

EL TRATAMIENTO ACTUAL DEL LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRIA: SU IMPACTO EN LA ESTADIFICACION Y EN LOS FACTORES PRONOSTICOS DE LA ENFERMEDAD

Dr. Pedro Zubizarreta

INTRODUCCION

Un enorme volumen de información sobre la estadificación y la identificación de factores de riesgo en el Linfoma de Hodgkin (LH) ha sido reportado en la bibliografía a lo largo de décadas de tratamiento exitoso. El objetivo de esta presentación es exponer el estado actual de la posición del especialista en estos temas y el impacto de los cambios en el tratamiento y sus efectos secundarios.

En el tratamiento del LH se produjo una transición de la radioterapia exclusiva a la quimioterapia, en particular en los grupos pediátricos, debido a los inaceptables efectos tardíos del tratamiento que derivaban del uso de radiación en altas dosis en campos extensos así como a los mejores resultados que se obtuvieron con el uso de quimioterapia y de la combinación de ésta con radioterapia en dosis bajas sólo en áreas comprometidos inicialmente por la enfermedad.

El impacto de la terapéutica empleada, por la necesidad de exactitud en la estadificación es notable. Cuando se utiliza una estrategia sistémica como la quimioterapia ya no es necesario conocer exquisitamente la extensión de la enfermedad.

LA ESTADIFICACION EN EL LH DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS

En los comienzos, cuando la radioterapia era el tratamiento universal del LH, existía una imperiosa necesidad de conocer perfectamente bien los sitios comprometidos inicialmente por la enfermedad. Por otro lado, se utilizaban campos extensos (manto,

"Y" invertida) y dosis altas (30-40 Gy). De esta manera los efectos deletéreos de la radioterapia a largo plazo no eran menores.

El uso de radioterapia como tratamiento exclusivo requería conocer previamente las áreas inicialmente comprometidas ya que la enfermedad reaparecería a partir de los sitios que no hubiesen sido expuestos a la radiación. Para esto era imprescindible una correcta estadificación abdominal que incluía linfografía bipédica, laparotomía con muestreo de biopsias ganglionares múltiples, esplenectomía y biopsia hepática. La linfografía en niños era un procedimiento difícil y artesanal que no siempre se podía realizar. La laparotomía con esplenectomía se impuso como método de rutina en la estadificación inicial desde 1968. Más allá de lo agresivo de los procedimientos, la esplenectomía exponía al riesgo mayor de infecciones de gérmenes capsulados con un alto potencial de morbimortalidad. En niños que fueron esplenectomizados por LH fueron reportados un 10% de infecciones agudas y 5% de mortalidad en 1982¹⁻². Mas recientemente, en una revisión del Hodgkin's Disease Intergroup, Hayes reportó 1-2% de infecciones agudas, pero ninguna muerte de causa infecciosa entre 234 pacientes pediátricos³. Existe asimismo cierta preocupación sobre el aparente riesgo de desarrollo de leucemias agudas secundarias en pacientes esplenectomizados⁴⁻⁷.

Cuando la estrategia de tratamiento derivó al uso de quimioterapia, la necesidad de una rigurosa estadificación dejó de ser crítica para el éxito terapéutico. En una reunión internacional que se llevó a cabo en Cotswolds en 1989 la laparotomía fue

Servicio de Hemato-oncología
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

puesta a un costado como método básico de estadificación en LH⁸. La quimioterapia en LH se empleó inicialmente sólo en los estadios avanzados en combinación con la radioterapia. La enorme ventaja del uso de quimioterapias cortas en el tratamiento del LH localizado, fue rápidamente explorada por grupos pediátricos interesados en evitar la laparotomía y esplenectomía. El GATLA (Grupo Argentino para el Tratamiento de la Leucemia Aguda) fue pionero en el uso de quimioterapia, incluso en forma exclusiva, en los estadios precoces del LH⁹⁻¹². Actualmente los grupos de adultos, que conservaron mas tiempo el uso de radioterapia como tratamiento único del LH localizado, también aceptan que la quimioterapia combinada ofrece mas ventajas y mejores resultados en los estadios precoces de la enfermedad. En 1993, pacientes con estadios precoces de LH definidos por laparotomía, fueron comparados en forma randomizada con pacientes estadificados con métodos clínicos: no se pudieron establecer diferencias significativas en los resultados del tratamiento de ambos grupos¹³.

Si el tratamiento de poliquimioterapias forma parte del tratamiento estandar inicial, la linfografía no es necesaria. Cualquier pequeña expresión de enfermedad no evidenciada por la tomografía o la ecografía, es lo suficientemente mínima como para que la quimioterapia sistémica la pueda controlar. Los nuevos métodos de imágenes (i.e. TAC, ecografía, centellografía/SPECT con Ga 67) constituyen nuevas fuentes de información en la estadificación que hay que saber evaluar.

Existe un consenso generalizado en que el aspirado/biopsia de médula ósea debe ser incluido en los estudios de estadificación solamente si el paciente presenta síntomas "B" y/o anemia, leucopenia o trombocitopenia. En el LH asociado a infección por HIV, el compromiso de médula ósea está presente en el 40% de los casos, de manera que este grupo de pacientes siempre deberían ser sometidos a un estudio de médula ósea en su estadificación¹⁴.

No existen datos concluyentes sobre la necesidad de una biopsia de hígado en la estadificación del LH. Probablemente el uso de tratamientos combinados permita obviar este procedimiento. Pero no ha sido demostrado que esto sea seguro para el pequeño grupo de pacientes que tiene compromiso del hígado. En caso de incorporar este paso en la estadificación, la biopsia debería realizarse cuando hay evidencias de diseminación hematogena o síntomas "B", siempre que exista compromiso esplénico (aprovechando la regla de que el LH nunca afecta al hígado sin comprometer primero al bazo).

En la actualidad la estadificación en LH puede basarse exclusivamente en el examen clínico y las imágenes (tomografía computada, ecografía y centellograma con Ga 67).

LOS FACTORES DE RIESGO EN EL LH

1- Factores de riesgo relacionados con el huesped.

1.1- Edad

Esta ya bien establecido que el pronóstico en LH empeora con el incremento de la edad, particularmente con edades superiores a los 45 años¹⁵.

1.2- Sexo

Los adultos varones tienen un peor pronóstico, en particular a edades avanzadas¹⁵. Por el momento esto no ha sido demostrado en pediatría.

1.3- Enfermedad previa o asociada

Es obvio que cualquier factor de co-morbilidad juega un papel desfavorable en el pronóstico del LH. Los tratamientos antineoplásicos previos pueden sumar efectos adversos a largo plazo a los que pueda ocasionar la terapéutica del LH. El LH asociado a infección por HIV tiene un pronóstico muy pobre¹⁴.

2- Factores pronósticos relacionados con el LH:

2.1- Subtipo histológico

Con los tratamientos de poliquimioterapia combinada con radioterapia, el subtipo histológico no influencia los resultados¹⁶. No obstante los tratamientos que utilizan exclusivamente quimioterapia tienen una tasa de recaída mayor en la variedad de esclerosis nodular (datos no publicados del Children Cancer Group). Por otro lado el subtipo de celularidad mixta, mas común en nuestro medio, sería mejor respondedor a la quimioterapia exclusiva. En la nueva clasificación REAL (Revised European American Lymphoma classification), el subtipo de predominio linfocítico nodular constituye una entidad que cada vez mas se separa del LH y tiene mas características en común con el linfoma no Hodgkin centroblastico. Se postula que las formas localizadas de este último subtipo histológico podrían ser pasibles de ser tratadas exclusivamente con su exéresis quirúrgica.

2.2- Extensión de la enfermedad

Este es un factor pronóstico de extrema importancia que se ha mantenido a lo largo del tiempo y de los cambios en la terapéutica. La clasificación de Ann Arbor ha sido exitosamente aplicada a lo largo de décadas (Tabla 1). Esto fue confirmado con algunas modificaciones en los postulados de Cotswolds⁹. Más allá de su valor pronóstico esta clasificación permitió hablar el mismo lenguaje en la estadificación del LH alrededor del mundo. Otra manera útil de evaluar la extensión de la enfermedad es simplemente sumar el número de áreas linfáticas

comprometidas inicialmente¹⁷⁻¹⁸. Estos dos métodos fueron utilizados en los últimos protocolos del GATLA para definir los grupos de riesgo¹⁹⁻²⁰. En el estudio alemán :HD82, se demostró que la presencia de ganglios hiliares pulmonares en el LH eran predictores de enfermedad infradiafragmática²¹⁻²². El compromiso voluminoso (en inglés "bulky") ha sido señalado con mayor riesgo de recaída, particularmente cuando el mediastino esta involucrado²³⁻²⁵. La diseminación hematogena, que caracteriza al estadio IV es un factor adverso con particular significación estadística^{15,25-26}.

TABLA 1: ESTADIFICACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

<p>A. Estadios:</p> <p><i>Estadio I:</i> Compromiso de una region ganglionar aislada (I), o compromiso localizado de una sola localización extralinfática (IE).</p> <p><i>Estadio II:</i> Compromiso de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II), o compromiso localizado de una sola localización extralinfática y su(s) ganglio(s) regional(es) que involucra a uno o mas regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (IIE).</p> <p><i>Estadio III:</i> Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas de localizaciones extralinfáticas (IIIE), de compromiso esplénico (IIIs), o ambas IIIE+s).</p> <p><i>Estadio IV:</i> Compromiso diseminado (multifocal) de uno o más sitio(s) extralinfático(s), con o sin enfermedad ganglionar asociada, o compromiso extralinfático aislado con enfermedad ganglionar a distancia (no regional).</p>
<p>B. Síntomas y presentaciones:</p> <p><i>Síntomas "A":</i> Ausencia de síntomas "B".</p> <p><i>Síntomas "B":</i> Por lo menos uno de los siguientes: 1- Pérdida de peso >10% no atribuible a otra causa ajena a la enfermedad. 2- Fiebre recurrente >39°C, no atribuible a otra causa ajena a la enfermedad. 3- Sudor nocturno que obliga a cambiar la ropa/sábanas.</p>
<p>C. Enfermedad BULKY: Uno o mas de las siguientes presentaciones: 1) Mediastino: Relación del máximo diámetro de la masa tumoral a nivel de las cúpulas diafragmáticas en una Teleradiografía de Tórax ≥ 0.33. 2) Otras: Ganglio o conglomerado de ganglios >10 cm en su diámetro mayor.</p>

3- Factores de riesgo relacionados con el impacto de la enfermedad en el huesped

3.1- Síntomas "B"

La presencia de fiebre, sudoración patológica y/o pérdida de peso >10 % son significativos factores de riesgo, que habitualmente señalan la exis-

tencia de una enfermedad avanzada¹⁸. A pesar de la sencillez de su definición, a veces se hace difícil determinar la presencia de estos síntomas en algunos pacientes pediátricos.

3.2- Performance Status

Los bajos índices de las escalas de Kamofsky para adultos y la adaptación de Langsky para pediatría, tienen un buen correlato con los síntomas "B" y han sido señalados con especial énfasis en los pacientes recidivados tratados con megaterapia, seguida de autotrasplante de médula ósea²⁷⁻³².

3.3- Anormalidades biológicas

El volumen de sedimentación globular, el nivel de hemoglobina (<10.5 g/dl), el nivel de albúmina sérica (<4 g/dl), el recuento de leucocitos (>15.000 μ l), el recuento de linfocitos (<600 μ l o < 8% del total de leucocitos), el aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y ferritina sérica, han sido señalados como factores de riesgo en LH con diferentes grados de significación y fuertemente asociados a enfermedad avanzada^{17,33}.

4- Respuesta al tratamiento como factor de riesgo

La respuesta inicial está correlacionada con el pronóstico; cuanto más rápida sea la respuesta, mejor el pronóstico. La remisión incompleta o, peor aún, la no respuesta al tratamiento inicial con enfermedad progresiva son situaciones de mal pronóstico.

Probablemente el estado de no respuesta a la quimioterapia inicial con progresión de la enfermedad, sea el peor factor de riesgo en LH^{26,27,31}.

Para la enfermedad en recaída, los resultados están relacionados con el tiempo transcurrido entre la remisión y la recidiva (cuanto mas temprana, peor)^{29,32,34}, las características de la enfermedad en el momento de la recidiva^{25,27-32} y el tratamiento previamente administrado^{27,31,35}.

RESUMEN

Teniendo en cuenta las excelentes tasas de sobrevivencia que se logran en la actualidad en LH, los tratamientos actuales tienden a disminuir al máximo las secuelas y efectos adversos a largo plazo. Los tratamientos combinados de quimio y radioterapia han ido prevaleciendo sobre la radioterapia como único agente terapéutico. Los cambios que se fueron produciendo históricamente en el tratamiento del LH condicionaron variaciones en los factores de riesgo y en la necesidad de estadificación abdominal precisa.

REFERENCIAS

1. Chilcote R, Baehner R, Hammond G: Septicemia and meningitis in children splenectomized for Hodgkin's disease. N Engl J Med 1982; 295:798-800.

2. Donaldson S, Kaplan H: Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:977-989.
3. Hayes D, Ternbers J, Chent, et al. Complications relating to 234 staging laparotomies performed in the Intergroup Hodgkin's Disease in Childhood Study. *Surgery* 1984; 471-8.
4. Tura S, Tiacchini M, Zinzani P, et al. Splenectomy and the increasing risk of secondary acute leukemia in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11 :925-30.
5. Van Leuween FF, Somers R, Hart A: Splenectomy in Hodgkin's disease and second leukemia. *Lancet* 1987; 2:210-1.
6. Meadows A, Obringer A, Marreto O, et al. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease. Treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17:477-84.
7. Swerdlow A, Douglas A, Hudson G, et al. Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in the British National Lymphoma Investigation: Relationships to host factors, histology, and stage of Hodgkin's disease, and splenectomy. *Br J Cancer* 1993; 68:1008-11.
8. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe E, et al. Report of a Committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7:1630-6.
9. Sackmann Muriel F, Bonesana AC, Pavlovsky S, Papendieck C, Morgenfeld M et al. Hodgkin's disease in childhood. Therapy results in Argentina. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981, 3:247-254.
10. Sackmann-Muriel F, Lobo-Sanahuja :F, Schwartzman E, Schwartz L, Dupont J: Treatment results in Hodgkin's disease in childhood: radiotherapy vs, chemotherapy alone. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1985; 26: 184.
11. Pavlovsky S, Dupont J, Jimenez E, Sackmann Muriel :F, Montero C, Garay G: Randomized study of chemotherapy alone vs. chemotherapy plus radiotherapy in clinical stage: IA-IIA Hodgkin's disease. In: F. Cavalji, G. Bonadona, and M. Rozenzweig (eds), "Malignant Lymphomas and Hodgkin's disease: Experimental and Therapeutic Advances". Martinus Nijhoff Pub., Boston 1985, pp.337-344.
12. Pavlovsky S, Schwartzman E, Lastiri F, Magnasco H, Corrado C, Raslawski E, y miembros del GATLA. Randomized trial of CVPP for 3 vs 6 cycles in favorable prognosis and CVPP vs AOPE plus radiotherapy (RT) in intermediate prognosis untreated Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15:2652-8.
13. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in the early stage Hodgkin's disease: The H6 Twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11 :2258-72.
14. Rubio R. Hodgkin's Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Cancer* 1994; 73:2400-7.
15. Hasenclever D, and Diehl J. V. A prognostic score for advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339:1506-14.
16. Shankar AG, Ashley S, Radford M, Barrett A., Wright D, and Pinkerton CR. Does Histology Influence Outcome in Childhood Hodgkin's Disease? Results From the United Kingdom Children Cancer's Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:2622-2630.
17. Cosset J, Henry-Amar M, Meerwadt J, et al The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1847-1850.
18. Pavlovsky S, Santarelli MT, Maschio :M, for Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA). Definition of a valuable prognostic index in Hodgkin's disease based on a multivariate analysis in 945 patients. *Proceedings of ASCO* 1988, 7:240 (Abstract # 928).
19. Pavlovsky S, Schwartzman E, Magnasco H, Corrado C, Aris Cancela ME, Diez B, Cerutti I, Zirone S, Lastiri :F, and GATLA members: A randomized trial of CVPP for 3 vs 6 cycles in favorable prognosis and CVPP vs AOPE plus radiotherapy (RT) in intermediate prognosis for untreated Hodgkin's disease. *Proceedings of ASCO* 15:412 (Abstract# 1259), 1996.
20. Sackmann-Muriel F, Zubizarreta :P, Gallo G, Scopinaro M, Alderete D, Alfaro E, Casak S, Chantada G, Felice MS, and Quinteros R. Hodgkin Disease in Children: Results of a Prospective Randomized Trial in a Single :Institution in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:544-552.
21. Schellong G, Horning 1, Bramswig J, et al. Favorable outcome of childhood Hodgkin's disease with OPPA-COPP chemotherapy and additional radiation therapy. *SIOP (Abstract)* 1987; 19:132.
22. Schellong G, Bramswig J, Horning I, et al. Combined modality treatment for stage IA/B and IIA Hodgkin's disease: The experience of the German Pediatric Study Group. DAL-HD in 356 patients since 1978. *SIOP*, 1992, 24:440 (Abstract p197).
23. Longo D, Russo A, Duffey P, et al. Treatment of advanced stage massive mediastinal Hodgkin's disease: The case for combined modality therapy. *J Clin Oncol* 1991; 9:227-235.
24. Maity A, Goldwein J, Lange B, et al. Mediastinal mass in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 69:2755-2760.
25. Rapoport Ap, Rowe JM, Kouides PA, et al. One Hundred Autotransplants for Relapsed or Refractory Hodgkin's Disease and Lymphoma: Value of Pretransplant Disease Status for Predicting Outcome. *J Clin Oncol* 1993, 12:2351-2361.
26. Lemerle J, Oberlin O, Schaison G, Leverger G, Olive D, Bonnet M, Duiïllot D, and de Lumley L. Hodgkin's disease in children: Adaptation of treatment to risk factors. *Recent Results in Cancer Research* 1989; 117:214-221.
27. Jagannath S, Armitage JO, DickeKA, et al. Prognostic Factors for Response After High-Dose Cyclophosphamide, Carmustine, and Etoposide With Autologous Bone Marrow Transplantation for Relapsed Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1989, 7:179-185.
28. Phillips GL, Wolff SN, Herzig RH, et al. Treatment of Progressive Hodgkin's Disease With Intensive Chemoradiotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1989, 73:2086-2092.
29. Tourani JM, Levy R, Colonna P, et al. High- Dose Salvage Chemotherapy Without Bone Marrow Transplantation for Adult Patients with Refractory Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1992, 10:1086-1094.
30. Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, et al. Intensive Chemotherapy With Cyclophosphamide, Carmustine, and Etoposide Followed by Autologous Bone Marrow Transplantation for Relapsed Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1991, 9:1871-1879.
31. Lohri A, Barnett M, Fairey RN, et al. Outcome of Treatment of First Relapse of Hodgkin's Disease After Primary Chemotherapy: Identification of Risk Factors From the British Columbia Experience 1970 to 1988. *Blood* 1991, 77:2292-2298.
32. Kessinger A, Bierman J, Vose JM, and Armitage JO. High- Dose Cyclophosphamide, Carmustine, and Etoposide Followed by Autologous Peripheral Stem Cell Transplantation for Patients With Relapsed Hodgkin's Disease. *Blood* 1991, 77:2322-2325.
33. Hahn H, Lange B, Stalhut M, et al. Prognostic importance of serum transferrin and ferritin in childhood Hodgkin's disease. *Cancer* 1990; 66:313-316.
34. Phillips GL, Wolff SN, Herzig RH, et al. Treatment of Progressive Hodgkin's Disease With Intensive Chemoradiotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1989, 73:2086-2092.
35. Jones RJ, Pintadosi S, Mann RB, et al. High-Dose Cytotoxic Therapy and Bone Marrow Transplantation for Relapsed Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1990, 8:527-537.