

El linfoma de Hodgkin pediátrico a través de la experiencia de los Grupos Cooperativos

Pediatric Hodgkin lymphoma
through Cooperative Group's experience.

Verón D A

*Servicio de Hematología y Oncología Infantil.
Hospital Nacional Posadas – Grupo Cooperativo Argentino GATLA*

davidveronhonc@gmail.com



LINFOMA
DE HODGKIN
EN PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen • 20

Número Extraordinario: 23 - 28
I Jornada Latinoamericana de la SAH:
Agosto 2016

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin pediátrico,
Grupos Cooperativos Pediátricos en linfoma de Hodgkin.

Keywords: Pediatric Hodgkin lymphoma,
Collaborative Pediatric Hodgkin Lymphoma Groups.

Resumen

A pesar que la colaboración mundial en estudios clínicos dentro del marco de grupos cooperativos para linfoma de Hodgkin pediátrico ha permitido un continuo progreso, existen todavía importantes desafíos como son disminuir el costo de curación y lograr consensuar criterios de armonización. La estadificación y los criterios de respuesta no son uniformes. Es por esto que la comparación de resultados entre diferentes grupos no es fácil y son imperiosas iniciativas destinadas a armonizar criterios. Gracias al trabajo colabora-

tivo mundial que comenzó en el Simposio Internacional CAYAHL (Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma - CAYAHL), un proyecto llamado SEARCH (Staging Evaluation and Research Criteria Harmonization) podrá responder a esta necesidad así como permitir el desarrollo de programas de investigación multinacionales que puedan correlacionar el pronóstico a largo plazo con determinados polimorfismos y determinar la posibilidad de llevar a la práctica, así como los beneficios de una terapia estratificada genéticamente.

Abstract

Though the global collaboration in clinical trials within cooperative pediatric Hodgkin lymphoma study groups has resulted in continued progress, there are still some important challenges like reducing the cost of cure and harmonizing criteria. Pediatric staging and response criteria are not uniform. Because of this, comparing the results of trial series among different pediatric study groups remains difficult. Initiatives to harmonize criteria are desperately needed. A dynamic harmonization process is of utmost importance to standardize therapeutic

risk stratification and response definitions as well as improve the care of children with HL. Thanks to the worldwide cooperative work that started in the International Symposium CAY AHL (Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma - CAY AHL), a project called SEARCH (Staging Evaluation and Research Criteria Harmonization) will answer this needs and led multinational research programs that could correlate cumulative long-term risk factors with genetic polymorphisms and investigate the feasibility and benefits of genetically stratified therapy.

Por más de cuarenta años, el linfoma de Hodgkin pediátrico ha sido tratado exitosamente en el marco de grupos cooperativos. En un principio, las altas dosis de radioterapia sobre campos extendidos demostraron ser efectivas en pacientes adultos con enfermedad en estadios tempranos, mientras que las estrategias de tratamiento combinadas con esquemas de poliquimioterapia MOPP (mecloretamina, vincristina [Oncovin], procarbazona y prednisona) o ABVD (doxorubicina [Adriamycin], bleomicina, vinblastina y dacarbazina) fueron reservados para pacientes con enfermedad avanzada.

Estos tratamientos fueron modificados para pacientes pediátricos reduciendo la dosis de radiación, el tamaño del campo a irradiar e incorporando quimioterapia en el tratamiento de la enfermedad en todos sus estadios. Con la preocupación creciente sobre la salud a largo plazo de los pacientes que sobreviven a esta enfermedad, el enfoque pediátrico en el linfoma de Hodgkin (LH) ha cambiado progresivamente con los años y se encuentra en plena evolución.

El empleo de alquilantes se ha reducido, así como también el número y la composición de los ciclos de quimioterapia se han adaptado a factores de riesgo individual. La radioterapia se ha limitado a campos comprometidos y la dosis depende del riesgo de la enfermedad. El concepto de adaptar la terapia a la respuesta temprana al tratamiento se ha perfeccionado en la medida en que se mejoró la definición de esta valoración temprana. La procarbazona se ha eliminado gradualmente de las estrategias en primera línea para reducir el riesgo de infertilidad. El etopósido y la doxorubicina se han sustituido por

otras drogas para disminuir las dosis acumulativas de alquilantes.

Con el correr de los años, la colaboración realizada en el marco de grupos cooperativos a nivel mundial ha dejado una variedad de enfoques terapéuticos para el linfoma de Hodgkin en pediatría. Los grupos norteamericanos y europeos se han inclinado hacia favorecer la modalidad de terapia combinada, en tanto que los grupos sudamericanos, principalmente Argentina, y luego también Centroamérica, han aplicado regímenes de quimioterapia exclusivamente.

Desde 2005 la mayoría de los grupos europeos han trabajado juntos en el marco de EuroNet PHL que se constituyó en el primer estudio colaborativo inter-grupos cooperativos⁽¹⁾. Por otro lado, hacia el año 2000, existían en Norteamérica cuatro grupos cooperativos focalizados en el cáncer infantil. Dos grupos incluían en sus estudios diversas enfermedades malignas pediátricas, el CCG (Children's Cancer Group) y el POG (Pediatric Oncology Group). En tanto que los otros dos grupos trabajaban en una enfermedad en particular cada uno, el IRSG (Inter-group Rhabdomyosarcoma Study Group) y el NWTS (National Wilms' Tumor Study Group). Desde el año 2000 los cuatro grupos decidieron voluntariamente fusionar sus esfuerzos en el COG (Children's Oncology Group). En 2012 el Grupo Cooperativo Argentino GATLA comenzó a trabajar en conjunto con el grupo centroamericano AHOPCA con el soporte de St. Jude Children's Research Hospital. A esta experiencia se han unido hoy centros de Brasil, Venezuela, México, Perú y Colombia⁽²⁾.

Existe hoy una necesidad creciente de armonizar los criterios de estadificación y respuesta para linfoma de Hodgkin pediátrico debido a las diferencias sustanciales entre grupos cooperativos en lo que respecta a la asignación de grupos de riesgo y en consecuencia a la modalidad de tratamiento que reciben los pacientes. Esto dificulta entonces la posibilidad de comparar los distintos enfoques. La colaboración internacional en linfoma de Hodgkin ha ganado desde 2011 una plataforma de valor incalculable como foro interactivo en el Simposio Internacional de Linfoma de Hodgkin en Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes (Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma-CAY AHL) que se lleva a cabo cada tres años. En este espacio se inició el proyecto SEARCH (Staging Evaluation and Research Criteria Harmonization) que tiene por objetivo consensuar una definición universal de grupos de riesgo, armonizar cómo se define la respuesta temprana al tratamiento y la búsqueda de un puntaje pronóstico entre otros^(3,4).

A pesar de que el LH en pacientes adultos y pediátricos puede inherentemente ser la misma enfermedad, el elevado riesgo de toxicidades tardías en los pacientes más jóvenes debido a la edad en el momento de exposición, ha permitido efectivamente el desarrollo de estrategias pediátricas específicas para el tratamiento del LH, diferenciándose de aquellas utilizadas en adultos, buscando siempre preservar las altas tasas de curación. De esta manera los estudios contemporáneos han permitido, entre otros logros, la eliminación de la procarbazona en primera línea, introduciendo esquemas de poli quimioterapia con mayor intensidad de dosis y tratamiento adaptado a la respuesta. Es relevante que el 70% de los niños y adolescentes afectados por LH en el mundo pertenecen a países pobres o en vías de desarrollo, cuyas estrategias son dirigidas por objetivos distintos a los de países desarrollados. Esta diferencia también ha permitido aportar evidencia sobre el tratamiento adaptado a la respuesta para la eliminación de la radioterapia en pacientes de riesgo favorable. El grupo GATLA evaluó quimioterapia sola versus terapia de modalidad combinada de manera prospectiva para enfermedad en estadios tempranos (estadio I y II). La adición de radioterapia sobre campos comprometidos (IFRT) mejoró la supervivencia libre de enfermedad (SLE) para los pacientes con más de dos áreas nodales comprometidas, masa volumi-

nosa periférica (mayor a 5 cm) y masa voluminosa mediastinal. El siguiente estudio demostró SLE similar para pacientes con pronóstico favorable que fueron randomizados a recibir tres o seis ciclos de quimioterapia. Y los resultados de esta experiencia de quimioterapia sin radioterapia no fueron diferentes a los logrados con la modalidad combinada en la experiencia previa^(5,6).

A pesar de que la terapia combinada provee generalmente tasas superiores de supervivencia libre de enfermedad, conlleva también el mayor riesgo de disfunción tiroidea, enfermedad cardiovascular y segundas neoplasias entre los sobrevivientes.

En el estudio C5942 conducido por el CCG, los pacientes que lograban la remisión completa luego de ser tratados con un esquema híbrido COPP (ciclofosfamida, vincristina [Oncovin], procarbazona y prednisona) / ABV (doxorubicina [Adriamycin], bleomicina, vinblastina) eran randomizados a recibir IFRT o finalizar el tratamiento^(7,8). Si bien este estudio cerró precozmente debido a una menor SLE entre aquellos pacientes que sólo recibían quimioterapia, el seguimiento a 10 años demostró igual supervivencia en ambos grupos. Esto último ameritó un editorial de Sarah Donaldson titulado "Finding the Balance in Pediatric Hodgkin's Lymphoma" donde pone énfasis en que para una enfermedad con una expectativa de curación tan alta uno debe mirar más allá de los 5 años⁽⁹⁾. De la misma manera uno puede analizar también que la intensidad de quimioterapia que recibieron esos pacientes fue inferior a la de los regímenes actuales y que la selección de los pacientes para responder la pregunta propuesta en el estudio se basó en una valoración de la respuesta a la quimioterapia que se encuentra por debajo de las posibilidades actuales para definirla. Estas observaciones valen en parte también para el estudio GPOH-HD95 del grupo alemán que intentó eliminar la radioterapia en los pacientes de alto riesgo que lograban la remisión completa (RC) luego de 2 OE*PA que resultó en una SLE inferior a la de los pacientes que no habían logrado una RC pero habían recibido radioterapia⁽¹⁰⁾. Así el desafío hoy es eliminar la radioterapia del tratamiento en pacientes de alto riesgo. Al día de hoy no disponemos de la evidencia necesaria para realizarlo. El único estudio en marcha que está buscando avalar esta necesidad es el EuroNet-PHLC2-Trial. En este protocolo, los pacientes de alto riesgo que logran una respuesta

adecuada luego de 2 OE*PA, definida ésta como PET negativa (Deauville menor a 4 en una revisión centralizada) y una reducción mayor al 50% del sitio voluminoso inicial, no están recibiendo radioterapia al finalizar el tratamiento. COG sigue irradiando sobre el sitio voluminoso inicial y las otras experiencias que están intentando omitir la radioterapia en el alto riesgo incluyen brentuximab vedotin en el régimen de primera línea⁽²⁾.

En la misma dirección, a pesar de los consensos establecidos a la hora de interpretar el FDG-PET/TC scan y la aparición de los criterios de Deauville, la subjetividad inevitable en la interpretación del operador se evidencia en el porcentaje significativo de estudios cuyos informes cambian en la revisión centralizada de imágenes⁽¹¹⁾. Para intentar evitar esto, Hasenclever y colaboradores del Consorcio EURO-NET publicaron una herramienta de software que permite calcular el qPET. Este concepto se obtiene calculando el cociente entre la máxima captación de la masa residual y la captación promedio del hígado. Así se propuso un método semi-automático para medir la captación residual y la captación fisiológica relevante en orden para definir el valor de qPET que se constituye como extensión del score de Deauville en una escala continua y nos permite investigar la distribución de la respuesta en una población numerosa de pacientes, además de restar el error por subjetividad involucrado en la determinación del puntaje de Deauville y permitiría prescindir de la necesidad de la revisión centralizada en la medida que pueda ser validado⁽¹²⁾. El concepto importante a resaltar es que cualquier nódulo sospechoso en la valoración, cuya respuesta no puede ser determinada categóricamente por imágenes y su positividad tiene implicancias terapéuticas, debe ser biopsiado en la medida de las posibilidades.

En Argentina el Grupo Cooperativo GATLA tiene una experiencia de más de 46 años desarrollando estudios cooperativos para el tratamiento de los linfomas. En todo este tiempo el trabajo cooperativo y la inclusión de pacientes en protocolos de investigación clínica han permitido mejorar progresiva y sostenidamente los resultados en Argentina. Desde su creación en 1967, 1110 pacientes pediátricos han sido registrados en 7 protocolos consecutivos. Inicialmente eran incluidos en protocolos diseñados tanto para pacientes adultos como pediátricos. Desde 1996 se diseñaron estrategias exclusivamente pediá-

tricas. La experiencia 7-P-HD-96 incluyó 351 pts. Los pacientes con LH de AR recibieron COPP-ABV x 6 + IFRT (enfermedad voluminosa y respuesta parcial: 20/25 Gy según la edad) logrando una SLE a 5 años de 67% y SG a 5 años de 85%. En 2010 se estableció según el protocolo EHP-10 que los pacientes del AR debían recibir 6 ciclos de ABVD + IFRT (30 Gy). El reclutamiento de pacientes en esta última experiencia fue escaso debido a la oposición de los investigadores a tratar a los pacientes con una estrategia que conlleva una tasa de recaídas y progresión del 30% por lo que se cerró precozmente. En 2012 iniciamos un trabajo de cooperación internacional con AHOPCA y St. Jude Children's Research Hospital adoptando la estrategia OE*PA/COPDAC en el protocolo 11-EHP-12 cuyas características más importantes son haber recuperado el consenso en el Grupo, ser accesible, no poseer procarbazona, seguir los estándares internacionales, proponer menos radioterapia que las experiencias previas y contar con consultores internacionales. Se propone como objetivos: eliminar la necesidad de radioterapia en pacientes de bajo riesgo, disminuir la necesidad de radioterapia en pacientes de riesgo intermedio y mejorar la SLE y SG en pacientes del alto riesgo. Los criterios de inclusión son sencillos: diagnóstico histológicamente confirmado de LH, sin terapia previa, edad menor a 19 años y serología negativa para VIH. Los pacientes con LH y AR reciben 2 ciclos de OE*PA (vincristina, etopósido, prednisona, y doxorubicina) y 4 ciclos de COPDAC (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, y dacarbazina) seguidos de IFRT. La dosis de IFRT según la respuesta luego de 2 ciclos de OE*PA es 20 Gys si la remisión es completa (RC) o 25 Gys si la remisión es parcial (RP). Los pacientes serán considerados en RC si hay una reducción mayor del 80% del volumen de la masa inicial y el PET es negativo. Esta definición considera el criterio funcional y ANATÓMICO⁽¹³⁾.

El futuro que se está construyendo hoy en el linfoma de Hodgkin, va afortunadamente más allá de las nuevas terapias. Es así como está creciendo nuestro conocimiento acerca de los factores de riesgo genéticos asociados con secuelas a largo plazo que eventualmente conducirán a estrategias terapéuticas que consideren el riesgo genético individual de los pacientes. Recientemente, Ma y col. describieron que los polimorfismos genéticos del *FGFR2* se correlacionan significativamente con el riesgo de

cáncer de mama luego de la irradiación del mediastino. Adicionalmente los estrógenos pueden inducir efectos oncogénicos sobre la vía de señalización del *FGFR2*⁽¹⁴⁾. También una disminución en los niveles de expresión del gen supresor de tumor *PRDM1* está asociado con el riesgo significativo de segundas neoplasias asociadas a radioterapia en los pacientes pediátricos curados de LH. Se abre aquí una llave para comprender por qué, luego de una década de experiencia con IFRT, Sarah Donaldson publicaba que las segundas neoplasias seguían presentes a pesar de haber disminuido la dosis y las dimensiones de los campos a irradiar⁽¹⁵⁾.

Visscher y col. recientemente demostraron que variantes del cotransportador sodio/nucleósido *SLC28A1* así como también de los genes *ABCB4* o *ABCC1*, que codifican para proteínas transportadoras que ligan ATP, están asociados significativamente con el riesgo incrementado de cardiotoxicidad inducida por antraciclínicos⁽¹⁶⁾. La colaboración internacional seguramente permitirá llevar a cabo programas de investigación clínica que puedan acumular la evidencia necesaria para correlacionar el riesgo a largo plazo con determinados polimorfismos y entonces evaluar el posible beneficio de una terapia estratificada genéticamente.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Körholz D, Wallace WH, Landman-Parker J. Euro-Net-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group (Euro-Net-PHL-C1): First international inter-group study for classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00433459>:2012.
2. Christine Mauz-Körholz, Monika L. Metzger, Kara M. Kelly, Cindy L. Schwartz, Mauricio E. Castellanos, Karin Dieckmann, Regine Kluge, and Dieter Körholz. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *JCO* September 20, 2015; vol. 33 no. 27: 2975-2985.
3. Kurch L, Hasenclever D, Tchavdarova L, et al. Impact of non-FDG-avid areas inside a tumour mass in paediatric Hodgkin lymphoma (PHL) patients. *Klin Pädiatr* 226:123, 2014 (abstr O-27).
4. McCarten K, Metzger M, Drachtman R, et al. Pleural effusion in intermediate Hodgkin lymphoma COG Protocol AHOD0031: Evolution with therapy and association with bulk mediastinal disease or bone, lung or pleural nodular disease. *Klin Pädiatr* 226:123, 2014 (abstr O-26).
5. Pavlovsky S, Schwartzman E, Lastiri F, et al. Randomized trial of CVPP for three versus six cycles in favorable-prognosis and CVPP versus AOPE plus radiotherapy in intermediate-prognosis untreated Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 15:2652-2658, 1997.
6. Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Gallo G, et al. Hodgkin disease in children: Results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 29:544-552, 1997.
7. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 20:3765-3771, 2002.
8. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, et al. Long term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30: 3174-3180, 2012.
9. Donaldson Sarah S. Finding the balance in pediatric Hodgkin's lymphoma. *JCO* 2012; 30: (26):3158,3159.
10. Dorffel W, Ruhl U, Luders H, et al: Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 31:1562-1568, 2013.

11. Luders H, Ruhl U, Marciniak H, et al: The impact of central review and central therapy planning on the treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer* 50:425-433, 2014 Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin Lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trial? *Blood* 2012; 120: 4913-4920.
12. Hasenclever D, Kurch L, Mauz-Korholz C, et al: QPET: A quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1301-1308, 2014.
13. Veron DA, Streitenberger P, García M, et al: Pediatric Hodgkin lymphoma through clinical trials in Argentina in the past 46 years: The GATLA experience. *Klin Pädiatr* 226:111, 2014 (abstr P-22).
14. Ma YP, van Leeuwen FE, Cooke R, et al: FGFR2 genotype and risk of radiation-associated breast cancer in Hodgkin lymphoma. *Blood* 119:1029-1031, 2012.
15. Second malignant neoplasms among survivors of pediatric Hodgkin disease treated with low dose radiation (15-25.5 Gy) and chemotherapy. O'Brien MM, Donalson SS, Whittemore M et al(suppl;abstr 10003)*J Clin Oncol* 27:519s 2009.
16. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, et al: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol* 30:1422-1428, 2012.