

Excelente respuesta a tratamiento con ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin localizado

JAVIER DÍAZ^{1,a}, KATHERINE SOTO^{1,b}, DANIEL ERNST¹

Response to ABVD chemotherapeutic protocol in patients with early stage Hodgkin's lymphoma

Background: Recent trials show that > 90% of patients with early stage Hodgkin's Lymphoma (ESHL) can be cured, especially when using the ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine) chemotherapeutic (CT) protocol. The use of radiotherapy (RT) is variable and can be selected according to the presence of specific risk factors, including PET-CT, as recently reported. **Aim:** To report the experience in the treatment of ESHL. **Material and Methods:** Retrospective and descriptive analysis of patients with ESHL treated at the Red de Salud UC-Christus between 2011-2015. **Results:** Twenty-two patients were treated. In 73%, the tumor was of nodular sclerosis histologic type. Most patients (95%) were in stage II, and 78% had a favorable prognosis according to the Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) criteria. All patients were stratified using PET-CT and treated using the ABVD CT protocol, for 4-6 cycles. Only 5 patients received RT. There was no change of conduct after interim-PET-CT results. Ninety one percent of patients achieved complete response and there were two cases of refractory disease. Both cases underwent hematopoietic stem cell transplantation. After 17 months of median follow-up, 91% of patients are relapse-free, and only one patient died (5%). **Conclusions:** ABVD offers excellent results for ESHL patients. The benefit of PET-CT should be evaluated with prospective protocols, aiming to select patients needing RT or to reduce the number of CT cycles.

(Rev Med Chile 2017; 145: 619-622)

Key words: Chile; Hodgkin Disease; Lymphoma; Positron Emission Tomography Computed Tomography.

¹Departamento de Hematología-Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

^aBecado de Hematología.

^bEnfermera.

Apoyo Financiero. No hubo aportes financieros para el desarrollo del presente manuscrito.

Recibido el 10 de noviembre de 2016, aceptado el 9 de mayo de 2017.

Correspondencia a:

Dr. Daniel Ernst
Lira 85, Santiago, Santiago, Chile.
Teléfono: 2 23543092
dmernst@uc.cl

Los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH), cuando se encuentran en etapa localizada, habitualmente tienen excelente respuesta a tratamiento con quimio (QT) y radioterapia (RT). El esquema óptimo de tratamiento es aún controversial, pero ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbicina) es el esquema más recomendado^{1,2}. El uso de RT es discutible, especialmente porque algunos estudios sugieren

que pudiese aumentar el riesgo de mortalidad tardía³. No obstante, hoy se acepta que > 90% de los pacientes debiese lograr respuesta completa (RC) y posiblemente curación con tratamiento de primera línea.

La estratificación de riesgo, usando variables simples, ha sido fundamental en seleccionar a quienes tratar con esquemas más intensivos, y a quienes ofrecer RT^{4,5}. En general, pacientes sin fac-

tores de riesgo pueden ser tratados con esquemas libres de RT o con dosis bajas de RT (20 Gy)⁴. Los pacientes desfavorables requieren habitualmente mayor número de ciclos de QT y dosis mayores de RT, especialmente si hay masa *bulky*⁶. Recientemente, dos estudios han demostrado que, al utilizar PET-CT para estratificar riesgo, es posible seleccionar a los pacientes que requerirán RT y limitar el número de ciclos de QT^{7,8}.

Los pacientes con enfermedad recaída o refractaria, pueden rescatarse con QT de alta intensidad, seguido de consolidación con trasplante de precursores hematopoyéticos, usualmente de donante autólogo (AutoTPH)⁹. Los pacientes que no responden a esta estrategia, pese a nuevas drogas, tienen mal pronóstico, con < 20% de supervivencia global (SG) a 5 años¹⁰.

En Chile, desde 2005, el tratamiento del LH localizado está garantizado por el plan ministerial de "garantías explícitas en salud" (GES). Desde 2011, la Red de Salud UC-Christus es prestador de salud para pacientes con linfomas. Con el objetivo de validar nuestros resultados a nivel nacional, quisimos hacer un análisis descriptivo de los pacientes con LH localizado, tratados en los primeros 5 años desde que se inició el programa GES en nuestro centro.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, de una cohorte de pacientes con LH, recientemente diagnosticados en la Red de Salud UC-Christus, entre 2011 y 2015. Fueron incluidos en el análisis a los mayores de 18 años, con LH etapa I y II. Se excluyeron los pacientes con LH de tipo no clásico. Fueron evaluadas las variables demográficas de los pacientes, además de los subtipos histológicos y la clasificación de riesgo según GHSG⁴. Adicionalmente, se evaluó la disponibilidad de PET-CT al diagnóstico, como PET-CT interino y al finalizar terapia. La indicación de PET-CT fue a discreción del médico tratante.

Se analizó el tipo de tratamiento que cada paciente recibió, especificando el número total de ciclos de QT y la indicación de RT. La tasa de respuesta fue reportada de acuerdo a la clasificación de Lugano¹¹. Para los pacientes refractarios, se analizaron los esquemas de rescate y el tipo de TPH.

Resultados

En el período descrito, 22 pacientes con LH localizado han sido tratados en nuestro centro. La edad media fue 26 años (19-40) y 55% fueron hombres. La histología más frecuente fue esclerosis nodular (73%). El 95% de los pacientes se encontraba en etapa II y 22% cumplió criterios de riesgo desfavorable; 9% de ellos por masa *bulky*. Las características demográficas de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

Todos los pacientes fueron etapificados al diagnóstico con PET-CT previo al inicio de la terapia. Luego de 2 ciclos de quimioterapia, 77% de los pacientes se evaluó mediante PET-CT interino; sólo en 6 casos fue informado con criterio Deauville y en ningún caso hubo cambio en la terapia. Al finalizar el protocolo, 95% de los pacientes fue evaluado mediante PET-CT. En todos los casos, el esquema de quimioterapia fue ABVD (Doxorrubicina 25 mg/m², Bleomicina 10 mg/m², Vinblastina 6 mg/m² y Dacarbacina 375 mg/m², todas las drogas vía intravenosa, en días 1 y 14 de ciclos de 28 días). El número de ciclos utilizados fue 4 en 73% de los casos, un paciente recibió 5 ciclos y cinco pacientes recibieron 6 ciclos. Cinco pacientes recibieron RT, que fue indicada a discreción del tratante. En todos los casos, la modalidad de RT fue a campos comprometidos, con dosis entre 20 y 36 Gy según criterio de médico tratan-

Tabla 1. Características demográficas

Características	n (%)
Edad-años (med; rango)	26 (19-40)
Sexo-masc/fem	12 (55)/10 (45)
Variedad histológica	
• Esclerosis nodular	16 (73)
• Celularidad mixta	5 (22)
• Rico en linfocitos	1 (5)
Etapa-Ann-Arbor	
• I-AX	1 (5)
• II-A	18 (81)
• II-B	1 (5)
• II-BX	2 (9)
Riesgo-GHSG	
• Favorable	17 (78)
• Desfavorable	5 (22)

Abreviaciones: fem = femenino; GHSG = German Hodgkin Study Group; masc = masculino; med = mediana.

Tabla 2. Respuesta a tratamiento

Tratamientos y resultados	n (%)
Quimioterapia-ciclos	
• ABVD x 4	16 (73)
• ABVD x 5	1 (5)
• ABVD x 6	5 (22)
Radioterapia-sí/no	5 (22)/17 (78)
PET-CT-sí/no	
• Interino	17 (78)/5 (22)
• Final	21 (95)/1 (5)
Respuesta-tipo	
• Respuesta completa	20 (91)
• Enfermedad refractaria	2 (9)
Recaída-sí/no	0 (0)/22 (100)
Trasplante-tipo	
• AutoTPH	1 (5)
• AloTPH	1 (5)
Muerte	1 (5)

Notas Aclaratorias: PET-CT interino fue realizado al completar el segundo o tercer ciclo de quimioterapia. PET-CT final fue realizado al completar quimioterapia y antes de radioterapia. En los pacientes que se realizó radioterapia, un segundo PET-CT final se realizó para evaluar respuesta. Abreviaciones: AloTPH = trasplante de precursores hematopoyéticos de donante alogeneico; AutoTPH = trasplante de precursores hematopoyéticos de donante autólogo; AVBD = adriamicina, vinblastina, bleomicina y dacarbacina; PET-CT = tomografía por emisión de positrones combinado con tomografía computada.

te. El 91% de los pacientes logró RC (20) y dos pacientes fueron refractarios a tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 17 meses, ningún paciente ha recaído. Los resultados a tratamiento se resumen en la Tabla 2.

Los dos pacientes con enfermedad refractaria fueron reinducidos con QT para posteriormente trasplantarse. El primer paciente recibió ICE, logrando RP y luego se sometió a AutoTPH. El paciente progresó a los 4 meses después de trasplante y falleció poco después. El segundo paciente también recibió ICE, logrando RC. Se sometió a AloTPH de donante haploidéntico, con excelente tolerancia y respuesta sostenida.

Conclusiones

Los resultados de nuestros pacientes confirman que es posible lograr excelentes tasas de respuesta y

sobrevida al usar ABVD como pilar de tratamiento en LH localizado. En nuestra serie, no es posible evaluar el beneficio del uso de RT, debido a que su indicación no fue protocolizada. No obstante, la mayoría de los pacientes logró RC con un esquema libre de RT, acortando la duración de la terapia y probablemente disminuyendo costos y complicaciones a largo plazo.

Esto es especialmente relevante, ya que la mayoría de los pacientes del país se tratan con RT exclusiva, de acuerdo a las guías GES, que a su vez de basan en los resultados de un único estudio nacional, publicado casi una década atrás¹². La QT es indicada sólo en pacientes con riesgo desfavorable. Nuestros resultados, pese a ser un número reducido de pacientes, están en sintonía con las recomendaciones internacionales y demuestran la importancia de usar ABVD como esquema pilar de tratamiento del LH localizado, incluyendo la RT a los pacientes que realmente lo requieran, según presencia de factores de riesgo.

De igual manera, es evidente que la utilidad del PET-CT para estratificar riesgo pierde valor al usarse sin criterios preestablecidos, lo que ocurrió con nuestros pacientes. A futuro es esperable que el PET-CT se informe siempre con criterios Deauville, así permitiendo seleccionar de mejor manera a los pacientes que requerirán tratamiento más o menos intensivo.

En conclusión, ABVD ofrece excelentes resultados en pacientes con LH localizado. PET-CT es de gran utilidad, cuando se usan los criterios de Deauville, permitiendo seleccionar a quienes limitar o aumentar intensidad de la terapia.

Referencias

- Hoppe RT, Advani R, Weiyun AI, Ambinder R, Aoun P, Bello C, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2. 2012. *Journal of the Comprehensive Cancer Network* 2012; 10 (5): 589-97.
- Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii70-5.
- Meyer RM, Gospodarowicz M, Connors J, Pearcey R, Wells W, Winter J, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2012; 366 (5): 399-408.

4. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2010; 363 (7): 640-52.
5. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D, Chronowski GM, Ha CS, Younes A, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer* 2002; 94 (6): 1731-8.
6. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (9): 907-13.
7. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372 (17): 1598-607.
8. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (12): 1188-94.
9. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141 (1): 3-13.
10. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, 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.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059-68.
12. Cabrera M, García H, Lois V, León A, Peña K, Rossle A, et al. Linfoma de Hodgkin en Chile. Experiencia de 15 años del Programa Nacional de Cáncer del Adulto. *Rev Med Chile* 2007; 135: 341-50.