Rev. Chil. Pediatr. 61 (2); 74-77, 1990

Enfermedad de Hodgkin en el niño. Tratamiento combinado COPP modificado y radioterapia en estadios avanzados

M.C. Paola Zolezzi R.^{1,2}; M.C. Jorge Rubio K.³; M.C. Bernardita Cardemil J.³; M.C. Roger Born M.⁴;
M.C. Luis Moraleda T.²; M.C. María Isabel Ramos V.⁵; M.C. Carmen Albornoz V.⁶;
M.C. Odette Amigo R.⁷; M.C. Adriana Kyling M.⁷; E.U. Viviana Badilla M.⁸;
M.C. Verónica Aguirre H.¹; M.C. Claudio Zapata O.¹

Childhood Hodgkin's disease. Results of combined chemotherapy (COPP) and radiotherapy in advanced stages (III and IV)

Twenty two children, under 15 years of age, from southern Chile's Tenth Region, with advanced stages of Hodgkin's disease (8 III-A, 6 III-B and 8 IV-B) were treated with chemotherapy (modified COPP protocol) and radiotherapy between 1976 and 1985 at Valdivia's Regional Hospital. Overall survival rate was 77.3% and disease-free survival rate was 64.5% after a follow-up period from 3 to 13 years (median 70 months). Five patients died during the first two years. One relapsed 10 years after beginning of therapy, but achieved a second complete remission. The survival rate in patients with lymphocytic depletion type (5 cases) was 20.0%, whereas that of the mixed cellularity type (14 cases) was 92.9% ($p < 0.01$). No cases of second neoplasms related to chemotherapy and radiotherapy were seen in this series.

(Key words: Hodgkin's disease, treatment, follow-up.)

DeVita, Serpick y Carbone publicaron en 1967¹ y 1970² los primeros resultados alentadores obtenidos en el tratamiento de los estadios avanzados de la enfermedad de Hodgkin (EH) del adulto con el esquema MOPP, que incluye mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona, demostrando la alta efectividad de esta combinación al obtener 68% de remisiones completas continuas a cinco años.

Entre 1967 y 1971, el Saint Jude Children's Research Hospital de Memphis, Tennessee, aprobó para la EH del niño un programa combinado de radioterapia (RDT) y quimioterapia (QMT) con ciclofosfamida (CF), vincristina (VCR), procarbazona (PCB) y prednisona (PRED), esquema COPP, que a mayor extensión clínica de la EH utiliza mayores dosis de medicamentos por períodos más prolongados. Este programa fue descrito por Pratt en 1972³, adoptándolo nosotros entre 1976 y 1982. Posteriormente, grupos nacionales⁴⁻⁶ formularon protocolos combinados que utilizando las mismas drogas permitieron acortar los períodos de tratamiento, disminuyendo el riesgo de aparición de una segunda neoplasia atribuible al uso de QMT más RDT⁷.

Esta comunicación informa el resultado obtenido con la aplicación de estas pautas terapéuticas durante diez años, en un grupo de pacientes menores de 15 años, portadores de EH en estadios avanzados, realizado como trabajo colaborativo en la X Región de Chile, con un período adicional de observación de tres años.

1. Instituto de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.
2. Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.
3. Servicio de Oncología, Hospital Regional de Valdivia.
4. Servicio de Radiología, Hospital Regional de Valdivia.
5. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Puerto Montt.
6. Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Juan Morey, La Unión.
7. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Osorno.
8. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Valdivia.

PACIENTES Y METODO

Entre enero de 1976 y diciembre de 1985 ingresaron al Servicio de Pediatría del Hospital Regional de Valdivia 22 pacientes portadores de EH en estadios avanzados, diagnosticados por biopsia ganglionar positiva. Corresponden a 16 hombres y 6 mujeres con edad entre 3 y 13 años, procedentes de las provincias de Valdivia (n = 10), Osorno (n = 5), Llanquihue (n = 4), Chiloé (n = 2) y Palena (n = 1).

El estudio clínico cumplió con las normas del grupo oncológico pediátrico chileno (GOPECH)⁴. Se realizaron biopsias de hígado, piel y médula ósea. La laparotomía de clasificación se basó en Ferguson⁸. Se empleó la clasificación de Rye⁹ para la diferenciación de los tipos histológicos y la clasificación de Ann Arbor¹⁰ para la estadificación. Las características pretratamiento de este grupo se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1

Características de 22 niños con EH.

Estadio	III-A	III-B	IV-B
<i>Características histológicas</i>			
Celularidad mixta	6	4	4
Depleción linfocitaria	1	0	4
Predominio linfocitario	1	1	0
Esclerosis nodular	0	1	0
Número de pacientes	8	6	8

Entre 1976 y 1982 la QMT empleada en los primeros 17 pacientes correspondió al esquema de Pratt³: *Fase de inducción*: CF = 200 mg x m² i.v. semanal por 12 dosis, VCR = 1,0 mg x m² i.v. semanal por 12 dosis, PCB = 100 mg x m² p.o. diaria por 28 días y PRED = 40 mg x m² p.o. diaria por 14 días; y *Fase de mantención*: CF = 300 mg x m² i.v. y VCR = 1,5 mg x m² i.v. cada dos semanas hasta completar dos años. Desde 1982 hasta 1985 cinco pacientes recibieron el esquema de QMT del Comité de Tumores de Valdivia⁵: CF = 600 mg x m² i.v. días 1 y 8, VCR = 1,4 mg x m² i.v. días 1 y 8, PCB = 100 mg x m² p.o. días 1 al 10 y PRED = 40 mg x m² p.o. días 1 al 14, en ciclos cada 28 días, con un total de 6 ciclos. En los estadios III-A se planificó una irradiación ganglionar total de 20 a 40 gray por 3 a 4 semanas según edad. En los estadios III-B y IV se empleó RDT localizada en las áreas residuales o de mayor compromiso inicial, en dosis que se determinaron individualmente.

Se consideró remisión completa (RC) a la desaparición de toda evidencia clínica y biológica de la enfermedad, remisión parcial (RP) a la reducción de más de 50% de las masas tumorales, sin aparición de nuevas localizaciones, fracaso (F) a la persistencia o aparición de nuevas lesiones tumorales y recidiva (R) a la reaparición de la enfermedad después de lograda la RC, calificándola como precoz si se presenta durante el pri-

mer año de tratamiento y tardía si lo hace posteriormente¹¹. En los casos de RP, F y R precoz, se adicionó doxorubicina 40 mg x m², día 1, al esquema COPP.

Los pacientes fueron seguidos clínicamente y con controles hematológicos, bioquímicos y radiológicos. Finalizado el tratamiento, se realizaron controles cada cuatro meses en los dos primeros años y después en forma semestral. Para los efectos de este análisis, la observación de los pacientes se prolongó hasta diciembre de 1988.

La sobrevida actuarial se analizó de acuerdo al método de tablas de vida.

RESULTADOS

La evaluación del tratamiento combinado COPP modificado y RDT en estadios avanzados III y IV de la EH en menores de 15 años reveló una sobrevida total de 77,3% en un período de observación que va desde 3 a 13 años. La RC mantenida para el grupo total es de 64,5%.

De los primeros 17 pacientes tratados con el esquema de Pratt³, 11 se encuentran en RC mantenida, uno recidivó y cinco fallecieron. Los cinco pacientes tratados con el esquema del Comité de Tumores de Valdivia se encuentran en RC mantenida. En los pacientes que sobreviven, la tolerancia con ambos esquemas fue buena, observándose mielosupresión moderada de rápida recuperación y vómitos de intensidad variable.

En el análisis de los 5 pacientes fallecidos, se consideró F de tratamiento en 2 casos, con sobrevida de 5 y 10 meses, respectivamente. Un tercer caso presentó una RP de corta duración con progresión posterior y muerte a los 13 meses. El cuarto y el quinto caso tuvieron remisión completa, pero con recidiva precoz dentro de los primeros ocho meses, falleciendo a los 15 y 20 meses, respectivamente. Cuatro de estos 5 pacientes corresponden a casos de depleción linfocitaria en estadios IV-B.

Sólo un paciente (IV-B tipo DL) recidivó a los diez años del seguimiento, con síndrome de compresión medular producido por un tumor extradural (EH tipo DL) a nivel de D7-D8. Después de cirugía descompresiva, recibió 6 ciclos de QMT con esquema alternante COPP/CHOP-Bleo más RDT localizada de 40 gray, encontrándose en la actualidad en remisión completa.

En el seguimiento a largo plazo hemos observado trombocitopenia mantenida en un caso. No se han comprobado segundas neoplasias atribuibles a la asociación de quimioterapia y radioterapia.

El análisis de la influencia de la estadificación en el pronóstico reveló una sobrevida de 87,5% para los estadios II-A y de 69,0% para los estadios III-B y IV ($p = \text{NS}$). Considerando la histología, la sobrevida fue de 92,9% para el tipo celularidad mixta y 20,0% para el tipo depleción linfocitaria ($p < 0,01$).

DISCUSION

Nos parece un resultado aceptable la sobrevida de 77,3%, con 64,5% de remisiones completas mantenidas alcanzadas en este grupo de pacientes con EH infantil en estadios avanzados. Al comparar estos resultados con los publicados por diferentes autores¹²⁻¹⁶, observamos que dichas casuísticas, generalmente, incluyen estadios favorables (I y II), adolescentes mayores y tratamientos disímiles, en los que no todos los pacientes recibieron QMT. Teniendo presentes estas limitaciones de comparación, encontramos resultados de sobrevida actuarial a 5 años entre 80 y 86%, con RC mantenidas entre 60 y 83%, con esquemas de QMT del tipo MOPP^{12,16}, COPP^{13,14} y otros regímenes múltiples de drogas¹⁵.

Los pacientes que fallecieron presentaron refractariedad a la QMT. En estos casos deben considerarse esquemas de QMT más empíricos, cuyos resultados no han sido alentadores¹⁷. En nuestros pacientes, el tipo histológico con depleción linfocitaria se asoció significativamente a mal pronóstico, lo que ha sido destacado por otros¹⁸, aunque esta circunstancia no se repite en todos los análisis¹⁹.

La mayoría (89%) de las recidivas se producen dentro de los dos primeros años de completada la terapia inicial²⁰, por lo que algunos grupos^{12,15} estiman que dos años constituyen un período razonable para evaluar la sobrevida libre de enfermedad. Ocasionalmente, se presentan recidivas alejadas¹³, situación ilustrada en nuestro grupo por el paciente que recidivó a los diez años del seguimiento, lo que hace indispensable continuar el control por períodos prolongados, ya que los regímenes de QMT en las recidivas tardías²¹ ofrecen elevadas expectativas de obtener una segunda RC mantenida, como la observada por nosotros.

La aparición de segundos tumores primarios, especialmente leucemia aguda mieloblástica⁷, ha conducido a la reducción de los ciclos de QMT,

conducta que nuestro grupo adoptó en 1982, disminuyéndose, también, las dosis de RDT para minimizar las alteraciones a largo plazo en el crecimiento óseo y los tejidos blandos²².

RESUMEN

Veintidós pacientes de la X Región menores de 15 años, con enfermedad de Hodgkin en estadios avanzados (8 III-A, 6 III-B y 8 IV-B), fueron tratados en el hospital de Valdivia en el decenio 1976-1985 con quimioterapia (esquema COPP modificado) y radioterapia. La sobrevida fue de 77,3% y la remisión completa mantenida de 64,5% con un período de observación entre 3 y 13 años (mediana de observación 70 meses). Cinco pacientes fallecieron dentro de los dos primeros años y uno sufrió recidiva en el décimo año del seguimiento, pero volvió a presentar remisión completa. El tipo histológico depleción linfocitaria (5 casos) tuvo una sobrevida de 20,0%, mientras que la celularidad mixta (14 casos) tuvo una sobrevida de 92,9% ($p = \text{menor de } 0,01$). No se observaron en este grupo casos de segundas neoplasias atribuibles a la quimioterapia y radioterapia.

(Palabras claves: linfoma de Hodgkin, tratamiento, seguimiento.)

REFERENCIAS

1. DeVita V.T., Serpick A.A.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1967; 8: 13 (abstract).
2. DeVita V.T., Serpick A.A., Carbone P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 891-895.
3. Pratt Ch. B.: Management of malignant solid tumors in children. *Pediatr Clin North Am* 1972; 19: 1141-1155.
4. GOPECH: Principales enfermedades oncológicas infantiles. Normas terapéuticas y de estudio. 1981; 39-42.
5. Comité de Tumores, Hospital de Valdivia: Protocolo de Enfermedad de Hodgkin. 1983.
6. Sociedad Chilena de Pediatría: Rama de Hematología y Oncología. Comité de Cancerología: Protocolo Nacional para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en el niño. 1986.
7. Grünwald H.W., Rosner F.: Acute myeloid leukemia following treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 1982; 50: 676-683.

8. *Ferguson D.J., Allen L.W., Griem M.L., Morán M.E., Rappaport H., Ultmann J.E.*: Surgical experience with staging laparotomy in 125 patients with lymphoma. *Arch Int Med* 1973; 131: 356-361.
9. *Lukes R.J., Craver L.F., Hall T.C., Rappaport H., Rubin P.*: Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 1966; 26: 1131.
10. *Carbone P.P., Kaplan H.S., Mushoff K., Smithers D.W., Tubiana M.*: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
11. *Rozman C., Estapé J.*: *Protocolos oncohematológicos*, Barcelona. Salvat S.A. 1978.
12. *Donaldson S.S., Glatstein E., Rosenberg S.A., Kaplan H.S.*: Pediatric Hodgkin's disease II: Results of therapy. *Cancer* 1976; 37: 2436-2447.
13. *Smith K.L., Rivera G.*: Comparison of the clinical course of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 1976; 2: 361-370.
14. *Lange B., Littman P.*: Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Cancer* 1983; 51: 1371-1377.
15. *Tan Ch., Jereb B., Chan K.W., Lesser M., Mondora A., Exelby P.*: Hodgkin's disease in children: Results of management between 1970-1981. *Cancer* 1983; 51: 1720-1725.
16. *Willett C.G., Linggood R.M., Meyer J. et al.*: Results of treatment of stage 3A Hodgkin's disease. *Cancer* 1987; 59: 27-30.
17. *Garbes I.D., Gómez G.A., Han T., Henderson E.S.*: Salvage chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15: 45-48.
18. *Sullivan M.P., Fuller L.M., Butler J.J.*: Hodgkin's disease in children. En *Sutow W.W., Vietti T.J., Fembach D.J. ed. Clinical pediatric oncology*, Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1977; 408-443.
19. *DeVita V.T.*: The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer* 1981; 47: 1-13.
20. *Mintz U., Miller J.B., Golomb H.M. et al.*: Pathologic stage I and II Hodgkin's disease, 1968-1975. *Cancer* 1979; 44: 72-79.
21. *Bonadonna G.*: Chemotherapy of malignant lymphomas. *Semin Oncol* 1985; 12: 1-14 (suppl 6).
22. *Donaldson S.S., Link M.P.*: Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987; 5: 742-749.