

Progresos en el tratamiento del linfoma de Hodgkin en las últimas cuatro décadas.

Experiencia argentina del Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemia Aguda (GATLA)

Santiago Pavlovsky*

Centro de Internación e Investigación Clínica de FUNDALEU. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Los linfomas constituyen un grupo de neoplasias del tejido linfoide, derivadas de los linfocitos B o T, con variantes histológicas que de forma inicial determinaron la existencia de sistemas de clasificación. Estos sistemas relacionan su histopatología clínica con el curso clínico de los pacientes y fueron muy útiles para correlacionar su respuesta a la quimioterapia, con su variante histopatológica. El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década, pasando a ser una neoplasia con altas tasas de curación gracias al uso de terapias dirigidas, particularmente con el uso de anticuerpos monoclonales.

Palabras clave:

Linfoma de Hodgkin, quimioterapia, supervivencia

SUMMARY

Lymphomas are a group of lymphoid tissue malignancies derived from B or T lymphocytes with histological variants that initially determined the existence of classification systems. These systems relate their clinical pathology with the patient's clinical course and are very useful in correlating their response to chemotherapy with its variant histopathology. Treatment of lymphoma has advanced significantly in the past decade resulting in being a neoplasm with high cure rates with the use of targeted therapies, particularly monoclonal antibodies.

Key words:

Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, survival

Introducción

Hasta la década del setenta, los estadios localizados del Linfoma de Hodgkin (LH) eran evaluados con laparotomía que incluía esplenectomía, biopsia hepática y de médula ósea para determinar el estadio patológico. El tratamiento curativo se basaba en radioterapia con acelerador lineal a campos extendidos que incluía manto supradiaphragmático y/o Y invertida abdómino-pelvíana a dosis de 4000 cGy (H Kaplan, V Peters, S Hellman). Sin embargo, en muchos países en desarrollo, no había facilidades de radioterapia y pocos contaban con servicio de radioterapia bien organizado, con acelerador lineal, simuladores, físicos y adecuada dosimetría. El resto tenía viejos equipos de Co⁶⁰ y su uso era para tratamientos paliativos. Las combinaciones de quimioterapias efectivas en estadios avanzados surgen en la década del 70 como MOPP (Vicent T. DeVita y col) del Instituto Nacional de Cancer de USA y sus análogos (CVPP, CHVPP, COPP) o el ABVD (Gianni Bonadonna y col) del Instituto Nacional del Tumori de Milán,

Italia, también se usaron en estadios localizados luego de recaídas posradioterapia. Posteriormente se utilizó la combinación de ambos esquemas MOPP/ABVD-alternado, secuencial o híbrido.

El primer estudio en niños con estadios tempranos del LH se realizó en Uganda donde no había facilidades de radioterapia. En 18 niños ugandeses con estadio I-IIA tratados con solo MOPP, 75% estaba libre de enfermedad a los cinco años.¹

En 1968, el GATLA inició protocolos terapéuticos en el LH y en 1977 se efectuó un estudio aleatorizado entre CVPP por 6 ciclos versus CVPP asociado a radioterapia sobre campos comprometidos (RTCC) al diagnóstico. Ese estudio demostró que en estadios localizados sin enfermedad voluminosa era igualmente efectivo CVPP sola que la modalidad combinada, mientras que en estadios localizados con enfermedad voluminosa y en estadios avanzados, la combinación de CVPP y RTCC era significativamente superior.² En 1986 se inicia un subsecuente estudio aleatorizado que comparaba en estadios localizados sin enfermedad voluminosa CVPP por 3

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Santiago Pavlovsky. FUNDALEU, José E. Uriburu 1450/1520 - C1114AAN - Buenos Aires, Argentina. Telefax: (54-11) 4877-1000. Correo electrónico: Fundaleu@fundaleu.org.ar

Cuadro I. Sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida (SV) en estadios clínicos I-II de acuerdo al período de tratamiento

Periodo	#Pts	% RC	% SLE		% SV	
			5	10 años	5	10 años
10/1968 to 10/1986 (LH-68/72/77)	252	86	57	50	78	71
11/1986 to 11/1996 (LH-86)	148	91	78	70	90	83
12/1996 to 12/2008 (LH-96/05)	315	98	89	85	98	96
P		<0.001	<0.001		<0.001	

Cuadro II. Sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida (SV) en estadios clínicos III-IV de acuerdo a periodo de tratamiento

Periodo	#Pts	% RC	% SLE		% SV	
			5	10 años	5	10 años
10/1968 to 10/1986 (LHD-68/72/77/79)	394	71	37	32	62	53
11/1986 to 11/1996 (LH-86/87)	164	84	66	60	80	75
12/1996 to 12/2008 (LHD-96/05)	395	87	70	68	88	76
P		<0.001	<0.001		<0.001	

versus 6 ciclos, ambos sin RTCC. Los resultados fueron idénticos permaneciendo a los cinco años libres de enfermedad y vivos 78% y 95% respectivamente.³ A pesar de los excelentes resultados con sólo quimioterapia, el uso de agentes alquilantes (ciclofosfamida y procarbazona) producían alta incidencia de toxicidad gonadal, especialmente en el hombre con esterilidad definitiva, también incrementaba la incidencia de tumores especialmente mielodisplasia/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA).

El régimen de quimioterapia con ABVD demostró ser superior al MOPP y equivalente al alternado MOPP/ABVD e híbrido MOPP/ABV con menos toxicidad gonadal, hematológica e incidencia de segundas neoplasias, especialmente SMD/LMA. Cuando se asoció con quimioterapia, la radioterapia mostró iguales resultados sobre áreas extendidas (manto o Y invertida) que sólo sobre áreas nodales comprometidas al diagnóstico (RTCC). Las dosis de radioterapia pudieron reducirse de 40 Gy a 30 Gy o 20 Gy en campos comprometidos cuando se asoció a quimioterapia con similar supervivencia libre de enfermedad (Cuadro I y II).

Por esos motivos, en diciembre de 1996 el GATLA inicia un nuevo protocolo con ABVD por 3 ciclos en LH de pronóstico favorable (PF) y 6 ciclos en pronóstico desfavorable (PD), los dos asociados a RTCC 25 y 30 Gy respectivamente. Ingresó hasta octubre 2005 un total de 584 pacientes, siendo 285 pacientes adultos de PF y 299 de PD, la supervivencia esperada libre de enfermedad a cinco años fue de 89% y 70% mientras que la supervivencia global a cinco años fue de 98% y 88% respectivamente (P<0.001).⁴

El énfasis principal en estos últimos 10 años en estadios localizados es reducir la morbi-mortalidad relacionada a métodos de estudio de estadio y de tratamiento, manteniendo los excelentes niveles de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Por ello, el GATLA inició en agosto 2005 un protocolo con ABVD y adaptando la terapia al PET-TC temprano luego de tres ciclos. Un total de 141 pacientes ingresó al estudio, 118 completaron tres ciclos de ABVD y

fueron evaluados por PET-TC. De ellos, 100 (85%) tuvieron un estudio negativo y suspendieron el tratamiento, 16 lograron respuesta parcial y completaron 6 ciclos de ABVD y luego radioterapia sobre áreas PET-TC positivas al tercer ciclo de ABVD logrando en 13, remisión completa. En total, 113/118 (96%) de los pacientes lograron remisión completa. De los pacientes, 85% lo hizo con sólo tres ciclos de ABVD y sin radioterapia. La supervivencia libre de eventos y supervivencia global a 18 meses fue de 91% y 100% respectivamente.⁵ Aunque estos resultados preliminares son muy promisorios, se necesita mayor número de pacientes y mayor seguimiento para confirmar el valor temprano del PET-TC para reducir los ciclos de ABVD y suprimir la radioterapia, con la consiguiente reducción de la toxicidad.

En el momento actual, el régimen estándar es ABVD reservando la RTCC a dosis bajas a áreas con enfermedad voluminosa o a aquellos pacientes que no lograron remisión completa. Esquemas más agresivos, hoy en día vigentes, como el BEACOPP escalado, deben ser reservados a estadios avanzados y de pobre pronóstico, si se demuestra en estudios en curso en USA y Europa que son significativamente superiores en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 6 ciclos de ABVD y radioterapia. El uso del PET-TC temprano luego de dos a cuatro ciclos de ABVD se presenta como una herramienta pronóstica de mayor efectividad que los estadios clínicos de Ann Arbor o el Score Pronóstico Internacional. De confirmarse, estudios en curso posiblemente permitan reducir los ciclos de quimioterapia y suspender la radioterapia en aquellos pacientes con PET-TC tempranos negativos con la consiguiente reducción de la cardiotoxicidad producida por la asociación de las antraciclinas y radioterapia mediastinal, así como la fibrosis pulmonar producida por la asociación de la bleomicina y radioterapia mediastínica. El no uso de agentes alquilantes (ciclofosfamida, mostaza nitrogenada y procarbazona) disminuyen la incidencia de SMD/LMA. Asimismo, la drástica reducción del uso de RTCC reducirá la incidencia de tumores sólidos.

Referencias

1. **Olweny CLM, Katongole-Mbidde E, Kiire C, et al.** Childhood Hodgkin's disease in Uganda. A ten years experience. *Cancer* 1983;51:925.
2. **Pavlovsky S, Maschio E, Santarelli MT.** Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1466-1473.
3. **Pavlovsky S, Schvatzman 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* 1997;15:2652-2658.
4. **Pavlovsky S, Corrado C, Pavlovsky MA, et al.** Prospective Evaluation of the International Prognostic Score (IPS) in All Stages of Hodgkin's Lymphoma Treated with ABVD Plus Involved-Field Radiotherapy (IFRT). *Blood* 2008;112: Abstr 1454.
5. **Pavlovsky A, Pavlovsky S, Fernandez I, et al.** PET-CT Adapted Therapy after 3 Cycles of ABVD for All Stages of Hodgkin Lymphoma. Interim Analysis. Preliminary Results in 102 Patients. *Blood* 2008;112,11. Abstr 2592.