

Linfoma de Hodgkin. Factores Pronósticos Asociados a la Respuesta del Tratamiento.

Gilberto Covarrubias-Espinoza*
José Arturo Luna-Cordova**
Homero Rendón-García***
Aline Gómez Maqueo-Chew****
Adrian Morales-Peralta*****
Tania Larios-Farak*****
Candy Guadalupe Ríos-García*****

RESUMEN

Introducción: El linfoma de Hodgkin (LH) es la segunda causa de cáncer Pediátrico en México. En la actualidad, la mayoría de los niños y adolescentes con LH logran curarse. .

Objetivos: Identificar los factores pronósticos asociados a la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con LH. Presentar resultados del tratamiento con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT).

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en un período de 10 años. Se seleccionaron y revisaron 21 expedientes clínicos con diagnóstico de LH, considerando las siguientes variables: Género, edad, estadio clínico, tipo histológico, tamaño del tumor, presencia de síntomas B, respuesta temprana, presencia de recaída y fallecimiento.

Resultados: La sobrevida libre de enfermedad es del 95.2%. a 2.4 años. La recaída global es de 38.1%, a sitio primario el 50% de los casos. La mortalidad global de la serie es de 4.8% (n=1). El género masculino, estadio clínico, síntomas B, masa Bulky y respuesta temprana desfavorable son factores pronósticos adversos importantes.

Conclusión: El estadio clínico al momento del diagnóstico fue temprano en la mayoría de los casos. El LH es sensible a RT y QT. En aquellos casos de alto riesgo de recaída o cuando se observa respuesta parcial, la RT y/o una segunda línea generaron buena respuesta.

Palabras Clave: Linfoma de Hodgkin (LH), factor pronóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Background: Hodgkin lymphoma (HL) is the second cause of childhood cancer in Mexico. Nowadays, most children and adolescents with HL can be cured. This challenges us to look beyond survival rates and find the true impact of prognostic factors for relapsed disease, which should be used as part of the risk-adapted therapy.

Objectives: Identify prognosis factors associated to the treatment in children with HL. Evaluate chemotherapy and

* Jefe Servicio de Oncología. Prof. Titular de la Especialidad Oncología Pediátrica. Hospital Infantil del Estado de Sonora.

** Medico General. Universidad El Valle de México, "Campus Hermosillo".

*** Oncólogo Peditra. Jefe del Departamento de Enseñanza del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

**** Coordinadora de Investigación de la Universidad de Valle de México. "Campus Hermosillo".

***** Oncólogos Peditras Adscritos al Servicio de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Correspondencia: Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza, gcovarrubias5@hotmail.com, Reforma 355 Norte. Col. Ley 57, Hermosillo Son, México.

radiotherapy treatment. Analyze relapse as a result of an unfavorable prognosis of HL.

Methodology: A retrospective analysis of the medical records of 21 patients with HL from “Hospital Infantil del Estado de Sonora” in a 10-year period. The variables of sex, age, clinic stage, histological type, tumor, B symptoms, early response, and relapse were analyzed.

Results: The survival free diseases a 2.4 years was 95.2%. The overall relapse was 38.1% and 50% of relapses were to the primary site. Overall mortality was 4.76% (n=1). Male, clinical stage, presence of B symptoms, Bulky size and unfavorable early response are adverse prognostic factors.

Conclusion: Important clinical stage reductions were observed at diagnosis: only thirty percent were diagnosed at advanced stages. Chemotherapy and radiotherapy are effective. Combined radiotherapy (second-line treatment) and hybrid therapy can be used with relapse high-risk or partial response patients and is also effective in the treatment of pediatric HL.

Key Words: Pediatric Hodgkin lymphoma (HL), prognosis factor, treatment.

Introducción

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia que se origina en el sistema linfático, cáncer que se desarrolla en los ganglios linfáticos y sistema hematopoyético. En la actualidad se sabe que LH es, en la mayoría de los casos, una proliferación clonal de células B.

En los EE.UU los linfomas son la tercera neoplasia más común en la edad pediátrica después de la leucemia y tumores del *Sistema Nervioso Central* (SNC)^{1,2}. En el *Hospital Infantil del Estado de Sonora* (HIES) los linfomas prevalecen en un 10.7% de casos, con lo que ocupa la segunda neoplasia más común de cáncer en niños y adolescentes, subclasificados como LH se registra 54.1% y el LNH 45.9% precede la leucemia aguda con 47.5% seguido por los tumores del SNC con 9.9%³. En México en el 2015, el Centro para la Salud de la Infancia y Adolescencia en México. Reportaron 2179 casos de Linfoma de Hodgkin prevalencia de 12% a nivel nacional con mayor frecuencia en el grupo de varones del 15 a 19⁴.

El tratamiento se decide a partir de factores tales como la edad, el estadio y volumen de la enfermedad⁵. El presente trabajo evalúa la respuesta al tratamiento al clasificar a los casos por factores pronósticos en los que está implicado el uso de quimioterapia y la radioterapia.

Material y Métodos

Se realizó un estudio transversal en el que incluyó los pacientes que ingresaron al servicio de oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora con Linfoma de Hodgkin, durante el periodo 2000 al 2010, se diagnosticaron 32 casos cumplieron variables de inclusión 21 pacientes. La información obtenida de los expedientes clínicos correspondió al año de ingreso al servicio, la edad cumplida a la fecha de ingreso, sexo, sitio primario del tumor, tamaño de la tumoración, estadio, tipo histológico,

tratamiento otorgado, supervivencia, presencia o no de recaída; en aquellos pacientes que su evolución fue desfavorable y si fallecieron se analizó la causa integrándose la fecha de defunción, así como el estado actual. Con respecto a la metodología de gabinete se incluyó imagenología, en este caso tomografía computada, con finalidad de estadificación. Respecto al análisis histopatológico brindado por la toma de biopsia de ganglios afectados, biopsia de hueso y médula ósea según correspondió el caso, confirmándose por inmunohistoquímica.

Los datos se analizaron por estadística descriptiva con análisis de supervivencia por Kaplan Mier fue evaluada. Los datos recolectados fueron analizados usando el programa SPSS Inc. (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows versión 11.

Resultados

Evaluamos 21 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, predominó el género masculino 66.7% (n=14) sobre el femenino 33.3% (n=7); siendo la relación hombre-mujer 2:1. El promedio de edad fue 13.4 años. (Cuadro 1) El cuadro clínico de inicio correspondió a tumoración cervical en 16 pacientes 76.2%, seguido por localización mediastinal en 2 pacientes 9.5%; el resto se

Cuadro 1.- Distribución por edad en años de pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin tratados en el HIES 2000-2010.

Distribución por Grupo Etario		
Edad	Pacientes	Porcentaje
	N 21	100
0-5	1	4.76
6-10	3	14.28
11-18	17	80.95

Rango: 5 a 18 años; promedio 13.4 años

encontraron en abdomen y región axilar 14.3% (Cuadro 2). La presencia de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) al momento del diagnóstico se observó en 13 pacientes 61.9%. De acuerdo al tamaño de adenomegalia al momento del diagnóstico, se presentó en 11 pacientes 52.4% la tumoración primaria Bulky, (Cuadro 3).

Con base en los hallazgos histológicos se encontraron 15 casos con tipo esclerosis nodular (71.4%), celularidad mixta en 3 (14.3%) y en los 3 pacientes restantes se encontró predominio linfocitario 14.3%. En cuanto al estadio de la enfermedad, 4 casos 19% fueron diagnosticados en estadio I, 10 (47.6%) en estadio II, 6 (28.6%) en estadio III y un caso en el estadio IV (4.8%).

El estadios I y II como diagnóstico temprano, se encontró en un 66.7% de los pacientes, estadio tardío o avanzado III y IV se presentaron en el 33.3% de los casos estudiados.

Respecto al tratamiento todos recibieron ABVD a las dosis convencionales, como se muestra en el Cuadro 4. Los pacientes estadio I, dos correspondieron a Estadio I-A, ambos recibieron 4 ciclos de ABVD exclusivamente, sin embargo, uno recayó al sitio primario durante el tratamiento y se rescató con protocolo EVAP, (Cuadro 5) además radioterapia al sitio primario, administrándose 3,200cGy a cuello. Ambos se encuentran en remisión completa (RC) libres de enfermedad. Estadio IB reportamos dos casos, uno de ellos recibió 6 ciclos de ABVD encontrándose en RC y el otro caso presentó enfermedad progresiva, recibiendo dos protocolos de segunda línea, falleció por actividad tumoral a los 72 meses del

diagnóstico.

En el estadio II se encuentran 10 pacientes de los cuales el 50% fue de lasubclasificación A, en este grupo de pacientes se observó una sobrevida media de 5 años, con una máxima de 108 meses (9 años); al mes de diciembre de 2014, todos se encuentran en remisión completa.

De los 5 pacientes con subclasificación B, dos de ellos tuvieron recidiva a mediastino y fueron tratados con EVAP, además, se administró irradiación con 3200 cGy a los sitios invadidos. Los dos alcanzaron nuevamente segunda remisión completa con una sobrevida de 9 y 8 años. Un paciente más de este grupo presentó recaída a sitio pulmonar, por esta razón se cambió de esquema a EVAP y se añadió radioterapia (3600 cGy), con una sobrevida de 10 meses y actualmente en remisión completa. Los dos pacientes restantes presentaron buena respuesta al protocolo inicial, encontrándose en remisión completa con una sobrevida media de 96 y 60 meses respectivamente.

De los pacientes en estadio III, cinco fueron subclasificados B y uno A, todos recibieron 6 ciclos de ABVD, con buena respuesta después del tercer ciclo de quimioterapia, y en remisión completa con una sobrevida media de 6.3 años con una mínima de 36 meses y una máxima de 120 meses, todos en remisión completa. Un paciente se clasificó en estadio IV en el cual el sitio primario al diagnóstico fue una tumoración Bulky en cuello, de variedad histológica esclerosis nodular y con infiltración a médula ósea. Se inició con esquema ABVD de primera línea por 3 ciclos ya que su evolución fue tórpida y tuvo recaída a sitio primario durante el tratamiento, para lo cual se utilizó EVAP. Se le administraron 22 sesiones de radioterapia (3960 cGy), al sitio primario, su sobrevida a diciembre de 2014 era de 9 años con remisión completa.

En resumen, el porcentaje de recaída global es de 38.1%; en sitio primario un 50% de los casos, mediastino 37.5% y otros (axila e ingle) 12.5%. Un paciente falleció con actividad de la enfermedad y representa el 4.8% de la

Cuadro 2.- Localización de adenomegalia en pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin tratados en el HIES 2000-2010.

Localización de Adenomegalia			
Sitio	Primario	Sujetos	Porcentaje
		N 21	100
	Cuello	16	76.19
	Mediastino	2	9.52
	Abdomen	1	4.76
	Otros	2	9.52

Cuadro 3.- Tamaño de la tumoración al momento del diagnóstico en pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin tratados en el HIES 2000-2010.

Tamaño de la Tumoración		
Tamaño	Pacientes	Porcentaje
	N 21	100
No Bulky	10	47.61
Bulky	11	52.38

Cuadro 4.- Esquema de Quimioterapia protocolo ABVD.

ABVD	Día 1 y 15
ADRIAMICINA	25 mg/m ² SC
Bleomicina	10 mg/m ² SC
Vinblastina	6mg/m ² SC
Dacarbacina	375 mg/m ² SC

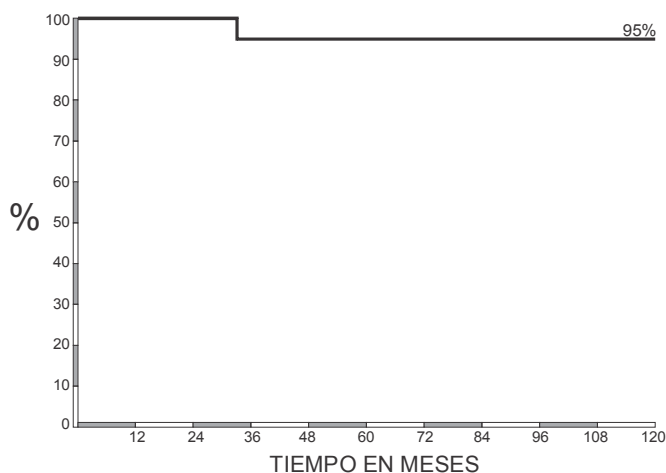
Cuadro 5.- Esquema de Quimioterapia protocolo EVAP.

EVAP	Días 1, 8, 15
Etoposido	120 mg/m ² SC
Vinblastina	4 mg/m ² SC
Citarabina	30 mg/m ² SC
Cisplatino	40 mg/m ² SC

serie de estudio. Veinte pacientes 95.2% se encuentran vivos y sin actividad de la enfermedad hasta el 2014 (Figura 1).

Cabe mencionar que uno de los pacientes de estadio II A y con sitio primario cervical, cuatro años después desarrolló una segunda neoplasia, en este caso localizada en tiroides (carcinoma papilar de tiroides); el tratamiento empleado en dicho caso fue ABVD 6 ciclos más radioterapia a cuello. Se le realizó tiroidectomía y hasta el momento se encuentra en remisión completa de ambas neoplasias.

Figura 1
LINFOMA DE HODKIN
SOBREVIDA GLOBAL
n=21



Discusión

El perfil clínico de los pacientes estudiados por nosotros es muy semejante a lo reportado en la literatura^{3,6,7,8}.

Los actuales protocolos de manejo están dirigidos a disminuir la intensidad de la quimioterapia de combinación y disminuir el campo de radiación y la dosis, sin que modifique los resultados obtenidos ordinariamente, pero con la intención de minimizar los efectos adversos tardíos de la quimioterapia y/o radioterapia⁹.

Los resultados obtenidos en este estudio son

semejantes en cuanto al promedio de supervivencia de otras series^{10,11,12}, logrando una supervivencia de 95% en todas las etapas; y este logro fue empleando sólo quimioterapia de combinación.

Se observó un 38.1% de recaídas, la gran mayoría al sitio primario, pero si tomamos en cuenta el 52.4% se consideraba Bulky, y 61.9% tenían síntomas B, lo que indica que más del 50 % de los casos tenían factores pronósticos de alto riesgo. Sin embargo se observó un alto porcentaje de conseguir una segunda remisión completa, como se demostró en nuestro estudio¹³.

En los casos de diagnóstico temprano 66.7%, que recibieron quimioterapia como único esquema 28% recayó y se encuentra en remisión completa.

El tratamiento de LH debe ser multidisciplinario y es sensible a radioterapia y quimioterapia. En aquellos casos de alto riesgo con recidiva o cuando se observó respuesta parcial, la radioterapia y/o tratamiento de segunda línea (EVAP) generaron buena respuesta. La variedad histológica encontrada con mayor frecuencia fue la esclerosis nodular con un 71.4%, mostrando algo similar a lo referido en la literatura sobre todo en menores de 15 años, seguida de la celularidad mixta 14.3% y el predominio linfocítico 14.3%. La mayor proporción de pacientes por estadio, correspondió al II (47.6%), seguido de los estadios III con 28.6% y I con 19 %, el estadio IV tuvo solo el 4.8%. Cabe destacar que en los primeros 20 años de servicio del HIES el 50% de los pacientes era diagnosticado en estadios avanzados (III y IV). Esta investigación arroja una mayor proporción de diagnóstico temprano (66.7%) en estadios I y II, resultado probable de las campañas de salud pública en cuanto a promoción, educación en salud de padres de familia y sobre todo del entrenamiento a médicos de primer nivel respecto a prevención y detección temprana del cáncer en niños y adolescentes, mismos que corresponden al antes mencionado Programa de salud del CeNSIA¹⁴. Es importante señalar que en trece pacientes 61.9% se utilizó el ABVD como primera línea de tratamiento y no presentaron recaída. De acuerdo con Fajardo⁴ quien puntualiza los estadios tempranos al diagnóstico es un factor pronóstico importante y favorable para que los pacientes no recaigan durante su tratamiento.

Conflicto de interés: Ninguno, Financiamiento: Ninguno.

REFERENCIAS

- 1.- Moreno F, Dussel V, Abriata G, Loria D. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Incidencia 2000-2009. Supervivencia 2000-2007. Tendencia de mortalidad 1997-2010. Primera Ed. 2012.
- 2.- Mack TM, Cozen W, Shibata DK. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young adult form of the disease. N Engl J Med 1995; 332: 413.
- 3.- Covarrubias G, Incidencia del cáncer pediátrico 1979-2013. Servicio de Oncología. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2013;

28(1): 12.

- 4.- Centro para la Salud de la Infancia y Adolescencia (CeNSIA). Cáncer Infantil en México. [Consultado agosto 2015]. Disponible en: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/interm_cancer.html.
- 5.- Robison LL, Stoker V, Frizzera G. Hodgkin's disease in pediatric patients with naturally occurring immunodeficiency. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9 (2):189.
- 6.- Donaldson SS. Finding the Balance in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(26):3158.
- 7.- Smith MA. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15): 2625.
- 8.- Covarrubias G, Rendón H, Esquer O. Masa mediastinal gigante en adolescentes con linfoma Hodgkin. *Bol Clin Hosp. Infant. Edo Son* 2012; 29(1): 29.
- 9.- Sociedad Española de Oncología Médica. Generalidades de linfoma de Hodgkin, marzo 2013. [Consultado noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-ymieloma/linfoma-hodgkin>.
- 10.- Harris NL, Jaffe E, Stein H. A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361.
- 11.- Jaffe ES, Harris NL, Stein H. Pathology and genetics of Tumors of haemopoietic and Lymphoid Tissues. *Hodgkin Lymphoma*. Lyon Press 2001; 237.
- 12.- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31 (11): 1860.
- 13.- Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 208-36.
- 14.- National Cancer Institute. Clasificación de las neoplasias linfoides, REAL/OMS actualizada, septiembre 2013. [Consultado septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/hodgkindisease/HealthProfessional/page3>.