

Linfoma de Hodgkin en pediatría: nuevos paradigmas

Verón DA.

*Servicio de Hematología y Oncología Infantil.
Hospital Nacional Posadas - GATLA*

davidveronhonc@gmail.com

*Fecha de recepción: 22/06/2013
Fecha de aprobación: 30/06/2013*



PEDIATRIA

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 159-168
Mayo - Agosto 2013

RESUMEN

En la actualidad, la mayoría de los niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin logran curarse. Este escenario obliga a mirar más allá de los cinco años para conocer el real impacto del tratamiento y nos desafía a disminuir el costo de curación. El futuro que estamos construyendo hoy implica optimizar la terapia para curar con menos toxicidad. Discutiendo una mejor definición de grupos de riesgo, una mejor definición de respuesta con la utilización del PET/TC, evitando altas dosis y múltiples ciclos de drogas con perfiles de toxicidad inaceptables y redefiniendo el rol de la radioterapia. La radioterapia sobre ganglios comprometidos es una innovación en ese sentido. Por otro lado, el manejo de pacientes con linfoma de Hodgkin recaído o refractario debería incluir el trasplante autólogo de médula ósea para aquellos quimiosensibles. Sin embargo no todos son elegibles para ello y otros podrán curarse sin trasplante. Los factores pronósticos en la recaída también deberían usarse para definir la terapia adaptada al riesgo. El trasplante alogénico de médula ósea debería ser ofrecido en el marco de investigación. Una lista creciente de nuevas drogas ofrecerá nuevas alternativas en el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Hodgkin pediátrico, linfoma Hodgkin recaído/refractario, terapia de rescate, trasplante, nuevas drogas.

ABSTRACT

Nowadays, most of children and adolescents with Hodgkin lymphoma can be cured. This scene challenged us to look beyond 5 years to know the true impact of our treatment and obligates us to reduce the costs of survival. We are now building a future where therapy could be refined and will allow us to cure more children with less toxicity. Ideas that are being discussed include better definition of risk groups, better definition of response with the use of PET/TC scanning, avoidance of high doses and multiple cycles of drugs with unacceptable toxicity profiles and use of even more refined radiotherapy. Involved nodal therapy is one of such innovation. Otherwise, the standard management of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma should include the autologous stem cell transplantation in patient who are chemotherapy sensitive. Prognostic factors for relapsed/refractory disease should be used as part of risk adapted therapy. Allogeneic transplantation should be offered in the context of clinical trials. An expanding list of novel agents will offer new alternatives in the management of this particular disease.

Key words: pediatric Hodgkin lymphoma, relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, salvage chemotherapy, transplantation, new drugs.

INTRODUCCIÓN:

La tasa de curación del 90% que podemos ofrecer hoy a nuestros pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (LH) constituye uno de los mejores escenarios posibles en la hematología infantil. Si bien la mayoría de los grupos cooperativos utilizan como "endpoints" para sus protocolos a la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SG) a los 5 años, en el caso del LH donde esperamos que la mayoría de nuestros pacientes se cure, deberíamos mirar más allá de los cinco años para conocer el real impacto del tratamiento. El desafío actual es disminuir el costo de curación. Para ello es necesario el abordaje de los pacientes en unidades pediátricas multidisciplinarias, incorporándolos en protocolos cooperativos nacionales o internacionales con un seguimiento a muy largo plazo^{1,2}.

EPIDEMIOLOGÍA:

Los linfomas constituyen el 12,7% de la totalidad de las neoplasias infantiles en la Argentina. El LH representa el 48% de todos los linfomas con una incidencia de 7,6 casos anuales por millón de niños menores 15 años en el período comprendido entre 2000 y 2009 según datos del ROHA. Se esperan así alrededor de 70 casos nuevos por año entre los menores de 15 años. Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en varones con una relación 2:1 respecto a las niñas. En nuestro país la probabilidad de sobrevida a 36 meses del diagnóstico es del 90,7%³.

El estudio de casos familiares sugiere una susceptibilidad genética hereditaria, con un riesgo elevado entre padre e hijo y entre hermanos gemelos monocigóticos^{4,5}.

La asociación con el virus de Epstein Barr (VEB) puede encontrarse en hasta el 50% de los casos siendo más frecuente en el LH clásico (LHc) subtipos celularidad mixta (CM) (60-70%) y esclerosis nodular (EN) (40%), y en el LH asociado a VIH^{6,7,8}.

Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas tienen un riesgo mayor de desarrollar LH respecto a la población general. En estos casos la enfermedad tiene peor pronóstico que en los pacientes inmunocompetentes debido a una mayor frecuencia de histología desfavorable, estadio avanzado con afectación extranodal y mala respuesta al tratamiento^{9,10}.

El diagnóstico de LH requiere del estudio anató-

mopatológico de una muestra obtenida por biopsia quirúrgica de un ganglio u órgano extranodal comprometido complementado con inmunohistoquímica.

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el LH se distinguen dos entidades: Predominio Linfocítico Nodular (LH-PLN) y LHc. En éste último a su vez se reconocen los subtipos EN, rico en linfocitos, CM y depleción linfocitaria¹¹.

El LHc constituye la entidad más frecuente en el 95% de los casos. Según el reporte del ROHA, del año 2000 al 2005 el subtipo fue determinado en sólo el 53% de los casos. De éstos, el 52,2% se corresponde con el subtipo EN que es el subtipo más frecuente en todas las series, 41,1% a la variedad CM, 4,9% a LHPLN y 1,7% a otros. En el marco del espíritu cooperativo esta situación debe mejorar en los próximos años en nuestro país para que el 100% de nuestros pacientes pueda acceder a la inmunohistoquímica que complementa el diagnóstico, hecho que tiene más implicancias que el mero dato epidemiológico³.

ESTADIFICACIÓN:

La modificación de Costwold en 1989 sobre los criterios de estadificación de Ann Arbor abandonó el uso rutinario de procedimientos invasivos como la laparotomía en el LH gracias al acceso a nuevos y mejores estudios de diagnóstico por imágenes. Conceptualmente se debe biopsiar un tejido sospechoso en el proceso de estadificación siempre después de realizar los estudios por imágenes y cuando su positividad modifique el tratamiento^{12,13}.

La biopsia de médula ósea (BMO) quedaba confinada a aquellos pacientes con estadio III y IV o estadio II con factores de riesgo desfavorable, y solamente si un hallazgo positivo modificaría el tratamiento.

La razón principal de realizar una biopsia de médula, es el posible impacto que puede tener sobre la estrategia terapéutica. Las razones para no realizarla son: (1) el discomfort para el paciente, (2) para muchos pacientes implica una pérdida de tiempo y recursos y (3) puede diferir el inicio del tratamiento. En una publicación en *Haematologica* en 2010, evaluando los resultados en 228 niños con LH y a quienes se les realizó BMO en la estadificación, se observó que si bien el compromiso medular cambió el estadio en el 3,1% de los casos, no produjo cam-

bios en el grupo de riesgo asignado a cada paciente ni en el tratamiento que debían recibir. Concluyeron que la BMO no debería ser realizada en pacientes pertenecientes al grupo de riesgo desfavorable¹⁴. Por otro lado, Richardson y col. publican en *Leukemia y Lymphoma* en abril de 2012 una encuesta realizada en el Reino Unido en la era del PET/TC acerca del rol de la biopsia de médula ósea en 34 centros reconocidos en el tratamiento de linfomas, la mitad de los cuales utilizan rutinariamente PET/TC en la estadiificación de los pacientes. Para estadios tempranos, la biopsia se realizaba en sólo el 30% de los centros, pero en el 70% de aquellos que no utilizan PET/TC rutinariamente. En pacientes con enfermedad avanzada se realizaba en todos los centros excepto uno. Richardson publica también un análisis retrospectivo de la experiencia de una sola institución donde se realizó ambos procedimientos (PET/TC y BMO) a 50 pacientes y en ninguno de ellos la BMO tuvo un impacto en la decisión terapéutica¹⁵.

Estos resultados están en la misma línea con la publicación de El-Galaly en *Blood* en 2011 donde se revisó la experiencia de tres centros daneses donde ambos procedimientos se realizaron de manera rutinaria en la estadiificación. Se incluyeron 392 pacientes con LH, de los cuales 202 con enfermedad temprana y 190 en estadios avanzados. Ningún paciente en estadios precoces tuvo compromiso de médula ósea. Cuatro pacientes en estadio avanzado tuvieron compromiso en la BMO y un PET/TC con captación normal en hueso y médula ósea. Resumiendo, la BMO se realizó en 392 pacientes con LH sin una sola implicancia en el tratamiento que debieron afrontar esos pacientes¹⁶.

Como corolario la biopsia de médula ósea no debería realizarse de manera rutinaria en los pacientes con LH a quienes se les puede realizar una PET/TC para estadiificarlos. Quedaría así confinada a los casos en donde no se puede realizar PET/TC, los laboratorios u otras imágenes sugieren su compromiso y cuando su realización cambiará la decisión terapéutica¹⁷.

FACTORES PRONÓSTICOS:

Transversalmente todos los grupos cooperativos pediátricos coinciden en la enfermedad "bulky", la presencia de síntomas B y el estadio avanzado como marcadores de pronóstico adverso^{18, 19, 20}. Pero otros factores también han sido descriptos, a saber: el sexo

masculino, la afectación extranodal, el subtipo histológico EN tipo 2, el número de regiones nodales afectadas, la eritrosedimentación mayor a 50 mm/h, el tamaño hepático, la anemia, la leucocitosis y la mala respuesta precoz al tratamiento.

Sarah Donaldson de Stanford describió como factores pronósticos adversos al sexo masculino, leucocitosis mayor a 13500/mm³, hemoglobina menor a 11g/dL y los estadios IIB, IIIB y IV²⁰.

En el estudio del grupo alemán DAL-HD-90 además de la presencia de síntomas B y la enfermedad "bulky", el número de regiones afectadas y el LHc subtipo EN tipo 2 predijeron resultado adverso. En el análisis multivariante se destacaron la EN tipo 2 y los síntomas B²¹.

Para el CCG son factores de mal pronósticos la enfermedad "bulky", el estadio, el tamaño del hígado, la eritrosedimentación mayor a 50mm/h y la mala respuesta precoz al tratamiento¹⁸.

El grupo francés los estadios iniciales con síntomas B, la anemia (hemoglobina menor a 10,5g/dL) y la EN tipo 2 tienen peor pronóstico²².

Por otro lado, Steidl y Kamper han publicado que un alto porcentaje de macrófagos CD68+ en el microambiente del linfoma predice un resultado adverso. Para Steidl, que analizó 130 muestras congeladas obtenidas de pacientes adultos con LHc durante la biopsia del ganglio comprometido en el momento del diagnóstico, la presencia de macrófagos CD68+ en un número elevado en el microambiente del linfoma predice un acortamiento en la sobrevida libre de progresión (p:0,03) y una incrementada probabilidad de recurrencia luego de un trasplante de médula ósea autólogo (p:0,008). En el análisis multivariante, este factor de pronóstico adverso fue más relevante que aquellos involucrados en el cálculo del IPS. La ausencia de un elevado número de células CD68+ en pacientes con enfermedad en estadios tempranos define un subgrupo de pacientes con una sobrevida del 100% a 10 años con las terapéuticas actuales^{23, 24}.

Finalmente, el estudio por imágenes que se recomienda en la actualidad para la estadiificación inicial y la evaluación precoz intratratamiento es el PET/TC. En los últimos años, desde su advenimiento, investigadores de distintos grupos han demostrado en pacientes adultos que la respuesta precoz al tratamiento definida por PET/TC se impone como un factor pronóstico por sobre el resto de los factores ya conocidos e incluidos en el IPS²⁵.

LINFOMA DE HODGKIN:**TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA**

En un primer momento la radioterapia (RT) a altas dosis sobre campos extendidos era la opción con intención curativa. Pero la elevada toxicidad llevó al abandono de la RT como modalidad única, a la introducción de menores dosis de radioterapia sobre campos más pequeños en combinación con quimioterapia (QT) agresiva y la restricción de su uso en los ensayos contemporáneos. Así se pasó de RT sobre campos extendidos (EFRT) a RT sobre campos comprometidos (IFRT). Sin embargo, luego de una década de experiencia en el tratamiento de niños con LH tratados con bajas dosis de IFRT (15-25.5 Gy) y QT, Sarah Donaldson publicó en 2009 que el riesgo de segundas neoplasias aún estaba presente²⁶.

Los intentos por evitar la RT implicaron incrementar el número de ciclos de quimioterapia y de esta manera las dosis acumulativas de fármacos constituyendo un riesgo no menor.

En junio de 2012, Monika Metzger y col. publican en JAMA los resultados de un estudio multicéntrico llevado a cabo en los Estados Unidos que por primera vez logra en un selecto grupo de niños con LH de bajo riesgo una alta tasa de SLE a 2 y 5 años evitando la exposición a RT, agentes alquilantes, epipodofilotoxinas, bleomicina y con menor dosis acumulativa de antraciclínicos (régimen VAMP: vinblastina, doxorubicina, metotrexate y prednisona)²⁷.

Previamente, en la década de 1990, de un lado y del otro del Atlántico, los estudios CCG5942 y GPOH-HD95 pusieron a prueba la omisión de la RT en base a la respuesta a la quimioterapia. El GPOH no encontró diferencias en la SLE y SG en el grupo de pacientes de bajo riesgo que lograron una RC luego de dos ciclos de OPPA (vincristina, procarbazona, prednisona y doxorubicina) en las niñas u OE(etopósido)PA en los varones (debido al consenso que proscribió el uso de procarbazona en esquemas de primera línea para varones por la infertilidad que conlleva) respecto a aquellos que lograron menos que una RC y recibieron RT. La diferencia a favor de la modalidad combinada se observó en los pacientes de riesgo intermedio y alto en la SLE aunque sin diferencias en la SG²⁸. El CCG también intentó responder si los niños que lograban una remisión completa (RC) a la QT inicial podían ser curados sin RT, pero el estudio CCG5942 se detuvo temprana-

mente cuando se observó un número de recaídas significativo en la cohorte no irradiada. Sin embargo, en septiembre de 2012, el grupo publica en JCO un maduro y crítico análisis de aquel estudio donde el beneficio en la SLE no se acompañó de una ventaja en la SG entre la cohorte que recibió RT respecto a aquella que no. Así mismo señalan que no todos los pacientes podían ser pasibles de contestar esa pregunta y que el número de niños en la randomización fue escaso²⁹.

El paradigma actual en radioterapia incluye los siguientes conceptos:

1) Las inquietudes por la simetría del crecimiento en los niños pequeños con enfermedad unilateral impulsaron a menudo el tratamiento de los tejidos contralaterales. Con utilización de los tratamientos actuales con 15 a 21 Gy, el tratamiento de los sitios contralaterales no es necesario, excepto para los niños muy pequeños.

2) La terapia dirigida tiende hoy a incluir la RT restringida a las áreas de enfermedad "bulky" inicial o la enfermedad residual posterior a la quimioterapia.

3) La RT dirigida a los ganglios comprometidos, presentada por el European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group y el Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, permanece bajo investigación, aunque están emergiendo datos clínicos iniciales. Este enfoque define el volumen de tratamiento mediante el uso del PET/TC al debut, el cual se obtiene con el paciente posicionado de manera similar a la posición que se usará durante la RT. El volumen final de tratamiento solo incluye los ganglios inicialmente comprometidos con un margen típico de 2 cm³⁰.

La RT sobre campos comprometidos es un abordaje en evolución para usarse en pacientes cuando el PET/TC del debut no está disponible para el radiooncólogo.

En lo que respecta a la quimioterapia, el empleo de drogas sin resistencia cruzada como en el régimen MOPP (mecloretamina, vincristina [Oncovin], procarbazona y prednisona) formulado en la década de 1960 y en el régimen ABVD (doxorubicina [Adriamycin], bleomicina, vinblastina, dacarbazina) formulado en la década de 1970, hizo posible la supervivencia a largo plazo de pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado y desfavorable (por ejemplo,

“bulky”, sintomático). Pero las secuelas relacionadas con el esquema MOPP incluyen un riesgo de infertilidad, mieloplasia secundaria y leucemia hoy inaceptable.

Este riesgo se redujo sustituyendo la mecloretamina por una medicación menos leucemogénica como la ciclofosfamida.

Las secuelas relacionadas con ABVD, que elimina un alquilante como la cloretamina, incluyen el riesgo de toxicidad cardiopulmonar vinculada a la doxorubicina y la bleomicina. Para reducir este riesgo en pacientes pediátricos, se restringe de forma preventiva la dosis acumulada de estas sustancias.

Para este fin, se formularon esquemas híbridos COPP/ABV o alterando COPP y ABVD disminuyendo las dosis acumulativas de doxorubicina y bleomicina.

Se incorporó luego al etopósido en los regímenes de tratamiento como una alternativa eficaz a los alquilantes, con la finalidad de reducir la toxicidad gonadal y mejorar la actividad antineoplásica. El etopósido demostró la misma efectividad que la procarbazona, por ello la ha reemplazado en distintos protocolos. La dacarbazina también es una opción con igual efectividad y menor toxicidad gonadal a largo plazo que la procarbazona.

Las secuelas relacionadas con el etopósido incluyen el aumento de riesgo de mielodisplasia secundaria y leucemia, que depende de la dosis acumulativa apareciendo cuando ésta supera los 2000 mg/m² a los que no se llega con los esquemas actuales.

Hasta ahora los resultados de ensayos prospectivos y los ensayos controlados aleatorizados indican que el tratamiento de modalidad combinada, comparado con la quimioterapia sola, produce una supervivencia sin mayores complicaciones. La omisión de RT debe ser en el marco de un protocolo de investigación llevado a cabo por un grupo cooperativo para un grupo bien seleccionado de pacientes.

En el tratamiento actual del linfoma de Hodgkin infantil se usa un paradigma adaptado al riesgo y basado en la respuesta que asigna la extensión e intensidad del tratamiento.

El grupo integrado por Stanford, Dana Farber y St Jude definió tres grupos de riesgo, estableciendo así la terapia adaptada al riesgo del paciente, fundamental a la hora de analizar resultados. Para incluir a los pacientes en el grupo de riesgo favorable las

condiciones son: estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T <1/3 y <4 regiones nodales involucradas, sin masa “bulky” nodal. El grupo intermedio incluye a estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T ≥ 1/3, masa “bulky” nodal y ≥4 áreas nodales involucradas, estadios IIIA. Alto riesgo es reservado para pacientes con estadio IIB, IIIB, y IV. Es esta definición de grupos de riesgo la que adoptó el grupo pediátrico del GATLA en su actual estrategia³¹.

El paradigma actual del tratamiento adaptado al riesgo incluye los siguientes conceptos:

1) No existe un único abordaje terapéutico ideal para todos los pacientes pediátricos y adultos jóvenes.

2) La estrategia general es la QT para todos los pacientes, con RT o sin esta. El número de ciclos y la intensidad de la QT se puede determinar por la rapidez y el grado de respuesta que determinará también la dosis de RT y el volumen.

3) En ensayos en curso para pacientes con presentación favorable se evalúa la eficacia del tratamiento con menos ciclos de quimioterapia combinada sola.

4) En ensayos en curso para pacientes de riesgo intermedio y alto se está evaluando si se puede limitar la RT solamente a las áreas que persisten comprometidas al realizar PET/TC precozmente luego de la quimioterapia inicial.

Respecto al subtipo histológico, tanto los niños como los adultos tratados por LHPLN tienen un pronóstico favorable, en particular cuando está localizado (estadio I), como ocurre en la mayoría, y cuyo tratamiento inicial puede ser cirugía sola si la resección es completa.

En un estudio que incluyó 52 pacientes con LHPLN tratados con quimioterapia sola, la SLE a 5 años fue de 96%. La resección quirúrgica completa de la enfermedad localizada produce una supervivencia sin enfermedad prolongada en la mayoría, eliminando la necesidad de tratamiento citotóxico inmediato. La recidiva posterior a la resección quirúrgica no se relacionó con un aumento significativo en la estadiificación, o una transformación histológica³².

Dado lo relativamente poco común que resulta este subtipo, la mayoría de los ensayos clínicos se ven limitados por número de cohortes pequeñas y asignación no aleatorizada al tratamiento.

Resultados de ensayos clínicos seleccionados

Ensayos norteamericanos: el Pediatric Oncology Group llevó a cabo dos ensayos de terapia adaptada al riesgo y la respuesta, utilizando ABVE (doxorubicina, bleomicina, vincristina y etopósido) para pacientes en estadio temprano favorable y ABVE-PC en dosis frecuentes (prednisona y ciclofosfamida) para pacientes en estado avanzado desfavorable combinado con IFRT.

Los hallazgos principales fueron:

1) Los pacientes de bajo riesgo que recibieron tratamiento con IFRT (25,5 Gy) luego de responder de forma completa ante dos cursos de ABVE mostraron resultados comparables con aquellos que recibieron cuatro cursos de ABVE y IFRT (25,5 Gy). Este enfoque permitió reducir la exposición a la QT en 45% de los pacientes.

2) La SLE a 5 años fue comparable para quienes respondieron temprano y rápido (86%) y aquellos con respuesta temprana lenta (83%) tratados con 3 y 5 ciclos de ABVE-PC, respectivamente, seguidos de 21 Gy de radiación. Permitiendo reducir la exposición a la QT en 63%. Los pacientes que recibieron dexrazoxane sufrieron más toxicidad hematológica y pulmonar^{33, 34}.

El CCG evaluó la respuesta adaptada al tratamiento con cuatro ciclos de BEACOPP, seguidas de una consolidación basada en el sexo para pacientes en estadios IIB, IIIB con enfermedad voluminosa y IV. Se administró cuatro ciclos adicionales de COPP/ABV (sin RT) a las niñas que respondían temprano. En tanto los varones recibían dos ciclos de ABVD seguidos de RT. Quienes respondían temprano y lentamente recibieron cuatro ciclos adicionales de BEACOPP y RT. Se intentó la eliminación de la RT en las niñas para reducir el riesgo de cáncer de mama.

Los hallazgos fueron:

1) La respuesta rápida temprana se obtuvo en el 74% después de cuatro ciclos de BEACOPP.

2) La SLE a 5 años fue de 94% con una mediana de tiempo de seguimiento de 6,3 años.

3) Los resultados sustentan el concepto de que la intensificación temprana seguida de tratamiento menos intenso resulta en una SLE alta³⁵.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que además de la imposibilidad de conseguir procarbazona en nuestro país y de la tendencia mundial a abandonar esquemas con procarbazona en primera línea, el esquema BEACOPP implica contra todo lo expuesto hasta ahora, un alto costo de curación por la toxicidad aguda y tardía como se puede observar en la tabla de dosis acumulativas. (Tabla: dosis en mg/m²)

	ABVD	BEACOPP	STANFORD V	OEPA/COPDAC
ADRIAMICINA	300	280	150	160
BLEOMICINA	120	80	30	-
VINBLASTINA	72	-	36	-
DACARBAZINA	4500	-	-	3000
MECLORETAMINA	-	-	18	-
VINCRISTINA	-	12	9	21
VP-16	-	4800	360	1250
PREDNISONA	-	40mg/m ² X 14 DÍAS	40mg/m ² X 10 SEMANAS	60 o 40mg/m ² X 14 DÍAS
CICLOFOSFAMIDA	-	9000	-	4000
PROCARBAZINA	-	5600	-	-

Con la misma intención, se desarrolló el esquema STANFORD V que recientemente se ha publicado que no ha demostrado ser superior al ABVD en pacientes de alto riesgo³⁶.

Los resultados principales de la experiencia de Stanford, St. Jude Children's Research Hospital y el Boston Consortium luego de una experiencia de 20 años de terapia adaptada al riesgo con el régimen VAMP ya fueron mencionados.

Ensayos multicéntricos alemanes

Los hallazgos principales de estos ensayos son los siguientes:

1) La sustitución de mecloretamina por ciclofosfamida en la combinación MOPP resulta en menor riesgo de mielodisplasia o leucemia.

2) La omisión de procarbazona en la combinación OPPA y la sustitución de metotrexato por procarbazona en la combinación COPP (OPA/COMP) resulta en una SLE sustancialmente inferior.

3) La sustitución procarbazona por etopósido en la combinación OPPA (OEPA) en los varones produce una SLE comparable a la de las niñas tratadas con OPPA y se relaciona con un riesgo más bajo de toxicidad gonadal (empleando una dosis de 1250 mg/m² lejos de la dosis leucemogénica de 2000 mg/m²).

4) La omisión de la radiación en los pacientes que responden completamente a la quimioterapia OEPA u OPPA/COPP basadas en el riesgo y el sexo resulta en una SLE significativamente más baja en pacientes con riesgo intermedio y alto, en comparación con los pacientes irradiados (79 frente a 91%), pero en ninguna diferencia entre los pacientes asignados al grupo de riesgo favorable.

5) La sustitución de procarbazona por dacarbazina (OEPA-COPDAC) en los varones produce resultados comparables a los de las niñas tratadas con OPPA-COPP, cuando se usa en combinación con RT para pacientes de riesgo intermedio y alto³⁷.

A pesar de las diferencias entre norteamericanos y alemanes, ambos coinciden en el paradigma de la terapia adaptada al riesgo y los niveles de SLE y SG que logran con sus estrategias actuales.

Linfoma de Hodgkin refractario/recaído

A pesar de los avances logrados en el tratamiento, un porcentaje de pacientes se comportará como refractarios al tratamiento o recayendo en un tiempo variable.

Se considera como LH refractario a aquellos pacientes que no responden al tratamiento inicial logrando una regresión de la enfermedad que supere el 50%, o progresan intratratamiento o dentro de los 3 meses de finalizado el mismo. La recaída será temprana o tardía según ocurra antes o después de los 12 meses del tratamiento de primera línea y siempre que sea posible debe documentarse por biopsia. Si bien el tiempo a la recaída se ha establecido como el principal factor pronóstico en la recaída, otros factores también se han identificado: el estadio avanzado en el momento de la recaída, la presencia de síntomas B, la recaída sobre territorios previamente irradiados, la presencia de enfermedad extranodal y el status performance.

Se entiende así que no puede existir tampoco en este caso un único tratamiento para el universo de estos pacientes que será más frecuente entre aquellos que tuvieron un estadio avanzado y alto riesgo al momento del diagnóstico inicial³⁸.

Entre los esquemas de QT de rescate en los pacientes refractarios/recaídos se pueden mencionar que más allá de las opciones, los esquemas que incluyen gemcitabina^{39, 40}, son los más utilizados ac-

tualmente por su tasa de respuesta global y tasa de RC comparable con los otros regímenes, por la ventaja de su aplicación ambulatoria, su baja toxicidad y el hecho de no comprometer la colecta de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) como son:

- Ifosfamida y vinorelbina.
- Vinorelbina y gemcitabina.
- Gemcitabina, oxaliplatino y dexamentasona.
- Gemcitabina, vinorelbina y doxorrubicina liposomal.
- Gemcitabina, ifosfamida, vinorelbina y prednisona.

El Rituximab se ha mostrado efectivo para pacientes con enfermedad positiva para CD20 en combinación con quimioterapia de segunda línea.

Aquellos pacientes que recaen tardíamente de manera localizada y que no recibieron RT en primera línea podrían rescatarse con alguno de estos esquemas más RT solamente. En cambio para pacientes refractarios, con recaída temprana o que recaen después del año con enfermedad diseminada o luego de haber recibido terapia de modalidad combinada, el abordaje recomendado es la quimioterapia mielosupresora y rescate con trasplante autólogo de CPH. La SG luego de este procedimiento para pacientes refractarios o recaídos a 5 años es del 68%. Entre las características pronósticas de un desenlace adverso después del trasplante se incluyen la enfermedad extraganglionar en el momento de la recaída, la presencia de masa mediastínica en el momento del trasplante, estadio avanzado en el momento de la recaída, enfermedad con resistencia primaria al tratamiento y una exploración por PET/TC positiva antes del trasplante autólogo. La RT también forma parte del tratamiento de pacientes refractarios/recaídos donde puede mejorar el control de la enfermedad recidivante sobre todo si estos sitios no se irradiaron previamente. El momento de la RT en general es después de la quimioterapia de dosis altas y el rescate con células madre aunque también se ha realizado previamente de manera exitosa con colecta entre el primer y segundo ciclo del régimen de segunda línea⁴².

Respecto al Brentuximab vedotin fue evaluado en adultos con linfoma de Hodgkin. Se identificó una dosis de 1,8 mg/kg i.v. en un esquema administrado cada tres semanas y se observó una tasa de respuesta

objetiva de 50% (6 de 12 pacientes). En un ensayo de fase II de adultos con linfoma de Hodgkin (N = 102) que recayeron después de un trasplante autólogo de células madre, se observó una tasa de remisión completa de 32% y una tasa de remisión parcial de 40%. El número de pacientes pediátricos tratados con brentuximab vedotin no es suficiente para determinar si responden de modo diferente a los pacientes adultos. Hay ensayos clínicos en curso para determinar la toxicidad y eficacia de la combinación de brentuximab vedotin con quimioterapia⁴³.

Los pacientes tratados con trasplante autólogo de CPH pueden experimentar recaída hasta cinco años después del procedimiento por lo se deben vigilar clínicamente por una recaída o la posibilidad de secuelas tardías del tratamiento.

El rol del trasplante alogénico de CPH con donante emparentado estaría reservado para un grupo de pacientes seleccionado que recae luego de un trasplante autólogo. Para estos casos primero se deberá lograr la remisión que no será tarea fácil. Para ello el brentuximab vedotin es la terapéutica indicada. Existen en curso ensayos que intentan determinar la efectividad de esta droga en asociación con bendamustina, la asociación de lenalidomida con everolimus o bendamustina y la asociación de everolimus con DHAP. Nuevos agentes como el panobinostat, que es un inhibidor de histona acetilasa, evaluado en 129 pacientes con LH recaídos luego de un trasplante autólogo logró 5 RC y 30 RP con una duración media de 6,9 meses. Su asociación con everolimus, lenalidomida o ICE también están en desarrollo.

Finalmente, para algunos pacientes con múltiples recaídas sobre todo aquellas que incluyen la recaída luego de un trasplante autólogo, la posibilidad de curación se aleja, debiendo redefinir el objetivo entendiendo a estos casos biológicamente más cerca de un linfoma indolente que de un linfoma potencialmente curable, intentando lograr la mejor calidad de vida con una enfermedad estable y controlada por el mayor tiempo posible a través de un mantenimiento con bendamustina o vinblastina^{44, 45, 46, 47}.

Agradecimientos: A. Picón, C. Riccheri, GATLA, M. Castellanos, M. Metzger, P. De Alarcón.

Declaración de conflictos de intereses

El autor declara no poseer conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donaldson SS. Finding the Balance in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(26):3158-3159.
2. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15): 2625-34.
3. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Incidencia 2000-2009. Supervivencia 2000-2007. Tendencia de mortalidad 1997-2010/ Moreno F, Dussel V, Abriata G, Loria D, Orellana L. – 1ª ed. – Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2012.
4. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 413.
5. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *Int J Cancer* 2004; 108: 109-14.
6. Herling M, Rassidakis GZ, Medeiros LJ, et al. Expression of Epstein Barr virus latent membrane protein-1 in Hodgkin and Reed Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma: associations with presenting features, serum interleukin 10 levels, and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2114-20.
7. Harris NL, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
8. Chabay PA, Barros MH, Hassan R, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma in 2 South American series: a distinctive epidemiologic pattern and lack of association of Epstein-Barr virus with clinical outcome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (4): 285-91.
9. Robison LL, Stoker V, Frizzera G, et al. Hodgkin's disease in pediatric patients with naturally occurring immunodeficiency. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9 (2): 189-92.
10. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al.: Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006; 108 (12): 3786-91.
11. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of Tumors of haemopoietic and Lymphoid Tissues. Hodgkin Lymphoma. Lyon: IARC Press; 2001. p237-53.
12. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31 (11): 1860-1.

13. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7 1989; (11): 1630-6.
14. Hines Thomas M, Howard SC, Metzger ML et al. Utility of bone marrow biopsy at diagnosis in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010; 95(10): 1691-1696.
15. Richardson SE, Sudak J, Warbey V, et al. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with Hodgkin's Lymphoma in the PET era. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 381-385.
16. El-Galaly TC, d'Amore F, Brown PdN, et al. Routine bone marrow biopsy adds little diagnostic information in patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma undergoing PET/TC staging. *Blood* 2011; 118(Suppl.1): Abstract 2627.
17. Hutchings M. The role of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma staging: "to be, or not to be, that is the question"? *Leukemia and Lymphoma* 2012; 53(4): 523-524.
18. 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* 2002; 20 (18): 3765-71.
19. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, et al.: Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (5): 1209-18.
20. Smith RS, Chen Q, Hudson M, et al.: Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2026-33.
21. Dieckmann K, Potter R, Hofmann J et al. Pediatric Cooperative Hodgkin Disease group of the GPOH. Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 644-52.
22. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al. Results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1500-7.
23. Steidl C et al. Tumor associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2010; 362(10): 875-885.
24. Kamper Pet al. Tumor-infiltrating macrophages correlate with adverse prognosis and Epstein-Barr virus status in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2011; 96: 269-276.
25. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3746-52.
26. O'Brien MM, Donalson SS, Whittmore M et al. Second malignant neoplasms among survivors of pediatric Hodgkin disease treated with low dose radiation (15-25.5 Gy) and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; (suppl;abstr 10003) 27:519s.
27. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA* 2012; 307(24):2609-2616.
28. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003; 215 (3): 139-45.
29. Wolden SI, Chen L, Nelly KM et al: Long-term results of CCG 5942. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3174-3180.
30. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006; 79 (3): 270-7.
31. Kelly KM. Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 157 (1): 3-13.
32. Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 110 (1): 179-85.
33. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009; 114 (10): 2051-9.
34. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (7): 1259-65.
35. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011; 117 (9): 2596-603.

36. Gordon L, Hong F, Fisher R, et al. A randomized phase III trial of ABVD vs Stanford V +/- radiation therapy in locally extensive and advanced stage Hodgkin's Lymphoma: an intergroup study coordinated by the ECOG. *Blood* 2010; 116:185, abstract 415.
37. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3680-6.
38. Metzger ML, Hudson MM, Krasin MJ, et al. Initial response to salvage therapy determines prognosis in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma patients. *Cancer* 2010; 116 (18): 4376-84.
39. Bonfante V, Viviani S, Santoro A, et al. Ifosfamide and vinorelbine: an active regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1998; 103 (2): 533-5.
40. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, et al. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children's oncology group report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (9): 1456-61.
41. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111 (1): 109-11
42. Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *J Clin Oncol* 2004; 22 (22): 4532-40.
43. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (18): 2183-9.
44. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 4208-4217.
45. Corazzelli G, Angrilli F, D'Arco A, et al. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *BJH* 2013; 160: 207-215.
46. Currin E, Gopal J. treatment strategies for Hodgkin lymphoma recurring following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *The Korean Journal of Hematology* 2012; 47: 8-16.
47. Ramchandren R. Advances in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *The Oncologist* 2012; 17: 367-376.