

## Artículo original

**Tratamiento combinado COPP-EBV seguido de radioterapia a dosis baja en 100 niños con linfoma de Hodgkin**Carmen L Insausti,\* Raiza García,\*\* Greta Acquatella,\*\*\* Augusto Pereira,\*\*\*\* Nilda Rojas,<sup>1</sup> Angélica Páez<sup>2</sup>**RESUMEN**

**Objetivo:** evaluar los resultados de la eficacia y del protocolo COPP-EBV con radioterapia a dosis bajas en niños con linfoma de Hodgkin tratados en 13 centros de Venezuela.

**Pacientes y métodos:** de enero de 2000 a enero de 2007, el Grupo Cooperativo Hemato-Oncológico Multidisciplinario Pediátrico venezolano trató a 100 niños con linfoma de Hodgkin con promedio de 11.5 años de edad, relación masculino-femenino 1.9:1. Los factores pronóstico fueron: género masculino 66%; estadios clínicos IIB, IIIB, IVA o B 56%; masa mediastinal > 30% (MMV) 17%; GB > 13.5 × 10<sup>9</sup>/L 8%; Hb <11 g/dL 28%. Grupo favorable: < 3 factores pronóstico: 42%; grupo desfavorable: > 3 factores pronóstico o estadio clínico IV o MMV 58%. De acuerdo con el estadio clínico y factores pronóstico se clasificaron en tres grupos.

**Resultados:** grupo total: 88% remisión completa, 7% progresión, 5% recaídas, 10% mortalidad. Grupo 1: 80% supervivencia libre de eventos, 86% supervivencia total. Grupo 2: 68% supervivencia libre de eventos, 85% supervivencia total. Grupo 3: 70% supervivencia libre de eventos, 85% supervivencia total.

**Conclusiones:** el esquema COPP-EBV asociado con dosis bajas de radioterapia produjo resultados comparables a los reportados en la bibliografía en estadios favorables, no así en los desfavorables, donde las combinaciones de quimioterapia tienen mayor efectividad.

**Palabras clave:** linfoma, niños, factores pronóstico, tratamiento, quimioterapia, bajas dosis de radioterapia.

**ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the results of the efficacy and feasibility of the COPP/EBV protocol with low dose Rt in children with Hodgkin's lymphoma treated in 13 health cooperative group centers in Venezuela.

**Patients and Methods:** From January 2000 to January 2006 the Pediatric Multidisciplinary Hemato-Oncological Cooperative Group in Venezuela treated 100 children who suffered from Hodgkin's lymphoma. Their mean age was 11.5 years, with a male-female relation of 1.9:1. The prognostic factors were: male gender 66%; clinical stages IIB, IIIB, IVA or B 56%; mediastinal mass < 30% (MMV) 17%; GB>13.5 × 10<sup>9</sup>/L 8%; Hb <11 g/dl. Favorable group (FG): < 3 prognostic factors, 42%; unfavorable group (UG): > 3 prognostic factors or clinical stage IV or MMV, 58%. According to the clinical stage and the prognostic factors, three groups were classified.

**Results:** Total group: complete remission 88%, progression 7%, relapse 5%, mortality 10%. Group 1: free of events survival 80%, total survival 86%. Group 2: free of events survival 68%, total survival 85%. Group 3: free of events survival 70%, total survival 85%.

**Conclusions:** The COPP/EBV treatment plan associated to low doses of Rt in favorable cases produce results comparable to those reported in the literature, which is not the case in the unfavorable group. In these cases the combinations of chemotherapies has a higher effectiveness.

**Key words:** lymphoma, children, prognostic factors, treatment, chemotherapy, low dose radiotherapy.

\* Departamento de hematología, Hospital Universitario de Caracas (HUC). Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

\*\* Departamento pediátrico, hematología clínica, Hospital Domingo Luciani (IVSS), Caracas, Venezuela.

\*\*\* Fundación BADAN.

\*\*\*\* Departamento de pediatría oncológica, Hospital JM de los Ríos, Caracas, Venezuela.

<sup>1</sup> Departamento de pediatría oncológica, Hospital Oncológico Luis Razzetti, Caracas, Venezuela.

<sup>2</sup> Departamento de pediatría, Hospital Central de San Cristóbal, Venezuela.

Correspondencia: Dra. Greta Acquatella, asesor científico, Fundación BADAN. Avenida Principal de los Cortijos, edificio Centro los Cortijos, piso 2, Caracas, Venezuela.

E-mail: francis.villarreal@fundacionbadan.org

Recibido: enero, 2008. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Insausti CL, García R, Acquatella G, Pereira A y col. Tratamiento combinado COPP-EBV seguido de radioterapia a dosis baja en 100 niños con linfoma de Hodgkin. Medicina Universitaria 2008;10(39):63-74.

La versión completa de este artículo también está disponible en:

[www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx),

[www.meduconuanl.com.mx](http://www.meduconuanl.com.mx)

El pronóstico de los niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin ha mejorado significativamente en los últimos años con el uso de diferentes modalidades de quimioterapia combinada con radioterapia a dosis bajas (menos de 2.5 Gy) en las zonas afectadas.<sup>1</sup> La mayor parte de estas modalidades tiene como base el COPP (ciclofosfamida, oncovín, procarbazona y prednisona), el ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), variantes de estos regímenes o el esquema híbrido COPP-ABVD, basado en la recomendación de que la efectividad terapéutica mejora con la introducción temprana y alterna de agentes activos contra la enfermedad y que tal aproximación produce una tasa de remisión más alta, con menos recaídas y poca toxicidad, pues permite reducir las dosis totales de los fármacos con toxicidades similares.<sup>2</sup> Con estos esquemas se han obtenido tasas de supervivencia libre de enfermedad de aproximadamente 95% en los niños con enfermedad localizada y 85% con enfermedad avanzada. Sin embargo, no basta controlar la mortalidad relacionada con la enfermedad, también es necesario disminuir el riesgo de mortalidad asociada con las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, segundas neoplasias, etc., que se observan como efectos secundarios de estos esquemas. Actualmente con estos planteamientos y el conocimiento de la heterogeneidad en la manifestación clínica de la enfermedad con caracteres favorables o desfavorables que influyen en su evolución, se busca utilizar aproximaciones terapéuticas adaptadas a la categoría de riesgo, a fin de no darle excesivo tratamiento a los que tienen una enfermedad localizada de bajo riesgo e intensificar la terapia en los que tienen riesgo intermedio o alto.<sup>3,4</sup>

Con base en estas consideraciones, en el año 2000 el Grupo Cooperativo Hemato-Oncológico Multidisciplinario Pediátrico venezolano diseñó el protocolo Hodgkin PN 2000-04 para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años con linfoma de Hodgkin no tratados previamente, fundamentado en la modalidad de tratamiento combinado, usando una modificación del esquema híbrido, el COPP-EBV (epirubicina, bleomicina, vinblastina) y dosis bajas de radioterapia (menos de 2.5 Gy) en las zonas afectadas, con ajuste de la terapia según la categoría de riesgo del paciente.

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados obtenidos con dicho protocolo y compararlos con los publicados en la bibliografía nacional e internacional.

## PACIENTES Y MÉTODOS

De enero de 2000 a enero de 2007 se incluyeron 100 niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin con edades de 3 a 18 años. Se estudiaron de acuerdo con lo establecido en el protocolo y se dividieron en estadios según la clasificación de Ann Arbor modificada en Costwold.<sup>5</sup> Se investigó si tenían síntomas B y se clasificaron en grupos de manifestación clínica desfavorable o favorable según si había o no tres o más de los siguientes factores pronóstico, evaluados al momento del diagnóstico: género masculino, enfermedad voluminosa (definida como todo ganglio > 6 cm), afectación de más de cuatro regiones ganglionares, enfermedad extra-ganglionar y recuento de glóbulos blancos > 13.5 x 10<sup>9</sup>/L. La existencia de estadio IV o más mediastinal voluminosa > 30% del diámetro torácico se

**Cuadro 1.** Esquema híbrido COPP-EBV

Fármacos	Dosis	1º	7º	8º	10º	14º
Ciclofosfamida*	600 mg/m <sup>2</sup> IV	■				
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV	■				
Procarbazona**	100 mg/m <sup>2</sup> VO	■				
Prednisona***	40 mg/m <sup>2</sup> VO	■				
Epi-adriamicina	45 mg/m <sup>2</sup> IV		■			
Bleomicina	10 mg/m <sup>2</sup> IV		■			
Vinblastina	6 mg/m <sup>2</sup> IV		■			

\* Estadio clínico IV: 800 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida dividida en dos días, DT = 4.8 g (6 ciclos).

\*\* Procarbazona, dosis durante 8 días.

\*\*\*Prednisona, dosis durante 10 días.

clasificó como desfavorable. Las biopsias ganglionares se revisaron en la sección de hematopatología del Instituto de Anatomía Patológica Dr. José A O'Daly de la Universidad Central de Venezuela y se clasificaron según la REAL.<sup>6,7</sup> A todas se les realizó estudio inmunohistoquímico.<sup>8</sup>

Los pacientes se asignaron a uno de tres grupos terapéuticos: en el grupo 1 se incluyeron los pacientes en estadios clínicos IA y IIA de manifestación clínica favorable, en el grupo 2 los estadios clínicos IA y IIA de manifestación clínica desfavorable, los IIB y IIIA; y el grupo 3 incluyó los de estadios clínicos IIIB, IVA y B. En todos el tratamiento se inició con el esquema COPP-EBV a las dosis señaladas en el cuadro 1. Sólo los pacientes en estadio clínico IV recibieron mayor dosis de ciclofosfamida (800 mg/m<sup>2</sup> dividida en dos días). La secuencia terapéutica se muestra en la figura 1.

Los pacientes del grupo 1 recibieron cuatro ciclos de quimioterapia y los del grupo 2, seis ciclos. En ambos grupos si se alcanzaba remisión completa, definida por la resolución clínica y radiológica de cualquier rastro de enfermedad, se administró radioterapia en la zona afectada 1.5 Gy; si se alcanzaba remisión parcial mayor, es decir la reducción de la enfermedad inicial en una proporción igual o mayor del 50%, se administró radioterapia en la zona afectada a dosis de 2.5 Gy, y si sólo se alcanzaba remisión parcial menor de 50% o se notaba empeoramiento de la enfermedad, definida por datos clínicos o radiológicos de aumento del tumor en los sitios iniciales o en sitios nuevos, el paciente salió del protocolo para tratamiento de rescate. Los pacientes del grupo 3 recibieron seis ciclos de quimioterapia, si alcanzaban remisión completa o remisión parcial mayor continuaban con dos ciclos adicionales de consolidación; si persistía la enfermedad residual en una sola región recibían radioterapia (2.5 Gy) en la zona afectada. Si la respuesta inicial era menor del 50% o empeoraba la enfermedad, salían del protocolo y continuaban con el esquema de rescate DEXA-BEAM modificado (BCNU sustituido por CCNU).<sup>9</sup>

La respuesta al tratamiento se evaluó por la obtención de remisión completa posterior a la quimio y radioterapia, y por la supervivencia libre de eventos y la supervivencia total.

La recaída se definió como la recurrencia de la enfermedad, confirmada radiológica o histológicamente después de obtener remisión completa.

La supervivencia libre de eventos se definió como el tiempo comprendido desde que el paciente obtuvo remi-

sión completa hasta la ocurrencia de cualquier evento (progresión, recaída, aparición de segunda neoplasia, muerte por cualquier causa). La supervivencia total se definió como el tiempo transcurrido desde el ingreso al estudio hasta la muerte. Los cálculos de supervivencia libre de eventos y supervivencia total se realizaron por el método de análisis actuarial de Kaplan-Meier<sup>10</sup> y su comparación por el método del *long-rank test*.<sup>11</sup>

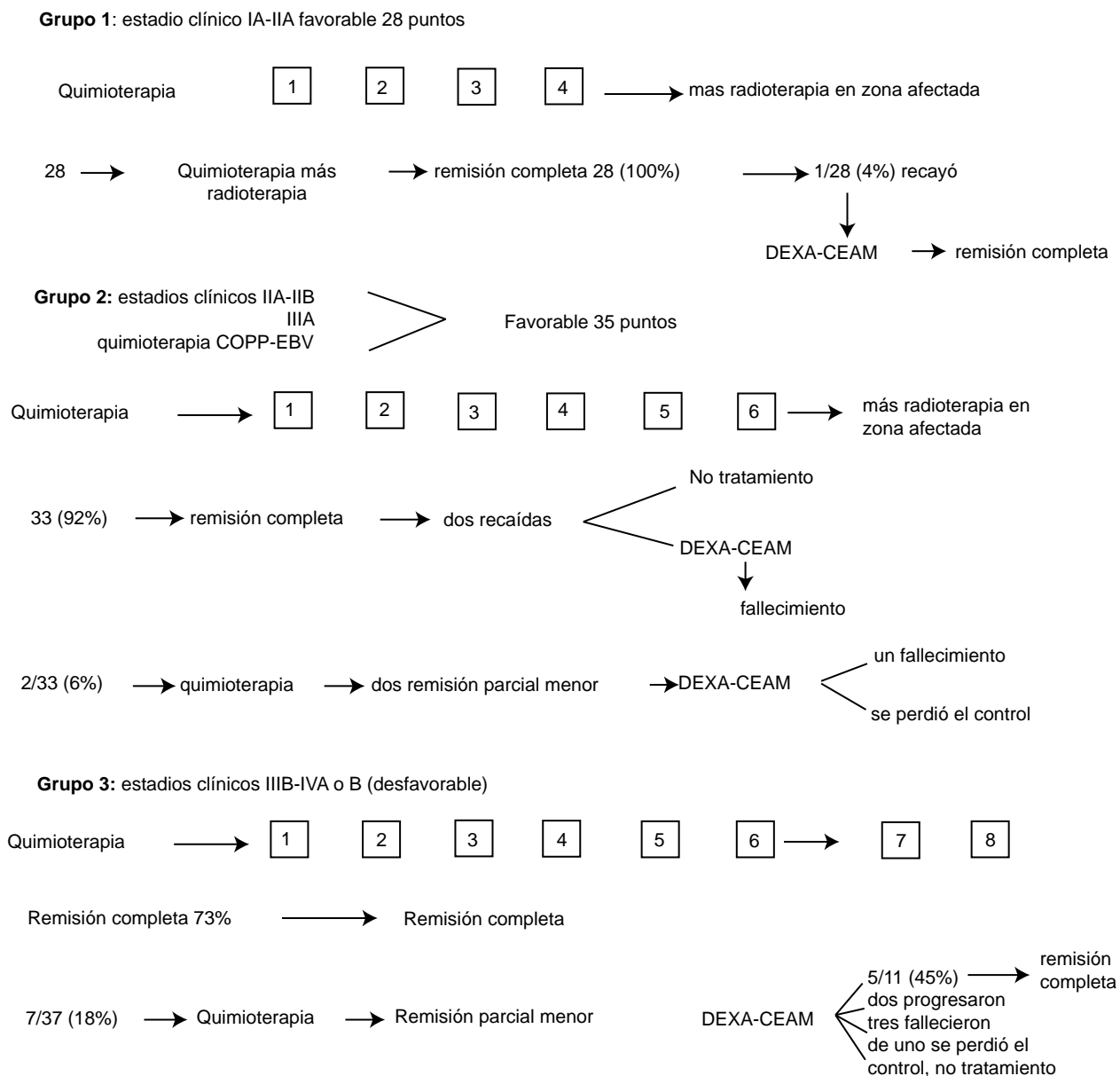
El seguimiento del paciente, una vez completado el tratamiento, se realizó cada seis meses con evaluación clínica, de laboratorio y pruebas de imagen, y con evaluación de la función tiroidea. Una vez al año se realizó evaluación de la función cardíaca y pulmonar.

La toxicidad del protocolo se evaluó siguiendo los criterios de la OMS.<sup>12</sup> Se registraron los efectos tóxicos inmediatos y las complicaciones tardías observadas hasta enero de 2007, fecha de corte del seguimiento.

## RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes y los factores pronóstico evaluados se muestran en el cuadro 2. De los 100 pacientes, 66 eran hombres (66%) y 34 mujeres (34%). La relación hombre-mujer fue de 1.9:1, el rango de edad de 3 a 18 años, el promedio de 11.5 años y la desviación estándar de 4.2. La histología dio como resultado: 66% esclerosis nodular, 23% celularidad mixta, 10% predominio linfocitario y 1% disminución linfocitaria. Diez pacientes estaban en estadio clínico IA, 19 en IIA, 20 en IIB, 14 en IIIA, 23 en IIIB, 2 en IVA y 12 en IVB. El 55% tuvo síntomas B y 30% más de tres factores pronóstico.

En el grupo terapéutico 1 se incluyeron 28 pacientes, en el grupo 2, 35 y en el grupo 3, 37. De los 28 pacientes del grupo 1, 21 (75%) alcanzaron remisión completa con los cuatro ciclos de quimioterapia y 7 (25%) remisión parcial mayor que pasó a completa luego de la radioterapia en la zona afectada. Siete pacientes de los 21 que alcanzaron remisión completa con los cuatro ciclos de quimioterapia no cumplieron la radioterapia prevista en el protocolo por diversas razones (falta de equipos en la localidad, imposibilidad de traslado a otra ciudad, costo elevado, etc.) y en su lugar recibieron dos ciclos adicionales de quimioterapia a manera de consolidación, manteniéndose en remisión completa hasta la última observación. El 100% de los pacientes del grupo 1 tuvo remisión completa. De ellos, uno tratado con quimio y radioterapia recayó a los 12 meses con



**Figura 1.** Protocolo de tratamiento del linfoma de Hodgkin en niños (secuencia terapéutica).

afectación en una zona distante a la previamente afectada, respondió con DEXA-BEAM modificado<sup>9</sup> y dos fallecieron por causas no relacionadas con la enfermedad (uno por anemia hemolítica y otro por suicidio). La supervivencia libre de eventos fue de 80% y la total, de 86% a 82 meses.

De los 35 pacientes del grupo 2, 23 (66%) alcanzaron remisión completa con los seis ciclos de quimioterapia y

12 remisión parcial mayor, de éstos 10 alcanzaron remisión completa luego de la radioterapia en la zona afectada. Es decir, 33 de 35 pacientes (92%) alcanzaron remisión completa. Dos pacientes se mantuvieron en remisión parcial mayor después de la quimio y radioterapia, por lo que se excluyeron del protocolo y se rescataron con otros esquemas terapéuticos (DEXA-BEAM modificado

**Cuadro 2.** Características de los pacientes (n = 100)

Características	%
Sexo masculino	66
Edad, años	12 (mediana) 3-18 (rango)
Histología	
Esclerosis nodular	66
Celularidad mixta	23
Predominio linfocitario	10
Disminución linfocitaria	1
Estadio	
IA	10
IIA	20
IIB	19
IIIA	14
IIIB	23
IVA	1
IVB	13
Síntomas B	55
Masa mediastinal voluminosa	17

o VEM [vinblastina, etopósido, metotrexato]).<sup>13</sup> Tres pacientes de los que alcanzaron remisión completa con la quimioterapia no recibieron radioterapia por alguna de las razones antes señaladas y se mantienen libres de enfermedad tras cuatro años de seguimiento. De los 33 pacientes, dos recayeron: uno a los 30 meses, tratado con quimio y radioterapia, se negó a continuar con el tratamiento y se desconoce su evolución; el otro a los 42 meses, tratado sólo con quimioterapia, se agravó y falleció a pesar del tratamiento de rescate. Un paciente en remisión completa padeció traqueomalacia a los tres meses de la radioterapia y falleció debido a cuadro infeccioso pulmonar y otro tuvo linfoma no Hodgkin a 10 meses de seguimiento y falleció. La supervivencia libre de eventos es de 68% y la total, de 85% a 82 meses.

De los 37 pacientes del grupo 3, 19 (51%) alcanzaron remisión completa con los seis ciclos de quimioterapia, y ocho remisión parcial mayor que logró llevarse a completa con dos ciclos adicionales de quimio o radioterapia en los sitios de enfermedad residual. Veintisiete de 37 pacientes (73%) alcanzaron remisión completa. Tres permanecieron en remisión parcial mayor luego de ambas medidas terapéuticas y siete manifestaron remisión parcial menor con progresión de la enfermedad, por lo que los 10 se excluyeron de protocolo y recibieron DEXA-BEAM

modificado, cinco de ellos tuvieron remisión completa (incluidos los tres en remisión parcial mayor); tres fallecieron y dos progresaron y reciben tratamiento oral paliativo, el esquema CEM (CCNU, etopósido, metotrexato).<sup>14,15</sup> De los 27 pacientes que alcanzaron remisión completa, dos recayeron a los 9 y 16 meses de seguimiento, están vivos y en remisión completa luego de recibir tratamiento con DEXA-BEAM modificado. Un paciente en remisión completa se perdió del control y se desconoce su evolución. La supervivencia libre de eventos es de 70% y la total, de 85% a 82 meses.

En resumen, la tasa de remisión completa del grupo total (100 pacientes) fue de 88%. Cinco pacientes (5%) permanecieron en remisión parcial mayor (cuatro respondieron con DEXA-BEAM modificado y uno con VEM) y siete (7%) progresaron (tres obtuvieron remisión completa con DEXA-BEAM modificado). De los que alcanzaron remisión completa, cinco (6%) recayeron a los 9 a 42 meses de seguimiento, tres recibieron tratamiento con DEXA-BEAM modificado y respondieron; uno se negó a recibir tratamiento, desconociéndose su evolución y uno murió. En total han muerto 10 pacientes, seis debido a la enfermedad y cuatro a causas no relacionadas: uno por infección respiratoria relacionada con traqueomalacia probablemente producida por la radioterapia (manto), otro con tara drepanocítica desarrolló anemia hemolítica autoinmunitaria muy grave, otro tuvo linfoma no Hodgkin que no respondió a la terapia y el último tuvo cuadro depresivo que terminó en suicidio. En la figura 2 se resume la evolución de los 100 pacientes. La supervivencia libre de eventos y la total de cada grupo terapéutico se muestran en las figuras 3 y 4 y la supervivencia libre de eventos de los dos grupos con menos y más de tres factores pronóstico, en la figura 5.

El tratamiento fue bien tolerado y se administró ambulatoriamente en la mayoría de los pacientes. Las complicaciones agudas relacionadas con el tratamiento incluyeron neutropenia ( $< 1,000 \times 10^9/L$ ) y trombocitopenia ( $< 20 \times 10^9/L$ ) en 40 y 3%, respectivamente. El 8% de los pacientes padeció neutropenia febril que ameritó tratamiento con antibióticos. Hubo seis pacientes (6%) con infección localizada por virus varicela zoster, 7% con infección por hepatitis B y 2% con tuberculosis pulmonar (cuadro 3).

La complicación tardía observada durante el tiempo promedio de seguimiento fue el hipotiroidismo subclínico en 7 de 25 pacientes irradiado al cuello (28%), 15 de ellos en minimanto y linfoma no Hodgkin de células B en el

Respuesta al tratamiento COPP-EBV mas radioterapia dosis bajas

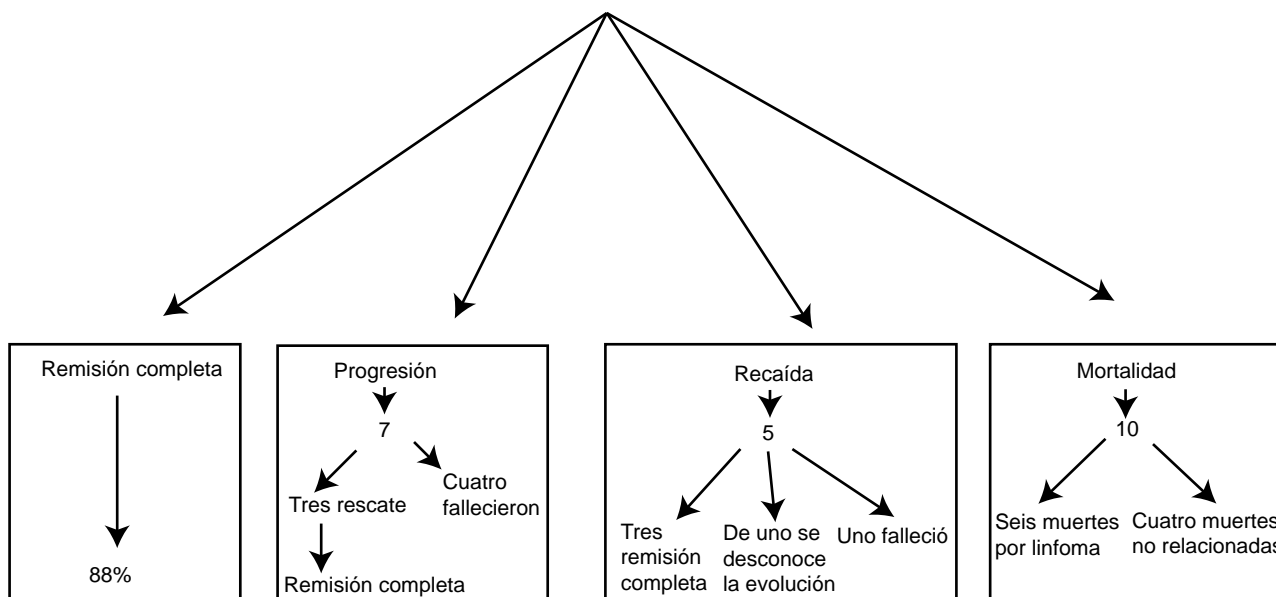


Figura 2. Respuesta al tratamiento COPP-EBV y radioterapia a dosis bajas (n = 100).

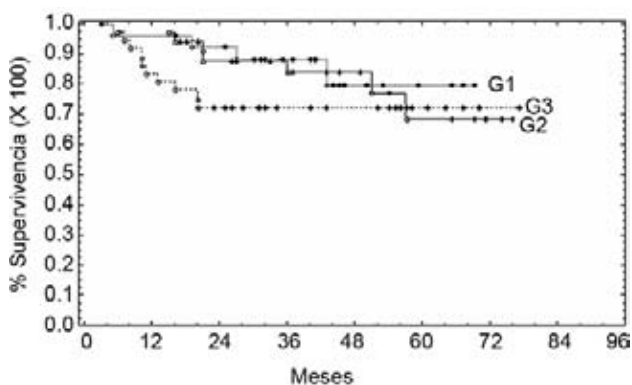


Figura 3. Supervivencia libre de eventos por grupo terapéutico.

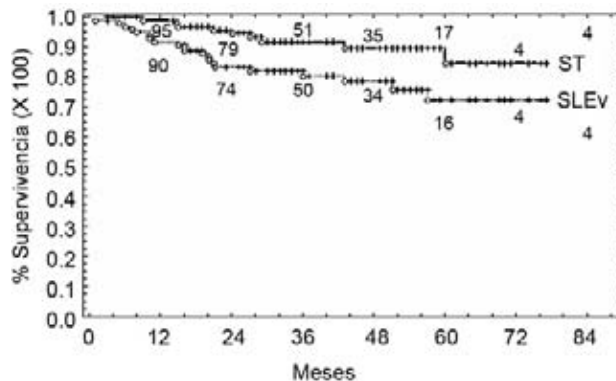


Figura 4. Supervivencia total por grupo terapéutico.

mediastino y el pulmón en un paciente en estadio clínico IIA, que falleció a pesar de altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea. Hasta hoy no se han detectado anomalías cardíacas ni pulmonares.

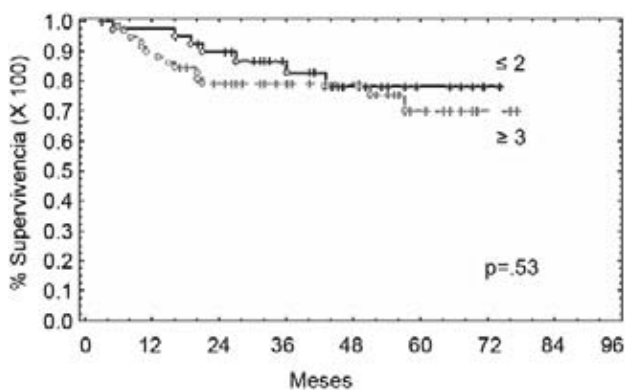
**DISCUSIÓN**

Actualmente el tratamiento del linfoma de Hodgkin en niños se enfoca a curar la enfermedad con los menores

efectos secundarios, para lo cual se considera tratamiento estándar la modalidad combinada con fármacos que al asociarse no sumen toxicidad y la radioterapia a dosis bajas (< 2.5 Gy) con campos limitados en la zona afectada. Con estos principios, usando al inicio MOPP-ABVD y recientemente COPP-ABVD u otras combinaciones de fármacos en estadios I al IV, se ha obtenido supervivencia libre de eventos y total de 77 a 98% y de 90 a 98%, respectivamente, las cifras más bajas corresponden a los

**Cuadro 3.** Complicaciones agudas relacionadas con el tratamiento

	%
<b>Hematológicos</b>	
Granulocitopenia < 1x10 <sup>9</sup> /L	40
Trombocitopenia < 20x10 <sup>9</sup> /L	3
<b>Infección</b>	
Neutropenia febril	17
Hepatitis B	7
Varicela zoster	6
TBC (pulmón)	2
<b>Tiroides</b>	
↑TSH (hipotiroidismo subclínico)	7/25
<b>Segundo tumor</b>	
Linfoma no Hodgkin a 10 meses de la remisión clínica	1



**Figura 5.** Supervivencia libre de eventos de acuerdo con el número de factores pronóstico < 3 y > 3.

estadios más avanzados de la enfermedad.<sup>16,17</sup> La estrategia ha sido mantener las elevadas tasas de supervivencia, disminuyendo los efectos a largo plazo de los medicamentos, como los alquilantes, antracíclicos y carbazinas. Se ha intentado eliminarlos de los esquemas, disminuir sus dosis o el número de ciclos. Con este fin, en nuestro protocolo se sustituyó la mostaza nitrogenada por ciclofosfamida, por su menor efecto leucemogénico y de daño gonadal<sup>17,18</sup> y la adriamicina por epirubicina por su aparente menor efecto cardiotóxico,<sup>19</sup> y se omitió la dacarbazina para disminuir la mucositis y la toxicidad hematológica, compensando dicha omisión con un leve incremento en la dosis de la epirubicina. La radioterapia se limitó a la zona afectada para reducir la incidencia de retardo del crecimiento, el carcinoma de mama y la disfunción tiroidea observados

previamente en pacientes tratados con radioterapia a dosis estándar.<sup>20,21</sup> La otra modificación que se hizo, siguiendo la recomendación de la bibliografía, fue el ajuste del número de ciclos y la dosis de los medicamentos a las características de manifestación de la enfermedad (cuatro ciclos en la enfermedad limitada y seis con dosis más alta de ciclofosfamida en la enfermedad avanzada).<sup>1</sup>

Aunque en los niños el concepto de terapia adaptada al riesgo se ha aceptado ampliamente, no existe un criterio unánime de definición de los grupos de riesgo, debido a que la asignación de los parámetros ha variado de acuerdo con estudios individuales, pues a diferencia de lo que ocurre en los adultos, en los niños no existen índices pronóstico claramente definidos que guíen las decisiones terapéuticas. Algunos investigadores han propuesto dichos índices, limitándolos a pacientes con enfermedad localizada,<sup>22</sup> otros a pacientes con enfermedad avanzada<sup>23</sup> y los menos a pacientes en todos los estadios de la enfermedad. En este sentido, Smith y su grupo,<sup>24</sup> en un análisis de multivariación realizado en 328 niños con diferentes estadios de la enfermedad, encontraron cinco factores de significado pronóstico (género masculino, estadios IIB, IIIB, IV, enfermedad mediastinal voluminosa, recuento de glóbulos blancos > 13.5 x 10<sup>9</sup>/L y concentración de Hb < 11.0 g/dL) y los proponen para su validación con diferentes esquemas terapéuticos.

Actualmente la mayoría define la enfermedad de bajo riesgo en los estadios I y II A, pero algunos incluyen a los pacientes con síntomas sistémicos. Otros, como el grupo de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica incluye a todos los pacientes en estadios I y II, independientemente de los síntomas, del tamaño del tumor o el número de regiones afectadas.<sup>22</sup> Mayor acuerdo existe en la definición de alto riesgo pues, la gran mayoría considera que los estadios III y IV, la masa mediastinal voluminosa, los síntomas sistémicos y el tamaño de los ganglios periféricos son factores de mal pronóstico. Hudson y su grupo<sup>3</sup> proponen definir como enfermedad temprana localizada los estadios IA y IIA, con menos de tres o cuatro regiones afectadas, enfermedad voluminosa o extensión extranodal; como enfermedad localizada desfavorable de riesgo intermedio a los pacientes con estadios IA, IIA, IIB y IIIA con tres o más regiones ganglionares, masa mediastinal mayor del 30% del diámetro torácico y masas ganglionares mayores de 6 a 10 cm, y como enfermedad avanzada desfavorable a los pacientes IIB (con varios

síntomás), IIIB y IV. En nuestro estudio la definición de las categorías de riesgo se realizó favoreciendo un criterio cuantitativo y considerando enfermedad localizada a los pacientes en estadios clínicos IA y IIA con menos de tres factores de los señalados por Smith y su grupo,<sup>24</sup> con inclusión de la afectación de más de cuatro regiones ganglionares y exclusión de la concentración de Hb menor de 11 g/dL, debido a la alta frecuencia de anemia nutricional por deficiencia de hierro en nuestro país y a no contar con los estudios ferrocínicos. Estos mismos estadios con más de tres factores señalados, así como los estadios IIB y IIIA clasificaron para riesgo intermedio y los estadios IIIB y IV para alto riesgo.

Contar con un sistema único de estratificación permitiría una mejor evaluación de los resultados terapéuticos porque la comparación se realizaría entre poblaciones más homogéneas, hecho que quedó demostrado en la experiencia del grupo cooperativo de Stanford University Medical Center, Dana Farber Cancer Institute y St. Jude Children's Research,<sup>25</sup> quienes luego de utilizar el esquema VAMP (vincristina, adriamicina, metotrexato y prednisona) y dosis bajas de radioterapia en la zona afectada durante ocho años para tratar pacientes con riesgo bajo, en estadios I, IIA y IIB, sin masa mediastinal voluminosa, ni ganglios periféricos de más de 6 cm, tuvieron que modificar el protocolo para excluir a los pacientes con síntomás B, debido a los malos resultados obtenidos comparados con quienes no los incluían. El mismo grupo en la población señalada, pero sin síntomás B, obtuvo en 110 pacientes supervivencia libre de eventos de 93% y total de 99% a cinco años,<sup>25</sup> resultados que son similares a los reportados por el grupo alemán-austriaco en el estudio HD-90, con los mismos criterios de definición de riesgo y esquemas de más o menos la misma intensidad (dos ciclos de quimioterapia con vincristina, etopósido, prednisona y doxorubicina para los varones y dos ciclos con vincristina, procarbazona, prednisona y doxorubicina para las mujeres); los primeros con supervivencia libre de eventos de 92% y los segundos de 96% a cinco años.<sup>26</sup> El grupo de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica, que define de bajo riesgo a todos los pacientes en estadios I y II, independientemente de los síntomás sistémicos, el tamaño del tumor o el número de regiones afectadas, en su estudio MDH90 reportó 91% de supervivencia libre de eventos y 97% de supervivencia total a cinco años, administrando vinblastina, bleomicina, etopósido y prednisona.<sup>22</sup> El Children's Cancer Group

(CCG) en su protocolo 5942, que utiliza cuatro ciclos de COPP-ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina, bleomicina y vinblastina) más radioterapia (2.1 Gy) en la zona afectada para los pacientes en riesgo bajo, definidos por el estadio I y II sin factores adversos, obtiene supervivencia libre de eventos de 97% y total de 100% a tres años.<sup>27</sup> Estos resultados son 20% mejores que los obtenidos en nuestro estudio en el grupo de 28 pacientes con riesgo bajo, con supervivencia libre de eventos de 78% y total de 88% a siete años de seguimiento, utilizando un esquema muy parecido. En estudios previos realizados por los autores, utilizando cuatro ciclos del esquema EBV1 o EBV2 (ambos con iguales dosis de bleomicina y vinblastina y doble dosis de epirubicina en el segundo) más radioterapia 2.5 Gy en la zona afectada, en una población con riesgo bajo definida según los mismos criterios, los resultados fueron similares (supervivencia libre de eventos de 84% a cinco años de seguimiento), pero con mayor cardiotoxicidad en el esquema EBV2 por la mayor dosis de antraciclina.<sup>28</sup>

En relación con el riesgo intermedio muchos grupos no hacen una definición separada de esta categoría, simplemente la incluyen en los de riesgo bajo o alto, mientras que otros la definen con criterios variables, incluidos los estadios I, II y III con factores desfavorables o excluyendo los estadios IIIB hacia la categoría de alto riesgo, y esto dificulta la comparación de los resultados terapéuticos. Hudson y colaboradores definen en esta categoría a los pacientes IA, IIA, IIB y IIIA con factores de predicción adversos y recomiendan tratarlos con cuatro a seis ciclos de COPP-ABVD o esquemas derivados que incluyan etopósido más 1.5 a 2.5 Gy en la zona afectada.<sup>3</sup> El Children's Cancer Group, que incluyó a los pacientes en estadio IIIB y utilizó seis ciclos de COPP-ABV más radioterapia a dosis bajas en la zona afectada obtuvo una supervivencia libre de eventos y total, a tres años, de 87 y 95%, respectivamente.<sup>27</sup> Nuestros resultados en esta categoría fueron: supervivencia libre de eventos de 68% y total de 85% a 84 meses.

Para la definición de alto riesgo existe mayor acuerdo pues la mayoría incluye los estadios clínicos avanzados (IIIB y IV), la masa mediastinal voluminosa y la afectación de más de cuatro regiones ganglionares. Para estos pacientes las estrategias terapéuticas contemplan la intensificación de las dosis o aumentar el número de ciclos, lo cual ha mejorado las curvas de supervivencia. Con estos planteamientos el Children's Cancer Group realizó un estu-



dio precursor en 1990 en el que aumentó en los estadios IV el número de ciclos de ABVD a 12 más 21 Gy en la zona afectada y obtuvo 87% de supervivencia libre de eventos, con 9% de toxicidad pulmonar grados 3 y 4.<sup>29</sup> Más tarde, en el protocolo 5942<sup>27</sup> evaluó un régimen intensivo con dos cursos de tres ciclos de poliquimioterapia: un ciclo A con altas dosis de Ara-C, etopósido y factores estimulantes de colonias, un ciclo B: COPP-ABV más factores estimulantes de colonias y un ciclo C: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metilprednisolona, prednisona y factores estimulantes de colonias. El resultado fue una supervivencia libre de eventos de 82% a tres años. Al mismo tiempo, el Grupo de Estudio de Hodgkin Alemán evaluó el esquema BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona y factores estimulantes de colonias) que produjo supervivencia libre de eventos de 84% a 24 meses.<sup>30</sup>

En nuestro protocolo, la única modificación en esta categoría en relación con los de riesgo intermedio fue el incremento de la dosis de ciclofosfamida y la adición de dos ciclos, para obtener supervivencia libre de eventos de 70% y total de 85%, valores inferiores a los obtenidos con los protocolos recién citados, pero prácticamente similares a los obtenidos en el estudio cooperativo realizado entre 1990 y 1993 por el Stanford University Medical Center, St. Jude Children's Research y el Dana Farber Cancer Institute, utilizando el esquema VEPA (vinblastina, etopósido, prednisona y doxorubicina) más radioterapia a dosis bajas en la zona afectada, que produjo supervivencia libre de eventos a cinco años de 70% para los pacientes en estadio III y de 49% para los sujetos en estadio IV,<sup>31</sup> y levemente superiores a los obtenidos en nuestra experiencia con los protocolos EBV1 y EBV2 que contemplaba la aplicación de seis a ocho ciclos de quimio más radioterapia (2.5 Gy) en la zona afectada (supervivencia libre de eventos de 52% a 60 meses de seguimiento).<sup>28</sup>

Otro aspecto importante a discutir es si se agrega o no radioterapia en los pacientes que alcanzan remisión completa sólo con quimioterapia. Hasta donde se sabe, pocos ensayos controlados, al azar, han comparado prospectivamente el uso de quimioterapia sola con la modalidad de tratamiento combinado en niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin. El Children's Cancer Group comparó 12 ciclos alternos de MOPP y ABVD con seis de ABVD más radioterapia a dosis bajas (2.1 Gy), obteniendo resultados discretamente superiores en la supervivencia libre de even-

tos a los de los tratados con la modalidad combinada (90 vs 84% a los cuatro años), sin diferencia estadísticamente significativa.<sup>29</sup> El Pediatric Oncology Group tampoco observó beneficios en la supervivencia libre de eventos y total al agregar dosis bajas de radioterapia a cuatro ciclos de MOPP y ABVD. El Children's Cancer Group en el estudio publicado en 2002<sup>27</sup> trató a los pacientes en riesgo bajo e intermedio con cuatro y seis ciclos respectivamente de COPP-ABV y a los de riesgo alto con seis ciclos de una quimioterapia intensiva que incluyó dosis altas de Ara-C, etopósido, más COPP-ABV; luego de obtener remisión completa los distribuyó al azar para recibir radioterapia a dosis bajas en la zona afectada o sin radioterapia. La supervivencia libre de eventos a tres años entre los que recibieron quimio más radioterapia fue de 92% vs 87% en quienes no recibieron radioterapia ( $p = 0.057$ ). La diferencia fue más notoria en los pacientes en estadio IV, que tuvieron una supervivencia libre de eventos de 90% cuando recibieron la modalidad combinada y de 81% cuando recibieron sólo quimioterapia. La supervivencia total a tres años para los tratados con o sin radioterapia fue de 98 y 99%, respectivamente. La conclusión fue que agregar dosis bajas de radioterapia a la quimioterapia adaptada al riesgo, después de la remisión completa, mejora la supervivencia libre de eventos sin prolongar la supervivencia total. El grupo alemán-austriaco reportó resultados similares con el protocolo HD95, especialmente en los pacientes con enfermedad avanzada.<sup>32</sup>

Estudios realizados en adultos con tiempos de seguimiento prolongados señalaron que la radioterapia posquimioterapia en pacientes que alcanzan remisión completa no tiene beneficios en la supervivencia total.<sup>33</sup>

De nuestros pacientes hubo siete del grupo 1 y tres del grupo 2 que alcanzaron remisión completa con la quimioterapia y que por diversas razones no recibieron radioterapia, manteniéndose en remisión completa durante más de cinco años de seguimiento. Sería muy importante identificar con exactitud en los pacientes en riesgo bajo, y aun en los de riesgo intermedio, cuáles son los factores clínicos que predicen una evolución tan favorable para beneficiarlos de una interrupción temprana del tratamiento y viceversa. En el año 2000 la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica, en el estudio MDH90, evaluó la terapia dirigida a la respuesta en pacientes con linfoma de Hodgkin localizado y aumentó la terapia en los que respondieron mal,<sup>22</sup> y el Pediatric Oncology Group, en 1997, identificó

el papel pronóstico de la respuesta a la quimioterapia de inducción al observar una supervivencia libre de eventos de 94% a cinco años en los pacientes que estaban en remisión completa en los primeros tres meses y de 78% en los que no. Recientemente el Children's Cancer Group<sup>34</sup> presentó los resultados preliminares de su estudio 59704 con el esquema BEACOPP para pacientes con enfermedad avanzada, con el propósito de curar la enfermedad, disminuir la frecuencia del carcinoma de mama asociado con radioterapia en las mujeres y la infertilidad relacionada con tratamiento alquilante en los hombres. En este estudio todos los pacientes en la fase de inducción reciben cuatro ciclos de BEACOPP y luego se estratifican en la fase de consolidación de acuerdo con la respuesta y el género: las mujeres que responden rápido reciben cuatro ciclos de COPP-ABV y los hombres, dos ciclos de COPP-ABV; los que responden lento reciben cuatro ciclos adicionales de BEACOPP. Todos, excepto las mujeres que responden rápido, reciben radioterapia a dosis bajas en todos los sitios de enfermedad inicial. Los resultados preliminares evidenciaron 45 y 72% de pacientes que responden rápido después de dos y cuatro ciclos de quimioterapia, respectivamente, sin datos de progresión o neoplasia secundaria al momento de la publicación.

Son pocos los ensayos que han contemplado la administración de epirubicina en lugar de adriamicina, a fin de ofrecer una terapia menos cardiotoxica. O'Brien y su grupo usaron cuatro a seis ciclos del esquema VEEP (vincristina, etopósido, prednisolona y epirubicina, esta última a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>, cada 21 días) en combinación con radioterapia en la zona afectada en los estadios I al IV y obtuvieron una supervivencia libre de eventos de 67% a tres años. Los autores consideran que aunque sus resultados son inferiores a los obtenidos con los esquemas convencionales, son aceptables, porque no se utilizan agentes alquilantes y porque los pacientes que no responden o recaen pueden ser rescatados exitosamente.<sup>19</sup>

En general, el esquema COPP-EBV más radioterapia en la zona afectada a dosis bajas fue bien tolerado, con pocas complicaciones infecciosas y pudo administrarse ambulatoriamente en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, deberán esperarse varios años para que puedan evaluarse completamente los efectos de esta terapia en el funcionamiento cardíaco, pulmonar y endocrino. En la actualidad, la observación de 28% de hipotiroidismo subclínico a los cinco años de seguimiento, es inferior al

36% observado en los pacientes tratados con el protocolo EBV más radioterapia en la zona afectada (20-25 Gy),<sup>28</sup> y sigue dentro de los límites publicados por algunos investigadores.<sup>21,35</sup> Se ha señalado que el hipotiroidismo no se evita completamente al disminuir las dosis de radioterapia a 2.0 Gy en la zona afectada, pues parecen intervenir otros factores, como la edad del paciente al inicio de la radioterapia.<sup>1,21</sup> Padecer un linfoma no Hodgkin como segunda neoplasia a tan corto tiempo de seguimiento (10 meses) es infrecuente. La bibliografía señala que los pacientes con linfoma de Hodgkin tratados con MOPP tienen un riesgo actuarial de padecer linfoma no Hodgkin de 4.4% a los 10 años, mientras que los tratados con quimio más radioterapia tienen riesgo mayor (8%).<sup>36</sup>

El esquema híbrido COPP-EBV más dosis bajas de radioterapia en la zona afectada es eficaz para tratar a los niños con linfoma de Hodgkin de riesgo bajo e intermedio, pero no a los de riesgo alto, quienes requieren terapia más fuerte.

## CONCLUSIONES

El esquema híbrido COPP-EBV con dosis bajas de radioterapia en la zona afectada es una forma efectiva de tratar a los niños con linfoma de Hodgkin de riesgo bajo e intermedio, pero no a los de riesgo alto, que requieren una terapia más fuerte.

En los estadios clínicos I-IIA sin factores de riesgo, cuando el paciente alcanza remisión completa con quimioterapia, la radioterapia no parece añadir un mayor efecto curativo de la enfermedad.

En los estadios clínicos IIB, IIIB y IV la supervivencia libre de eventos de 70% con el COPP-EBV demuestra que se requiere un tratamiento más efectivo.

El esquema híbrido COPP-EBV es bien tolerado, con poca mielotoxicidad.

## REFERENCIAS

1. Hamilton V, Norris C, Bunin N, Goldwein JW, et al. Cyclophosphamide-based, seven-drug hybrid and low dose involved field radiation for the treatment of childhood and adolescent Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:84-88.
2. Klimo P, Connors J. MOPP/ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's diseases. *J Clin Oncol*

- 1985;3:1174-82.
3. Hudson M, Constine L. Risk-adapted therapy for pediatric patients with Hodgkin's disease, or tiptoeing along the efficacy-toxicity tightrope. *Am Soc Clin Oncol Educational Book* 2004;pp:645-52.
4. Oberlin O. When the quality of life is the mayor challenge. *J Clin Oncol* 2002;20:3051-3.
5. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease Costwold meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from international lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, et al. World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissue: Report of the clinical advisory committee meeting, Airlie House, Virginia November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
8. García Tamayo J. Estudio histológico e inmunohistoquímico de 600 casos de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. *Avances de Patología* 2004;pp:75-79.
9. Josting A, Katay I, Rueffer U, Winter S, et al. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin disease, treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy DEXA-BEAM. *Ann Oncol* 1998;9:289-95.
10. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
11. Peto R, Peto J. Asymptotically efficient rank in variant test procedure. *J R Stat Soc* 1972;135:185-98.
12. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatments standardization World Health Organization. *Cancer* 1981;47:207-14.
13. Hainsworth JD, Johnson DH, Frazier SR, et al. Chronic daily administration of oral etoposide in refractory lymphoma. *Eur J Cancer* 1990;26:818-21.
14. Tseng A Jr, Jacobs C, Coleman CN, Horning SJ, et al. Third-line chemotherapy for resistant Hodgkin's disease with lomustine, etoposide, and methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1987;71:475-8.
15. Trippett TM. Therapeutic approach for the pediatric patient with refractory/relapsed Hodgkin's disease. *Am Soc Clin Oncol* 2004;pp:653-7.
16. Yaniv I, Saab A, Cohen IJ, Goshen Y, et al. Hodgkin's disease in children: reduced tailored chemotherapy for stage I-II disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:76-80.
17. Weiner M, Leventhal BG, Marcus R, Brecher M, et al. Intensive chemotherapy and low dose radiation for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients. *Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol* 1991;9:1591-8.
18. Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, et al. Low risk of secondary leukemia after chemotherapy without meclorethamina in childhood Hodgkin's disease. *German-Austrian pediatric Hodgkin's Disease Group. J Clin Oncol* 1997;15:2247-53.
19. O'Brien ME, Pinkerton CR, Kingston J, et al. VEEP in children with Hodgkin's disease, a regimen to decrease late sequels. *Br J Cancer* 1992;65:756-60.
20. Bhatia S, Robinson LL, Oberlin O, Greeberg M, et al. Breast cancer and other second neoplasms alter childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334:745-51.
21. Peerboom P, Hassink E, Melker R. Thyroid function 10-18 years after mantle field irradiation for Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1992;28:1716-8.
22. Landman Parker J, Pacquement H, Leblanc T, Habrand JL, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine and prednisone before low dose radiation therapy. Results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18:1500-7.
23. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.
24. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease, treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:2026-33.
25. Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, Link MP, et al. VAMP and low-dose, involved field radiation for children and adolescent with favorable, early-stage Hodgkin's disease: Results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3081-7.
26. Schellong G, Pötter R, Brämwig J, Wagner W, et al. High cure rate and reduced long term-toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1990;17:3736-44.
27. Nachman JB, Spoto R, Herzog P, Gilchrist GS, et al, for the Children's Cancer Group. Randomized comparison of low-dose involved field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3765-71.
28. Insausti CL, Acquatella G, Carneiro M, Martínez M, et al. Evaluación de dos protocolos de quimioterapia (EBV-1 y EBV-2) más radioterapia en niños con enfermedad de Hodgkin. *Revista Venezolana de Oncología* 1999;4:105-15.
29. Fryer C, Hutchinson RJ, Krailo M. Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990;8:1971-80.
30. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D. BEACOPP, a new dose-escalated protocol accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advance-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 1998;16:3810-21.
31. Friedmann AM, Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, et al. Treatment of unfavourable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:3088-94.
32. Dörfel W, Lüders H, Rühl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin disease in children an adolescents. *Analysis and outlook. Klin Padiatric* 2003;215:139-45.
33. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, et al. Meta-analysis of chemotherapy *versus* combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *International data base on Hodgkin's disease overview study group. J Clin Oncol* 1998;16:818-29.

34. Kelly KM, Hutchinson RJ, Sposto R, et al. Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: preliminary results from the Children's cancer group Study CCG59704. *Ann Oncol* 2002;13:107-11.
35. Serrano JC, Contreras K, Insausti CL, Figueroa L, Acquatella G. Alteraciones funcionales y morfológicas de la glándula tiroides en pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con radioterapia y quimioterapia. *Revista de la Facultad de Medicina* 2002;23:44-49.
36. Doria R, Holford T, Farber LR. Second solid malignance after combined modality therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1995;13:2016-22.