



Organizado por

**GOTE** 

Grupo Oncológico para el  
Tratamiento y Estudio de los Linfomas

[www.grupolinfomas.es](http://www.grupolinfomas.es)

# **LINFOMA DE HODGKIN**

## **Tratamiento de los estadios iniciales**

Cristina Quero Blanco  
Hospital Clínico Universitario de Málaga

# EPIDEMIOLOGÍA

- **15% de todos los linfomas**
- **2,1/2,5 casos/100.000 hab/año (mujeres/varones)**
- **España: 1150 casos nuevos/año**
- **Incidencia bimodal:**
  - **De 15 a 40 años (pico entre 25 y 30)**
  - **A partir de 55 años**
- **En países occidentales: mayor nivel socioeconómico**
- **VEB**
- **Predisposición familiar**

# CLASIFICACIÓN DE LA OMS

1.- LH predominio linfocítico (5%)

2.- LH clásico: (95%)

Esclerosis nodular (60%)

Celularidad mixta (20-25%)

Rico en linfocitos

Depleción linfocítica

# ANN ARBOR (COSTWOLDS)

Estadio	Definición
I	Infiltración de una región ganglionar o estructura linfoide única (p.e. bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Infiltración de dos o más regiones en el mismo lado del diafragma del mediastino es un sitio único, y los hilios están lateralizados). El numero de sitios anatómicos
III	Infiltración de regiones ganglionares o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma
III <sub>h</sub>	Con afectación esplénica, hiliar, celiaca y/o portal
III <sub>b</sub>	Con ganglios paraórticos, iliacos, mesentéricos
IV	Infiltración de una o mas localizaciones extranodales más allá de las designadas como E
<b>Anotaciones:</b>	
A	No síntomas B
B	Fiebre, sudoración profusa nocturna y/o perdida de peso
X	Enfermedad <i>Bulky</i> , >1/3 del mediastino a nivel T5-6, o >10 cm de diámetro máximo en la masa nodal
E	Infiltración de una única localización extranodal, en contigüidad o proximidad a la región ganglionar original
S	Afectación esplénica

# FACTORES PRONÓSTICOS

	EORTC	GHSg
Bulky mediastínico	✗	✗
VSG > 50	✗	✗
VSG > 30 y síntomas B	✗	✗
> 3 áreas ganglionares	✗	
> 2 áreas ganglionares		✗
Edad ≥ 50 años	✗	
Afectación extrag.		✗

**ESTADIOS INICIALES**

FACTOR	LOG HAZARD RATIO	P VALUE	RELATIVE RISK
Serum albumin, <4 g/dl	0.40±0.10	<0.001	1.49
Hemoglobin, <10.5 g/dl	0.30±0.11	0.006	1.35
Male sex	0.30±0.09	0.001	1.35
Stage IV disease	0.23±0.09	0.011	1.26
Age, ≥45 yr	0.33±0.10	0.001	1.39
White-cell count, ≥15,000/mm <sup>3</sup>	0.34±0.11	0.001	1.41
Lymphocyte count, <600/mm <sup>3</sup> or <8% of white-cell count	0.31±0.10	0.002	1.38

**ESTADIOS AVANZADOS**

Noordijk EM. JCO 2006;24:3128-35  
 Engert A. NEJM 2010;363:640-52  
 Hasenclever D. NE JM 1998; 339:1506

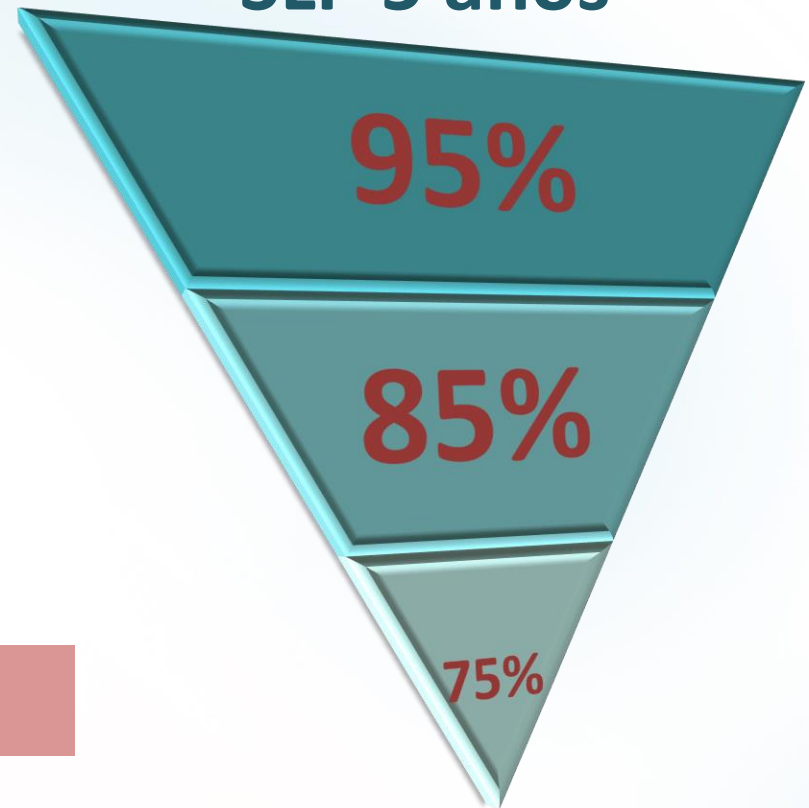
# GRUPOS PRONÓSTICOS

**ESTADIOS INICIALES  
FAVORABLES**

**ESTADIOS INICIALES  
DESFAVORABLES**

**ESTADIOS AVANZADOS**

**SLP 5 años**

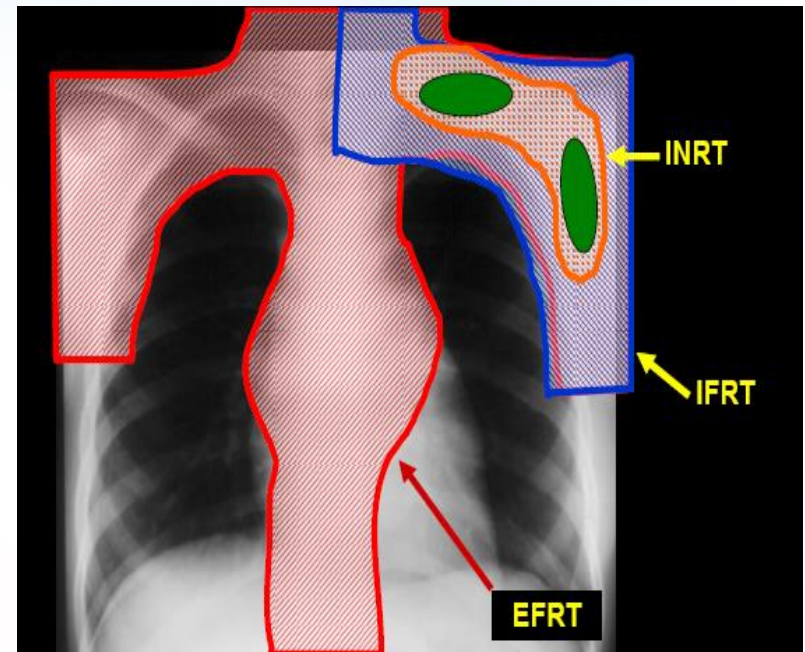
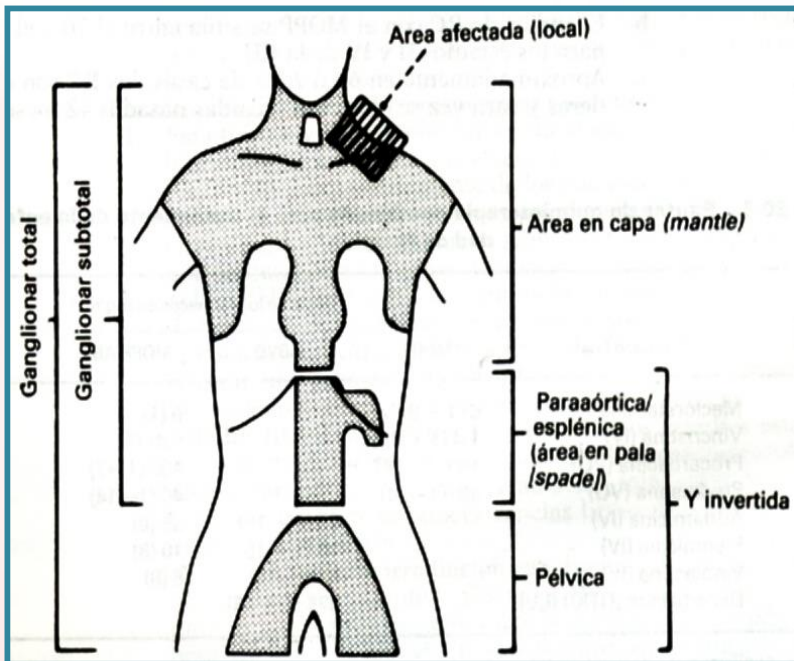


# TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS INICIALES

# TRATAMIENTO CLÁSICO

- Radioterapia: Principios s. XX
- Mecloretamina 1940
- NCI 1970: MOPP est. avanzados

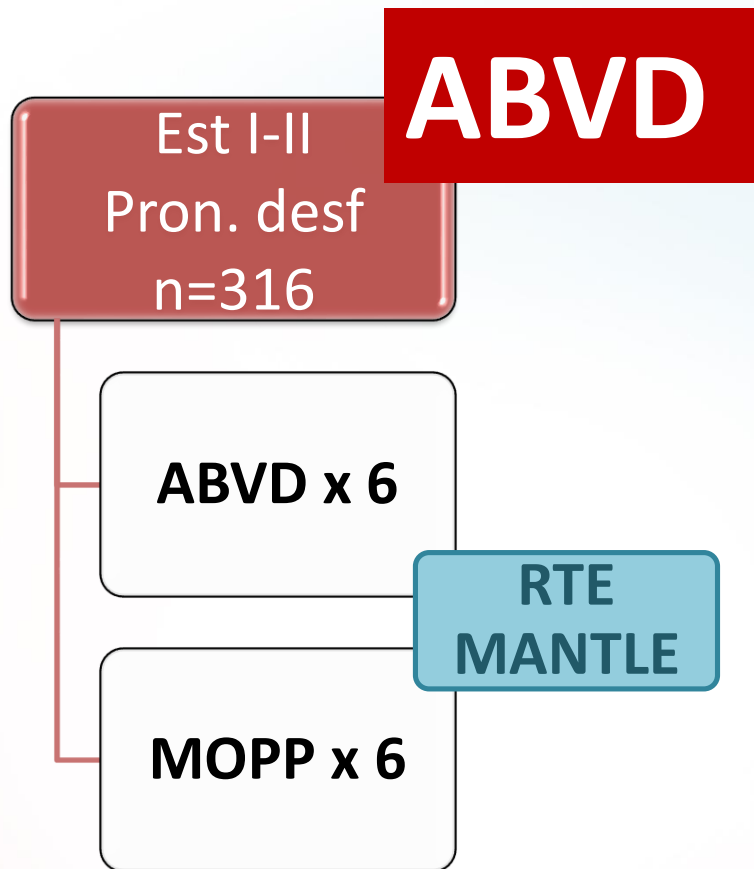
- 80% largos supervivientes
- 20-40% recaídas
- Segundas neoplasias





# PRONÓSTICO DESFAVORABLE

H6U



SLP 5a	SG 5a
88%	91%
p=0.01	ns
76%	85%

Mayor toxicidad hematológica y gonadal con MOPP

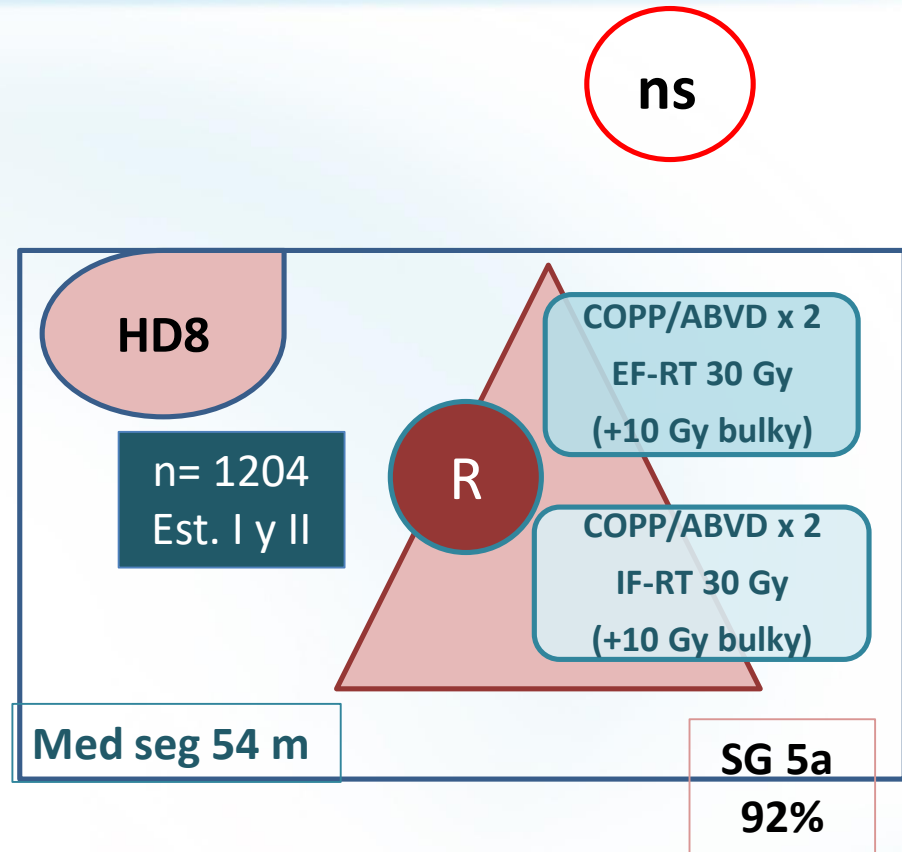
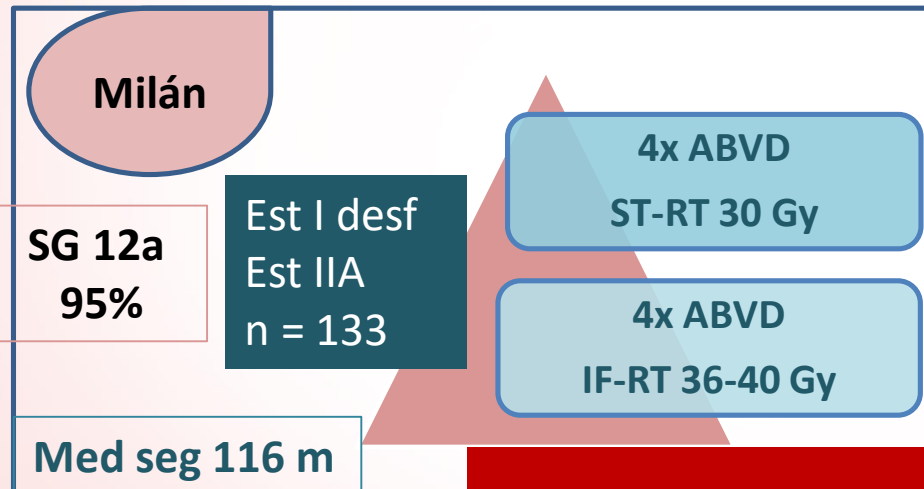
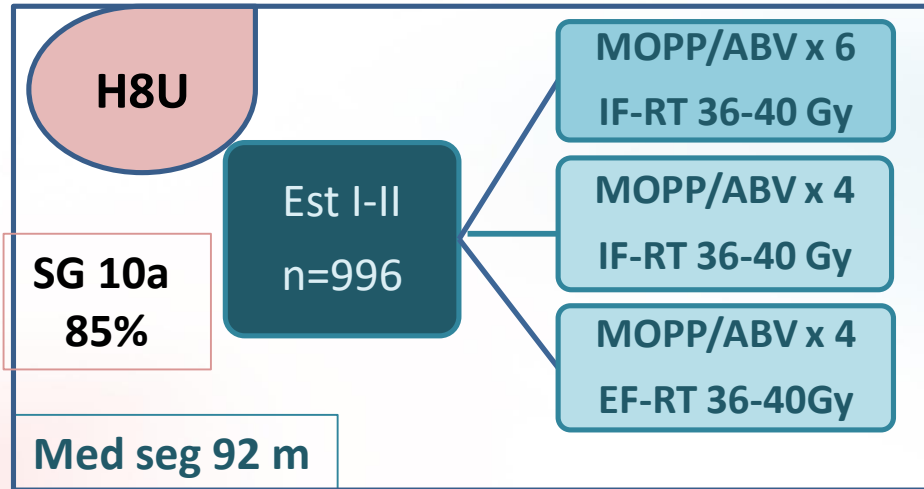
# OTROS ESQUEMAS QT

	ESQUEMA	SLP	SG (años)
<b>H90-NM</b> n=386	3x ABVD + EF-RT 3x EBVM + EF-RT	91% (10 años) 80% (10 años) P< 0.02	90% (10 años) 90% (10 años) ns
<b>ITALIANO</b> n=183	4x ABVD + IF-RT 4x EVE + IF-RT	90% (5 años) 73% (5 años) P=0.005	95% (5 años) 92% (5 años) ns
<b>EORTC H7U</b> n=316	6x EBVP + IF-RT 6x MOPP/ABV+ IF-RT	68% (10 años) 88% (10 años) p<0.001	79% (10 años) 87% (10 años) P=0.01

Le Maignan C. Blood 2004;103:58-66  
 Pavone V. Ann Oncol 2008;19:763-8  
 Noordijk EM. JCO 2006;24:3128-35

# CUÁNTO???

# 4 ciclos

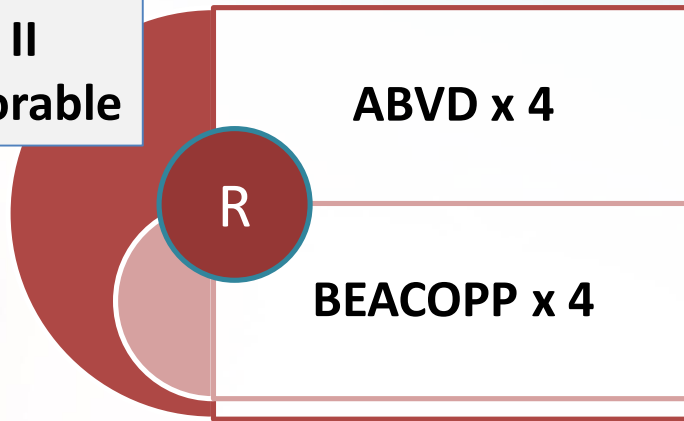


# RT-IF

Fermé C. NEJM 2007;357:1916-27  
Bonadonna G. JCO 2004;22:2835-41  
Engert A. JCO 2003;25:3495-3502

# RT-IF 30 Gy

n= 1395  
 Est. I y II  
 Pr. desfavorable



RT IF 30 Gy

RT IF 20 Gy

RT IF 30 Gy

RT IF 20 Gy

Seg 5 años

SLF

BEACOPP + 20 Gy > ABVD + 20 Gy  
 86.8% +5.7% 81.1%

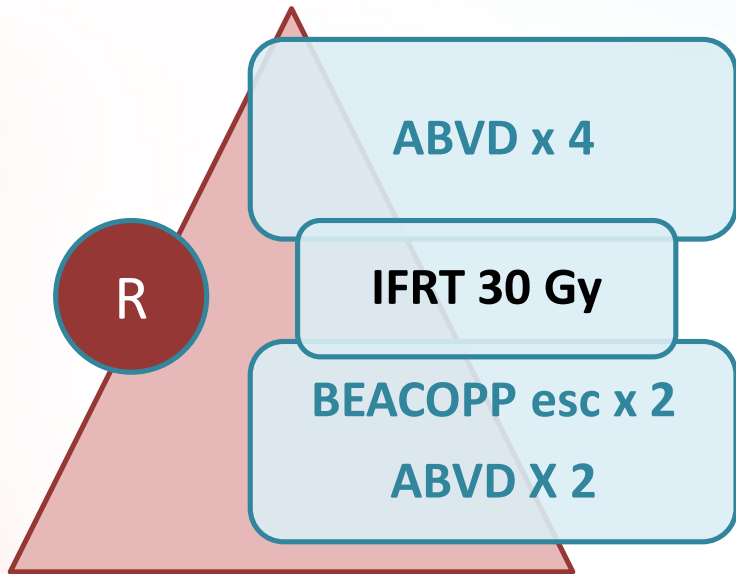
BEACOPP + 30 Gy = ABVD + 30 Gy

BEACOPP > toxicidad G3-4: 73.8 vs 51.5%\*\*

BEACOPP → 30 Gy = 20 Gy

ABVD → 30 Gy ? 20 Gy

n= 1528  
 Est. I y II  
 Pr. desfavorable

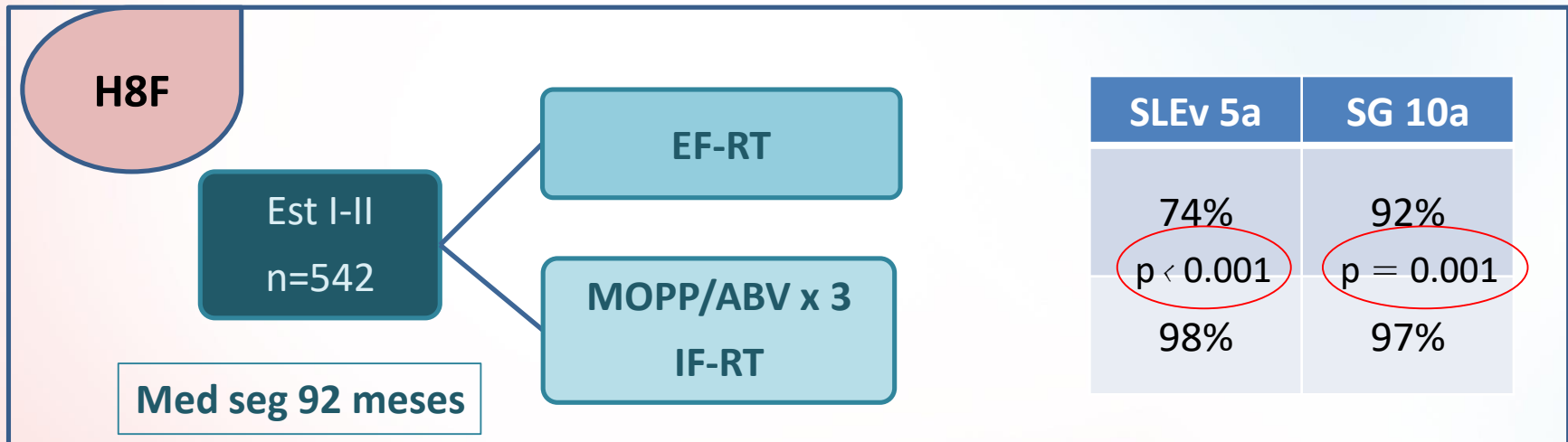
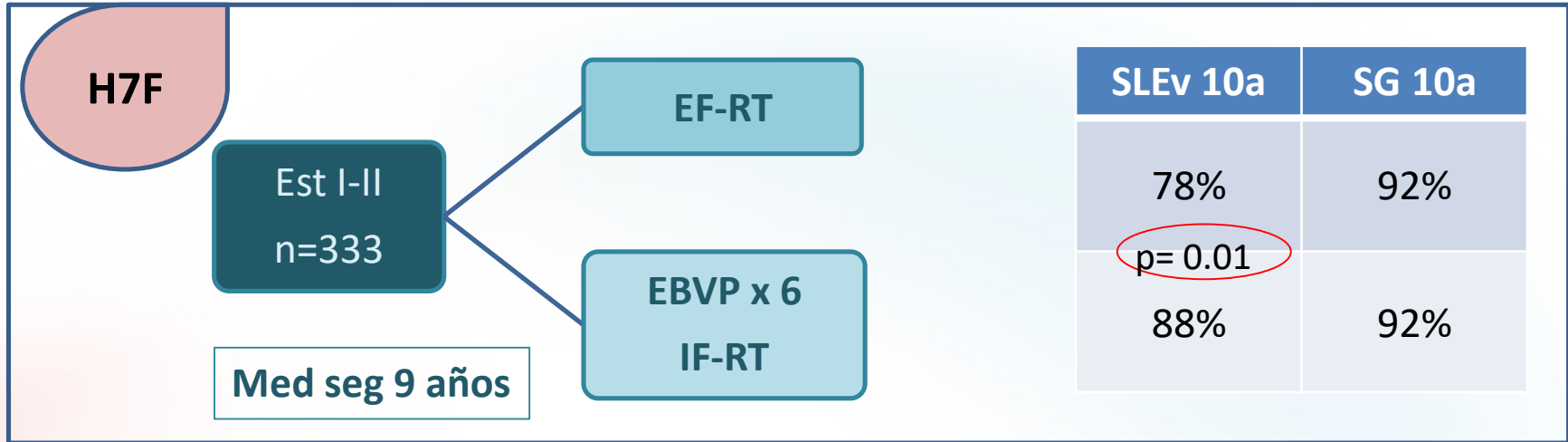


Med seg 43 meses

SLF 5a	SG 5a	Tox G3/4
<b>88%</b>	97%	<b>50.7%</b>
<b>p&lt; 0.001</b>	ns	<b>**</b>
<b>95%</b>	97%	<b>87%</b>

**PRONÓSTICO FAVORABLE**

# RT vs TRATAMIENTO COMBINADO ??





# TRATAMIENTO COMBINADO

n= 650  
 Est. I y II  
 Pr. favorable

R

**EF-RT 30 Gy**  
 (+10 Gy IF)

**ABVD x 2**  
**EF-RT 30 Gy**  
 (+10 Gy IF)

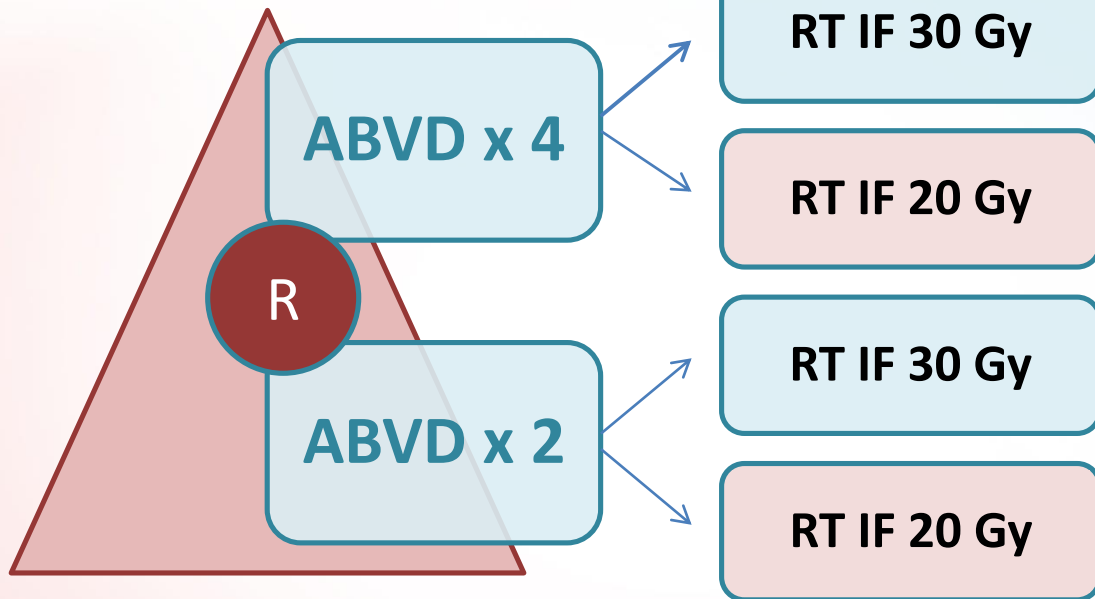
RC	SLF 7a	SG 7a
95%	<b>67%</b>	92%
	$p < 0.0001$	
94%	<b>88%</b>	94%

Med seg 87 meses

Reduced Treatment Intensity in Patients  
 with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma

**ABVD x 2 + IF-RT 20 Gy**

n= 1370  
 Est. I y II  
 Pr. favorable

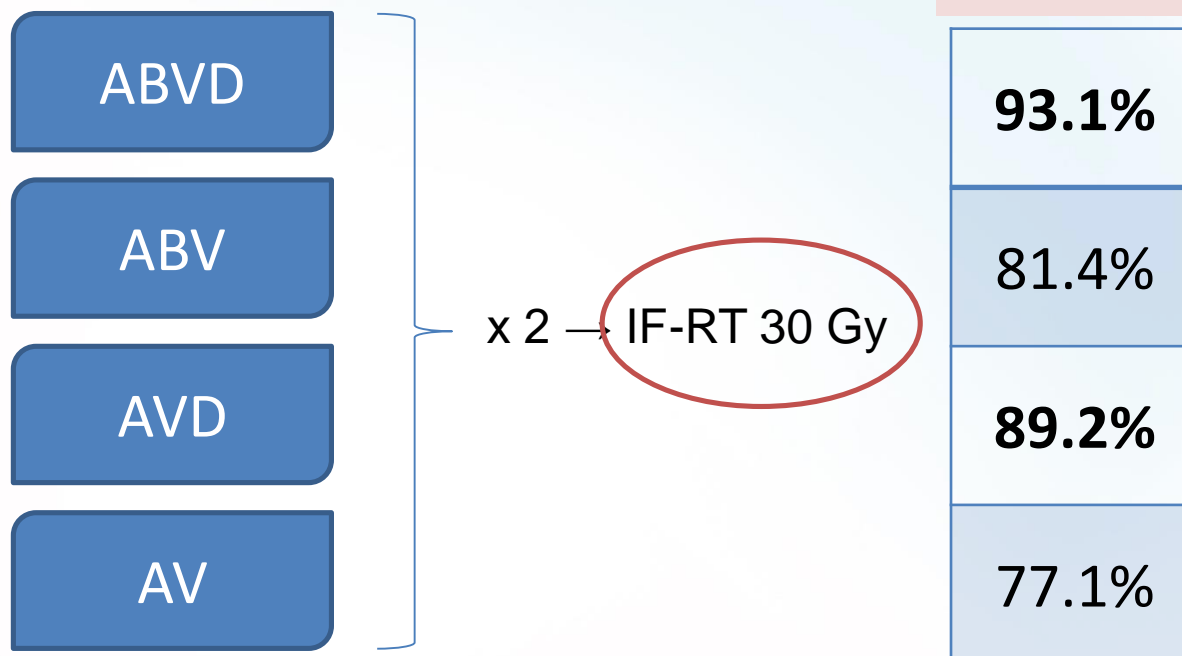


Seguimiento  
 7.5 años

SLF 5a	SG	Tox G3/4	2ª neo p
93%		52%	
	ns	<b>p &lt; 0.001</b>	ns
91%		33%	

# Estudio randomizado no inferioridad

n= 1502  
Est I y II fav



**QT EXCLUSIVA**

# Quimioterapia sola?

	n	ESTADIOS		SLP	SG
Rueda	65	I-II no bulky	ABVD	88% 7a	97% 7a
Straus	152	I-IIIa no bulky	ABVD± RT	ns (81 vs 86%)	ns (92 vs 97%)
Laskar	179	I-IV	ABVD± RT	76 vs 88% * (8a)	89 vs 100%*
Nachman	501	I-IV	COPP/ABV	85 vs 93%* (3a)	ns
Meyer	405	I-II no bulky	ABVD/STRT	87 vs 92%(*)	94 vs 87%* (12a)

Metaanálisis: Podría disminuir sv

Tratamiento exclusivo quimioterapia: riesgo recidiva +5-10%

Evitamos toxicidad tardía radioinducida

Selección de pacientes con PET ??

Rueda A. Ann Oncol 2004;15:1798-1804

Straus DJ. Blood 2004;104:3483-89

Laskar S. JCO 2004;22:62-8

Nachman JB. JCO 2002;20:3765-71

Herbst C. Haematologica 2010;95

Meyer RM. NEJM 2012;366:399-408

# Recomendaciones

## ➤ Estadios iniciales de buen pronóstico:

ABVD x 2 + RT IF 20 Gy

ABVD x 4

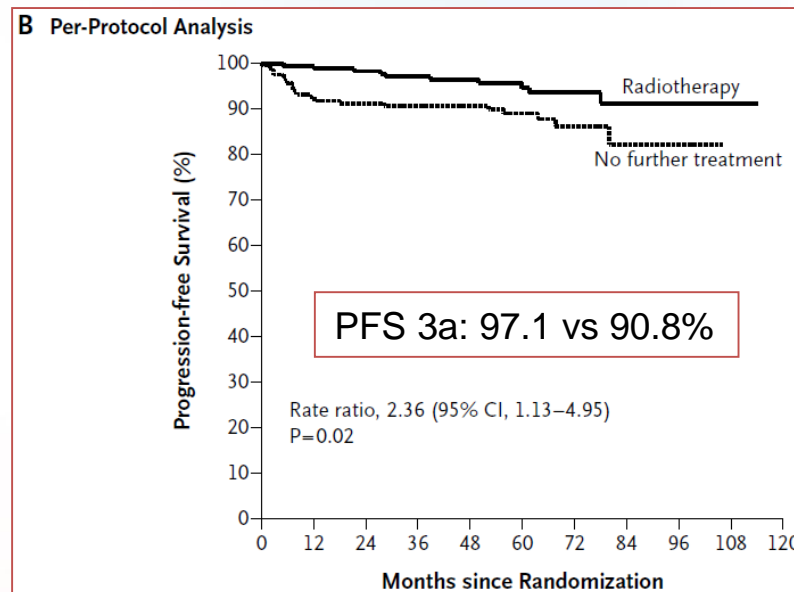
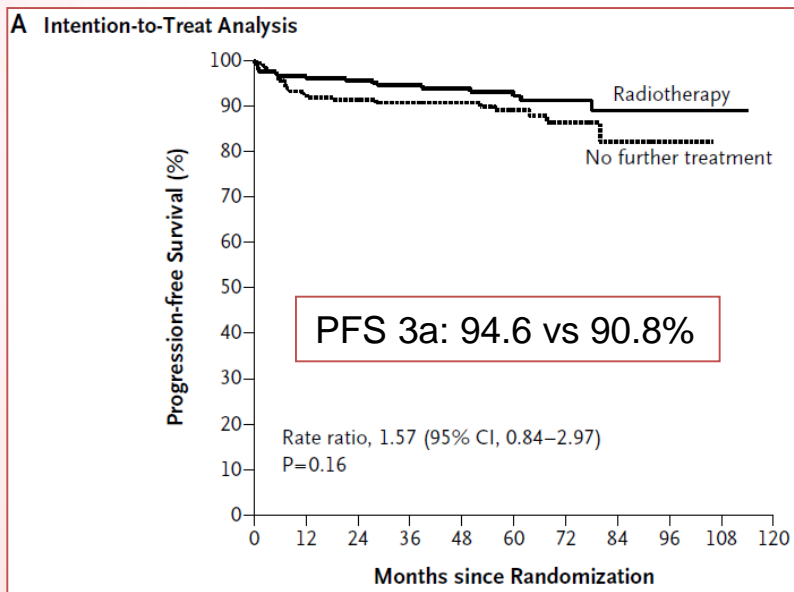
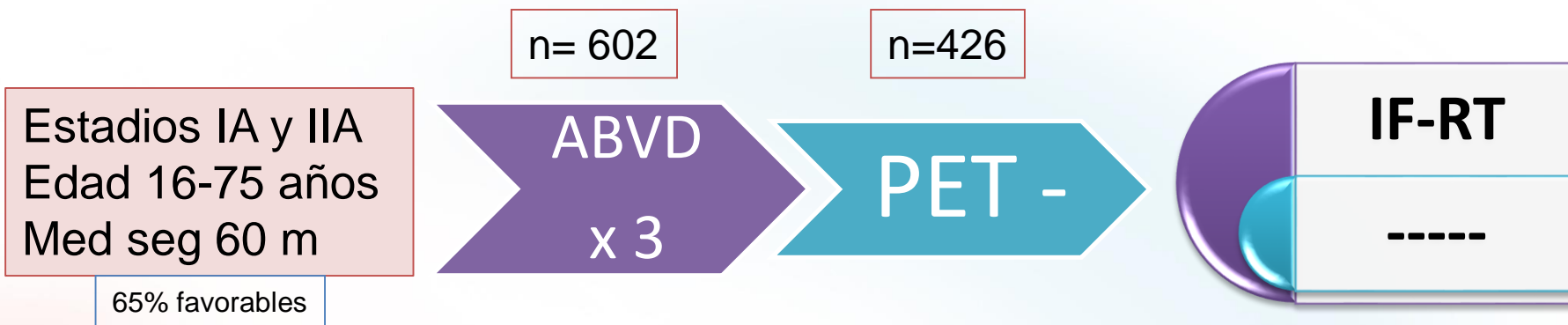
## ➤ Estadios iniciales de mal pronóstico:

ABVD x 4 + RT IF 30 Gy

ABVD x 6

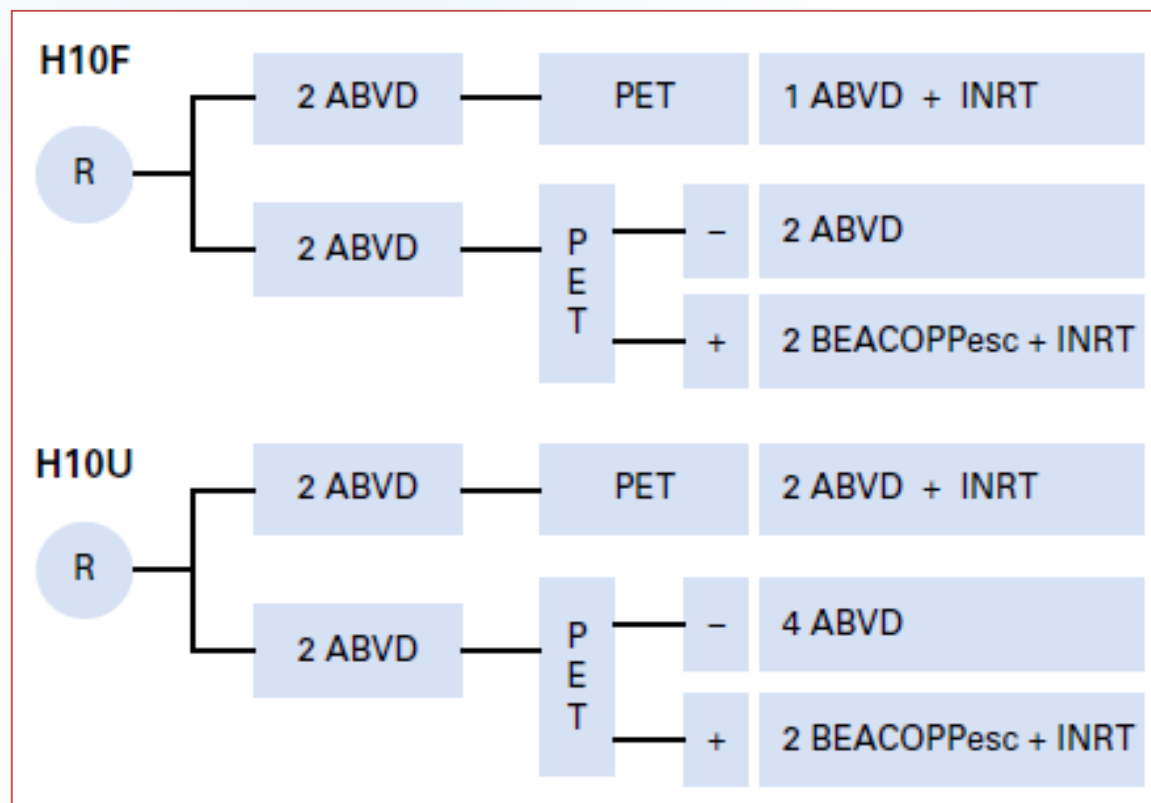
BEACOPPesc x 2 + ABVD x 2  
IF RT 30 Gy

# ESTUDIO RAPID



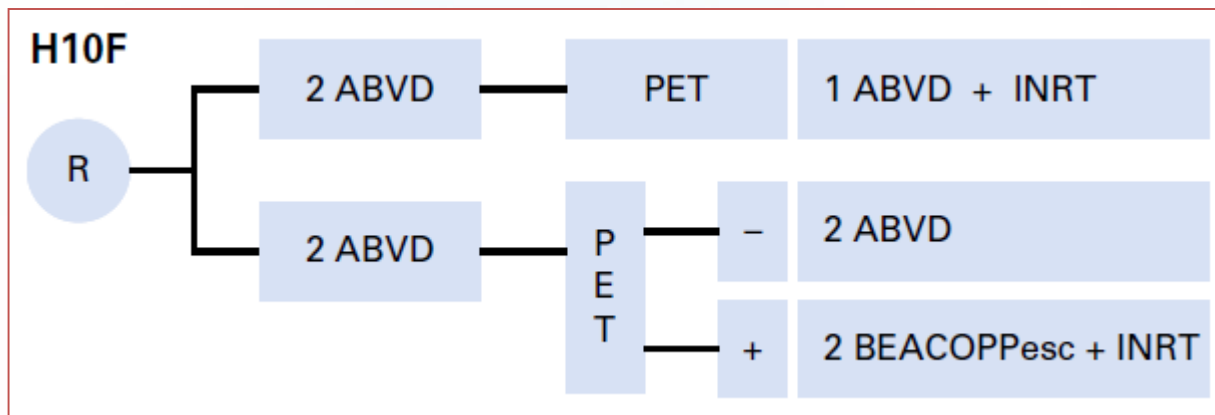
# EORTC/LYSA/FIL H10 Trial

- N= 1950 (total 754 F y 1196 U)
- 15-70 años
- Estadios I-II

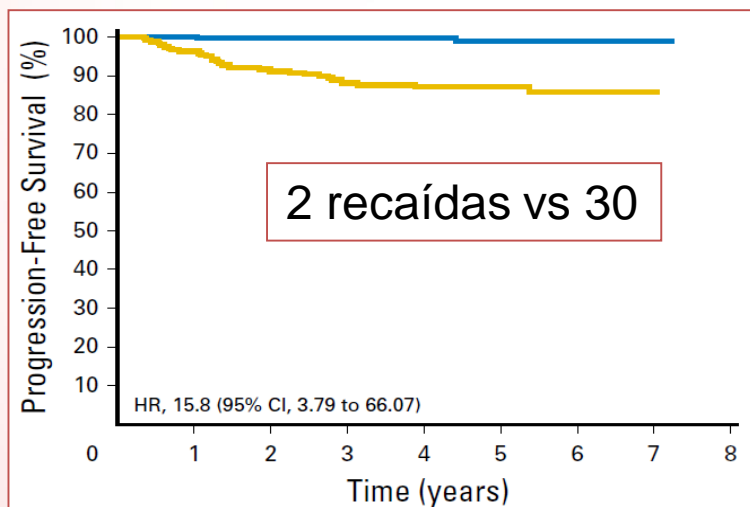




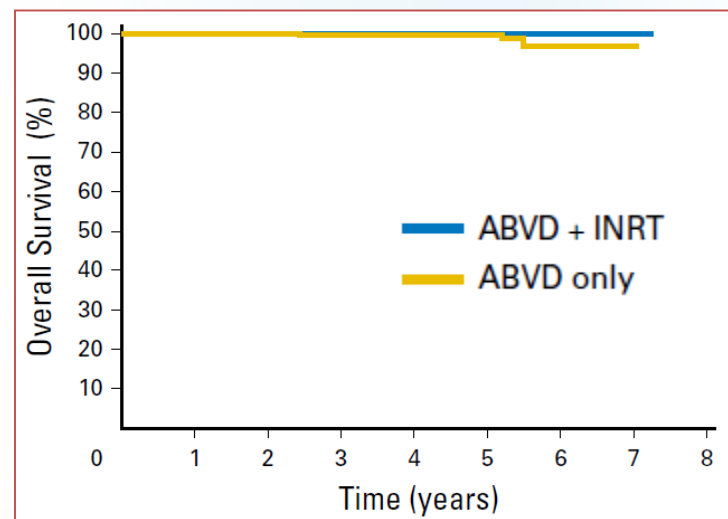
# EORTC/LYSA/FIL H10 Trial



**PET – (465 ptes)**



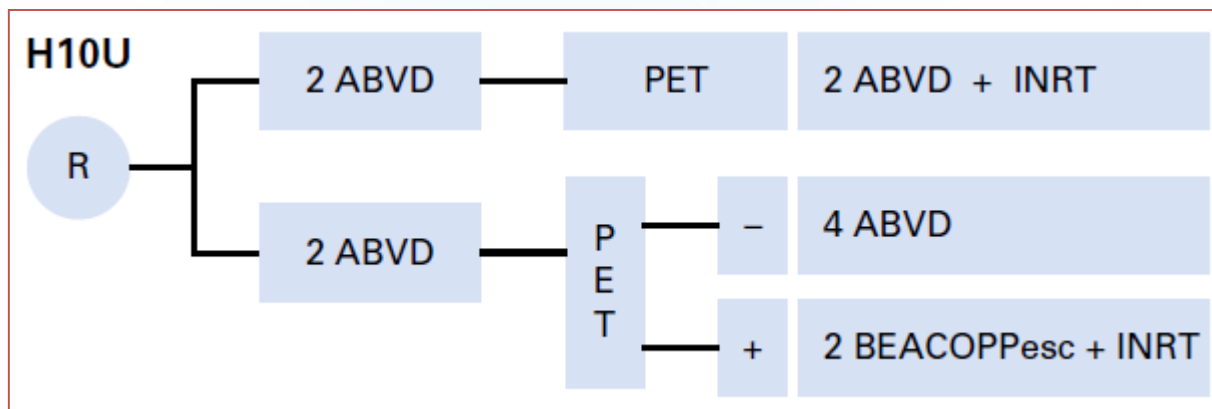
**PFS 5 años 99 vs 87%**



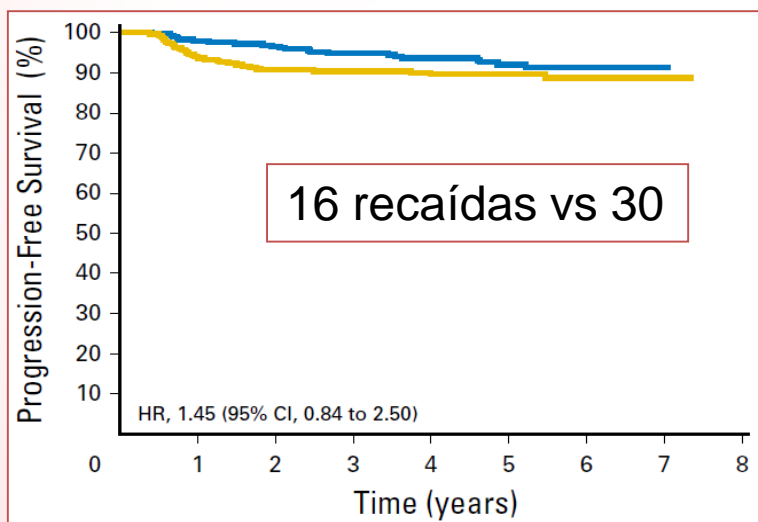
**SG 5 años 100 vs 99.6%**

Med seg 5 años

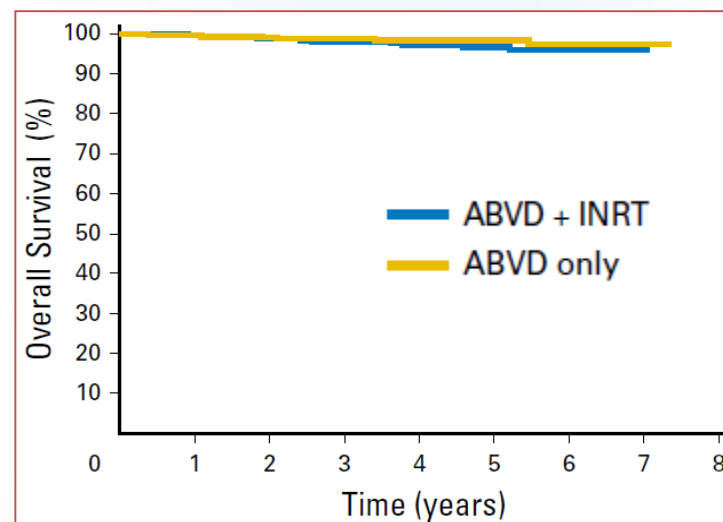
# EORTC/LYSA/FIL H10 Trial



**PET - (594 ptes)**

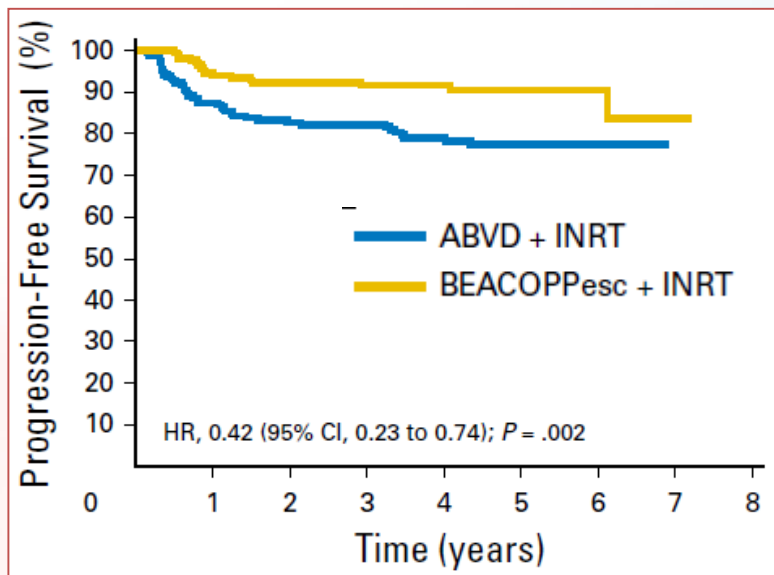


**PFS 5 años 92.1 vs 89.6%**

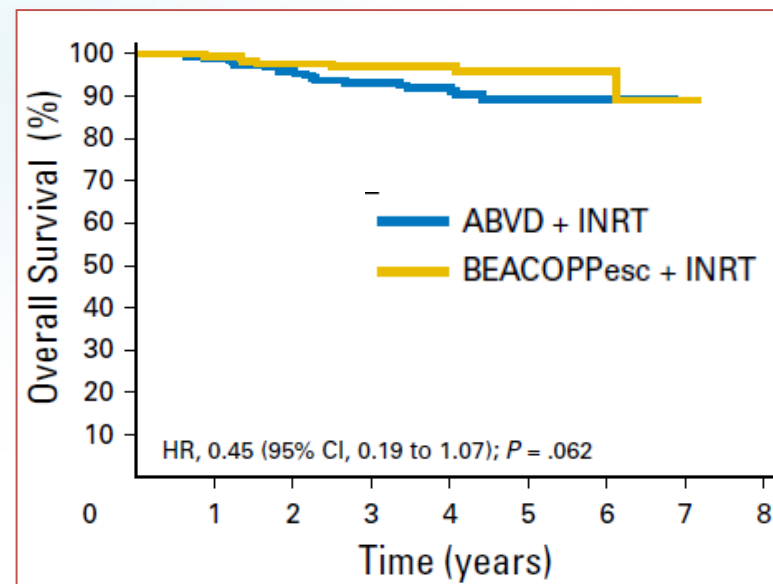


**SG 5 años 96.7 vs 98.3%**

# H10 Trial: PET POSITIVOS (n= 361)



PFS 5 años 77.4 vs 90.6%



SG 5 años 89.3 vs 96%

RECAÍDA ÁA. AFFECT	SÍ EXCL	NO	AMBAS
ABVD + INRT (n)	23	8	5
BEACOPPesc + INRT	7	4	2

TOX. G3-4	NEUTROP	TROMBOP	ANEMIA
ABVD	30%	0%	0%
BEACOPPesc	53%	19.7%	4.9%

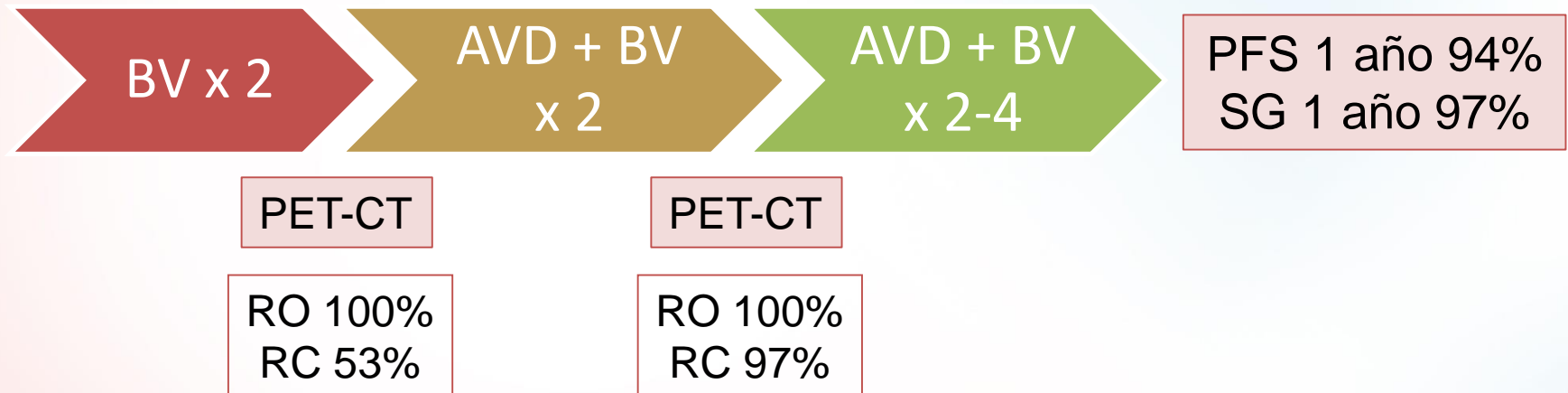
Nº muertes 18 (ABVD) vs 7 (BEACOPP)

# BRENTUXIMAB VEDOTIN

# Fase 2 BV + AVD en est I-II no bulky

- Estadios I y II no bulky
- n= 34
- Edad 20-75 (med 36)
- Estadios IA, IIA y IIB

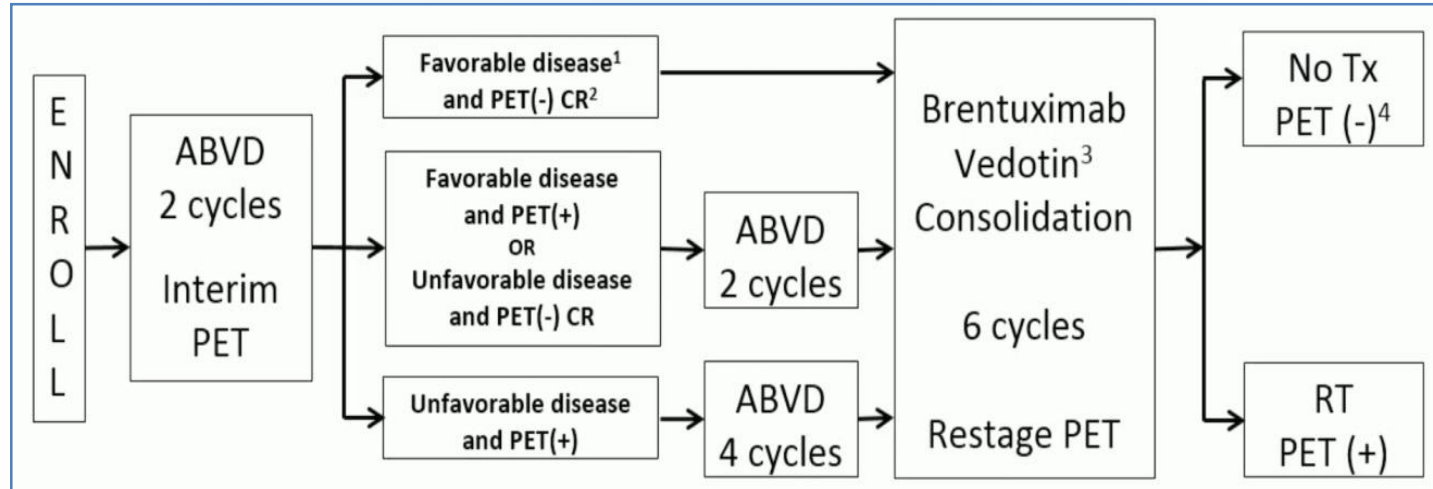
Med seg 14 meses



# LCCC 1115. Fase 2 ABVD + BV consolidación

¿BV podría reemplazar la RT como consolidación?

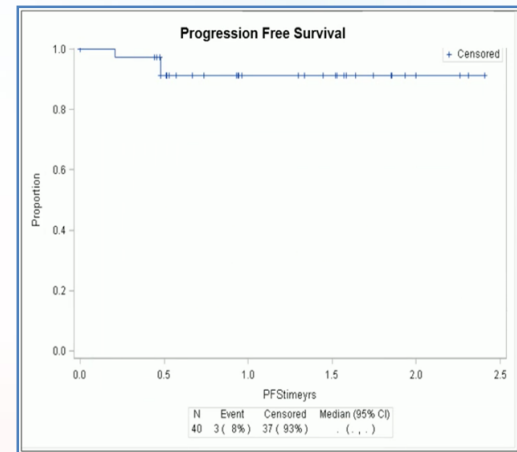
n=41  
 Estadios I-II  
 No bulky



VSG, sínt. B, >3 áreas  
 DS ≤ 3

- 94% RC tras BV
- Todos los ptes PET- tras tto permanecen en remisión

Med seg 17 meses  
 PFS/OS 1 año: 91%, 97%  
 Se precisa mayor seguimiento



# Fase 2 BV monoterapia en >60 años

- $\geq 60$  años (20%  $\geq 85$  años)
- N=27
- 37% estadios I-II
- RO 92%, RC 73%
- PFS 10.5 meses

Event*	N = 27		
	Grade 1/2 n (%)	Grade 3† n (%)	Total n (%)
Peripheral sensory neuropathy	14 (52)	7 (26)	21 (78)
Fatigue	12 (44)	0	12 (44)
Nausea	12 (44)	0	12 (44)
Peripheral edema	10 (37)	0	10 (37)
Diarrhea	9 (33)	0	9 (33)
Decreased appetite	8 (30)	0	8 (30)
Constipation	7 (26)	0	7 (26)
Alopecia	5 (19)	0	5 (19)
Cough	5 (19)	0	5 (19)
Muscular weakness	5 (19)	0	5 (19)
Pruritus	5 (19)	0	5 (19)
Rash	3 (11)	2 (7)	5 (19)
Urinary tract infection	4 (15)	1 (4)	5 (19)
Vomiting	5 (19)	0	5 (19)
Deep vein thrombosis	4 (15)	0	4 (15)
Dizziness	4 (15)	0	4 (15)
Maculopapular rash	3 (11)	1 (4)	4 (15)
Weight decreased	4 (15)	0	4 (15)