

Experiencia latinoamericana en linfoma de Hodgkin: tratamiento en el Uruguay

Latin American experience in Hodgkin lymphoma: treatment in Uruguay

Muxí P¹

1 Unidad de Hematología, Hospital Británico, Montevideo, Uruguay.

muximeth@vera.com.uy



LINFOMA
DE HODGKIN

HEMATOLOGÍA
Volumen • 20

Número Extraordinario: 103 - 106
I Jornada Latinoamericana de la SAH:
Agosto 2016

Palabras clave: Hodgkin,
linfoma,
Uruguay.

Keywords: Hodgkin,
lymphoma,
Uruguay.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) comprende 2 entidades, el LH con predominio linfocitario nodular (5%) y el LH clásico (95%). En este artículo nos referiremos al tratamiento del LH clásico⁽¹⁾.

Según datos del SEER en el período 2009-2013 el LH fue el 0.5% de los cánceres, es más común entre los adultos jóvenes con 31,5% de los casos en la franja 20-34 años. Tiene una incidencia de 2,6 casos por año cada 100.000 habitantes con una incidencia en mortalidad del 0.4%. La sobrevida a 5 años es del 86%, con una sobrevida del 91-93% para los estadios precoces⁽²⁾.

En el Uruguay, la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC) publica los datos nacionales de incidencia y mortalidad de las distin-

tas enfermedades oncológicas. Según el registro de incidencia del cáncer en el período 2007-2011 la incidencia del linfoma no Hodgkin fue 9.99 casos cada 100.000 habitantes (tasa ajustada por edad a la población mundial estándar), mientras que la tasa ajustada de incidencia del linfoma de Hodgkin es de 1.99 para la población masculina y 1.59 para la población femenina⁽³⁾. Según este registro el LH representaría el 20% de los síndromes linfoproliferativos malignos. La Dra. Gualco publicó en el año 2007 un estudio descriptivo de 511 linfomas consecutivos de pacientes del sector público y privado comprendiendo población de Montevideo e interior. En dicho estudio 89 (17,4%) fueron LH⁽⁴⁾. Sobre la mortalidad por LH la CHLCC publicó su registro

2009-2013: del mismo surge una mortalidad por LH de 0.74 para la población masculina y de 0.39 para la población femenina⁽⁵⁾.

No existe en el Uruguay una pauta nacional actualizada de tratamiento del LH, en general se siguen los lineamientos generales de las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), del German Hodgkin Study Group (GHSg) o de grupos menores nacionales o internacionales. No hay uniformidad tampoco en el manejo de los criterios de riesgo del LH. No se cuenta con algunas drogas necesarias en primera línea o segunda línea. Si bien hay registro ante el Ministerio de Salud Pública, no se cuenta con procarbazona necesaria para los planes BEACOPP o BEACOPP escalado, y no se cuenta con mecloretamina para el plan Stanford V. No están disponibles en el medio el brentuximab vedotin ni el pembrolizumab o el nivolumab. La bendamustina y la lenalidomida están registradas pero sin acceso por el Formulario Terapéutico del Medicamento.

Tomografía por emisión de positrones en el Uruguay (PET-CT)

En el Uruguay hay un solo centro habilitado para realizar PET-CT. El Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM) es una institución pública sin fines de lucro creada en el año 2007. Brinda cobertura en forma gratuita a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR) a la demanda de diagnóstico a la población residente integrada en el sistema de salud de Uruguay. Esta cobertura está pauta en la Normativa del FNR para PET-CT, la misma fue elaborada en el año 2007 y tuvo su última revisión en el año 2015. De acuerdo a la misma en caso de LH se realizará el PET-CT en las siguientes situaciones: 1) al diagnóstico, si luego de los estudios estándares de imagenología hay dudas en la extensión lesional o si los hallazgos del PET-CT pueden cambiar la conducta terapéutica, 2) luego de completado el tratamiento adecuado a la patología y estadio del paciente, para confirmar la remisión completa (RC) si los estudios estándares de imagenología no confirmaron la misma, 3) no hay cobertura para el seguimiento de la evolución con PET-CT, 4) en la recidiva de la enfermedad luego de los estudios estándares de imagenología, si hay dudas en la extensión lesional o si los hallazgos del PET-CT pueden cambiar la conducta terapéutica.

Tratamiento del LH en el Uruguay

Los tratamientos se definen de acuerdo al estadio del paciente y al índice de riesgo al diagnóstico.

El tratamiento para el GHSg se basa en la estadificación de Ann Arbor (I-IV, A-B) y analiza el riesgo de acuerdo a 3 parámetros, 1) masa mediastinal mayor al 30% del diámetro transversal del tórax, 2) compromiso extranodal, 3) VES mayor a 30 mm/1h o 50 mm/1h de acuerdo a que el paciente tenga o no síntomas B, y 4) compromiso de más de 3 áreas nodales. De acuerdo a lo definido anteriormente categoriza en: a) estadios precoces: I-A/I-B y II-A/II-B sin factores de riesgo, b) estadios intermedios: I-A/I-B y II-A con uno o más factores de riesgo y II-B con VES elevada y/o compromiso de más de tres áreas nodales, y c) estadios avanzados: IIB con compromiso extranodal o masa mediastinal mayor al 30%, y los estadios III-A/III-B y IV-A/IV-B⁽⁶⁾.

El GHSg en primera línea de tratamiento, para los estadios precoces el estándar es de acuerdo a los trabajos HD7, HD10 y HD13, 2 X ABVD con RT 20 Gy de irradiación sobre campo comprometido⁽⁷⁻⁹⁾. Para los estadios intermedios de acuerdo al trabajo HD14, 2 esc-BEACOPP + 2 X ABVD + RT 30 Gy de campo comprometido⁽¹⁰⁾, y para los estadios avanzados de acuerdo a los trabajos HD12 y HD15, se sugiere 6 x esc-BEACOPP + RT en caso de PET positivo o tumor residual de 2.5 cm, a pacientes de más de 60 años: 6-8 x ABVD + RT en tumor residual de 1.5 cm^(6,11,12).

El NCCN define a los estadios I y II A como de riesgo favorable si no presentan: 1) VES > 50 mm/1h, 2) compromiso extranodal, 3) enfermedad voluminosa ó 4) 3 o más áreas comprometidas. Para los pacientes con estadio I-A y II-A, de riesgo favorable sugiere 2 X ABVD, control con PET, si es negativo RT 20 Gy campo comprometido, y si el PET es positivo biopsia realizándose la RT si la misma es negativa. Si la biopsia es positiva se considera enfermedad refractaria. Para el estadios IIA no voluminosos, con VES < 50 mm/1h, con o sin compromiso extranodal y con menos de 4 áreas comprometidas son múltiples las opciones de ABVD o esc-BEACOPP con o sin Rt. Se puede realizar 3 X ABVD, valoración con PET, si el Deauville es menor o igual a 2, completar 4 ABVD, si el Deauville es 3 ó 4 se completan los 4 ABVD y se realiza Rt 30 Gy. Si el Deauville es 5 se biopsia, si la misma es negativa se realiza Rt, si es positiva se considera refractario. Otra opción es 2 X

ABVD y valoración con PET, si el Deauville es de 2 ó menos se realizan 2 X ABVD y RT 30 Gy sobre campo comprometido. Si el Deauville es 3 ó 4 se realizan ó 2 ABVD ó 2 esc-BEACOPP seguidos de RT 30 Gy. Si el Deauville es 5 se biopsia, si es negativo se procede como Deauville 3-4 y si es positivo se considera refractario. La tercera opción para este grupo de pacientes es el Stanford V.

También son múltiples las opciones con las mismas combinaciones de drogas para los estadios I-II de riesgo desfavorable dependiendo si es voluminoso o no. Se utilizan los mismos planes que en las situaciones anteriores con Rt siempre presente si es voluminoso o con la opción de no utilizarla en los casos en que el Deauville es menos de 4, en esta situación se lleva a 6 ABVD.

Para los estadios III-IV con controles intra-tratamiento con PET se completan en general 6 ABVD realizándose Rt a aquellos cuyos resultados de PET intra-tratamiento fueron mayores a 3 siendo opcional a los que tienen Deauville menor a 4. Hay planes también con 12 semanas de Stanford V o con 6 X esc-BEACOPP⁽¹³⁾.

En el Uruguay no se maneja una pauta única, no contamos con PET intra-tratamiento y no contamos con drogas presentes en los protocolos BEACOPP y Stanford V. Por esos dos motivos se utiliza mayoritariamente el ABVD. En general de acuerdo al GSGH los estadios precoces reciben 2 X ABVD con RT 20 Gy de campo comprometido, para los intermedios 4 X ABVD con Rt 30 Gy o 6 ABVD, y para los estadios avanzados 6 ABVD con o sin RT. En general los pacientes con masa voluminosa se irradian al finalizar el tratamiento.

Para el paciente en recaída el GSHS sugiere con una posibilidad de cura del 50% realizar 2 DHAP y consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) con BEAM^(14,6).

Para el paciente en recaída el NCCN recomienda planes de quimioterapia seguidos de consolidación con TAPH y eventual mantenimiento con brentuximab vedotin. Son múltiples los planes que mencionan como opción previa al trasplante, DHAP ICE, ESHAP, GVD, IGEV, GCD, etc.⁽¹³⁾.

En el Uruguay todos los pacientes que recaen tienen la opción de TAPH a través de la financiación del FNR. Los planes utilizados son variados siendo los más frecuentes ICE DHAP ESHAP y planes con gemcitabine.

En el Hospital Británico entre el 1989 y el 2016 se trasplantaron 80 pacientes por linfoma de Hodgkin. Entre el 1 de setiembre de 1995 y el 31 de agosto de 2009 se trasplantaron en la Unidad de Hematología del Hospital Británico 32 pacientes portadores de LH refractarios o en recaída o en 2ª remisión completa. Con una media de seguimiento de 63,3 meses (2,26-148,72), la supervivencia global a 5 años es de un 87% y la SLE es 83%. Resultados superiores a lo publicado internacionalmente seguramente porque muchos pacientes fueron trasplantados en RC con masa residual no evaluada por la no disponibilidad de PET en ese momento⁽¹⁵⁾.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Stein H. Hodgkin Lymphoma. Introduction: OM.
2. SEER Stat Fact Sheets: Hodgkin Lymphoma. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>. 2016, 10 de julio.
3. Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. IV Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay. 2007-2011. Registro Nacional de Lucha contra el Cáncer 2014. 110-111.
4. Gualco G, Ortega MV, Musto ML, Ardao G. Análisis de 511 casos de linfomas en Uruguay. Arch Med Interna. 2007; XXIX (2-3):37-41.
5. Barrios E, Musetti C y col. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. V Atlas de Mortalidad del Cáncer en el Uruguay. 2009-2013. Linfoma de Hodgkin. 98-99.
6. German Hodgkin Study Group. Hodgkin Lymphoma. Treatment. Disponible en: <https://en.ghsg.org/treatment>. 2016, 10 de julio.
7. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, Herrmann R, Pfreundschuh

- M, Sieber M, Tesch H, Franke A, Koch P, de Wit M, Paulus U, Hasenclever D, Loeffler M, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Diehl V. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3495-502.
8. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12;363(7):640-52.
 9. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, Sasse S, Fuchs M, Topp MS, Soekler M, Mathas S, Meissner J, Wilhelm M, Koch P, Lindemann HW, Schalk E, Semrau R, Kriz J, Vieler T, Bentz M, Lange E, Mahlberg R, Hassler A, Vogelhuber M, Hahn D, Mezger J, Krause SW, Skoetz N, Böll B, von Tresckow B, Diehl V, Hallek M, Borchmann P, Stein H, Eich H, Engert A; German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1418-27.
 10. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM, Soekler M, Stein H, Eich HT, Mueller RP, Diehl V, Borchmann P, Engert A. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):907-13.
 11. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, Eich HT, Mueller-Hermelink HK, Kanz L, Greil R, Rank A, Paulus U, Smardova L, Huber C, Dörken B, Nerl C, Krause SW, Mueller RP, Fuchs M, Engert A. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4234-42.
 12. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Král Z, Fuchs M, Hallek M, Kanz L, Döhner H, Dörken B, Engel N, Topp M, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Kratochwil C, Schober O, Greil R, Andreesen R, Kneba M, Pfreundschuh M, Stein H, Eich HT, Müller RP, Dietlein M, Borchmann P, Diehl V; German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1790.
 13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hodgkin Lymphoma. Version 3.2016--June21, 2016. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkin.
 14. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2065-2071.
 15. Pierri S, Caneiro A, Oliver C, Bello L, Di Landro J, Gai R, Miller A, Muxí P. Linfoma de Hodgkin en recaída o segunda remisión completa. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Unidad de Hematología. Hospital Británico. Montevideo – Uruguay. Congreso Nacional de Hematología del Uruguay. Sociedad de Hematología de Uruguay. 2009.