

Linfoma de Hodgkin

Estadificación y factores pronóstico

Sociedad de Hematología

Octubre 2005

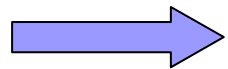
Dra Virginia Costa

2005: el LH es una de las pocas neoplasias curables

- 1832: T. Hodgkin describe la enfermedad.
- 1950: radioterapia
- 1964: quimioterapia

Curación de estadíos tempranos y algunos av.

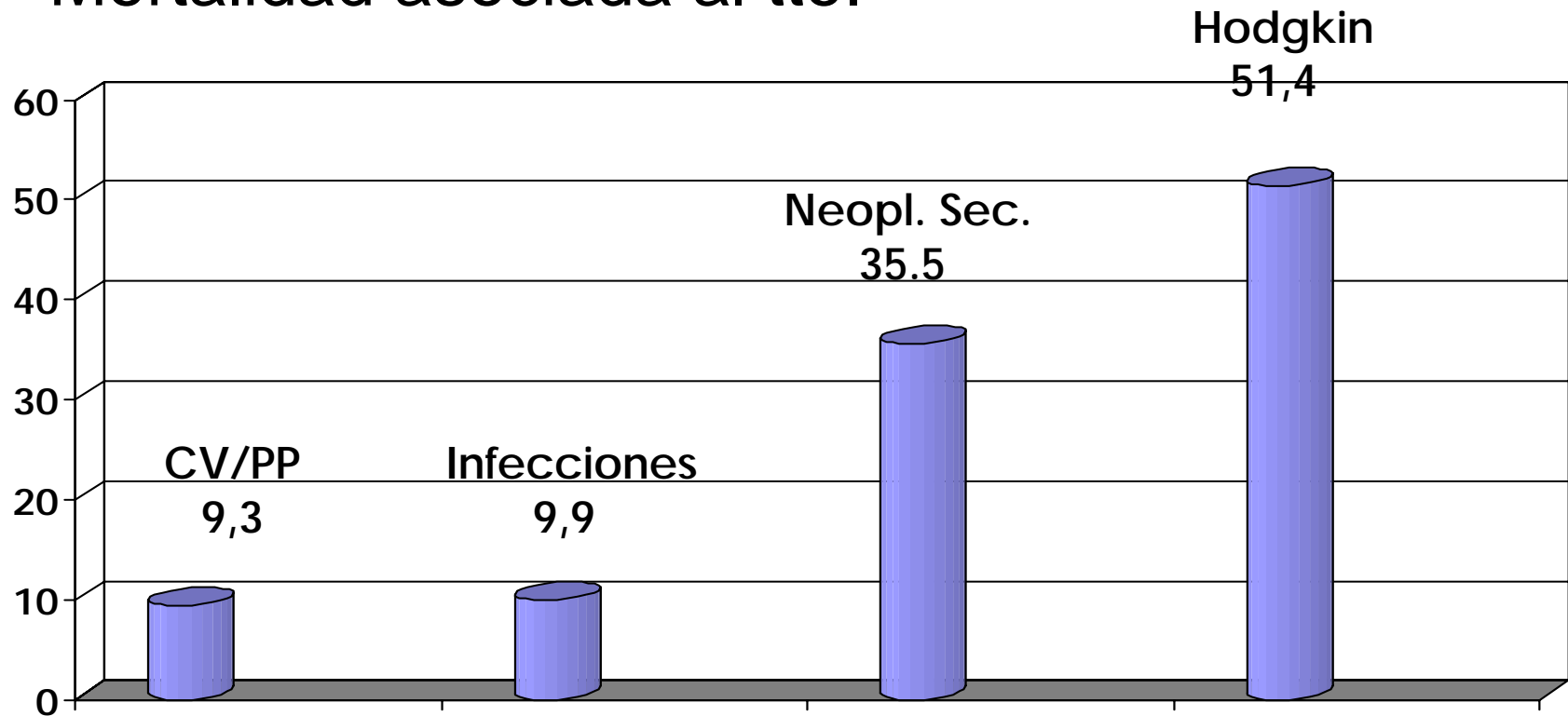
- 1975: régimen ABVD
- 2002-2003: Stanford V/ BEACOPP



Índices de curación de 80 a 85%

LH: complicaciones tardías

Mortalidad asociada al tto.



Estadificación

■ Estadio anatómico, (Ann Arbor)

I	Único territorio ganglionar o localización extra-linfoide
II	Dos o más territorios o localización ganglionares o estructuras linfoides en el mismo lado del diafragma
III	Afección de territorios ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma.
IV	Afección diseminada de una o más localizaciones extralinfáticas con o sin afección ganglionar.

Enfermedad extraganglionar: se agrega el sufijo E si la extensión es por contigüidad, si es a distancia se considera E VI.

■ Síntomas constitucionales

■ Presencia de gran masa tumoral localizada: “**bulky**” > 10cm de diámetro.

Estadificación

EUA

- Estadíos tempranos
- Estadíos avanzados
- NLPHD

ECOG/CCTG

- Bajo riesgo
- Alto riesgo

EORTC/GELA/GHSG

- Estadío temprano Favorable
- Estadío temprano Desfavorable
- Estadío avanzado
- NLPHD

E. Temprano o favorable

- Estadíos I y II sin factores de riesgo
- FFTF a los 5 años: 91%
- OS a los 5 años : 94%

- Objetivos a futuro:
 - Minimizar toxicidad aguda y a largo plazo
 - Manteniendo índices de curación.

E. intermedio-EORTC/GHSH

- Grupo pronóstico no aceptado globalmente, (Ej: EUA, Canadá).
- Def: Estadios I y II con factores de riesgo:
 - Síntomas B
 - Enfermedad Bulky; más de 10 cm
 - VES > 50mm
 - Enfermedad extranodal
 - Más de tres regiones ganglionares comprometidas.
- FFTF 83%
- OS 91%
- Tto: modalidad combinada
- Falta definir mejor otros factores pronóstico adversos

Estadío avanzado

- Def. no uniforme
- OS 70 a 80%
- Recaídas luego de ABVD: 30 a 35% (5-10 años).
- Cual es la mejor estrategia de tto. En este grupo de pacientes?
 - ABVD
 - Stanford V/BEACOPP
 - Rol de la RT de consolidación una vez alcanzada la RC (clínica, TAC,PET)

A prognostic score for advanced Hodgkin's disease.

D. Hasenclever, V. Diehl for The International Prognostic Factors project on advanced Hodgkin's disease

- 5141 pacientes con LH avanzado
- QT con o sin RT
- Objetivo: evaluar intervalo libre de progresión
- Score definido en base a factores pronósticos presentes al diagnóstico.
- Tiempo de seguimiento: 5 años

Por qué FFP y no OS

OS depende de:

- Capacidad de respuesta al tto inicial
- Respuesta a tto. de salvataje ante recurrencia
- Muerte vinculada a toxicidad tardía u otras patologías no relacionadas con el LH en pacientes en remisión continua y completa.

Variables evaluadas

- Edad
- Sexo
- Tipo histológico
- Estadio de Ann Arbor
- Órganos involucrados en estadio IV
- Número de órganos involucrados
- Compromiso inguinal
- Masa mediastinal
- LDH
- Creatininemia

Resultados

Factor pronóstico	Valor p	R.relativo
Albúmina < 4 g/dl	<0.001	1.49
Hb < 10,5 gr%	0.006	1.35
Sexo masculino	0.001	1.35
Edad > =45 años	0.011	1.26
Ann Arbor Estadio IV	0.001	1.39
GB >15.000/mm ³	0.001	1.41
Linfocitos <600/mm ³ , y/o <8%	0.002	1.38

Factores de riesgo EORTC/GHSG

EORTC	GHSG
<ul style="list-style-type: none">■ Gran masa mediastinal■ Edad >50 años■ VES >50mm■ 4 o > 4 regiones involucradas	<ul style="list-style-type: none">■ Gran masa mediastinal■ Enfermedad extranodal■ VES >50/30 c/síntomas B■ 3 o >3 regiones involucradas

EORTC/GELA, GHSG

Grupo de tto.	EORTC	GHSG
Predominio linfocitario	Nodular I-II supradiafragmático sin FR	Nodular I-II sin FR
E. temprano favorable	I-II supradiafragmático sin FR	I-II sin FR
E. temprano desfavorable (intermedio)	I-II supradiafragmático con 1 o más FR	I o IIA con 1 o + FR IIB + VES [↑] y/o + 3 regiones involucradas
E. avanzado	III-IV	III-IV II + bulky o enf. extranodal

ECOG & Canada C.T.G.

■ **Bajo riesgo:**

- Histología: NLPHD/Esclerosis nodular
- Edad: < 40 años
- VES < 50mm
- Regiones involucradas 3 o menos

■ **Alto riesgo:**

- Estadíos I y II no incluidos en el anterior
- Estadíos III y IV
- Enfermedad bulky

EUA

- Estadíos tempranos: I y II A
- Estadíos avanzados: III, IV A
IB y IIB, bulky
- Para indicar tratamiento se excluye la variante Nodular a predominio linfocitario

NCCN-Guía 2004

Enfermedad localizada

- Masa Bulky:
 - mediastinal
 - > de 10 cm
- VES ≥ 50 en pte. c/sint.
- >3 sitios

Enfermedad avanzada

- Alb < 4
- Hb < 10,5
- Sexo masculino
- Edad > 45 a
- E IV
- GB > 15000/mm³
- Linfocitos < 600 u 8%

Guías NCCN-Diagnóstico

- FNA alone is insufficient
- Core needle biopsy may be adequate if diagnostic, but recommend excisional nodal biopsy
- For typical classical Hodgkin's disease, H&E may be sufficient (nodular sclerosis).
- For lymphocyte predominant
- Hodgkin's disease, recommend CD20, CD57, CD15, CD30, CD3, CD21
- Recommend immunostaining for CD15, CD30, CD3, CD20, CD45, ALK 1, CD20
- Optional: EBER-ISH

Guías NCCN-Work up

- **H&P including:**

B symptoms

ETOH intolerance

Pruritus

Fatigue

Performance status

Exam of nodes

Waldeyer's ring

Spleen, liver

- CBC, differential, platelets
- Erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- LDH, LFT, albumin
- BUN, creatinine

Guías NCCN-Work up

- Chest x-ray
- Chest/abdominal/pelvic CT
- PET (category 2B for routine use versus use in selected cases) or gallium scan, especially if equivocal CT
- Adequate bone marrow biopsy
- Stage IIB or higher stage
- Counseling: Fertility, smoking cessation, psychosocial

NCCN-Guías 2004

Useful in selected cases

- Pneumococcal, H-flu, meningococcal vaccines, if splenic RT contemplated
- Pregnancy test: women of childbearing age
- HIV, if risk factors, unusual disease presentations
- Semen cryopreservation, if chemotherapy or pelvic RT Contemplated
- Oophoropexy, if premenopausal and pelvic RT Contemplated
- Neck CT

PET-SCAN

- PET-FDG positivo luego de finalizado el tto. es predictor de recaída.
- Sensibilidad 79%
- Especificidad 97%

- Valor predictivo positivo y negativo: 92%

- PET-FDG negativo: buen pronóstico
- Falsos negativos: ptes. en los que se realizó el estudio dentro de los 50 días de terminado el tto.

- Es más exacto que la TAC

Objetivo

- Mantener el alto índice de curación

En todos los estadios

En todas las edades

- Reducción sustancial de la toxicidad asociada a las estrategias de tratamiento

Estudios en curso

1. Optimización del tratamiento:
 - Reduciendo QT
 - Reduciendo RT (cantidad, campo y dosis)
2. Selección de los pacientes:
 - Definir grupos de riesgo
evaluando respuesta: PET
evaluando riesgo: factores biológicos
 - Farmacogenómica
3. Tratamiento dirigido a blancos moleculares.

Propuesta de estadificación

Factores de riesgo adversos: (EORTC-GHSG)

- Síntomas B
- Enfermedad Bulky; más de 10 cm
- VES mayor de 50mm
- Enfermedad extranodal
- Más de tres regiones ganglionares comprometidas.

Grupos terapéuticos

- 1- **Predominio linfocitario nodular**, (NLPHD). I o II A
- 2- **Enfermedad temprana, favorable**: I o II, supradiafragmática, sin factores de riesgo
- 3- **Enfermedad temprana desfavorable**: I o II, supradiafragmática con 1 o más factores de riesgo.
- 4- **Estadío avanzado**: estadíos III y IV. Dentro de este grupo se consideran elementos de mal pronóstico:
 - sexo masculino
 - Edad mayor de 45 años
 - Estadío IV
 - Hemoglobina menor de 10, 5 gr %
 - GB mayores de 15.000
 - Linfopenia: menos de 600/mm³
 - Albúmina menor de 4 gr.

Propuesta: exámenes al diagnóstico

- **Imagenología:**

RX Tx,

TAC de tórax, abdomen y pelvis.

Eventuales: centellograma con galio, RNM, PET.

- **Valoración humoral, y general:**

Hemograma c/lámina

VES

Funcional y enzimograma hepático.

PEF

Fibrinemia

Beta 2 microglobulina

LDH

Sideremia

Cupremia

HIV

- ECG/ Ecocardiograma

- BMO en estadio IIB o más alto.