

PROGRAMA ARGENTINO DE CONSENSOS DE ENFERMEDADES ONCOLOGICAS

Enfermedad de Hodgkin

20 de Diciembre de 2005



Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear



Sociedad Argentina de Cancerología

Sociedad Argentina de Coloproctología



Asociación Argentina de Ginecología Oncológica



Sociedad Argentina de Hematología



Asociación Argentina de Oncología Clínica



Sociedad Argentina de Patología



Sociedad Argentina de Radiología y Terapia Radiante



Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica



Sociedad Argentina de Urología



LINFOMA DE HODGKIN

1- Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) comprende aproximadamente 30% de todos los linfomas. Está compuesto por dos entidades diferentes. El Hodgkin predominio linfocitario que constituye un 5% de los casos y el "clásico" que representa un 95%. En ambos casos las células neoplásicas constituyen una minoría en el tejido afectado (6).

Se presenta en la mayoría de los casos con aumento de tamaño de ganglios linfáticos generalmente de distribución axial, con un predecible patrón de progresión.

Afecta con mayor frecuencia a varones jóvenes, y luego de la quinta década (en presentaciones más agresivas).

2- Etiopatogenia

En la actualidad se conoce que la célula de Reed–Stenberg deriva de las células B del centro germinal, y que es capaz de liberar citoquinas (IL2, IL4, IL6, IL7, IL9, interferón gama, TNF, etc) responsables de la acumulación de células "reactivas".

El rol del virus de Epstein Barr es materia de controversia. Se ha encontrado asociación en aproximadamente 50% de los casos. Infectaría las células en estadios tempranos

Es más frecuente en el subtipo celularidad mixta. (8)

3- Cuadro clínico

La presentación habitual es el aumento de tamaño de ganglios linfáticos de localización más frecuente en región cervical y supraclavicular (60 a 80%), axilas (10 a 20%), ingles (6 a 12%).

Se encuentran masas mediastinales en la presentación en el 60% de los casos. Estas pueden observarse en radiografías de tórax de pacientes asintomáticos, o dar síntomas como tos, dolor torácico o disnea

Se presentan adenopatías retroperitoneales en el 25%, esplenomegalia en el 30%, y hepatomegalia en menos de 5% de los casos.

Una significativa proporción de pacientes desarrollan fiebre, pérdida de peso mayor al 10% en seis meses, sudoración nocturna ("síntomas B") o prurito. Otros síntomas inespecíficos como dolor abdominal, ascitis, ictericia, edemas periféricos, dolor óseo o signos de compresión medular se presentan menos frecuentemente, así como obstrucción ureteral y síndrome nefrótico.

Las manifestaciones de laboratorio incluyen anemia (en general corresponde a "anemia de la inflamación"), menos frecuentemente autoinmune), leucocitosis con neutrofilia, eosinofilia o monocitosis, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia y aumento de LDH y cobre. (4)

4- Evaluación diagnóstica Grado de evidencia III

4-1 Biopsia

Biopsia excisional . Es la recomendada

Biopsia dirigida .Válida sólo si brinda diagnóstico

PROGRAMA NACIONAL DE CONSENSO DE ENFERMADADES ONCOLOGICAS

Aspiración con aguja fina. Insuficiente como único método diagnóstico

4-2 Anatomía Patológica

La clasificación de la W.H.O reconoce las siguientes variedades de Enfermedad de Hodgkin

A-Predominio linfocítico nodular

B-Hodgkin Clásico

Rico en linfocitos

Esclerosis nodular (tipo I y II)

Celularidad mixta

Depleción linfocitaria

Inmunohistoquímica

Con un cuadro histológico típico y concordante con los datos clínicos, la inmunohistoquímica, podría no ser realizada

Recomendada pero no indispensable para Hodgkin clásico: CD15, CD30, CD3, CD20, CD45.

Hodgkin predominio linfocítico nodular: CD20, CD57, CD15, CD30, CD3, CD21.

4-3 Historia clínica

Interrogatorio . Evaluar especialmente presencia y duración de fiebre (en general vespertina, de varios días o semanas de duración, pudiendo presentarse en forma intermitente), sudores nocturnos y pérdida mayor al 10% del peso corporal en 6 meses. Los síntomas anteriormente citados se denominan "síntomas B". Su ausencia se considera "A" a los fines de estadificación.

También deben considerarse prurito, astenia o dolor ganglionar ante ingesta de alcohol.(1)

Examen físico. Evaluar performance status, examen de totalidad de sectores ganglionares linfáticos, hígado, bazo y anillo de Waldeyer

4-4 Laboratorio

Estudios indispensables

Hemograma con recuento de plaquetas

Eritrosedimentación

Urea- Creatinina

Bilirrubina total TGO, TGP, Fosfatasa Alcalina

Albúmina

Recomendados

HIV (sobre todo si hay factores de riesgo o localizaciones anormales)

Test de embarazo

4-5 Otros

Criopreservación de semen u ooforopexia en mujeres premenopáusicas

PROGRAMA NACIONAL DE CONSENSO DE ENFERMIDADES ONCOLOGICAS

Estudio funcional respiratorio

Fracción de eyección (10)

4-6 Imágenes radiológicas y medicina nuclear Grado de evidencia II B

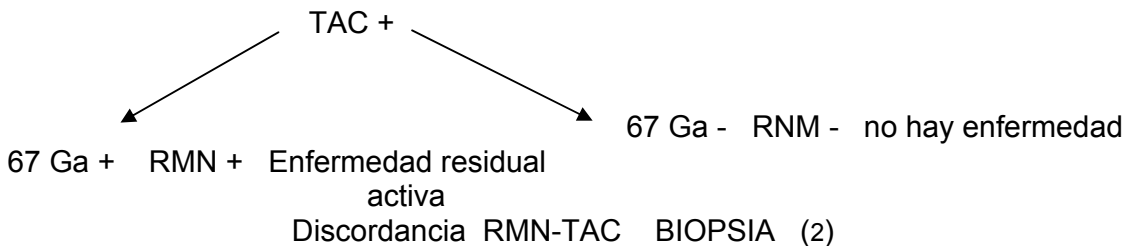
Radiografía de tórax frente y perfil. Recomendada al diagnóstico, al promediar y al finalizar el tratamiento

Tomografía computada de tórax , abdomen y pelvis con y sin contraste Recomendada idem Rx Tx

Centellograma Corporal total con 10 milicurios de 67 Galio con SPECT (single photon emission computed tomography) Recomendado al diagnóstico y al promediar tratamiento. Indispensable al fin de tratamiento si persiste masa residual en TAC

Resonancia magnética nuclear Si dolor óseo o fosfatasa alcalina elevada de origen óseo o evaluación de masa residual

Masa residual



Las imágenes de tomografía con emisión de positrones con 18-F deoxiglucosa (PET) se basan en la detección de la captación de la sustancia radiactiva por los tejidos malignos, que poseen un metabolismo aumentado de glucosa

Su rol se homologaría al 67 Ga SPECT, presentando con respecto a éste mayor resolución, mayor sensibilidad, menor dosis de radiación e informe más precoz

Incorporar PET al diagnóstico cambiaría el estadio (hacia uno mayor o menor), en 20% de los pacientes y su rol sería fundamental en monitorear respuestas tempranas

La mayoría de los países desarrollados, lo ha incorporado complementando la TAC y reemplazando fundamentalmente al 67 Ga SPECT

En nuestro país se encuentra actualmente disponible en pocos centros, con un alto costo (8) (9)

4-7 Biopsia de médula ósea

Recomendable en estadio IA y II A

Obligatoria en los restantes estadios (10)

5- Estadios (Cotswolds)

I-Compromiso de un solo grupo ganglionar o estructura linfoide

II-Compromiso de uno o más grupos ganglionares en uno de los lados del diafragma

PROGRAMA NACIONAL DE CONSENSO DE ENFERMADADES ONCOLOGICAS

Los hilios pulmonares se consideran separadamente del mediastino

Se indica con un sufijo en números arábigos el número de áreas comprometidas

III-Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma

III 1: Con o sin compromiso de bazo ganglios celíacos portales o del hilio esplénico

III 2: Con compromiso de ganglios para-aórticos e iliacos

IV-Compromiso de uno o más sitios extranodales, excepto los calificados como E

A- Asintomáticos

B- Fiebre mayor de 38 grados, sudores nocturnos, pérdida de más del 10% del peso corporal en los últimos 6 meses

E- Compromiso por contigüidad

X- Enfermedad voluminosa (4)

6- Factores pronósticos Grado de evidencia II

Enfermedad localizada

-Masa Bulky = $\frac{\text{Máximo diámetro masa mediastinal}}{\text{Mayor diámetro intratorácico}} > 1/3$

-Cualquier masa mayor a 10 cm

-Más de 3 sitios

-Síntomas B

-ESD mayor 50

Enfermedad avanzada

Albúmina menor de 4 mg / ml

Hemoglobina menor de 10,5 mg / ml

Sexo masculino

Edad mayor a 45 años

Estadio IV

Leucocitos mayor a 15000 por mm³

Linfocitopenia (menor a 600 por mm³ o a 8% de blancos totales) (3)

7- Tratamiento Grados de evidencia I y IIA

I-II Sin factores desfavorables ABVD (Tabla I) cuatro ciclos. Radioterapia en sitios comprometidos.20-30 Gy.

I-II Con factores desfavorables ABVD seis ciclos. Radioterapia en sitios de gran masa o enfermedad residual-30 - 36 Gy

III A ABVD seis ciclos. Radioterapia en sitios de gran masa o enfermedad residual.30 - 36 Gy.

III B-IV ABVD seis a ocho ciclos. Radioterapia en sitios de gran masa o enfermedad residual 30 - 36 Gy.

Puede considerarse otros esquemas como BEACOPP sobre todo en pacientes con más de cuatro factores desfavorables (5)

PROGRAMA NACIONAL DE CONSENSO DE ENFERMADADES ONCOLOGICAS

7-1 Consideraciones especiales

-En tipo predominio linfocítico nodular estadio IA puede considerarse radioterapia como único tratamiento (2) (7) (10). Se utilizarán dosis de 30 Gy para los resecaos quirúrgicamente, y 36 a 44 Gy en no resecaos.

-En cualquier estadio en que por estar contraindicada la quimioterapia, se usara radioterapia como único tratamiento, se utilizarán dosis de 36 a 44 Gy en áreas comprometidas y 30 a 36 Gy en no comprometidas.

-Dentro de los rangos de dosis de radioterapia, se recomiendan las dosis menores para áreas en remisión completa (consideradas por métodos diagnósticos como Ga 67, TAC, PET), y las mayores para enfermedad Bulky o residual.

-Se realizará quimioterapia como único tratamiento, en casos altamente seleccionados, donde la radioterapia estuviera contraindicada.

8- Evaluaciones intra tratamiento Grado de evidencia III

Hemograma antes de cada curso de QT

Hemograma semanal con la radioterapia

Reevaluación de laboratorio y de imágenes igual al inicial al promediar y completar el tratamiento

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network recomiendan:

En estadios I y II favorables. Reestadificación al promediar tratamiento y posterior Rx terapia

.Si se alcanza remisión completa (RC) o remisión completa incierta (RCu) (ver tabla II) y no puede suministrarse Rx terapia, adicionar 2 ciclos más de QT

.En estadios I y II desfavorables, imágenes al promediar tratamiento. Si se alcanza RC o RCu, completar tratamiento.

Respuesta menor a RCu: PET (si no fuera posible, podría homologarse a 67 Ga)

Negativo: Completar terapia planificada

Positivo: Considerar Rx terapia, ciclos adicionales de QT, o altas dosis y TAMO de acuerdo al caso individual

En estadios III IV imágenes luego de 4 ciclos de tratamiento. Si RC o RCu completar tratamiento planificado

Si respuesta menor que RCu, o RCu PET o 67 Ga positiva, considerar Qt adicional, Rx o altas dosis y TAMO

Reestadificación post tratamiento. RC, o RCu PET o 67Ga negativo, continúa seguimiento RCu PET o 67Ga positivo, o respuesta menor, intentar biopsia . Si positiva considerar terapia adicional (Qt salvataje, altas dosis, RT). Puede observarse hasta progresión (10)

9- Seguimiento

Laboratorio y TAC: Cada 3 meses el primer año

Cada 3 a 6 meses el segundo y tercer año

Una vez por año hasta 5 años

PROGRAMA NACIONAL DE CONSENSO DE ENFERMIDADES ONCOLOGICAS

Luego de 5 años, continuar el seguimiento depende de situaciones particulares (uso de agentes alquilantes, radioterapia, factores riesgo)

Mamografía y TSH periódicas en casos de radioterapia mediastinal (10)

10- Recaída Grado de evidencia II

Re-biopsiar (recomendada)

Re-estadificar Si la recaída es estadio II B o más la reestadificación debería incluir biopsia de médula ósea. Es conveniente estudio citogenético si se planea realizar trasplante de médula ósea.(10)

10-1 Retratamiento

Pacientes que solo hubieran realizado radioterapia, podrían recibir quimioterapia standard con o sin radioterapia, especialmente si la recaída es por fuera del campo irradiado.

Estadios iniciales IA y IIA que recibieron solo quimioterapia y recaen en sitios iniciales debe individualizarse el re-tratamiento.

Pacientes seleccionados con largo intervalo hasta la recaída, podrían recibir quimioterapia o modalidad combinada.

Las recaídas que no pertenecen a los subgrupos anteriores deben recibir altas dosis de quimioterapia y autotrasplante de médula ósea (TAMO) (7) (10)

Uno o dos cursos de esquemas tipo ESHAP (tabla I) o ICE se usan para rescatar a los pacientes y evaluar quimiosensibilidad

Enfermedad progresiva- no respuesta

Rebiopsiar

Altas dosis y TAMO

10-2 Recaídas post TAMO

Pueden utilizarse diversos esquemas terapéuticos en base a Gemcitabina en combinación con Vinorelbine o Dexametasona, o con esta última mas oxaliplatino con respuestas parciales y en general de corta duración

Allotrasplante de médula ósea

Presenta alta mortalidad asociada al procedimiento debido a la utilización en pacientes intensamente pretratados, en general con pobre performance status

Estudios iniciales demostraron menores tasas de recaída debido a un efecto “graft vs Enf. de Hodgkin”

En pacientes jóvenes con enfermedad quimiosensible transplantados tempranamente, se demuestra mejoría en sobrevida libre de eventos comparado con trasplante autólogo, pero no en pacientes con enfermedad resistente

Pacientes muy pre-tratados son candidatos a una nueva modalidad llamada trasplante no mieloablativo, en los que se disminuye la intensidad del régimen condicionante, para reducir toxicidad. Los resultados iniciales son promisorios. Se requiere mayor seguimiento (7)

PROGRAMA NACIONAL DE CONSENSO DE ENFERMADADES ONCOLOGICAS

TABLA I

Esquemas de quimioterapia

ABVD	Doxorrubicina	25 mg m2	i v	día 1 y 15
	Bleomicina	10 mg m2	iv	día 1 y 15
	Vinblastina	6 mg m2	iv	día 1 y 15
	DTIC	375 mg m2	iv	día 1 y 15

Cada 28 días

BEACOPP (basal)

Bleomicina 10 mg m2 iv día 8
Etopósido 100 mg m2 iv día 1-3
Ciclofosfamida 650 mg m2 iv día 1
Adriplastina 25 mg m2 iv día 1
Vincristina 1.4 mg m2 iv día 8
Procarbazina 100 mg m2 vo día 1-7
Prednisona 40 mg m2 vo día 1-14

Cada 21 días 8 cursos

ESHAP

Etopósido 40 mg m2 iv día 1 al 4
Solumedrol 500 mg iv día 1 al 4
Cis platino 25 mg m2 iv día 1 al 4
Citosina Arabinósido 2 gramos m2 iv día 5

BEACOPP (escalado)

Bleomicina 10 mg m2 iv día 8
Etopósido 200 mg iv m2 día 1-3
Ciclofosfamida 1250 mg m2 iv día 1
Adriplastina 35 mg m2 iv. día 1
Vincristina 1,4 mg m2 iv día 8
Procarbazina 100mg m2 dia iv 1-7
Prednisona 40 mg m2 vo dia 1-14
G-CSF 150-300 microgr dia desde día 4 hasta recuperación neutrof.

PROGRAMA NACIONAL DE CONSENSO DE ENFERMADADES ONCOLOGICAS

TABLA II

RESPONSE CRITERIA FOR LYMPHOMA

Response Category	Physical Examination	Lymph Nodes	Lymph Node Masses	Bone Marrow
CR	Normal	Normal	Normal	Normal
CRu	Normal	Normal	Normal	Indeterminate
	Normal	Normal	> 75% decrease	Normal or indeterminate
PR	Normal	Normal	Normal	Positive
	Normal	≥ 50% decrease	≥ 50% decrease	Irrelevant
	Decrease in liver/spleen	≥ 50% decrease	≥ 50% decrease	Irrelevant
Relapse/ Progression	Enlarging liver/spleen, new sites	New or increased	New or increased	Reappearance

Source: Table 2 from Cheson BD, Horing SJ, Coiffier B, et al: Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma. J of Clin Oncol 17(4); 1999: 1244. Reprinted with permission from the American Society of Clinical Oncology.

Bibliografía

1- G Canellos, et al

The Lymphomas

W.B.Saunders comp 1998

2- N Tartas, y col

Estudios diagnósticos estadificación inicial, seguimiento y evaluación de enf residual en pacientes con Enf. De Hodgkin

Protocolo del B.A.L.G., 1998

3- D Hasenclever et al

A prognostic score for advanced Hodgkin disease

NEJM 339 (21) 1506-1514 Nov 19, 1998

4- P Mauch, et al

Hodgkin Disease

Lippincott Williams 1999

5- V Diehl et al

Standard and increased dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin disease

NEJM 348 (24) 2386-2395, June 12, 2003

6- V Diehl et al

Hodgkin's Lymphoma. Biology and treatment strategies for primary, refractory and relapsed disease

Am Soc of Hematology Education program book

San Diego California Dec 2003

7- Criterios de diagnóstico y tratamiento

Sociedad Argentina de Hematología

Oct 2003

8- R. Meyer et al

Hodgkin's Lymphoma. Evolving concepts with implications for practice

Am. Soc. of Hematology Education program book

San Diego California Dec 2004

9- O Israel et al

P.E.T in the evaluation of lymphoma

Seminars in Nuclear Medicine vol xxxiv N 3, 2004

10- National Comprehensive Cancer Network

Practice Guidelines in Oncology

V. 2, 2005