www.medigraphic.org.mx

Trabajo original

Revista Mexicana de Pediatría

Vol. 76, Núm. 4 • Julio-Agosto 2009
pp 165-169

Tratamiento de niños con enfermedad de Hodgkin usando el esquema COP-AVBD

(Treatment of Hodgkin's lymphoma in children, using the scheme COP-ABVD)

Armando Quero-Hernández,* Rubén M Álvarez-Solís,** Marcela Vargas-Vallejo,*** Andrea Ellis-Irigoyen,*** Patricia Fenton Navarro,**** Héctor Tenorio-Rodríguez,***** Reyna Estrada Correa******

RESUMEN

Objetivo. Valorar en dos hospitales el esquema de tratamiento COP-AVBD usado en niños con enfermedad de Hodgkin.
Pacientes y métodos. De acuerdo a la estadificación de su enfermedad, 24 niños fueron tratados con quimioterapia: unos con ciclofosfamida, vincristina y otros con prednisona, adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (COP-AVBD). Cuatro niños en estadio «*B*» recibieron quimioterapia.
Resultados. La media de edad fue de 7.7 años y 12 niños estaban en III y IV de su enfermedad. La sobrevida a los 52 meses fue del 92% en el grupo que recibió únicamente quimioterapia, en cuatro pacientes con síntomas «*B*» (además de quimioterapia) recibieron radioterapia con una sobrevida similar (90%).
Conclusión. La aplicación de quimioterapia, sin radioterapia, pudiera ser una opción de manejo a seguir en el futuro.

Palabras clave: Enfermedad de Hodgkin, quimioterapia, radioterapia, tratamiento.

SUMMARY

Objective. *To evaluate the Hodgkin's disease treatment in children of two hospitals.*
Patients and methods. *Twenty eight clinical files of Hodgkin's disease patients were analyzed, according to the stage on the disease, 24 patients received chemotherapy. The strategy was: Cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP), adriamycine, bleomicine, vinblastine, dacarbazine (ABVD).*
Results. *Age averaged was 7.7 years age 12 were in III and IV stages, and the percentage of surviving outcome at 52 months was 92% in the chemotherapy group. Four patients in the «B» stage beside chemotherapy received radiotherapy with a similar overcome (90%).*
Conclusion. *The chemotherapy without radiotherapy by itself could be an option for the future management of these children.*

Key words: *Hodgkin's disease, chemotherapy, radiotherapy, treatment.*

Desde el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin con radioterapia (a campo extenso) y después de la asociación de ésta a quimioterapia, a mediados de 1960, ha habido un significativo avance en cuanto a la sobrevida de los pacientes.

Una de las estrategias que ha mostrado mayor éxito en el tratamiento es la combinación propuesta en el protocolo de Standford, que incluye: mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona y procarbazina (MOPP); sin embargo el efecto tardío observado en los pacientes, fueron leucemia secundaria y problemas de fertilidad. Para reducir el riesgo de toxicidad, el grupo de investigadores de Standford modificaron el tratamiento y propusieron el esquema conocido por sus siglas como AVBD (adriblastina, vinblastina, bleomicina y dacarbazina) y luego surgieron propuestas para disminuir la extensión del campo de exposición a la radiación y la dosis de radiación. Con este esquema actualmente se reporta una sobrevida

* Oncología Pediátrica.
** División Cirugía Pediátrica (Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso»).
*** Servicio de Hematooncología.
**** Servicio de Genética.
***** Pediatra en práctica privada.
****** Enfermera Pediatra.

www.medigraphic.org.mx

para la enfermedad de Hodgkin de 85 al 90% de los casos a 10 años del tratamiento.[7-10]

El objetivo de este trabajo es dar a conocer las características clínicas y resultado del tratamiento quimioterápico con el esquema AVBD en niños con enfermedad de Hodgkin tratados en dos hospitales: Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso» en Oaxaca y el Hospital del Niño «Dr. Rodolfo Nieto Padrón» en Tabasco.

MATERIAL Y MÉTODOS

En los dos hospitales fueron revisados los expedientes clínicos de 28 niños, 23 (82%) niños y 5 (18%) niñas, entre 3 y 13 años de edad, con una media de 7.7 años, edad con diagnóstico histológico de enfermedad de Hodgkin que hubiesen ingresado entre enero de 1999 y diciembre de 2003 y que hubiesen sido tratados con el esquema de quimioterapia ABVD que incluye: Ciclofosfamida 500 mg/m^2/día, intravenoso (IV) días 1 y 8, vincristina 1.5 mg/m^2/día IV, días 1 y 8, prednisona 40 mg/m^2/día vía oral (VO) por 14 días (COP), adriamicina 25 mg/m^2/día IV, días 1 y 15, bleomicina 10 U/m^2/día IV, días 1 y 15, vinblastina 6 mg/m^2/día IV, días 1 y 15, dacarbazina 375 mg/m^2/día IV, días 1 y 15 (ABVD). Los esquemas mencionados fueron aplicados de forma alterna a intervalos de un promedio de 4 semanas y el número de ciclos fue de acuerdo a las etapas de la enfermedad.

En ellos se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, subtipo histológico de la enfermedad y la etapa clínica en la que se encontraban de acuerdo a la estadificación de Ann Arbor que aparece en el *cuadro 1*.[4] Si estaba presente o ausente de síntomas calificados como «*B*» (fiebre mayor de 38 °C por tres días consecutivos, sudoración nocturna, pérdida de peso mayor al 10% en un lapso de 6 meses) y tamaño del mediastino al momento del diagnóstico, que se calculó midiendo el diámetro máximo mediastinal entre el diámetro máximo torácico a la altura del diafragma. También datos acerca de la citometría hemática, la velocidad de sedimentación globular, el esquema de quimioterapia aplicado y el número de cursos por etapa clínica y se registraron las dosis y campo de radioterapia.

La estadificación considera la presencia o ausencia de síntomas «*B*» (fiebre mayor de 38 °C por tres días consecutivos, sudoración nocturna, pérdida de peso mayor al 10% en un periodo de 6 meses); el tamaño del mediastino al momento del diagnóstico se calculó midiendo el diámetro máximo mediastinal entre el diámetro máximo torácico a la altura del diafragma. Citometría hemática, velocidad de sedimentación globular, esquema de quimioterapia aplicado y número de cursos por etapa clínica, asimismo se evaluó dosis y campo de radioterapia.

En el análisis de la información se consideró: el tiempo promedio de sobrevida libre de eventos, definido este concepto como el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la última visita, o la fecha de la

Cuadro 1. Sistema de estadificación de Ann Arbor para enfermedad de Hodgkin.

Etapa	Definición
I	Infiltración de una sola región ganglionar o de un solo sitio extralinfático
II	Infiltración de dos o más regiones ganglionares, en el mismo lado del diafragma o de infiltración de un sitio extralinfático en el mismo lado del diafragma
III	Infiltración de regiones ganglionares, en ambos lados del diafragma que pueden estar acompañados de infiltración esplénica o de infiltración localizada de sitios u órganos extralinfáticos o ambos
IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afección ganglionar

Cuadro 2. Características clínicas de los 28 pacientes con enfermedad de Hodgkin.

	Características	Número	%
Edad			
	Menores de 4 años	6	21.4
	De 5 a 9 años	13	46.4
	De 10 a 15 años	9	32.1
Sexo			
	Masculino	23	82
	Femenino	5	12
Histología			
	Celularidad mixta	17	60.7
	Predominio linfocítico	6	21.4
	Esclerosis nodular	4	14.2
	Depleción linfoide	1	3.5
Etapa			
	I	4	14.2
	II	11	39.2
	III	12	42.8
	IV	1	3.5
Síntomas B		10	35.7
Masa mediastinal			
	Mayor de 0.33	7	25
Volumen ganglionar			
	< de 5 cm	12	42.8
	De 6 a 9 cm	14	50
	> de 10 cm	2	7.1
Enfermedad extraganglionar			
	Hueso	1	3.5

www.medigraphic.com

primera recaída, progresión de la enfermedad y/o fallecimiento por cualquier causa.

Se usaron en el análisis las medidas de resumen de la estadística descriptiva y la sobrevida mediante el método de Kaplan-Meier:[11] para determinar la curva de sobrevida.

RESULTADOS

Se analizaron los expedientes clínicos de 28 pacientes, 23 (82%) masculinos y 5 femeninos, con edades entre 3 y 13 años y una media de 7.7 años *(Cuadro 2)*. Cerca del 50% de los casos tenían entre 5 a 9 años de edad y menos de 20% de éstos eran menores de 4 años. El subtipo histológico que predominó fue la celularidad mixta, con dos terceras partes de los casos n = 17 (60.7%); seguida del predominio linfocítico en 6 (21%). De acuerdo a su frecuencia la distribución de las etapas fue: en la I, 4 pacientes (14.2%), en la II 11 (39.2%), la III con 12 (42.8%) y sólo un paciente en etapa IV.

Los síntomas «*B*» se encontraron en 10 pacientes (35.7%), y 70% de ellos estaban en la etapa III. Casi dos terceras partes de los pacientes tenían enfermedad ganglionar voluminosa (n = 16; 57.1%) y una cuarta parte cursó con masa mediastinal mayor de 0.33 (n = 7; 25%). La media de seguimiento de los pacientes fue de 55 meses con un rango de 19 a 102 meses. En cuanto a la citometría hemática no se observaron alteraciones y la media de velocidad de la eritrosedimentación fue de 40 mm/hora (variando entre 11 y 75 mm/hora).

Los niños en etapa I recibieron, en promedio, cuatro cursos *(Cuadro 3)*, mientras que a los de las etapas II, III y IV se les dieron seis cursos. En términos generales se observó en los pacientes una sobrevida libre de eventos de 54 meses en el 26 (92%). Dos presentaron recaída sistémica: uno en la etapa IIIb y el otro en la etapa IIa: a los 59 y 29 meses del primer diagnóstico y después de haber recibido seis cursos de quimioterapia.

Las características clínicas de los pacientes con síntomas «*B*» fueron los siguientes: la media de edad fue de 7.7 años en 5 de 10 casos; el subtipo histológico fue de celularidad mixta en 70% y de ellos se presentaron en etapas avanzadas III en seis casos y IV; en un caso; el volumen mediastinal mayor de 0.33 se observó en 6 de 10 casos (60%) y el volumen ganglionar fue mayor de 6 cm, en el 70% de los casos. Este grupo con síntomas «*B*» recibieron seis cursos de quimioterapia (tres de COP y tres de ABVD); a cuatro además se les administró radioterapia, a dos de ellos 4,600 cG y se desconoce la dosis en los otros dos, con un promedio de seguimiento libre de eventos de 52 meses (de 18 a 102 meses) desde el diagnóstico en 90% de este grupo de pacientes.

DISCUSIÓN

El perfil clínico y epidemiológico del grupo de pacientes estudiados por nosotros es semejante a lo reportado en la literatura en lo general; sin embargo es pertinente hacer notar que cerca de una quinta parte de ellos fueron menores de 4 años, cuando se considera en esta edad una frecuencia reducida. Las etapas de la enfermedad fueron avanzadas en la mitad de los casos y del grupo con síntomas «*B*» fueron quienes presentaron además aumento de la masa mediastinal y del volumen ganglionar, y 70% de ellos cursaban en una etapa avanzada de su enfermedad.

El esquema quimioterápico antitumoral, frecuentemente empleado en la enfermedad de Hodgkin, se combina: mostaza nitrogenada, vincristina, prednisona, procarbazina (MOPP), alternando el tratamiento con adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD). Los efectos adversos comunes con estos esquemas son: toxicidad pulmonar, complicaciones cardiopulmonares, infertilidad; presentan también un riesgo aumentado de desarrollar segundas neoplasias como leucemia aguda,

Cuadro 3. Número de cursos y tipo de esquema de quimioterapia aplicada a pacientes con enfermedad de Hodgkin, distribuidos por etapa clínica y sobrevida libre de enfermedad.

Etapa	Número (%)	Esquema de quimioterapia COP	Esquema de quimioterapia ABVD	Meses de seguimiento
I	4 (14.2)	2.5 (2 a 4)	2.5 (2 a 4)	56.75 (45-80)
II	11 (39.2)	3 (2 a 5)	2.8 (1 a 5)	61.22 (20-95)
III	12 (42.8)	3.2 (3 a 5)	3.2 (3 a 5)	44.16 (19-73)
IV	1 (3.5)	3	3	102

COP: Ciclofosfamida, vincristina, prednisona.
ABVD: adriblastina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

www.medigraphic.com

linfoma no Hodgkin, y mielodisplasias. De los cuales en ningún paciente se observó alguno de éstos.

El riesgo de desarrollar tumores sólidos aumenta con el empleo de radiación en campos extensos, con respecto al uso de quimioterapia como tratamiento. Los efectos adversos por la radioterapia en el tórax pueden ser a nivel cardiopulmonar, tiroideo, cáncer de mama, enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva y un factor de riesgo adicional ocurre con la adición de bleomicina y adriamicina. Estos eventos representan hoy en día la principal causa de fallecimiento en aquellos pacientes que cursaron con enfermedad de Hodgkin.[11-16] Del efecto de la radioterapia, solamente en dos casos encontramos dermatitis y ninguno de los referidos anteriormente.

Los actuales protocolos de manejo están dirigidos a disminuir la intensidad de la quimioterapia de combinación y extender 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 radioterapia.[17,18]

Los resultados obtenidos en este estudio son semejantes en cuanto al promedio de sobrevida de otras series,[7,11,12] logrando una sobrevida de 90% en todas las etapas; y este logro fue empleando sólo quimioterapia de combinación en los que tenían síntomas «*A*» y estaban en etapas de I a III. En el grupo con síntomas «*B*», en quienes 70% cursaron con etapas avanzadas, se les aplicó seis cursos alternos de quimioterapia de combinación y sólo a cuatro (uno en etapa II, dos en etapa III y uno en etapa IV), de 10, se les adicionó radioterapia en sitios de afectación ganglionar inicial. De todos ellos, uno presentó recaída local de la enfermedad a los 59 meses de seguimiento y fue quien recibió además radioterapia.

Los datos de este estudio, indican que la sobrevida de los pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados únicamente con quimioterapia no difiere de aquellos que recibieron la combinación de quimioterapia y radioterapia. Aunque el número de pacientes es pequeño y el tiempo de seguimiento es corto, no podemos concluir que la sobrevida de aquellos que reciben sólo quimioterapia y los que combinan quimioterapia y radioterapia sea equivalente, pero sin duda que los efectos a largo plazo podrán ser menores en aquellos que recibieron únicamente quimioterapia. La distribución histológica en el grupo de pacientes con síntomas «*A*» y la de aquellos pacientes con síntomas «*B*» fue idéntica, en ambos hubo un predominio de celularidad mixta, 50 y 60% respectivamente. Los dos pacientes que presentaron recaída, tenían la variante de celularidad mixta.

Hay varios reportes de estudios que comparan las ventajas de quimioterapia sola con aquellos que combinan quimioterapia y radioterapia. Loeffler et al,[19] señalan las ventajas de un 15% de aquéllos con celularidad mixta y que fueron radiados sobre los no radiados, sin embargo en otro estudio,[20] a un grupo de pacientes con etapas avanzadas de enfermedad de Hodgkin fueron tratados con 8 cursos de MOPP-ABVD y no observaron diferencias en la sobrevida libre de eventos y en el promedio de sobrevida general, con aquellos que además de quimioterapia fueron radiados.

Aunque el lograr la sobrevida más prolongada es un indicador de buen resultado en el niño con cáncer, en el caso de la enfermedad de Hodgkin es un ejemplo claro de ello y los resultados obtenidos con aplicación de quimioterapia sola, pudiera ser una opción de manejo a seguir en el futuro. Necesariamente se requieren reevaluaciones y un seguimiento a largo plazo y un mayor número de pacientes, para conclusiones definitivas.

Referencias

1. DeVita V, Mautch P, Harris NL. Enfermedad de Hodgkin. En: DeVita Vincent, Hellman S, Rosenberg S, Editors. Cáncer, principios y práctica de Oncología. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 2: 2242-83.
2. Harris NL, Jaffe SS, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group (see comments). *Blood* 1994; 84: 1361-92.
3. MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26(61): 1189-1200.
4. Hudson MM, Donaldson S. Hodgkin's disease. In: Philip A, Pizzo, David G, Poplack, Editors. Principles and practice of Pediatric Oncology 3rd Ed. Philadelphia, NY. Lippincott Raven. 997: 523-43.
5. Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R. A survey of 4,706 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single Institution. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 598-604.
6. Olaya-Vargas A. Linfoma de Hodgkin. En: Rivera-Luna R. Editor. *Hemato-oncología pediátrica*. Principios generales. México: ETM. 2006: 301-16.
7. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose envolved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: The Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2160-6.
8. Rock DB, Murray KJ, Schultz CJ, Christopher J, Lauers SJ, Wilson JF. Stage I and II Hodgkin's disease in the pediatric population: Long-term follow-up of patients staged predominantly clinically. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(2): 174-8.
9. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, de Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastina, and imidazole carboxamide *versus* MOPP. *Cancer* 1975; 36(1): 252-9.
10. Canellos GP, Anderson JIR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327(21): 1478-84.
11. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation of incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 270-83.
12. Ron SS, Quing C, Melissa MH, Michael PL, Larry K, Howard W, Amy B, et al. Prognostic factors for children with

www.medigraphic.com

Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2026-33.
13. James BN, Nachman RS, Philip H, Gerald S, Gilchrist S, Wolden JT, et al. Randomized comparison of low-dose envolved-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.
14. Dores GM, Metayer C, Curtis RE Lynch FE, Clark EA, Bengt G, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3484-94.
15. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock A, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 498-509.
16. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2435-43.
17. 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.
18. Schellong G, Potter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3737-44.
19. Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, Marcus RB, Cantor A, Gieser PW, et al. Randomized study of intensive MOPP-AVBD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2769-79.
20. Loeffler M, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, Cassileth PA, et al. Meta-analysis of chemotherapy *versus* combination treatment in Hodgkin's disease: International database on Hodgkin's disease overview study group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 818-29.

Correspondencia:
Dr. Armando Quero-Hernández.
Área de Oncología Pediátrica.
Hospital General
«Dr. Aurelio Valdivieso»,
Secretaría de Salud del Estado de Oaxaca.
Av. Porfirio Díaz Núm. 400,
Reforma, Ciudad de Oaxaca de Juárez,
Oaxaca, México. 68050
Teléfono: 019515153181 extensión 248
E-mail: hgquero95@yahoo.com

www.medigraphic.com