



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO
DE
LINFOMA DE HODGKIN

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología
SOCHICHEM 2015

1

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que ser guiado solo por el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible al 2015.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.



Niveles de evidencia.

- I: Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado.
- II: Ensayos clínicos controlados bien diseñados pero no aleatorizados, o casos y controles bien diseñados preferentemente multicéntricos.
- III: Opiniones de expertos, experiencias clínicas, estudios descriptivos.

Grados de recomendación.

- A: Muy recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los riesgos superan los perjuicios)
- B: Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan los perjuicios)
- C: Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de eficiencia pero con riesgos similares a beneficios)
- D: Desaconsejable (por lo menos moderada evidencia de que es ineficaz o perjudicial).
- I: evidencia insuficiente, de mala calidad y contradictoria y cuyo efecto es indeterminado.

Integrantes:

Dr. Mauricio Sarmiento M.
Dra. Vivianne Torres



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- EPIDEMIOLOGÍA

3.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: CLÍNICA Y PATOLOGÍA

4.- ETAPIFICACIÓN

5.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

6.- TRATAMIENTO

7.- CRITERIOS DE RESPUESTA

8.- SEGUIMIENTO

9.- ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

10.- BIBLIOGRAFÍA



1.- INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoide B que se origina en el centro germinal y caracterizada por la presencia de células neoplásicas de gran tamaño mono o multinucleadas (células de Reed-Sternberg) rodeadas de abundantes células inflamatorias no clonales. Representa, aproximadamente, el 10% de todos los casos de Linfoma. A diferencia de los linfomas no Hodgkin, se caracteriza por una extensa diseminación ganglionar. Es una enfermedad de mayor frecuencia en adultos jóvenes y se presenta con adenopatías dolorosas que involucran cuello y tórax. Los síntomas B manifestados como fiebre, sudoración nocturna y baja de peso son comunes. La gran mayoría de pacientes con LH son curables con la combinación de quimioterapia con o sin radioterapia. Dada la larga sobrevida de los pacientes con LH, los esfuerzos se enfocan en reducir las toxicidades tardías relacionadas con el tratamiento (1, 2).

2.- EPIDEMIOLOGIA

La mayor prevalencia de Linfoma de Hodgkin, ocurre entre los 20 y 40 años, con una media de 37 años. En nuestro país, no se observa diferencia por sexo (2, 3, 4).

Incidencia

Tasa Internacional de Linfoma de Hodgkin: 1,0 por cien mil habitantes. Tasa Chilena estimada de Linfoma de Hodgkin: 0,8 por cien mil habitantes.

Sobrevida

Linfoma de Hodgkin, sobrevida global 80% a 5 años. Alta tasa de curación.

Mortalidad

Tasa Internacional (ajustada): 0,4 por cien mil personas población total.

Tasa chilena (bruta): 0,3 por cien mil personas población total

Tasa chilena (ajustada): 0,3 por cien mil personas población total. En Chile: 149 casos diagnosticados cada año.



3.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Factores de riesgo.

En el mundo occidental, el riesgo de LH clásico, en particular de esclerosis nodular, está asociado con factores indicativos de alto estándar de vida, incluyendo familias de tamaño pequeño, y parece estar relacionado a exposición tardía a enfermedades comunes de la niñez o factores del medio ambiente. A modo de ejemplo, la infección tardía por virus Epstein Barr (EBV) en contexto de mononucleosis infecciosa confiere riesgo aumentado de desarrollar posteriormente un LH clásico. En los países en vías de desarrollo y áreas de pobreza, la mayoría de los casos de LH clásico son celularidad mixta y depleción linfocitaria, los cuales son comúnmente asociados a EBV.

Los pacientes con inmunosupresión infecciosa (infección por VIH) y farmacológica (trasplante o tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias) tienen alto riesgo para desarrollar LH clásico, típicamente asociado con EBV. El riesgo de LH clásico asociado a VIH aumentó en la era del tratamiento antirretroviral altamente activo por razones no claras. Además, el riesgo de Linfoma de Hodgkin clásico está aumentado en pacientes con enfermedad autoinmune, incluyendo artritis reumatoidea, lupus y sarcoidosis.

El riesgo de desarrollar LH clásico es alto entre parientes de pacientes con LH clásico principalmente en aquellos portadores de haplotipos HLA -A1 y en gemelos idénticos.

Clínica.

Los pacientes con LH clásico suelen presentar adenopatías no dolorosas, principalmente cervicales. Los síntomas B son comunes en pacientes con enfermedad avanzada, pero están presentes en menos del 20% de los pacientes con enfermedad localizada. El prurito, el cual puede ser intenso e inducir escoriaciones por rascado, no se asocia a eritema y se observa en 10 a 15% de los pacientes.

Los ganglios cervicales son los más afectados y en 2/3 debutan con afectación mediastínica (sobre todo la variante esclerosis nodular). La afectación de médula ósea no es habitual (<5-10%).



PATOLOGÍA

La célula maligna en LH es la célula de Reed Sternberg (HRS), una célula grande, binucleada, con dos o más núcleos con nucléolo eosinofílico.

Para hacer un diagnóstico definitivo de LH, es crítica una adecuada biopsia de tejido. Una aspiración con aguja fina no sirve para evaluar la arquitectura y establecer el subtipo diagnóstico. Es preferida la biopsia escisional o incisional, aunque la biopsia con aguja core guiada por imagen, en pacientes sin adenopatías periféricas, puede ser suficiente.

Subtipos:

El LH es dividido en 2 entidades distintas: LH Clásico (95% de los casos) y LH predominio nodular linfocitario. El LH Clásico se subdivide en:

- esclerosis nodular
- celularidad mixta
- depleción linfocitaria
- rico en linfocitos

En el LH clásico, la HRS expresa CD30 en casi todos los casos y CD15 en 85% de los casos. El CD 20 es positivo en alrededor de 20% de los casos con débil o ausente expresión de otros marcadores de linfocitos B y T, incluyendo CD45.

Aunque las HRS son derivadas de las células B de centro germinal, no expresan la mayoría de los marcadores de centro germinal y no transcribe RNA para la producción de inmunoglobulinas o muestra evidencia de hipermutación somática. El microambiente en el LH clásico es crítico para la supervivencia de las células HRS. Ellas secretan una variedad de citocinas y quimocinas, incluyendo el TNF alfa, IL-4, IL-5, IL-6, CCL5, CCL17, CCL22, y FGF, que influyen en la inflamación que las rodea. Además, las células que las rodean, incluyendo células T y B, macrófagos, neutrófilos, células plasmáticas, eosinófilos, y macrófagos también expresan múltiples citocinas y quimocinas, incluyendo IFN gamma, IL-2, IL-10, e IL-13, los cuales proveen señales que soportan el crecimiento y supervivencia de las células HRS.



4.- ETAPIFICACIÓN

Imagen (requerido).

La mejor imagen diagnóstica es el PET CT (Valor predictivo positivo 90-95%. Valor predictivo negativo 60%), ya que es superior al TAC convencional en detectar masas tumorales (IIA) (5). Si no se dispone de éste, TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.

Evaluación y etapificación por sistema Ann Arbor

Biopsia de médula ósea: Permite detectar enfermedad a nivel medular. Su uso es cuestionado en casos de enfermedad localizada con PET CT negativo.

Laboratorio general: Hemograma, LDH, VHS, fosfatasa alcalina, LDH, albúmina, función tiroidea, serología para hepatitis C, hepatitis B, VIH.

OFRECER EVALUACION DE FERTILIDAD EN LO POSIBLE.

Existe alto riesgo de esterilidad (especialmente en el varón) asociada al tratamiento (que en el caso de BEACOPP es del 100%).

Las recomendaciones actuales son (Nivel de evidencia IIIA):

- en el varón: recogida y criopreservación de semen.

- en la mujer: lo ideal es realizar criopreservación ovocitos, sin embargo es difícil de realizar pues conlleva un retraso del inicio del tratamiento, ya que hay que esperar a los primeros días del ciclo menstrual y requiere laparoscopia ginecológica. Una opción es el tratamiento hormonal con decapéptido de depósito mensual (análogo de la LHRH), iniciándose 8 días antes de empezar con la quimioterapia, lo cual permite evitar la falla ovárica irreversible hasta en un 50% de las pacientes.



5.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

1. **Estadios iniciales de pronóstico favorable:** pertenecen a este grupo todos los pacientes con estadios I y II que no presentan ninguno de los factores pronósticos desfavorables referidos en el grupo 2. Representan un 20% de los casos. La probabilidad de curación de este grupo está en torno al 95%.

2. **Estadios iniciales de pronóstico desfavorable:** pertenecen a este grupo los pacientes con estadios I y II que presentan uno o más de los siguientes factores pronósticos:
 1. Edad mayor de 50 años.
 2. Presencia de enfermedad en el mediastino mayor de 10 cm.
 3. Afectación de 4 o más áreas ganglionares.
 4. Afectación de órganos no linfáticos.
 5. Velocidad de sedimentación de más de 50 mm.
 6. Presencia de síntomas B.

Este grupo representa la mitad de todos los casos de linfoma de Hodgkin. La probabilidad de curación se encuentra en torno al 90%.

3. Estadios avanzados: pertenecen a este grupo todos los pacientes con estadio III o IV. Suponen un 30% de todos los casos y su posibilidad de curación es cercana al 80%. Antes de iniciar el tratamiento de los estadios avanzados se debe valorar la presencia o no de siete factores pronósticos (cada uno de los cuales reduce la tasa de supervivencia en 7- 8% por año):



- Albúmina en sangre < 4 gr/dl.
- Hemoglobina < 10,5 gr/dl.
- Sexo varón.
- Estadio IV.
- Edad \geq 45 años.
- Recuento de leucocitos \geq 15.000/mm³.
- Recuento de linfocitos < 600/mm³ o menos del 8% del recuento total de leucocitos.

Favorable: 0-3 factores (81% de casos): SLP a los 5 años de 70% con ABVD y 90% con BEACOPP.

Desfavorable: 4-7 factores (19% de casos): SLP a los 5 años de 47% con ABVD y 85% con BEACOPP.

A pesar de que el LH es conocido como una enfermedad de buen pronóstico, 10-30% de pacientes recaen y en torno a 5-10% son primariamente refractarios y fallecen por causa directa del linfoma.



6.- TRATAMIENTO

Enfermedad de Hodgkin clásica.

a. Estadío inicial de pronóstico favorable.

En las etapas limitadas sin factores de riesgo se sugiere usar tratamiento con modalidad combinada de quimioterapia tipo ABVD más radioterapia de campo comprometido, IFRT (involved field radiotherapy). Aún es materia de debate si dar 2 o 4 ciclos de ABVD más 20 ó 30 Gy de RT, dependiendo la presencia de factores de riesgo (Nivel evidencia I-IIA). El esquema ABVD ofrece los mismos resultados que MOPP y variantes así como ciclos híbridos o alternantes y con menor toxicidad (5, 6, 7, 8, 9).

b. Estadío inicial de pronóstico desfavorable

Tratamiento combinado de 4 ciclos de ABVD más radioterapia IFRT 30 Gy. Los datos disponibles a la fecha no han mostrado que esquemas de mayor intensidad (ej. Stanford V, BEACOPP) sean más efectivos y si se han encontrado más tóxicos. No se recomienda su uso (Nivel evidencia IA).

En este subgrupo de pacientes, el tratamiento con BEACOPP basal x 2 ciclos + ABVD x 2 ciclos, y posterior RT 30 Gy ha demostrado mejor control de la enfermedad, pero sin diferencias en supervivencia global y con mayor toxicidad (10).

c. Estadío Avanzada

Tratamiento con poliquimioterapia exclusivamente. Se recomiendan 6 a 8 ciclos de ABVD. El uso de RT ha de ofrecerse sólo para masas tipo bulky (mayor a 10 cms.). (Nivel evidencia I-IIA).

Se puede considerar el uso de PET CT interino para predecir la posibilidad de remisión completa o enfermedad refractaria.



Situaciones especiales

a. Pacientes mayores de 60 años: La terapia debe individualizarse en contexto de la edad biológica, estado general y comorbilidades. Si es posible, se plantea usar el mismo esquema que en los jóvenes: en pacientes con mal estado general o comorbilidades mayores (cardíaca, pulmonar, etc) se sugiere usar tratamiento oral paliativo (por ejemplo etoposido, prednisona) a tolerancia. En los mayores de 65 años, se sugiere no administrar bleomicina (AVD).

b. Pacientes con VIH+: La información disponible muestra que los pacientes VIH + tratados según protocolos convencionales para LH, tuvieron tasas de respuesta similares a los pacientes VIH negativos. Aunque la toxicidad y la MRT fueron superiores, 5.6%, este estudio concluye que se puede tratar de forma adaptada a estos pacientes (8).

d. Enfermedad Refractaria.

En los pacientes que logren enfermedad estable o no logren respuesta (enfermedad progresiva o refractaria), es muy recomendable confirmar diagnóstico con nueva biopsia del lugar comprometido seguido de retratamiento de alta intensidad (esquemas ICE, ESHAP, BEACOPP, DVP, entre otros) seguido de consolidación con trasplante de precursores hematopoyéticos en quienes muestren enfermedad sensible a quimioterapia (Nivel evidencia I-IIA). Escoger que esquema usar ha de ser individualizado y de acuerdo a la experiencia de cada centro.

El tratamiento de rescate en linfomas de Hodgkin primariamente resistente sólo ofrece respuestas en torno a 5-10% con SG a los 5 años de 26%, por lo que debe incluirse en la estrategia de tratamiento el trasplante autólogo hematopoyético ya que esta modalidad puede ofrecer SG de 43% a los 5 años (11).



El Brentuximab Vedotin (BV), es un anticuerpo monoclonal antiCD30, recientemente aprobado para el uso en linfoma de Hodgkin y Linfoma anaplásico de células grandes B CD30+, en recidiva o refractariedad tras al menos dos líneas de QT en pacientes autotrasplantados o no candidatos a trasplante. Ofrece una elevada tasa de RG del 75% , RC (34%), con una sobrevida libre de progresión de 5,6 meses, con una toxicidad manejable, 19% de citopenias grado 3-4. Incluso, a tres años de seguimiento, 14 de los 102 pacientes permanecieron sin evidencia de recurrencia de la enfermedad. Tras el trasplante alogénico, ha demostrado una tasa de respuestas globales del 50%, con un 38% de RC y una sobrevida libre de progresión de 7,8 meses. También se puede utilizar BV en pacientes con LH y enfermedad refractaria previamente tratados con BV después de responder al primer ciclo con RG de 60%, RC 30%, una sobrevida libre de progresión 9,9 meses y una tasa de toxicidad comparables a cualquier quimioterapia inicial, pero con más alta tasa de neuropatía periférica (69%). También hay muy buenos resultados de BV como mantención después del trasplante autólogo, como puente antes del trasplante alogeneico y antes del trasplante autólogo (12).

La bendamustina, también se ha estudiado en pacientes con LH en recidiva o refractariedad, tanto tras el trasplante Autólogo como tras el trasplante alogénico, con una tasa de respuestas de 53%, aunque sin eficacia alguna en pacientes con recidivas anteriores a los 3 meses tras trasplante autólogo (13, 14).

Tipo No Clásico.

En masa única la terapia más probada es la radioterapia, a dosis de 30 Gy con técnica IF-RT (IIA). Hay datos de experiencia clínica con uso de rituximab o curación con resección quirúrgica en estadios localizados.

Las etapas avanzadas han de tratarse con esquemas similares a los descritos para la variante clásica (Nivel de evidencia IIIA).



7. CRITERIOS DE RESPUESTA

La respuesta al término de tratamiento se clasifica de la siguiente manera: (criterios de Cheson)

- Remisión completa: Ausencia absoluta de enfermedad por imagen, examen físico y biopsia medular (si hubiese estado comprometida).
- Remisión parcial: regresión del 50% del tamaño de las masas (sumadas en sus diámetros) sin aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad estable: Falla en obtener remisión completa o remisión parcial, pero sin observar enfermedad progresiva.
- Enfermedad progresiva/refractaria: Aparición de nuevas lesiones o aumento de más de 50% del tamaño inicial de las masas.

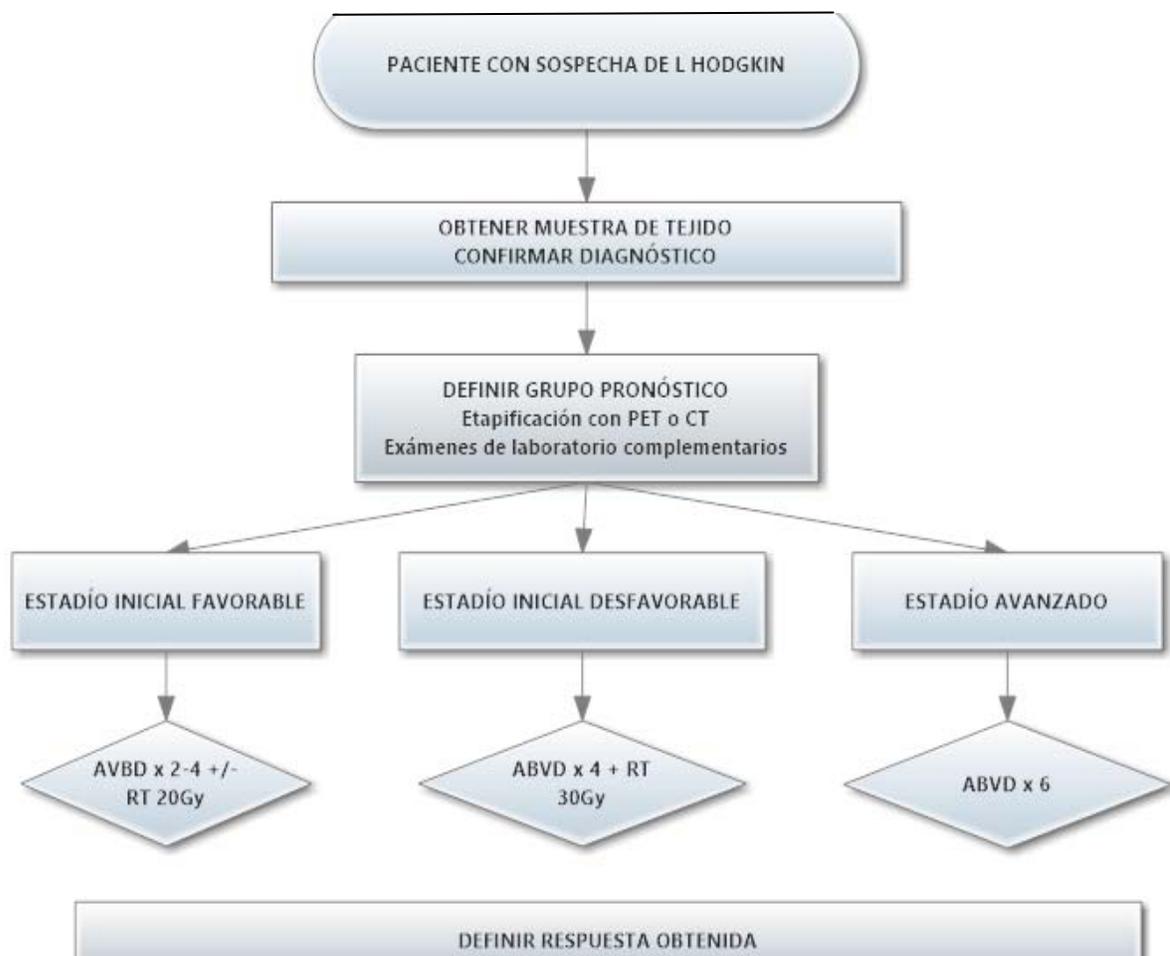
8. SEGUIMIENTO

Los pacientes que logren remisión completa deben seguir en controles clínicos.

Se sugiere realizar control con examen físico y parámetros de laboratorio semestral y realizar imagen si hay hallazgos que sugieran progresión o recidiva. Los controles han de extenderse al menos por 5 años. Si bien la mayoría de la información existente sobre los riesgos post tratamiento (neoplasia mamaria, tiroidea, mediastino, pulmonar, enfermedad coronaria, enfermedad tiroidea, enfermedad dentaria, entre otras) está basada en estudios realizados con quimioterapias de primera generación y radioterapia de campo nodal, es recomendable tener presentes las posibles complicaciones durante el seguimiento (Nivel evidencia IIIA).

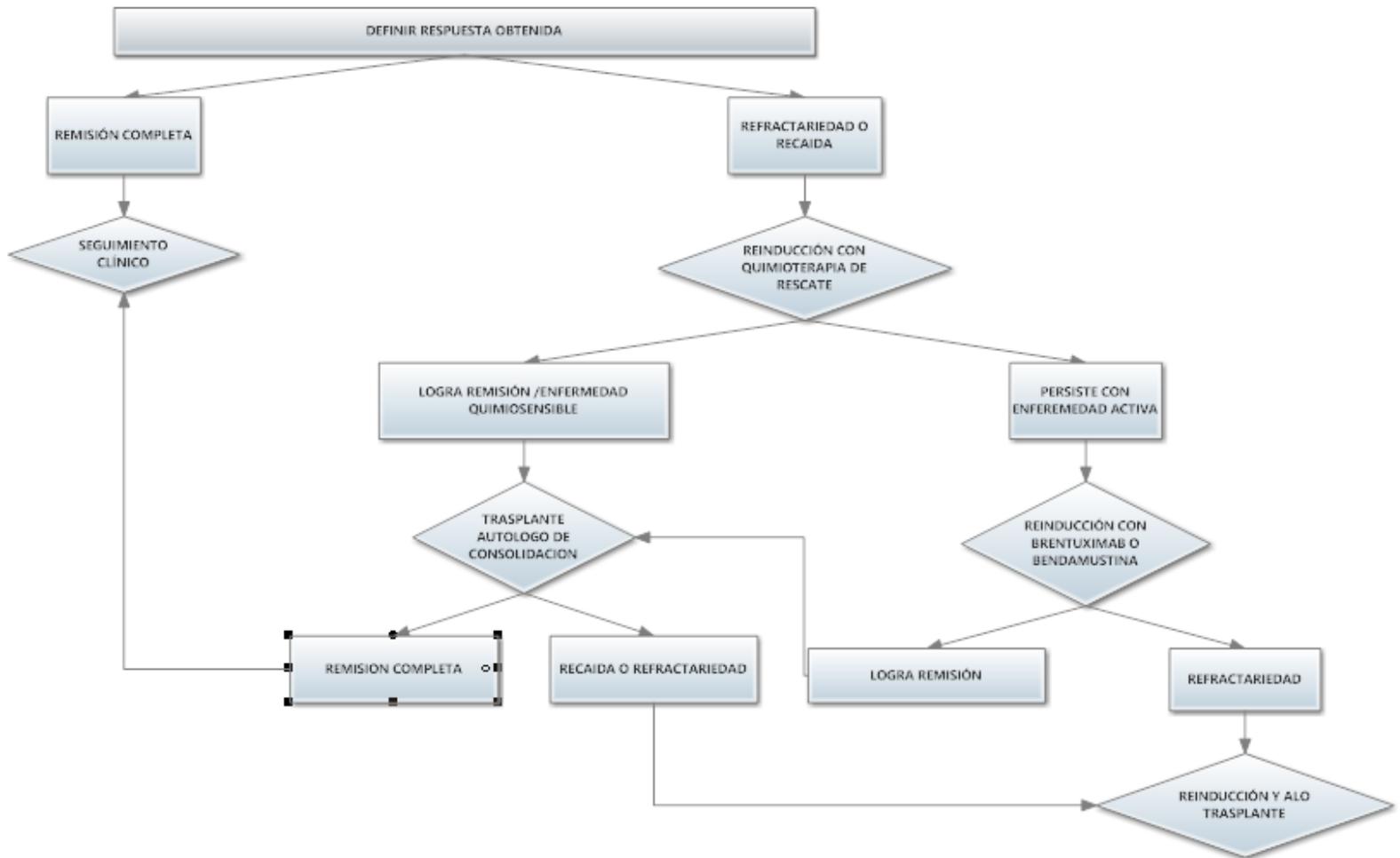


9. ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN (1).





9. ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN (2).





10. BIBLIOGRAFIA

1. Blum K. and LaCasce A. Hodgkin lymphoma. ASH-SAP. Fifth Edition. 2013; 20: 509-532.
2. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores. Protocolos Cáncer del Adulto; 2013: 361-373.
3. Hodgkin Lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of oncology 22, supp 6 Vi55-Vi58. 2011.
4. Cabrera M et al. Linfoma de Hodgkin en Chile: experiencia de 15 años del programa nacional de Cáncer del adulto. Rev Méd Chile 2007; 135: 341-350.
5. Carsten K et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood. 2008;112(10):3989.
6. Canellos GP et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med. 1992 Nov 19;327(21):1478-84
7. Engert A et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):640.
8. Uhm J et al. Treatment of newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma. Blood Rev. 2012 Jul;26(4):167-74.
9. Moskovitz C et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood. 2012 Feb 16; 119 (7)1665-70.
10. Von Tresckow et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD 14 trial. J Clin Oncol.2012;30(9):907-13.
11. Josting A et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2000 Aug 15;96(4):1280-6.



12. Graf S. and Gopal A. Treatment of Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma in the Brentuximab Vedotin Era. American Society Of Hematology. Education Program. Hematology 2014. Dic; 151-157.

13. Anastasia A et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. Br J Haematol. 2014 Jul;166(1):140-2.

14. Moskowitz a et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013 Feb 1;31(4):456-60.