- 20.- Zhang Y, Zhang J, Zeng H, et al. Nomograms for predicting the overall and cancer-specific survival of patients with classical Hodgkin lymphoma: a SEER based study. *Oncotarget.* 2017; 8(54): 92978-92988.

- 21.- Quintero Y, Teruel A, Hernández C, et al. Caracterización del linfoma de Hodgkin en los pacientes adultos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2019; 35(39): 1027-1066.
- 22.- Bigenwald C, Galimard J-E, Quero L, et al. Hodgkin lymphoma in adolescent and Young adults: insights from an adult tertiary single-center cohort of 349 patients. *Oncotarget*. 2017; 8(45): 80073-80082.
- 23.- Rodas GT, Tobar CP. Prevalencia y distribución del linfoma no Hodgkin y de la enfermedad de Hodgkin, según subtipo, edad, sexo en el instituto del cáncer de Solca Cuenca, en los años 2009-2014. Universidad de Cuenca. 2016: 35-38.
- 24.- Sherief L, Elsafy U, Abdelkhalek E, et al. Hodgkin Lymphoma in Childhood. *Medicine*. 2015; 94(15):1-7.
- 25.- Naamit K, Gerber MD, Atoria CL, et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma versus those with classical Hodgkin lymphoma: a population-based analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2015; 92(1): 76-83.
- 26.- Aguilera L, Alonso OL, Alonso AL. Epidemiología y subtipos de neoplasias linfoides. *Acta Médica del Centro*. 2018; 12(3): 286-292.
- 27.- Glimelius I, Ekberg S, Jerkeman M, et al. Long-term survival in young and middle-aged Hodgkin lymphoma patients in Sweden 1992-2009, trends in cure proportions by clinical characteristics. *American Journal of Hematology*. 2015; 90(12): 1128-1134
- 28.- Bartlett NL. Fine tuning the treatment of Hodgkin's lymphoma. Editorial. *N Engl J Med* 2016; 374: 2490-2492
- 29.- Foltz LM, Song KW, Connors JM. Hodgkin's lymphoma in adolescents. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2520-2526
- 30.- Henderson TO, Parsons SK, Wroblewski KE, et al. Outcomes in adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma treated on US cooperative group protocols: an adult intergroup (E2496) and Children's Oncology Group (COG AHOD0031) comparative analysis. *Cancer*. 2018; 124(1): 136-144.

31.- Connors JM, Ansell SM, et al. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017; 130(11):1375-1377.

32.- Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015; 126(26):2798-804.

33.- Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *British Journal of Haematology*. 2015; 170: 179-184.

34.- Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(4): 472-477.

35.- Yushi L, Huanhuan S, Yan Y. Long-term survival rates of patients with Stage III-IV Hodgkin lymphoma according to age, sex, race, and socioeconomic status, 1984-2013. *The Oncologist*. 2018; 23:1328-1336

36.- Krok-Schoen J, Fisher J, Stephens J, et al. Incidence and survival of hematological cancers among adults ages  $\geq 75$  years. *Cancer Medicina*. 2018; 7(7): 3425-3433.

37.- Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM 2017. [Internet]. [Consultado 11 de abril de 2020]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Esp\\_2017.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf)

ANEXO I: Hoja de recogida de variables

Nº de registro: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_

Género: H  M

Factores etiológicos:

- |                                  |    |                          |    |                          |
|----------------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|
| - Antecedentes familiares de LH: | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| - Enfermedades autoinmunes:      | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| - Inmunodeficiencias:            | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| - Amigdalectomía:                | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| - Esplenectomía:                 | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| - Exposición a tóxicos:          | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Tipo de tóxico: _____            |    |                          |    |                          |
| - VEB/ Mononucleosis infecciosa: | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| - Neoplasias previas:            | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |

Tipo histológico:

LH Clásico

LH nodular con predominio linfocitario

Subtipo LH Clásico:

Esclerosis nodular

Predominio linfocítico

Celularidad mixta

Depleción linfocítica

Localización: \_\_\_\_\_

Sintomatología:

- |                         |    |                          |    |                          |
|-------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|
| Adenopatías dolorosas:  | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Síntomas B:             | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Fiebre                  | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Prurito                 | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Pérdida de peso (>10kg) | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Síntomas respiratorios: | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |

Factores pronósticos:

---



---



---

Analítica:

- |                                  |    |                          |    |                          |
|----------------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|
| Anemia                           | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Leucocitosis                     | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Linfopenia                       | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Elevación VSG                    | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Aumento LDH                      | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| Aumento $\beta$ 2-microglobulina | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |

Nº Regiones ganglionares afectadas: \_\_\_\_\_

Estadio: \_\_\_\_\_

Masa Bulky: \_\_\_\_\_

Tratamiento:

- Quimioterapia:
  - Tipo: \_\_\_\_\_
  - N° ciclos: \_\_\_\_\_
- Radioterapia:
  - Dosis: \_\_\_\_\_

Remisión completa:

SI

NO

Recaída:

SI

NO

Transplante progenitores heamotpoyéticos:

SI

NO

Supervivencia (a los 2 años):

SI

NO

ANEXO 2: Tabla de resultados generales

VARIABLES	Nº	%
<b>SEXO</b>		
Hombre	23	72
Mujer	9	28
<b>EDAD</b>		
<35 años	10	31
≥35 años	22	69
<b>FACTORES ETIOLÓGICOS</b>		
Antecedentes familiares LH	3	9,4
Enfermedades autoinmunes	4	12,5
Inmunodeficiencias	4	12,5
Amigdalectomía	1	3,1
Apendicectomía	2	6,3
Esplenectomía	0	0
Exposición tóxicos	1	3,1
VEB/Mononucleosis infecciosa	1	3,1
Neoplasias previas	4	12,5
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>		
Esclerosis nodular	12	37,5
Predominio linfocitario	1	3,1
Celularidad mixta	14	43,8
Depleción linfocitaria	0	0
LH nodular de predominio linfocitario	5	15,7
<b>ESTADIOS</b>		
I	2	6,3
II	9	28,1
III	6	18,8
IV	15	46,9

<b>SINTOMATOLOGÍA</b>				
Adenopatía dolorosa	2		6,3	
Síntomas B	17		53,1	
Fiebre	12		37,5	
Prurito	4		12,5	
Pérdida peso (>10kg)	9		28,1	
Síntomas respiratorios	14		43,8	
<b>ANALÍTICA</b>				
Anemia	13		40,6	
Leucocitosis	7		21,9	
Linfopenia	12		37,5	
Elevación VSG	22		68,8	
Aumento LDH	9		28,1	
Aumento $\beta$ 2-microglobulina	17		53,1	
<b>ÁREAS GANGLIONARES</b>	<b>EN (N)</b>	<b>PL (N)</b>	<b>CM (N)</b>	<b>LHNPL (N)</b>
Anillo Waldeyer	0	0	0	1
Supraclavicular/Laterocervical	10	0	11	4
Axilar/pectoral	4	0	7	3
Infraclavicular	1	0	1	0
Mediastino	10	1	7	2
Hilio pulmonar	9	0	5	3
Mesenterio	3	0	0	3
Paraaórtico	3	1	2	1
Bazo	4	1	7	1
Hígado	4	1	6	0
Iliaco	1	0	6	2
Inguinal/femoral	2	1	4	2
EpitrocLEAR/braquial	0	0	0	0
Poplíteo	0	0	0	0
Infiltración ósea	1	0	2	0



<b>Nº REG. GANGLIONARES</b>		
1	3	9,4
2	2	6,3
3	5	15,6
4	2	6,3
5	6	18,8
6	5	15,6
7	5	15,6
8	1	3,1
9	0	0
≥10	3	9,4
<b>MASA BULKY</b>	9	28,1
<b>FACT. PRONÓST. DESFAV.</b>		
<u>CLASICOS</u>		
- Hombre	23	72
- >60 años	6	18,8
- Tipo histológico CM o DL	14	43,8
- Síntomas B	17	53,1
- Estadios IIIB o IV	17	53,1
<u>SÍNTOMAS</u>		
- Prurito severo	3	9,4
- Fiebre + Pérdida de peso	5	15,6
<u>ESTADIOS I y II</u>		
- Enf. mediastínica + otra loc.	3	9,4
- Masa mediast. >1/3 Ø toráx	0	0
- Enf. voluminosa (> 10cm)	3	9,4
- >2 localizaciones	7	21,9
- Síntomas B + VSG >30 o	2	6,3
No síntomas B + VSG>70		
- <85% de reducción masa mediastínica (TAC) tras RTP.	0	0
- VSG> 30 a 6 meses tras tto.	0	0

<b>ESTADIO III</b>		
- Bajo abdomen (IIIA2) respecto al superior (IIIA1)	3	9,4
- >4 nódulos esplénicos	2	6,3
<b>QUIMIOTERAPIA</b>		
ABVD	22	69
ABVD combinado	5	15,6
Rituximab-CHOP	3	9,4
Bendamustina	1	3,1
<b>RADIOTERAPIA</b>	12	37,5
<b>REMISIÓN COMPLETA</b>	28	87,5
<b>RECAIDA</b>	4	12,5
<b>TPH</b>	3	9,4
<b>SUPERVIVENCIA 2 AÑOS</b>	27	84,4