

Avances en Linfomas

Madrid, 10 de septiembre de 2017 – Hace un año, en SEOM iniciamos una campaña de comunicación bajo el lema [“En Oncología cada avance se escribe con Mayúsculas”](#). Esta campaña tiene como objetivo dar a conocer la evolución y los avances médicos que se han sucedido en estas últimas décadas en el tratamiento de los diferentes tumores.

Mensualmente y desde febrero de 2013, la Sociedad está emitiendo notas de prensa con los hitos más destacados en las diferentes patologías oncológicas. Para el mes de enero, destacamos los avances más importantes en los linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin.

En 1962, Henry Kaplan introduce, en la Universidad de Stanford, el acelerador lineal en el tratamiento del **linfoma de Hodgkin**. El Dr. Kaplan comunica la curación de las formas localizadas de la enfermedad tras tratamiento con irradiación de campos extendidos. Se puede considerar el primer hallazgo en este tipo de cáncer. En 1975 Gianni Bonadonna comunica por primera vez los resultados del esquema de poliquimioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), que resultó eficaz en pacientes que progresaban tras el esquema MOPP. Más tarde ABVD se convirtió en el esquema de quimioterapia estándar para el linfoma de Hodgkin, curando a más de dos tercios (66%) de los pacientes con enfermedad avanzada.

Ya en la década de los '90 Ralf Küppers consiguió aislar células de Reed-Sternberg individuales desde los tejidos afectados y, utilizando análisis de reordenamientos genéticos, demostró que estas células son linfocitos B malignizados. Fue en este momento cuando la enfermedad pasó a denominarse “Linfoma de Hodgkin”, término que conserva en la actualidad.

En 1973, Gottlieb y colaboradores publicaron los primeros resultados en pacientes con linfomas tratados quimioterapia combinada tipo CHOP (ciclosfosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). Este régimen sigue siendo en la actualidad el tratamiento quimioterápico estándar en la mayoría de los **linfomas no Hodgkin**.

En 1994 se publica la clasificación unificada Europea/Americana (REAL). En ella se separan entidades clínicopatológicas únicas basándose en su perfil clínico, histológico, inmunohistoquímico y biológico. Fue el germen de la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ha permitido unificar la información y avanzar más rápidamente en la mejora de la terapia. La última clasificación de la OMS incluye más de 50 entidades clínico-biológicas diferentes.

Tres años después, en 1997, se comunicaron los primeros resultados de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en el tratamiento de los linfomas B. Debido a su eficacia y baja toxicidad, rápidamente pasó a formar parte del tratamiento de los linfomas B indolentes en recaída.

En 2016 y 2017 acontecieron grandes novedades en los linfomas con la irrupción de las nuevas formas de inmunoterapia. En primer lugar, la inmunoterapia basada en Inhibidores del punto de control, con Nivolumab y Pembrolizumab que han demostrado resultados espectaculares en pacientes con linfoma de Hodgkin refractario y que ya se están incorporando en la práctica asistencial. Y en segundo lugar, una nueva forma de tratamiento de base inmunológica, las llamadas CAR-T-Cells que están aportando respuestas en pacientes con linfoma no Hodgkin que habían progresado a todos los tratamientos previos, aunque con un coste tóxico que, por el momento, es importante.

A continuación se detallan los avances destacables en linfoma de Hodgkin y No Hodgkin

HITOS EN EL LINFOMA DE HODGKIN		HITOS EN EL LINFOMA NO HODGKIN	
1832	Thomas Hodgkin publica "On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen," donde describe una serie de 6 pacientes con tumoraciones ganglionares con aspectos clínicos diferentes de la tuberculosis, la sífilis y la inflamación.	1863	Virchow usó el término linfocarcoma para describir un grupo de neoplasias linfoides de curso fatal que ocurría en ausencia de leucemia.
1856	Samuel Wilks comunica casos similares con crecimiento del bazo y de los ganglios linfáticos y denomina "Enfermedad de Hodgkin" a este proceso patológico. La enfermedad, mortal en todos los casos, se trataba con hierbas, cirugía y arsénico.	1871	Billroth acuñó la expresión linfoma maligno, aunque su uso no se generalizó hasta bien entrado el siglo XX.
1900	El patólogo alemán Carl Sternberg (1898) y la patóloga americana Dorothy Reed (1902) describen por separado los detalles citológicos de la célula neoplásica del linfoma de Hodgkin, posteriormente denominada célula gigante de "Reed-Sternberg".	1902	Dorothy Reed señaló la separación histológica entre la Enfermedad de Hodgkin y las "verdaderas" neoplasias de los tejidos inmunes, a las que continuó denominando linfocarcoma.
1920-1930	W. Pusey and N. Senn describen remisiones de las masas ganglionares del linfoma de Hodgkin al ser expuestas a los rayos X.		
1931	Rene Gilbert administra radioterapia con campos extensos a pacientes con linfoma de Hodgkin.		
1943	Rene Gilbert y su equipo comunican reducciones temporales en el tamaño de los ganglios linfáticos en 6 pacientes tratados con mostaza nitrogenada.	1941	Gall describe la excelente respuesta a la radioterapia de los linfomas foliculares, a diferencia de otros linfosarcomas.
1950	Vera Peters comunica excelentes tasas de supervivencia en pacientes con enfermedad localizada al irradiar áreas ganglionares adyacentes a las afectadas.	1947	Wintrobe comunicó el efecto beneficioso de la mostaza nitrogenada administrada por vía intravenosa en 4 de 11 enfermos con linfoma no Hodgkin.
1962	Henry Kaplan introduce, en la Universidad de Stanford, el acelerador lineal en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. Comunica la curación de las formas localizadas de la enfermedad tras tratamiento con irradiación de campos extendidos.	1955	Galton introduce el clorambucilo en el tratamiento de los linfomas. Su uso en los linfomas indolentes ha demostrado su utilidad hasta nuestros días.
1964	Vincent DeVita Jr, George Canellos y sus colaboradores, son los primeros que demuestran que el 50% de los casos avanzados de linfoma de Hodgkin se curan utilizando un esquema de quimioterapia combinada denominado MOPP (mecloretamina, vincristine, procarbacin y prednisona).		
1966	Robert J. Lukes y James J. Butler describen la historia natural de los diferentes subtipos histológicos del linfoma de Hodgkin. A su vez, Saul Rosenberg y Henry Kaplan describen la progresión ordenada por áreas ganglionares de la enfermedad y Rosenberg comunica el sistema de estadificación.	1966	Rappaport comunicó la primera clasificación ordenada de los linfomas no Hodgkin que consiguió un amplio consenso de uso, sobre todo en los Estados Unidos.
		1972	Descubrimiento de la existencia de material genético extra en el cromosoma 14 de las células del linfoma de Burkitt.
		1973	Gottlieb y colaboradores publican los primeros resultados en pacientes con linfomas tratados quimioterapia combinada tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). Este régimen sigue siendo en la actualidad el tratamiento quimioterápico estándar en la mayoría de los linfomas no Hodgkin.
1975	Gianni Bonadonna comunica por primera vez los resultados del esquema de poliquimioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), que resultó eficaz en pacientes que progresaban tras el esquema MOPP. Más tarde ABVD se convirtió en el esquema de quimioterapia estándar para el linfoma de Hodgkin, curando a más de dos tercios de los pacientes con	1975	Un grupo de investigadores del NCI norteamericano comunican las primeras curaciones del linfoma difuso de células grandes con poliquimioterapia que no contenía adriamicina. Karl Lennert y su grupo de la Universidad de Kiel desarrollaron un sistema de clasificación mucho más amplio y más correcto desde el punto de vista científico, cuyo uso se

	enfermedad avanzada.		generalizó en Europa.
		1976	McKelvey y Gottlieb comunican excelentes resultados de la quimioterapia de combinación CHOP en linfomas no Hodgkin indolentes y agresivos.
1980-1990	Se comunican los efectos adversos graves de MOPP, entre ellos, esterilidad y leucemias agudas. Se observan los efectos tardíos graves de la radioterapia en forma de segundos tumores sólidos (cancer de pulmón y mama) y enfermedades cardiovasculares. Se alcanzan remisiones prolongadas con la utilización de quimioterapia a altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea en pacientes que han recidivado tras quimioterapia y radioterapia. Más adelante, este tratamiento llegaría a ser el tratamiento estándar de rescate en la mayoría de los casos.	1980-1990	Se desarrollan múltiples esquemas de quimioterapia combinada (llamados de segunda y tercera generación) para el tratamiento de los linfomas agresivos. Algunos de estos esquemas desbancan a CHOP como tratamiento de primera estándar, basándose en estudios no aleatorizados.
1994	Ralf Küppers consigue aislar células de Reed-Sternberg individuales desde los tejidos afectados y, utilizando análisis de reordenamientos genéticos, demuestra que estas células son linfocitos B malignizados. Desde este momento la enfermedad pasa a denominarse "Linfoma de Hodgkin".	1991	Wotherspoon e Isaacson describen la asociación etiológica entre el linfoma MALT gástrico y la infección por Helicobacter pylori.
1990-2000	Estudios aleatorizados europeos y americanos demuestran que la administración de quimioterapia de corta duración (p.e. ABVD) y radioterapia con dosis reducidas y campos limitados consigue curar al 90% de los pacientes con enfermedad temprana. El grupo alemán de estudio del linfoma de Hodgkin introduce el esquema de quimioterapia BEACOPP escalado (bleomicina, etoposido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona)		
		1993	Wotherspoon demuestra que el tratamiento con antibióticos consigue la erradicación de algunos casos de linfoma MALT gástricos inducidos por Helicobacter pylori.
		1993	Un estudio aleatorizado norteamericano, liderado por el Dr. Richard Fisher, demuestra que CHOP sigue siendo el tratamiento estándar de los linfomas agresivos.
		1994	Se publica la clasificación unificada Europea/americana (REAL). En ella se separan entidades clinicopatológicas únicas basándose en su perfil clínico, histológico, inmunohistoquímico y biológico. Será el germen de la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud y permitirá unificar la información y avanzar más rápidamente en la mejora de la terapia. La última clasificación de la OMS incluye más de 50 entidades clínico-biológicas diferentes.
		1995	Un ensayo aleatorizado europeo demuestra que la quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento estándar para los linfomas agresivos en recaída quimiosensible.
		1997	Se comunican los primeros resultados de rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en el tratamiento de los linfomas B. Debido a su eficacia y baja toxicidad, rápidamente pasa a formar parte del tratamiento de los linfomas B indolentes en recaída.
		1998	El grupo SWOG confirma que el tratamiento combinado con tres ciclos de CHOP y radioterapia es el tratamiento estándar de los linfomas agresivos localizados.
		2002	Se describe el papel pronóstico de los perfiles de expresión génica en el linfoma difuso de células grandes B. Posteriormente se confirmaría en otros tipos de linfomas. Con ello se ha logrado avanzar en la investigación del tratamiento individualizado para algunos subtipos moleculares. Desafortunadamente esta tecnología aún no ha tenido

			impacto asistencial. El Dr. Bertrand Coiffier comunica que la combinación de rituximab con CHOP aumenta la supervivencia de pacientes mayores de 60 años con linfoma difuso de células grandes B. Esta combinación se convierte en el tratamiento estándar de los linfomas difusos de células grandes B.
		2004	La combinación de rituximab con quimioterapia demuestra mejorar el tiempo hasta la progresión (y posteriormente la supervivencia) en el tratamiento del linfoma folicular.
2000-2010	Se introduce la tomografía de emisión de positrones en la estadificación y en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Se desarrollan nuevos esquemas de tratamiento combinado (quimioterapia + radioterapia), menos agresivos, que curan a más del 90% de los pacientes con estadios localizados.	2000-2010	La tomografía por emisión de positrones se incorpora en el estudio de extensión y en la evaluación de la respuesta del linfoma difuso de células grandes B.
		2011	La administración de un tratamiento de mantenimiento durante 2 años con rituximab en pacientes con linfoma folicular que han respondido a la inmunoterapia de primera línea, reduce un 45% el riesgo de progresión en los primeros 30 meses de seguimiento.
2012	Brentuximab vedotin, una inmunotoxina dirigida contra el antígeno CD-30, logra respuestas duraderas en pacientes politratados y en recaída tras trasplante autólogo de médula ósea.	2012	Bendamustina se convierte en una alternativa a CHOP como tratamiento quimioterápico de primera línea de los linfomas foliculares.
		2003-2013	Se incorporan los agentes antidiarrea en el tratamiento de algunos tipos de linfomas no Hodgkin en recaída o refractariedad (bortezomib, lenalidomida, vorinostat, panobinostat, temsirolimus).
2016-2017	Inmunoterapia basada en Inhibidores del punto de control, con Nivolumab y Pembrolizumab	2016-2017	Tratamiento de base inmunológica: CAR-T-Cells

Considerando el global de todos los tumores malignos, a principios de los años 80, la supervivencia a los cinco años del diagnóstico apenas superaba el 45%, mientras que a día de hoy se aproxima prácticamente al 65% de los casos. El incremento es por tanto menor al 1% anual, pero la suma de estos pequeños avances ha llevado en su conjunto a un incremento muy significativo.

Con más de 200.000 diagnósticos de cáncer al año en España, supone que los pacientes vivos después de cinco años del diagnóstico sean 130.000 en lugar de 90.000. Nada más y nada menos que 40.000 pacientes más que si no se hubiera existido estos pequeños avances no se hubiesen podido tratar.

Muchos de estos avances cuando son presentados de forma aislada parecen tener una escasa relevancia, pero sumados entre sí han cambiado la vida de muchos pacientes. Por tanto, es necesario que, aquellos progresos, por pequeños que sean, que muestran beneficios para los enfermos, se incorporen de manera equitativa a todos los individuos, y que el acceso al mejor tratamiento para su enfermedad sea universal, porque como ya hemos visto, los pequeños avances tomados de forma conjunta sí son relevantes, cada pequeño avance cuenta.

Twitter: [@_SEOM](https://twitter.com/SEOM)

Para ampliar información y gestión de entrevistas:

Departamento de Comunicación de SEOM

Mayte Brea y Ana Navarro:

Email: gabinetecomunicacion@seom.org | prensa@seom.org

Tel: 91 577 52 81