

LINFOMA DE HODGKIN DEL ADULTO

REVISIÓN DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL

DR. JUAN TANCA MARENGO

Dra. Katherine García Matamoros^(a), Dra. Katty Posligua León^(b), Dr. Guillermo Paulson Vernaza^(c), Dra. Fernanda Sánchez^(d), Dra. Mayra Santacruz Maridueña^(e).

(a) Médico Tratante, Servicio Hematología, SOLCA-Guayaquil

(b) Jefe del Servicio de Hematología, SOLCA-Guayaquil

(c) Jefe del Dpto. Clínico, SOLCA-Guayaquil

(d) Médico Internista

(e) Médico Tratante, Servicio de Oncología Clínica, SOLCA-Guayaquil

RESUMEN

Introducción.- Linfoma de Hodgkin (LH), representa el 14% de las malignidades linfoides. La distribución de los subtipos histológicos varía de un país a otro; en Estados Unidos la esclerosis nodular es predominante y la celularidad mixta es más frecuente en América Central y Sudamérica. La tasa de cura excede el 80% con tratamiento, sin embargo en estadio avanzado, factores pronósticos pueden ayudar a identificar pacientes en riesgo de recaída que pueden ser incorporados a tratamientos intensificados.

Materiales y Métodos.- Se realizó una revisión de 10 años de LH del adulto en el Instituto Oncológico Nacional-SOLCA de Guayaquil, desde enero de 1998 a diciembre 2007.

Resultados.- Se encontró 142 casos. Esclerosis nodular fue el subtipo más frecuente (51,4%). 45,8% de pacientes se presentaron con síntomas B, 4,9% con localización extraganglionar, 8,5% con infiltración a médula ósea. La tasa de Respuesta Completa (RC) a ABVD en este estudio llega al 62,7%; sin embargo cuando la quimioterapia se administró con intensidad adecuada, RC superó el 90%. Hubo 71,8% de pacientes desaparecidos, ya sea del tratamiento o del seguimiento, por falta de un adecuado programa de control.

Conclusiones.- Es urgente hacer conciencia que el retraso en la ayuda en el momento apropiado es perder la oportunidad de curar a un paciente, lo que conlleva a un mayor gasto de recursos.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin (LH), Quimioterapia (Qt), Respuesta Completa (RC), Sobrevida Global (SG).

ABSTRACT

Introduction.- Hodgkin's Lymphoma (LH) represents 14% of the lymphoid malignancies. The distribution of histological subtypes varies from one country to another. In USA, nodular sclerosis is predominant and mixed cellularity is more frequent in Central America and South America. The cure rate exceeds 80% with treatment, nevertheless in advanced stage; prognostic factors may help to identify patients at risk of relapse that can be incorporated into intensified treatments.

Material and Methods.- A 10 year-review was realized for LH of the adult at Oncological National Institute - SOLCA from Guayaquil, between January 1998 and December 2007.

Results.- 142 cases were found. Nodular sclerosis was the most frequent subtype (51.4 %). 45.8 % of patients presented B symptoms, 4.9 % with extranodal location, 8.5 % with bone marrow infiltration. The rates of Complete Response (RC) to ABVD in our Institute come to 62.7 %, however when the chemotherapy (Qt) was administered with adequate intensity, the RC rates exceeded 90 %. It was found that 71.8 % of patients were missing either treatment or follow-up because we do not have an adequate program for that.

Conclusions.- It is urgent to create conscience that the delay in the help at the appropriate moment means to lose the opportunity to cure patients, leading to greater expenditure of resources.

Keywords.- Hodgkin's lymphoma (HL), chemotherapy (CT), complete response (CR), Overall Survival (OS)

CORRESPONDENCIA:

Dra. Katherine García M, ION Solca, Guayaquil - e-mail: ivanakgm@hotmail.com, fono: 2-288088 - ext 141

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia linfoproliferativa, constituida en gran número por células reactivas, entre las que se encuentran representando un subgrupo minoritario de la masa tumoral, las células de Reed-Sternberg (Células gigantes multinucleadas) o sus variantes.¹

La distribución de los distintos subtipos histológicos varía de un país a otro; en Estados Unidos de Norteamérica el subtipo esclerosis nodular es predominante y ocurre en un 75%, mientras que celularidad mixta ocurre en el 20% y es más frecuente en América Central y Sudamérica.¹ Con una incidencia de 20.000 nuevos casos cada año en Norteamérica y Europa, y de éstos, 6.000 a 7.000 (30%) tienen una enfermedad en estadio limitado.²

En el simposium de Rye, en 1965, se destacaban 4 variedades histológicas: 1.- Linfoma de Hodgkin Clásico esclerosis nodular (NSCHL) es más común en jóvenes y en mujeres; 2.- Linfoma de Hodgkin Clásico celularidad mixta (MCCHL) es el subtipo más frecuentemente asociado a infección por virus de Epstein-Barr; 3.- Linfoma de Hodgkin Clásico depleción linfocítica (LDCHL) ocurre en el 1-2% de los casos y puede confundirse con un Linfoma de células grandes difuso; y 4.- Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico Nodular (NLPHL) que se cuenta con 3-5% de todos los casos, y difiere en características histológicas e inmunofenotipo, de las otras variantes, la célula de Reed-Sternberg usualmente está ausente, la célula neoplásica típica es también llamada L&H o popcorn. No ha habido cambios significativos en esta clasificación, excepto por la adición de Linfoma de Hodgkin Clásico rico en linfocitos (LRCHL) que es parecida a la variante NLPHL pero las células malignas se parecen más a la clásica célula Reed-Sternberg.^{3,4}

En Linfoma de Hodgkin Clásico las células malignas usualmente expresan CD30, CD15, 20% expresan marcadores de células B, 20% marcadores de células T, 3% expresan ambos marcadores B y T y en la mayoría de los casos (57%) no expresan ninguno de los dos marcadores B ni T.

NLPHL no expresan CD30 ni CD15, y expresan en cambio marcadores de células B, tales como CD20 y CD79a, y en muchos de los casos contienen cadenas J, que es un componente de las células B; expresan además EMA (antígeno de membrana epitelial), el cual, no es expresado por cualquier célula B normal, y se benefician de anticuerpos monoclonales anti CD20 como el Rituximab.¹⁻⁹

Actualmente la tasa de cura para esta enfermedad excede el 80%; sin embargo en estadio avanzado, factores pronósticos⁵ pueden ayudar a identificar a pacientes de alto riesgo de recaída que pueden ser incorporados a tratamientos intensificados.

En enfermedad limitada, (Ann Arbor I y II – ver Fig. 1-), se excluyen a pacientes con síntomas B porque las posibilidades de recaídas exceden el 25%, El tratamiento en este estadio está basado en Qt ABVD de corta duración seguida de radiación en campos involucrados, eliminando el riesgo de infertilidad, menopausia prematura, leucemia y toxicidad cardio-pulmonar.

Estadio I	Afectación de una única región ganglionar (I) o de una única región extralinfática (IE)
Estadio II	Afectación de 2 o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II-E)
Estadio III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por la afectación extralinfática localizada (II-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES)
Estadio IV	Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos..
Síntomas	A: asintomático B: presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal de los 6 meses previos

Fig. 1- Estadio Ann Arbor

En enfermedad avanzada, ABVD ha demostrado ser la mejor combinación con menos toxicidad. Un metaanálisis 2 de 14 estudios clínicos randomizados, controlados comparando Qt sola con modalidades combinadas, y a pesar que los tratamientos que incluían radioterapia resultaban en un mejor control del tumor, después de 10 años no mejoró la sobrevida global, e incluso más muertes por enfermedad no relacionada a LH ocurrieron en el grupo de radioterapia. El rol de la radioterapia localizada para enfermedad inicialmente Bulky permanece por ser determinada y puede ser añadida a juicio personal.

Nuevos regímenes para enfermedad avanzada han emergido, el Stanford V y el BEACOPP con una superior sobrevida global y sobrevida libre de progresión que otros regímenes, el primero con menos toxicidad y el segundo con mayor toxicidad temprana y tardía.

La enfermedad refractaria y en recaída, tiene muy poca oportunidad de cura con cualquier programa de Qt a dosis standard con o sin radiación⁶⁻⁸, y deberían entrar en un programa de trasplante.²

El objetivo de este estudio es conocer los datos de incidencia, características clínicas, el estado actual

de los pacientes con Linfoma Hodgkin admitidos en nuestro Instituto. También, se evaluó la sobrevida global y sobrevida libre de los mismos sometidos a tratamiento de Qt de primera línea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 10 años de pacientes mayores de 16 años admitidos en el Hospital de SOLCA-Guayaquil, con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, desde enero de 1998 a diciembre 2007. Se revisaron las historias clínicas, de las cuales se analizaron datos de incidencia y características clínico-patológicas. Con el fin de evaluar respuesta al tratamiento de Qt de primera línea, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad se incluyeron solamente los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea en nuestro Instituto y a aquellos de los cuales teníamos datos de respuesta al tratamiento. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico de SPSS v13.

RESULTADOS

Se encontró 142 casos de Linfoma de Hodgkin del adulto en 10 años. La edad promedio al diagnóstico fue 41 años con un pico entre los 20-30 años (Fig. 2), no hubo diferencia significativa de incidencia en cuanto al género.

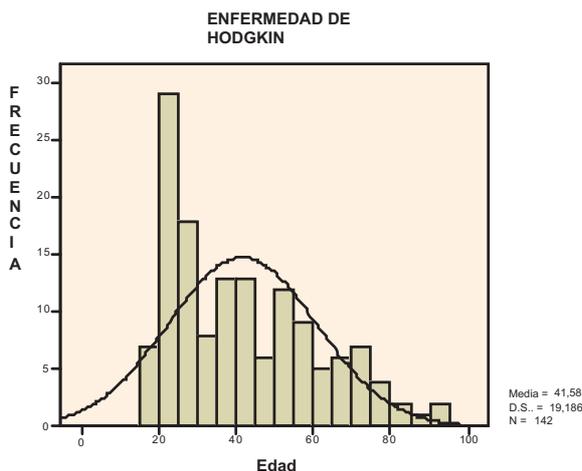


Fig.2- Curva Poblacional

El subtipo Esclerosis nodular fue el más frecuente (51,4%), seguida de Celularidad Mixta (30,3%), en tercer lugar Predominio Linfocítico Nodular (11,3%) y en cuarto lugar Depleción Linfocítica con

el 1,4%. Ningún caso se registró de Linfoma de Hodgkin Clásico Rico en Linfocitos y en un 5,6% no fue posible identificar el subtipo, porque no se encontraba reportado en la historia clínica.

Las características de los pacientes se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1.- Características de los pacientes

Características	Nº	%	
LDH alta	26	18,3	
Síntomas B	65	45,8	
Invasión a Médula ósea	12	8,5	
Localización Inicial	Desconocido	3	2,1
	Supradiafragmática	70	49,3
	Mediastinal	9	6,3
	Infradiafragmática	12	8,5
	Generalizadas	57	40,1
Estadio Ann Arbor	Desconocido	3	2,1
	I	12	8,5
	II	70	40,3
	III	41	28,9
	IV	16	11,3
Enfermedad Bulky	8	5,6	
Localización Extraganglionar	7	4,9	

El Score Pronóstico Internacional (IPS) para Linfomas en estadio avanzado, fue sólo posible determinar en 17 pacientes que tenían todos los datos, y de éstos tenemos que un 35% tenían Score > 4, ver tabla 2

Tabla 2.- Puntaje Pronóstico Internacional en enfermedad avanzada

FACTORES PRONOSTICOS EN ENFERMEDAD DE HODGKIN ESTADIO AVANZADO			
Factor	Criterios Adversos	Nº	%
Sexo	Masculino	12	71
Edad	>45años	5	29
Estadio	IV	4	24
Hemoglobina	<10,5g/L	8	47
Leucocitos	>15.000	3	18
Conteo linfocitos	<8%	1	6
Albúmina Sérica	<4g/dl	11	65
IPS: 17 pactes con todos los criterios	0-1	4	23,5
	2	4	23,5
	3	3	18
	>4	6	35

IPS: Score Pronóstico Internacional

De los 142 pacientes, 68,3% recibieron como tratamiento de primera línea Qt Protocolo ABVD, y 16,2% no recibieron ningún tratamiento ya que abandonaron el hospital.

Del total de pacientes, sólo se disponían de datos de respuesta al tratamiento de 75 pacientes, 66,7% alcanzaron RC, 25,3% respuestas parciales y 9,3% fueron refractarios al tratamiento de primera línea. La Qt de Rescate más usada luego de recaída o refractariedad fue ESHAP.

De 75 pacientes que recibieron tratamiento, 32

completaron su Qt en 6 meses, y de éstos 90,6% lograron RC y aquellos que completaron su Qt más allá de los 6 meses tuvieron tasas de RC mucho menores: 62,7%.

La sobrevida global de los pacientes que completaron su Qt en 6 meses aproximadamente fue de 90,6% comparada con aquellos que la completaron en un tiempo mayor 61,9%, con una p significativa de 0.0001. (ver Fig. 3)

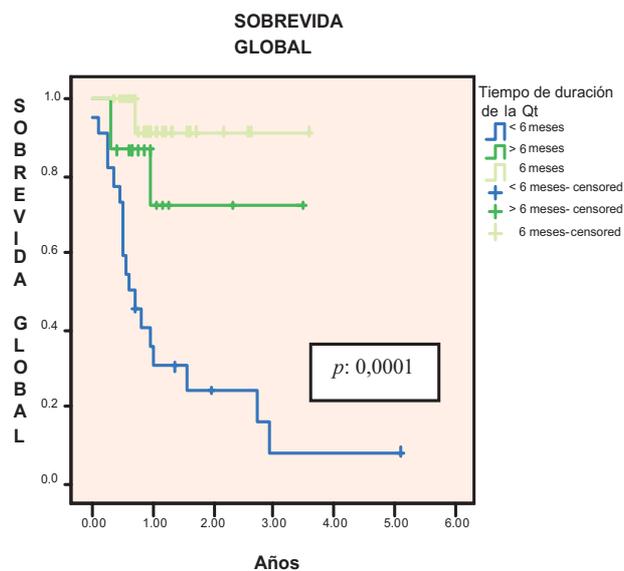


Fig. 3- Sobrevida de acuerdo a la intensidad de dosis

De 47 pacientes que hicieron Remisión Completa, 7 recayeron. El tiempo a la recaída fue en promedio 18 meses, con un rango de 3 a 44 meses, 3 recaídas antes de los 7 meses y 4 recaídas luego del año.

51% de los pacientes recibieron radioterapia como tratamiento de consolidación o en las recaídas.

De 102 pacientes no se disponen datos del estado actual, esto significa un 71,8% de pacientes desaparecidos.

La toxicidad al tratamiento fue 10% pulmonar y 46% hematológica. Los pacientes con toxicidad pulmonar recibieron protocolo ABVD y 80% de ellos recibieron radioterapia supradiaphragmática.

La sobrevida global de acuerdo al Ann Arbor fue la siguiente: I 80%, II 64,9%, III 57,7% y IV 42,9%.

Ni la infiltración a la médula ósea ni los niveles de LDH fueron factores que influyeron en la sobrevida, sin embargo niveles de hemoglobina mayor a 10,5 tuvieron una SG de 73,3% comparados con aquellos con cifras inferiores con una SG de 63,6% lo cual fue estadísticamente significativo (p: 0.053).

Pacientes que recibieron radioterapia tuvieron una incrementada 61,7% pero no significativa sobrevida global cuando se comparó con aquellos que no la recibieron 59,3%, (p: 0,811).

DISCUSIÓN

NSCHL fue sorprendentemente, el subtipo histológico más frecuente (51,4%) en nuestra población, seguida de MCCHL (30,3%) y en tercer lugar NLPH (10,9%), comparado con el 75%, 20% y 3 a 5% respectivamente según las estadísticas de USA y ningún caso del subtipo de LRCHL, el cual probablemente con mejores técnicas de Inmunohistoquímica podrían ser distinguidos del subtipo NLPLH.

Alrededor del 50% de pacientes al diagnóstico se presentaron con síntomas B, 8,5% tenían infiltrada la médula ósea, 4,9% se presentaron con localización extraganglionar y 53% de pacientes con Linfomas en estadio avanzado tuvo un IPS > 3, lo que muestra que la mayor parte de los pacientes llegan con enfermedad agresiva.

Para pacientes con 0-3 factores pronósticos adversos, quienes tienen 70% de posibilidades de curación, la mejor opción es iniciar Qt ABVD, con posibilidad de falla del 30%, para esta minoría, altas dosis de Qt y trasplante autólogo de células Stem debe ser utilizado.

Pacientes con 4 o más factores adversos, quienes tienen menos del 50% de posibilidades de curación con Qt primaria, tienen enfermedad que es tan difícil de erradicar que programas empleando tratamientos intensificados desde el inicio deben ser considerados, tales como BEACOPP dosis escalada más radioterapia o Stanford V.2

68,3% recibieron como tratamiento de primera línea Qt Protocolo ABVD, que es el tratamiento estándar. Con ABVD se obtuvo un 62,7% de RC; sin embargo cuando la Qt es administrada con la intensidad adecuada las tasas de RC superaron el 90% y aquellos que completaron su Qt más allá de los 6 meses tuvieron tasas de RC mucho menores: 61,9%, por lo cual es importante que la administración de la Qt sea dada sin retraso y que los fármacos estén disponibles en el momento apropiado.

Tenemos 10% de toxicidad pulmonar, es importante conocer que los pacientes con toxicidad pulmonar recibieron protocolo ABVD y la mayor parte de ellos, radioterapia supradiaphragmática. La incidencia mundial de toxicidad pulmonar por Bleomicina se encuentra entre 3-4%, aunque algunos estudios

han presentado datos que varían entre 2-50%, estas amplias oscilaciones pueden deberse a factores de riesgo sobreañadidos que aumentan su toxicidad, entre ellas la radioterapia; es importante iniciar con un estudio de función pulmonar en estos pacientes, para determinar más acertadamente la causalidad de ésta.

Niveles de hemoglobina mayor a 10,5 tuvieron una SG de 73,3% comparados con aquellos con cifras inferiores con una SG de 63,6% lo cual fue estadísticamente significativo, más aún en nuestro medio, donde existe un elevado porcentaje de pacientes con parasitosis y desnutrición.

CONCLUSIONES

La mayor parte de los pacientes se presentan con factores de mal pronóstico y en estadíos avanzados.

Existe una elevada tasa de pacientes desaparecidos, lo que nos sugiere que necesitamos sistemas de seguimiento.

Es urgente hacer conciencia que el retraso en la ayuda en el momento apropiado es perder la oportunidad de CURAR a un paciente, lo que conlleva a mayores gastos de recursos a corto y mediano plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Armitage JO. Hodgkin's disease. En: Martin Dunitz, editor. Text atlas of lymphomas. London:Martin Dunitz Ltd.;2002;p. 153-175.
- 2.- Connors JM. State-of-the-Art Therapeutics: Hodgkin's Lymphoma. JCO. 2005 Oct; 23 (26): 6400-6408.
- 3.- Chan JK. The new world health organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. Hemat Onc. 2001; 19: 129-150.
- 4.- Ottensmeier C. The classification of lymphomas and leukemias. Chemico-Biol Inter. 2001;135-136:653-664.
- 5.- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice guidelines in Oncology. 2009
- 6.- E. Boulanger. Rituximab monotherapy in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin' disease. Ann of Onc. 2003; 14: 171.
- 7.- Bradley C. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood. 2003;101(11):4285-4289.
- 8.- Holger Schulz. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin disease: Long term results of a phase 2 trial by de German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSC). Blood. 2008; 111(1):109-111.
- 9.- Horning SJ. Results of a prospective phase II trial of limited and extended Rituximab treatment in nodular lymphocyte predominant Hodgkin' disease (NLPHD). Blood. 2007; 110:644.

EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

La información contenida en los artículos de la revista "ONCOLOGÍA" es responsabilidad única de los autores y sus colaboradores y no de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. "ONCOLOGÍA" no garantiza la calidad o seguridad de los objetos y/o de los servicios anunciados. La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer y el Editor desligan responsabilidad del daño causado a personas o propiedades por ideas u objetos mencionados en dichos artículos.

