

Caracterización y supervivencia de pacientes con linfoma de Hodgkin. Un reporte de 7 años de un centro único

*Correspondencia:

vivianaquinte@yahoo.com

Ave 12 de Octubre 1076, Quito 170143, Departamento de postgrados, Facultad de Ciencias Médicas Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Teléfono [593] 02 299-1700. Ext 1048

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 26 de Marzo 2022

Aceptado: 2 de Julio, 2022

Publicado: 5 de Agosto, 2022

Editor: Dra. Evelyn Valencia Espinoza

Cita:

Quinte F, Terán R, Espinoza de los Monteros R. Caracterización y supervivencia de pacientes con linfoma de Hodgkin. Un reporte de 7 años de un centro único. Rev. Oncol. Ecu 2022;32(2):141-156.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/630>

Copyright Quinte F, et al. This article is distributed under the terms of [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution citing the source and the original author.

Characterization and survival of patients with Hodgkin lymphoma. A 7-Year single-center study

Fanny Viviana Quinte Guaiña^{1*}, **Rosa Nohemí Terán Terán¹**, **Rommel Espinoza de los Monteros²**

1. Postgrado de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.
2. Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Quito, Ecuador.

Resumen

Introducción: El Linfoma de Hodgkin (LH), es una neoplasia hematológica poco frecuente, donde las células neoplásicas forman una minoría del tumor y están rodeados por un medio inflamatorio reactivo que incluye linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas. El objetivo del presente estudio fue describir una población con esta patología y su supervivencia en 7 años de seguimiento.

Metodología: Este estudio longitudinal, se realizó en el Hospital Carlos Andrade Marín, de Quito, Ecuador, del período 2013- 2019, con una muestra no probabilística, de pacientes con LH. Se registraron variables demográficas, clínicas, de laboratorio, clasificación Ann Arbor, clasificación histológica, tratamiento y respuesta, mortalidad y tiempo de supervivencia. Se utiliza estadística descriptiva; bivariada y un análisis de supervivencia.

Resultados: Se analizan 73 casos, 43 hombres (58.9 %). El grupo de 61 a 70 años fue el más prevalente con 19 casos (26 %). 1 caso (4.1 %) con VIH, 7 casos (9.6 %) con inmunosupresores. Síntomas B en 49 casos (67.1%). Adenomegalias en 15 casos (20.5 %). Masa Bulky 5 casos (6.8 %). Fallecieron 22 casos (30.1 %). Supervivencia de 52.8 meses, el 83.6% de recibieron Adriamicina, Bleomicina, Vincristina y Dacarbazina como 1ra línea de tratamiento, con remisión completa en el 61.7%. El estadio IV de Ann Arbor con Hazard Ratio (HR): 3.47, (IC95%: 1.20 – 6.11, $P= 0.04$), depleción linfocitaria HR: 4.98 (IC95%: 1.31 – 9.47, $P= 0.04$). Hemoglobina < 10.5 g/dL HR: 2.40, (IC95%: 1.47 – 5.94, $P= 0.03$), Albúmina < 4 g/dL HR: 4.02, IC95%: 1.94 – 7.26, $P= 0.01$) y linfocitos < 600 células/ μ L HR: 4.57, (IC95%: 1.85 – 11.28, $P= 0.001$).

Conclusión: La prevalencia de LH fue ligeramente mayor en hombres, con una relación de 1.1: 1. La incidencia fue bimodal, entre 31-40 años y entre 61-70 años, con síntomas B y adenomegalias. Los es-

tadios II y III (Ann Arbor) fueron los más frecuentes. La Hemoglobina y albúmina fue menor en los fallecidos. El tratamiento de primera línea tuvo remisión completa en el 61.7% de los casos. La ausencia de síntomas B, se relacionó con una mayor supervivencia; los estadios avanzados se relacionaron con peor supervivencia; la supervivencia fue mayor en pacientes que obtuvieron remisión completa con la primera línea de tratamiento; la supervivencia general fue menor a la encontrada en países desarrollados.

Palabras claves:

DeCS: Enfermedad de Hodgkin, Linfoma Relacionado con SIDA, Mortalidad, Mortalidad Hospitalaria; Registro de Mortalidad, Análisis de supervivencia.

DOI: 10.33821/630

Abstract

Introduction: Hodgkin's Lymphoma (HL) is a rare hematological neoplasm where neoplastic cells form a minority of the tumor and are surrounded by a reactive inflammatory medium that includes lymphocytes eosinophils, neutrophils, histiocytes, and plasma cells. The objective of the present study was to describe a population with this pathology and its survival in 7 years of follow-up.

Methodology: This longitudinal study was carried out at the Carlos Andrade Marín Hospital, in Quito, Ecuador, from 2013-2019, with a non-probabilistic sample of patients with HL. Demographic, clinical, laboratory variables, Ann Arbor classification, histological classification, treatment and response, mortality, and survival time were recorded. Descriptive statistics are used; bivariate and survival analysis.

Results: 73 cases were analyzed, 43 men (58.9%). The group of 61 to 70 years was the most prevalent, with 19 cases (26%). 1 case (4.1%) with AIDS and 7 cases (9.6%) with immunosuppressants. B symptoms in 49 cases (67.1%). Enlarged lymph nodes in 15 cases (20.5%). Bulky mass 5 cases (6.8%). 22 cases died (30.1%). Survival of 52.8 months, 83.6% received Adriamycin, Bleomycin, Vincristine, and Dacarbazine as 1st line of treatment, with complete remission in 61.7%. Ann Arbor stage IV with Hazard Ratio (HR): 3.47, (95% CI: 1.20 – 6.11, P= 0.04), lymphocyte depletion HR: 4.98 (95% CI: 1.31 – 9.47, P= 0.04). Hemoglobin < 10.5 g/dL HR: 2.40, (95% CI: 1.47 – 5.94, P= 0.03), Albumin < 4 g/dL HR: 4.02, 95% CI: 1.94 – 7.26, P= 0.01) and lymphocytes < 600 cells/ μ L HR: 4.57, (95% CI: 1.85 – 11.28, P= 0.001).

Conclusion: The prevalence of HL was slightly higher in men, with a ratio of 1.1: 1. The incidence was bimodal, between 31-40 years and between 61-70 years, with B symptoms and enlarged lymph nodes. Stages II and III (Ann Arbor) were the most frequent. Hemoglobin and albumin were lower in the deceased. First-line treatment had complete remission in 61.7% of cases. The absence of B symptoms was related to more remarkable survival; advanced stages were related to worse survival; survival was higher in patients who achieved complete remission with the first line of treatment; overall survival was lower than that found in developed countries.

Keywords:

MESH: Hodgkin Disease; Lymphoma AIDS-Related; Mortality; Hospital Mortality; Mortality Registries; Survival Analysis.

DOI: 10.33821/630

Introducción

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia hematológica poco frecuente, donde las células neoplásicas forman una minoría del tumor y están rodeados por un medio inflamatorio reactivo que incluye linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas [1]. Su distribución es bimodal, el primer pico a los 20 años y el segundo en mayores de 55 años. No se conoce la etiología exacta, pero se han encontrado factores asociados como la infección por virus Epstein Barr (VEB), antecedentes familiares de LH e inmunosupresión [2]. La incidencia de LH se incrementa, después de trasplante de órganos sólidos, historia artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y sarcoidosis [1].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce dos tipos principales de LH: el clásico y el predominio linfocítico nodular (PLN). El LH clásico representa más del 90% de los casos e incluye las variantes de esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), rico en linfocitos (RL) y depleción linfocitaria (DL). La variante PLN constituye aproximadamente el 5% de los casos [3].

El LH se puede manifestar clínicamente como una linfadenopatía indolora, del 50 a 80% de los pacientes tienen una masa en el mediastino, otros presentan disnea, tos u obstrucción de la vena cava superior. Los síntomas sistémicos se presentan en más del 25% de los pacientes, como: fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso (disminución de más del 10% del peso corporal de forma no intencionada durante 6 meses) [4].

Por orden de frecuencia, los pacientes presentan linfadenopatías supra-diafragmáticas, seguidas de retroperitoneales e inguinales. Otros sitios, también pueden estar afectados como el bazo, hígado, pulmones, y médula ósea. El diagnóstico definitivo es histopatológico, en el cual es necesario identificar las células Reed-Sternberg (RS) [2].

El objetivo general de este estudio fue realizar la caracterización epidemiológica, clínica y análisis de supervivencia de pacientes con LH, evaluados en un hospital de especialidades en un periodo de 7 años.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El presente estudio es observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

Área de estudio

El estudio se realizó en el departamento de hematología y oncología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, de Quito, Ecuador. El período de estudio fue 1ro de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2019.

Universo y muestra

El universo fue conformado por los pacientes ingresados a hospitalización de la institución. El cálculo muestral fue no probabilístico, por conveniencia tipo censo, en el cual se incluyen todos los casos posibles analizables.

Participantes

Se incluyeron pacientes mayores de edad, con el diagnóstico histológico de Linfoma de Hodgkin ingresadas a la institución. Se excluyeron registros con datos incompletos para el análisis.

Variables

Se incluyen variables socio-demográficas: edad, sexo, etnia, procedencia. Variables clínicas: comorbilidades, tratamiento inmunosupresor, antecedente de linfoma familiar, síntomas B, antecedente de VIH, síntomas de debut, clasificación Ann Arbor, presencia de masa del tórax, Clasificación histológica (OMS); Variables paraclínicas: linfocitos T, Hemoglobina, plaquetas, albúmina, creatinina. Tratamiento de primera línea y respuesta, tratamiento de segunda línea y respuesta, tratamiento de tercera línea y respuesta. Radioterapia. Mortalidad. Tiempo de supervivencia.

Procedimientos, técnicas e instrumentos.

Los datos fueron recogidos de la historia clínica en un formulario diseñado exclusivamente para ese propósito. Se usó el sistema electrónico institucional para la pesquisa de casos. Se utilizaron los siguientes los códigos raíz de la clasificación internacional CIE-10 relacionados a Linfoma de Hodgkin (C81). La base de datos fue codificada con números seriados protegiendo así la confidencialidad de la información e identidad de las pacientes.

Evitación de sesgos

Para garantizar la confiabilidad de la información los investigadores fueron entrenados sobre la recolección de los datos. Se usó una lista de doble chequeo para incluir todos los casos. Los datos fueron validados y curados por los investigadores: FVQG y RNTT. Con el fin de evitar posibles sesgos de entrevistador, de información y de memoria, los datos fueron custodiados durante todo el tiempo por el investigador principal con una guía y registros apropiados. El sesgo de observación y selección fueron evitados con la aplicación de los criterios de selección de los participantes. Se consignaron todas las variables clínicas y paraclínicas de las sesiones de hemodiálisis del periodo ya comentado. Dos investigadores de manera independiente analizaron cada uno de los registros por duplicado y se consignaron las variables en la base de datos una vez verificada su concordancia.

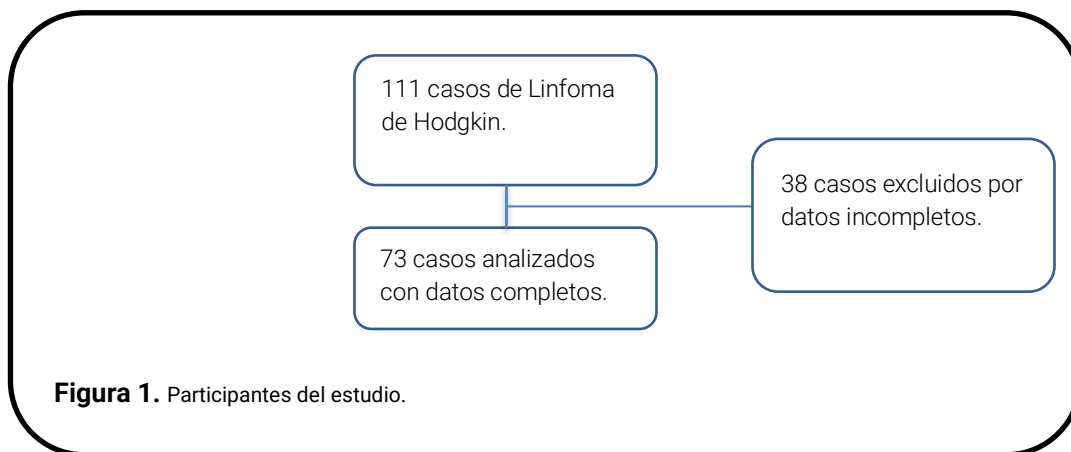
Análisis estadístico

Se realiza inicialmente un análisis univariado descriptivo de la muestra. En un análisis secundario se presenta un análisis de supervivencia. En el análisis bivariado para comparar las proporciones de variables cualitativas se utilizaron tablas de 2 x 2. Para la interpretación estadística se empleó la prueba de Chi-cuadrado y el odds ratio (OR). El valor de p como medidas de significancia fue menor de 0,05, y para el análisis de supervivencia se empleó el método de Kaplan – Meier. El paquete estadístico utilizado fue SPSS versión 21.0 para PC (Armonk, NY: IBM Corp.) con licencia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Resultados

Participantes del estudio

En el estudio se incluyeron 73 casos analizables (Figura 1).



Caracterización de la muestra

Fueron 43 hombres (58.9 %) y 30 mujeres (41.1 %). El grupo más prevalente fue el de 61 a 70 años con 19 casos (26 %) (Tabla 1). 68 casos (93.2%) de etnia mestiza (hispánica), 3 afroecuatorianos (4.1 %), 1 paciente indígena (1.4%) y 1 paciente de etnia anglosajón (1.4 %). 7 casos de la costa ecuatoriana (9.6%), 65 casos de la sierra (89 %) y 1 caso del oriente (1.4%). El 75.3 % de los participantes no presentaron enfermedades previas al diagnóstico de LH. El 75.3 % de los pacientes fueron realizados tamizaje para VIH y el 4.1% tuvieron reactivas para éste virus. El 9.6% (7 casos) recibían tratamiento con inmunosupresores. El 9.6% (7 casos) presentaron antecedentes familiares de neoplasias.

Tabla 1. Comorbilidades y antecedentes patológicos en el grupo de estudio.

	n=73	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Edad			
18 a 30 años	12	16.4 %	16.4 %
31 a 40 años	17	23.2 %	39.6 %
41 a 50 años	6	8.2 %	47.8 %
51 a 60 años	6	8.2 %	56.3 %
61 a 70 años	19	26.0 %	82.3 %
71 a 80 años	10	13.6 %	95.9 %
>81 años	3	4.1 %	100.0 %
Comorbilidades previas			
Enfermedades autoinmunes	2	2.8 %	2.8 %
VIH	3	4.1 %	6.9 %
Diabetes mellitus	4	5.4 %	12.3 %
Hipertensión arterial	3	4.1 %	16.4 %
Enfermedad pulmonar obstructiva	2	2.7 %	19.1 %
Neoplasias	4	5.4 %	24.5 %
Ninguno	55	75.3 %	100 %

VIH: Virus de inmunodeficiencia adquirida

Al momento del diagnóstico el 67.1% de los pacientes manifestaron síntomas B, el 20.5% adenomegalias. El 6.8% mostró masa Bulky (Tabla 2).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y hallazgos de imagen de los pacientes con Linfoma de Hodgkin.

	n=73	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Síntomas B	49	67.1 %	67.1 %
Adenomegalia	15	20.5 %	87.6 %
Masa Bulky	5	6.8 %	94.4 %
Fatiga	4	5.4 %	99.8 %
Dolor abdominal	2	2.7 %	*
Dolor óseo	1	1.4 %	*

* Eventos independientes, algunos pacientes presentan más de un síntoma.

Laboratorio

El promedio de conteo de leucocitos fue de 6,690 células/ μ L, sus rangos estuvieron entre 3,650 a 9,730 células/ μ L. El promedio de linfocitos fue de 1,537 células/ μ L, con rangos entre 0,660 – 2,40 células/ μ L. La media de hemoglobina fue de 13.1 g/dL, donde el mínimo fue 10.61 g/dL y el máximo 15.89 g/dL. En los participantes que sobrevivieron, la media de hemoglobina fue de 13.61 g/dL y 11.94 g/dL en los fallecidos, evidenciándose diferencias significativas entre ambas medias ($P=0.008$). El conteo general de plaquetas fue de 354,191 células/ μ L, con un conteo mínimo de 300,530 células/ μ L y máximo de 407,850 células/ μ L (Tabla 3). El valor promedio de albúmina sérica fue de 3.53 g/dL, con rangos entre 2.7 y 4.3 g/dL. En los sobrevivientes la media de albúmina fue de 3.70 g/dL (rangos entre 2.91- 4.49 g/dL) y de 3.16 g/dL (rangos entre 2.33 – 3.99 g/dL) en los fallecidos, encontrándose diferencias significativas en las medias en ambos grupos ($P=0.010$).

Análisis bivariado

El análisis del grupo de pacientes fallecidos de 22 casos (30.1%) se comparó con el grupo de pacientes vivos de 51 casos (69.9 %). Las variables de laboratorio: hemoglobina y albúmina fueron estadísticamente menores en el grupo de fallecidos (Tabla 3).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas y hallazgos de imagen de los pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Parámetro	Vivo n=51	Fallecido n=22	t*/X ²	P*
Leucocitos (células/ μ L x 10 ³)	6.77 \pm 3.03	6.52 \pm 3.16	0.320	0.750
Linfocitos (células/ μ L x 10 ³)	1.64 \pm 0.79	1.31 \pm 1.01	1.508	0.136
Hemoglobina (g/dL)	13.61 \pm 2.39	11.94 \pm 2.38	2.747	0.008*
Plaquetas (células/ μ L x 10 ³)	403.55 \pm 630.78	239.77 \pm 143.22	1.200	0.234
Albúmina (g/dL)	3.70 \pm 0.79	3.16 \pm 0.83	2.636	0.010
Creatinina (mg/dL)	1.05 \pm 1.14	1.27 \pm 1.5	-0.703	0.484
Edad >61 años	19 (36.8 %)	13 (62.7 %)	3.910	0.048
Sexo mujer	22 (43.1 %)	8 (36.4 %)	0.291	0.589
Antecedente familiar de neo	6 (11.8 %)	1 (4.5 %)	0.924	0.336
Con comorbilidades	11 (21.6%)	7 (31.8 %)	2.485	0.478
Tratamiento con inmunosupreso-	6 (11.8%)	1 (4.5 %)	0.924	0.336
Síntomas B	32 (62.7 %)	17 (77.3 %)	1.47	0.225
Bulky	4 (7.8%)	1 (4.5%)	0.262	0.609

El Valor T: se aplica a variables en escala, El valor X² se aplica a proporciones.

La edad mayor a 61 años fue más prevalente en el grupo de fallecidos; en el resto de variables categóricas no hubo diferencias estadísticas significativas (Tabla 3: 6 últimas filas). En forma

global el tipo histológico más frecuente fue la celularidad mixta (CM) representando el 43.8%, seguido de la variante esclerosis nodular (EN) 28.7%. Los pacientes que más fallecieron presentaron las variantes histológicas de CM, seguido de depleción linfocitaria (50% y 27.3% respectivamente). Según la respuesta al tratamiento, existieron diferencias estadísticas en los casos grupo de fallecidos al tratamiento de primera línea y su remisión completa (Tabla 4).

Tabla 4. Tipo histológico y tratamiento, en relación con la mortalidad de los pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Parámetro	Vivo n=51	Fallecido n=22	t*/X²	P*
Nodular de predominio linfocítico	5 (9.8%)	4 (18.2%)	3.620	0.460
Rico en linfocitos	1 (2.0 %)	1 (4.5%)		
Esclerosis nodular	21 (41.2%)	6 (27.4 %)		
Celularidad mixta	21 (41.2%)	11 (50.0 %)		
Depleción linfocitaria	3 (5.9%)	0		
Clasificación Ann Arbor				
Estadio I	5 (9.8 %)	1 (4.5 %)	3.255	0.354
Estadio II	20 (39.2 %)	6 (27.3 %)		
Estadio III	15 (29.4 %)	6 (27.3 %)		
Estadio IV	11 (21.6 %)	9 (40.9 %)		
Tratamiento de 1ra línea				
ABVD*	49 (96.1 %)	12 (54.5 %)	19.301	0.001
Otro	2 (3.9 %)	10 (45.5 %)		
Respuesta al tratamiento de 1ra línea				
Remisión completa	43 (84.3 %)	2 (9.1 %)	39.638	0.003
Remisión parcial	3 (5.9 %)	2 (9.1 %)		
Progresión	5 (9.8 %)	18 (81.8 %)		
Tratamiento de 2da línea				
Si	5 (9.8 %)	2 (9.1 %)	0.009	0.924
No	46 (90.2 %)	20 (90.9 %)		
Tipo de tratamiento de 2da línea				
ICE	2 (33.3 %)	1 (50 %)	0.444	0.801
DHAP	1 (16.7 %)	0 (0 %)		
ESHAP	3 (50.0 %)	1 (50 %)		
Respuesta al tratamiento de 2da línea				
Remisión completa	1 (20 %)	0 (0%)	2.1	0.35
Remisión parcial	2 (40 %)	0 (0%)		
Progresión	2 (40 %)	2 (100 %)		
Radioterapia				
No	35 (68.6 %)	16 (72.7 %)	0.123	0.726
Si	16 (31.4 %)	6 (27.3 %)		

*ABVD: Adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, **ICE: ifosfamida, carboplatino, etopósido, DHAP: citarabina, cisplatino, dexametasona, ESHAP: etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino. ***Chi Cuadrado de Pearson

Supervivencia global

La media general de supervivencia fue de 52.8 meses (IC95%: 43.11 – 62.56). En pacientes entre los 31 a 40 años la supervivencia fue de 31.5 meses (IC95%: 19.6 – 43.4); 28.3 meses (IC95%: 4.6 – 52.1) en el grupo de 41 a 50 años; 25.2 meses (IC95%: 14 – 36,4) en pacientes entre 61 a 70 años y de 3 meses (IC95%: 0 – 7.1) en mayores de 81 años, sin diferencia estadística entre los estratos ($P=0.092$). No hubo diferencias de supervivencia por sexo. Los pacientes con síntomas B tuvieron una supervivencia de 49.7 meses (IC95%: 38.1 – 61.3), sin

síntomas B de 55.9 meses (IC95%: 41.2 – 70.6) (Figura 2). Los pacientes con el estadio III y IV tienen un incremento en la mortalidad en un 19.4% y 19.8% respectivamente; a los 40 meses, los pacientes con estadio IV tienen una mortalidad del 47.9%; a los 60 meses del 61.15 % ($P=0.033$) (Figura 3). Los pacientes con el estadio IV (Ann Arbor) tuvieron una supervivencia de 36.2 meses (IC95%: 21.3 – 51.0), el grupo de estadio III de 53.8 meses (IC95%: 37.2 – 70.5) (Tabla 5). Los pacientes con remisión completa tuvieron una supervivencia de 77.3 meses (IC95%: 70.9 – 83.7), los pacientes con remisión parcial de 36.7 meses (IC95%: 11.6 – 61.8), los pacientes con progresión de 20.2 meses (IC95%: 9.7 – 30.6) (Tabla 5). Los pacientes que no recibieron radioterapia (RT) tuvieron una media de supervivencia de 50.3 meses (IC95%: 39.4 – 61.3), con RT fue de 54.6 meses (IC95%: 36.8 – 72.4) ($P=0.657$) (Tabla 5).

Regresión Cox.

El tratamiento previo con inmunosupresores incrementa la probabilidad de muerte, HR: 1.594, los antecedentes familiares de Linfoma HR: 3.379, la presencia de síntomas B al momento del diagnóstico HR: 1.615, los pacientes con Ann Arbor estadio IV tienen un HR: 3.474, los pacientes con el tipo histológico de DL el HR: 4.975, los pacientes con hemoglobina <10.5 g/dL el HR: 2.395, albúmina <4 g/dL, HR: 4.020, linfocitos < 600 células/ μ L tuvieron un HR .572. La remisión parcial con la primera línea de tratamiento incrementó la mortalidad con un HR: 9.331 y la progresión de la enfermedad con un HR: 23.299 (Tabla 6).

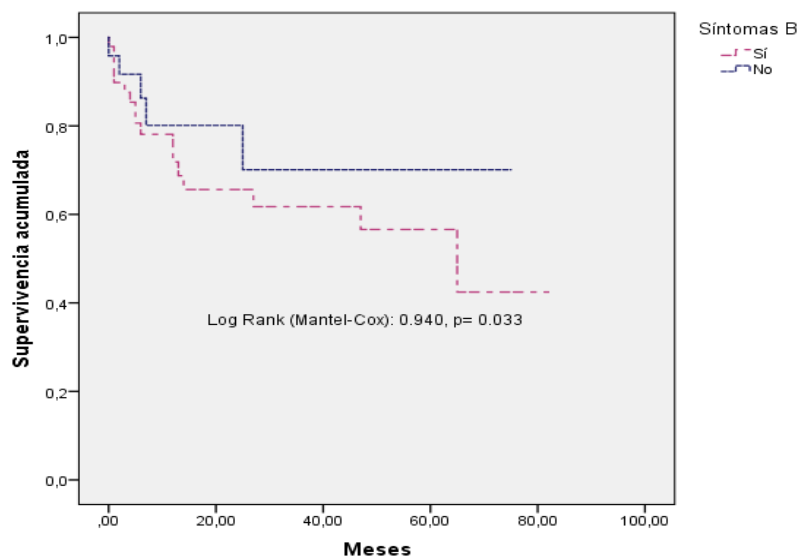


Figura 2. Análisis de supervivencia en función a síntomas B.

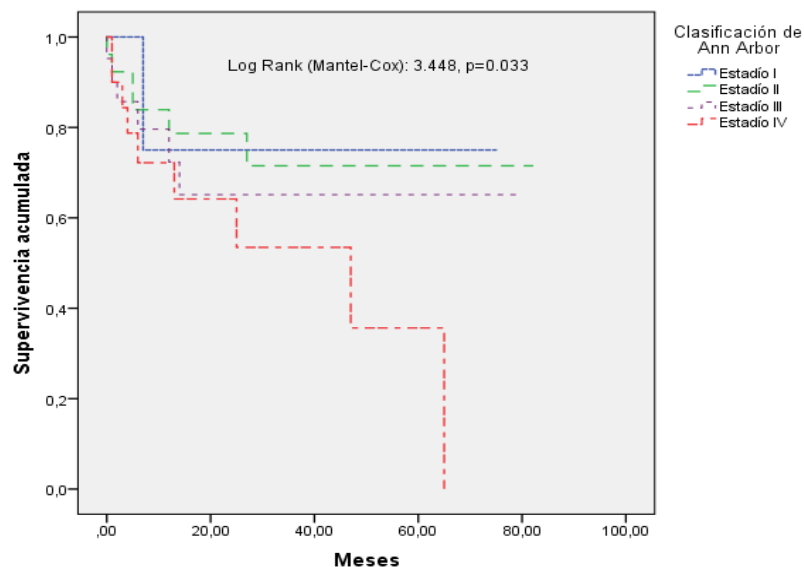


Figura 3. Análisis de supervivencia en función a clasificación de Ann Arbor.

Tabla 5. Supervivencia en relación a variables del estudio.

Variable	Media (meses)	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Edad			
18 a 30 años	17.3	6.1	28.4
31 a 40 años	31.5	19.6	43.4
41 a 50 años	28.3	4.6	52.1
51 a 60 años	18.3	0.0	38.4
61 a 70 años	25.2	14.0	36.4
71 a 80 años	15.6	1.1	30.1
Mayor a 81 años	3.0	0.0	7.1
Sexo			
Femenino	46.3	34.1	58.5
Masculino	52.0	39.8	64.2
Síntomas B			
Sí	49.7	38.1	61.3
Clasificación de Ann Arbor			
Estadio I	58.0	29.1	86.9
Estadio II	61.7	47.6	75.8
Estadio III	53.8	37.2	70.5
Estadio IV	36.2	21.3	51.0
Respuesta a tratamiento de primera línea			
Remisión completa	77.3	70.9	83.7
Remisión parcial	36.7	11.6	61.8
Progresión	20.2	9.7	30.6
Radioterapia			
Si	54.6	36.8	72.4

Discusión

En este estudio, la proporción de hombres fue de 58.9%, similar a estudios previos en España [5], y Latinoamérica [6], con 459 pacientes y 6800 casos con el 62% y 55% de hombres. Claramente se ha descrito el LH como una enfermedad con predominio en hombres, según SEER, el riesgo de por vida de desarrollar la enfermedad, es 0.26% en hombres y 0.22% en mujeres.

De acuerdo al estudio estadounidense [7] con 41,405 casos, se evidenció mayor predominio entre 20-29 años (23.8 %), seguido de 30-39 años (19 %), lo cual difiere en el presente estudio, donde los más afectados fueron de 61-70 años (26 %), seguido de 31-40 años (23.2%), en contraste con los presentes hallazgos, en una cohorte latinoamericana [8], con 75 pacientes, en el cual el grupo más afectado tuvo entre 18-38 años (68 %). Es conocido que en países industrializados la presentación es bimodal, en tanto que en los países en desarrollo la incidencia es alta en la infancia y disminuye con la edad, lo cual difiere notablemente en el presente estudio por no tener en cuenta a población pediátrica. En este estudio el 93.2% de pacientes se auto identificaron como mestizos.

En el presente estudio el 89% de los pacientes refirieron como lugar de residencia la región sierra, la mayoría residían en Quito, lo cual se debe a que el Hospital Carlos Andrade Marín es el área de influencia.

Tabla 6. Regresión de COX con la supervivencia en relación a variables del estudio.

Factor de riesgo	HR	IC 95%		p
		Límite Infe-	Límite Supe-	
Sociodemográficos, antecedentes y presentación clínica				
Sexo Masculino	1.263	0.527	3.027	0,601
Tratamiento con inmunosupresores	1.594	1.112	4.006	0.045
Antecedente familiar de Linfoma de Hodgkin	3.379	1.451	5.291	0.024
Presencia de Síntomas B	1.615	1.027	3.671	0.034
Clasificación Ann Arbor				
Estadio I	1.682	0.223	12.659	0.614
Estadio II	1.737	0.678	4.448	0.250
Estadio III	1.942	0.368	3.408	0.100
Estadio IV	3.474	1.202	6.112	0.036
Tipo histológico				
Nodular de predominio linfocítico	2.096	0.698	6.296	0.187
Rico en linfocitos	1.654	0.220	12.410	0.625
Esclerosis nodular	1.265	0.493	3.244	0.425
Celularidad mixta	1.754	0.455	2.444	0.302
Depleción linfocitaria	4.975	1.313	9.472	0.041
Parámetros de laboratorio				
Hemoglobina < 10.5 g/dL	2.395	1.466	5.941	0.029
Albúmina < 4 g/dL	4.020	1.936	7.257	0.011
Leucocitos > 15000 células/μL	2.885	0.446	11.648	0.057
Linfocitos < 600 células/μL	4.572	1.853	11.282	0.001
Respuesta a tratamiento de primera línea y otros tratamiento				
Remisión parcial	9.331	1.306	16.683	0.026
Progresión	23.299	5.384	44.826	0.002
Radioterapia	1.235	0.482	3.161	0.660

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza

En relación a comorbilidades previas al diagnóstico de LH, en el presente estudio resaltaron,

hipertensión arterial, y diabetes mellitus 2, cuya frecuencia es próxima a lo encontrado previamente [8], con 5.4% de hipertensos y 2.7% diabéticos, pero diferente de lo evidenciado en una población inglesa [9] con 7,420 pacientes, en el que al menos un 5% tuvieron hipertensión arterial y 15% diabetes. Al menos 9.3% de la población ecuatoriana padece hipertensión arterial y 7.6% diabetes, lo cual explica los presentes resultados.

El 4.1% de los pacientes tuvieron Infección por VIH, lo cual concuerda con el estudio descriptivo estadounidense [10], con 22,355 casos de los cuales 3.79% fueron PVV; diferente a lo reportado en Africa [11], con 219 enfermos con LH, reveló que el 17% fueron VIH seropositivos, debido a prevalencia general de VIH en esa población.

En la presente investigación, el 4% de los pacientes presentaron enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico, sin asociación estadística a la presencia de LH. Varios estudios han demostrado que el uso de inmunosupresores promueve el apareamiento de neoplasias, sobre todo en los periodos tardíos, de acuerdo a la revisión sistemática [12]: se indica que el uso de inmunosupresores está relacionado con un mayor riesgo de cáncer; en este sentido un estudio Sueco con 12,656 casos de AR, el riesgo de presentar LH con el uso de corticoides fue de HR 0.5 [IC del 95%: 0.3–0.8] y con metotrexato (HR 0.9 [95% CI 0.9–1.0]) [13]. El presente estudio mostró que el 9.5% de pacientes recibieron inmunosupresores.

El LH familiar representa el 4.5% de todos los casos, en los adolescentes y adultos jóvenes existe un riesgo 99 veces mayor entre los gemelos monocigóticos y 7 veces mayor entre hermanos. En la presente cohorte se obtuvo un porcentaje inferior (2.7%); un estudio descriptivo Nórdico que involucró a 57,475 familiares de primer grado de 13,922 pacientes con LH, han informado un aumento de 5.4 a 5.8 veces en el riesgo de LH en familiares de primer y segundo grado, respectivamente. Esta diferencia puede deberse a que los resultados con los que comparamos fueron obtenidos de una base de datos [14].

Al menos dos tercios de los enfermos tuvieron síntomas B, hallazgos diferentes a reportes previos [6] del 26.6%; lo que depende del diagnóstico más temprano y la mayor parte de los pacientes del presente estudio fueron mayores de 60 años, en los cuales es conocido el predominio de síntomas B como presentación atípica.

Un 20.5% de los enfermos debutaron con adenomegalias, lo cual difiere notablemente del estudio mexicano [15], con 2278 pacientes, con prevalencia del 71.4%, y de un estudio iraquí [16], con 103 casos, donde la frecuencia fue 71.4%. Una explicación es que a nivel local las adenopatías indoloras no son una manifestación por la que usualmente consultan los pacientes.

La masa Bulky tiene influencia pronóstica y en la planificación del tratamiento, según algunos reportes la prevalencia es del 30-50 %, [8, 17]; en esta investigación fue del 7.8 %, lo que podría haber sido influenciado por el número pequeño de participantes del estudio.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, el 95 % de los casos son LH clásico y el 5% son LHPLN, en el primer grupo se incluye a EN (70 % de los casos), CM (20 % de los casos), rico en linfocitos (5% de los casos), depleción linfocitaria (5 % de los casos), en el presente reporte, los tipos histológicos más frecuentes fueron CM representando 43.8 %, seguido de la variante EN 28.7 %, lo cual difiere de un estudio previos con reportes entre el 44% hasta el 51% [18-20].

En el presente estudio el 35.6 % fue clasificado como estadio II, y el 28.7% estadio III, lo

cual es cercano a lo citado por Cabrera et al [19], quienes describen que el estadio II se presentó en 36 % y el estadio III en el 28%, pero es diferente a lo encontrado previamente [6], en el que el 27.7% se clasificó como estadio II, y el 14.8 % como estadio III.

Sobre los estudios de laboratorio, en el presente estudio la hemoglobina fue de 12.77 g/dL, linfocitos 1,537 $\mu\text{L} \times 10$, plaquetas 321,000 μL , albúmina 3.5 g/dL, promedios cercanos han sido reportados previamente [21].

En el presente análisis, el 83.6% de los pacientes fueron tratados con ABVD como 1ra línea de tratamiento, similar a lo que se realiza en otros países [22-23]; con el esquema ABVD la remisión completa fue del 61.6 %, similar a lo encontrado en un estudio latinoamericano [24], en el que el 57 % alcanzó la remisión.

El 30.1% de los pacientes fueron tratados con radioterapia (RT); los reportes de uso de RT están entre el 22.7% hasta el 45.05% [15, 25].

En el mes 45, la supervivencia fue 60%, lo cual dista notablemente de lo encontrado en un estudio poblacional, que incluyó nueve registros de cáncer SEER (16,488 casos), en el cual la supervivencia fue de 80% [26]. En el presente grupo hubo retraso en el inicio de tratamiento e irregularidad del mismo.

Hacia el mes 60 de seguimiento, el 71 % de los pacientes sin síntomas B sobrevivieron, estos resultados se alejan, de lo descrito en investigaciones en países en desarrollo, donde se alcanzó una supervivencia de hasta 94 % (Boo et al., 2019).

De acuerdo al registro SEER del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, la supervivencia a 5 años fue en estadio I: 84.5 %; estadio II: 90.8 %; estadio III: 76.2 % y estadio IV 67.7 %, lo cual es muy superior a nuestros resultados (en estadio I: 78 %; estadio II: 76%, estadio III: 65 %, y estadio IV 38.9 %) (Koshy et al., 2016).

La supervivencia de los pacientes que alcanzaron remisión completa con el tratamiento de primera línea fue 90 %, similar a lo descrito por Jaime-Perez et al., [24], con supervivencia entre 73.8-89.2 %.

En relación a los factores involucrados en el incremento de mortalidad el estudio de Yu et al., [18], determina que la presencia de síntomas B incrementa el riesgo de mortalidad con un HR 2.13; $P = 0.029$, que es algo inferior a lo encontrado en el presente estudio donde los síntomas B, incrementan el riesgo de muerte con un HR 1.615, IC95%: 1.027 – 3.671; $P = 0.034$), en contraste con ello, Jaime et al., [24], describió un incremento de mortalidad con un HR 0.38; $P = 0.22$.

El incremento de riesgo de mortalidad podría deberse a que la mayoría de los pacientes con síntomas B, también tiene edad mayor a 45 años, lo cual constituye un factor pronóstico desfavorable adicional. El estadio avanzado de Ann Arbor incrementa el riesgo de muerte con un HR 3.474, IC95%: 1,202 – 6.112; $P = 0.036$), el cual es cercano a lo encontrado en el estudio realizado por Biasoli et al., 2016, con 674 casos, donde el estadio avanzado se asoció a aumento de riesgo de mortalidad con un HR: 2.6; IC del 95%: 1.26-5.51; $P = 0.01$, Ebied et al., [25], encontró los estadios avanzados incrementaron la probabilidad de muerte con HR 1.98, IC95%: 1.68–2.34; $P < 0.0001$.

Además, los pacientes con el tipo histológico de depleción linfocitaria muestran también un incremento significativo de la probabilidad de muerte en el seguimiento (HR 4.975, IC95%: 1.313 – 9.472; $P = 0.041$), el riesgo es mayor al indicado en un trabajo previo [6], donde la probabilidad de muerte tuvo HR 3.39 IC95%: 1.49–7.71; $P = 0.01$. El tratamiento previo con inmunosupresores incrementó la probabilidad de muerte en el seguimiento con un HR 1.594

(IC95%: 1.112 – 4.006, $P= 0.045$).

El incremento de riesgo de mortalidad, está relacionado también con el tiempo de uso de fármacos inmunosupresores, en el presente estudio no se tomó en cuenta el tiempo de exposición, por lo cual estos datos no pueden ser extrapolados a nuestra población.

Conclusiones

La prevalencia de LH fue ligeramente mayor en hombres que en mujeres, con una relación de 1.1: 1. La incidencia por edad tuvo dos picos, entre 31-40 años y entre 61-70 años. La diabetes e hipertensión fueron las mayores comorbilidades previas al diagnóstico. La sintomatología más frecuente fueron los síntomas B, la segunda manifestación clínica más frecuente fue adenomegalias. Masa bulky se describió en menos del 10% de los participantes. Los tipos histológicos más comunes fueron CM y EN. Los estadios II y III (Ann Arbor) fueron los más frecuentes. El promedio de Hemoglobina fue menor en los fallecidos, así como la albúmina. Para el tratamiento de primera línea se utilizó ABVD, con lo cual se alcanzó remisión completa en el 61.7% de los casos. La ausencia de síntomas B, se relacionó con una mayor supervivencia; los estadios avanzados se relacionaron con peor supervivencia; la supervivencia fue mayor en pacientes que obtuvieron remisión completa con la primera línea de tratamiento; la supervivencia no se vio afectada por el uso de radioterapia y la supervivencia general fue menor a la encontrada en países desarrollados.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Abreviaturas

LH: Linfoma Hodgkin.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

VEB: Virus Epstein Baar.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RT: Radioterapia.

ABVD: Adriamicina, sulfato de bleomicina, sulfato de vincristina, dacarbazina.

Gy: Greys.

SG: Sobrevida general.

OR: Odds ratio.

ECOG: Grupo Cooperativo del Este de Oncología.

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de las Instituciones que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Contribuciones de los autores

Fanny Viviana Quinte Guaiña: conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: trabajo original.

Rosa Nohemí Terán Terán: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Rommel Espinoza de los Monteros: Escritura: Revisión y edición, Supervisión, Validación, visualización, metodología.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los gastos incurridos en estudios, pruebas de laboratorio constituyen el gasto usual de pacientes ingresados en la institución y no constituyeron un gasto adicional a pacientes. Los autores subsidiaron los costos administrativos de la presente investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética

No aplica a estudios observacionales con revisión de bases de datos o historias clínicas.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudios que no publican imágenes explícitas como tomografías, resonancias, imágenes de exámenes físicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que ellos no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018 Mar;68(2):116-132. DOI: 10.3322/caac.21438. Epub 2017 Dec 1. PMID: [29194581](#); PMCID: PMC5842098.
2. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015 Nov;90(11):1574-83. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005. PMID: [26541251](#).
3. Wahed A, Quesada A, Dasgupta A. Chapter 14-Hodgkin lymphoma. *Hematology and Coagulation (Second Edition) A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice.* Academic Press, Elsevier, 2020, pag 217-225. DOI: [10.1016/B978-0-12-814964-5.00014-0](#)
4. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2019 Jan;184(1):45-59. DOI: 10.1111/bjh.15614. Epub 2018 Nov 8. PMID: [30407610](#); PMCID: PMC6310079.
5. Solans M, Serra L, Renart G, Osca-Gelis G, Comas R, Vilardell L, Gallardo D, Marcos-Gragera R. Incidence and survival of Hodgkin lymphoma patients in Girona (Spain) over three decades: a population-based study. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Sep;26 Joining forces for better cancer registration in Europe:S164-S169. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000383. PMID: [28590273](#).
6. Arevalo-Zambrano M, Molina-Pimienta L, Fernandez-Avila D. Demographic Characteristics and Prevalence of Hodgkin Lymphoma in Colombia Based Upon Database of Health Care System. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 19(September), S309–S310. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.276>
7. Borchmann S, Müller H, Engert A. Hodgkin Lymphoma has a seasonal pattern of incidence and mortality that depends on latitude. *Sci Rep.* 2017 Nov 2;7(1):14903. DOI: 10.1038/s41598-017-14805-y. PMID: [29097683](#); PMCID: PMC5668282.
8. Quintero Sierra Y, Teruel Herrero A, Hernández Padrón C, Concepción Fernández Y, Romero González A, Macia Pérez I. Caracterización del linfoma de Hodgkin en los pacientes adultos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2019;35(3):1–39. SCIELO: [300006](#)
9. Fowler H, Belot A, Ellis L, Maringe C, Luque-Fernandez MA, Njagi EN, et al. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer.* 2020 Jan 28;20(1):2. DOI: 10.1186/s12885-019-6472-9. PMID: [31987032](#); PMCID: PMC6986047.
10. Shiels MS, Koritzinsky EH, Clarke CA, Suneja G, Morton LM, Engels EA. Prevalence of HIV Infection among U.S. Hodgkin lymphoma cases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Feb;23(2):274-81. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0865. Epub 2013 Dec 10. PMID: [24326629](#); PMCID: PMC3946161.
11. Swart L, Novitzky N, Mohamed Z, Opie J. Hodgkin lymphoma at Groote Schuur Hospital, South Africa: the effect of HIV and bone marrow infiltration. *Ann Hematol.* 2019 Feb;98(2):381-389. DOI: 10.1007/s00277-018-3533-0. Epub 2018 Nov 5. PMID: [30397846](#).
12. Hemminki K, Huang W, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. Autoimmune diseases and hematological malignancies: Exploring the underlying mechanisms from epidemiological evidence. *Semin Cancer Biol.* 2020 Aug;64:114-121. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.005. Epub 2019 Jun 7. PMID: [31181268](#).
13. Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, Sundstrom C, Smedby KE, Askling J. Rheumatoid Arthritis and Risk of Malignant Lymphoma: Is the Risk Still Increased? *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):700-708. DOI: 10.1002/art.40017. PMID: [27992692](#).
14. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, Olsen JH, Tryggvadottir L, Sundquist K, Tretli S, Hemminki K. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood.* 2015 Oct 22;126(17):1990-5. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639781. Epub 2015 Aug 26. PMID: [26311361](#).
15. Rivas-Vera S, Ramírez-Ibarguen A, Figueroa-Acosta R, Ledesma-Osorio Y. Hodgkin lymphoma: burden of the disease in Mexico. Construction of a proxy measure with administrative data of the National Health System. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 2019;18(4):1–6. DOI: [19000188](#)

16. Shamooun RP, Ali MD, Shabila NP. Overview and outcome of Hodgkin's Lymphoma: Experience of a single developing country's oncology centre. *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0195629. DOI: 10.1371/journal.pone.0195629. PMID: [29649329](#); PMCID: PMC5896958.
17. Qi S, Milgrom S, Dabaja B, Tsang R, Levis M, Ricardi U, Lopez-Alonso R, Dann EJ, Ng A, Yahalom J. Two distinct prognostic groups in advanced-stage Hodgkin lymphoma revealed by the presence and site of bulky disease. *Blood Adv*. 2020 May 12;4(9):2064-2072. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001265. Erratum in: *Blood Adv*. 2021 Jul 13;5(13):2793. PMID: [32396621](#); PMCID: PMC7218436.
18. Yu WY, Geng M, Hao J, Chen M, Zhang SJ, Wang J, Mi JQ. Clinical Features and Prognosis Analysis of Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Retrospective Study Over a Decade of Patients in China. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 May;17(5):274-282. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.005. Epub 2017 Feb 17. PMID: [28292586](#).
19. Cabrera C, Puga L, Torres V, Salinas M. Evaluación del tratamiento de linfoma de Hodgkin con esquema ABVD en Chile. *Revista Médica de Chile* 2019;147(4):437–443. DOI: [400437](#).
20. Juntikka T, Malila N, Ylöstalo T, Merikivi M, Jyrkkö S. Epidemiology of classic and nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma in Finland in 1996-2015. *Acta Oncol*. 2020 May;59(5):574-581. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1711166. Epub 2020 Jan 7. PMID: [31910680](#).
21. Lee J, Hue SS, Ko SQ, Tan SY, Liu X, Girard LP, Chan EHL, De Mel S, Jeyasekharan A, Chee YL, Koh LP, Poon LM. Clinical impact of the cell-of-origin classification based on immunohistochemistry criteria and Lymph2Cx of diffuse large B-Cell lymphoma patients in a South-east Asian population: a single center experience and review of the literature. *Expert Rev Hematol*. 2019 Dec;12(12):1095-1105. DOI: 10.1080/17474086.2019.1677152. Epub 2019 Oct 19. PMID: [31592693](#).
22. Martínez C, Moreno M, Cortés M, Domingo E, García R, Jarque I, et al. Guía de Práctica Clínica de GELTAMO para el TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Treeology Medical Marketing S.L. (2019) ISBN: [978-84-09-11251-7](#)
23. Zhang H, Song Y, Liu A, Yang H, Cen X, Zhu J, Wen J. Baseline Characteristics of 412 Hodgkin's Lymphoma Patients Diagnosed between July 2015 and May 2018: A Report from China Lymphoma Patient Registry (CLAP). *Blood* 2018;132 (Supplement 1): 5362. DOI: [112755](#)
24. Jaime-Pérez J, Gamboa-Alonso C, Padilla-Medina J, Jiménez-Castillo R, Olguín-Ramírez A, Gutiérrez-Aguirre, Cantú-Rodríguez, Gómez-Almaguer D. High frequency of primary refractory disease and low progression-free survival rate of Hodgkin's lymphoma: a decade of experience in a Latin American center. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2017;39(4):325–330. DOI: [2017.08.001](#)
25. Ebied A, Thanh Huan V, Makram OM, Sang TK, Ghorab M, Ngo HT, Iraqi A, Kamel MG, Dang TN, Vuong N, Hirayama K, Huy N. The role of primary lymph node sites in survival and mortality prediction in Hodgkin lymphoma: a SEER population-based retrospective study. *Cancer Medicine*, 2018;7(4):953–965. DOI: [4.1280](#)
26. Mukhtar F, Boffetta P, Dabo B, Park JY, Tran CTD, Tran TV, Tran HT, Whitney M, Risch HA, Le LC, Zheng W, Shu XO, Luu HN. Disparities by race, age, and sex in the improvement of survival for lymphoma: Findings from a population-based study. *PLoS One*. 2018 Jul 11;13(7):e0199745. DOI: 10.1371/journal.pone.0199745. PMID: [29995909](#); PMCID: PMC6040734.