

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7459

Apego al esquema ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y su efecto pronóstico

Adherence to the ABVD scheme in patients with classical Hodgkin's lymphoma and its prognostic impact.

Perla R Colunga-Pedraza,¹ Emiliano Montelongo-Cepeda,² Judit Arcelia Lozano-Alcorta,¹ Samanta P Peña-Lozano,¹ Julia E Colunga-Pedraza,¹ Ana Varela-Constantino,¹ César Homero Gutiérrez-Aguirre¹

Resumen

OBJETIVO: Conocer el efecto pronóstico del retraso en la administración del esquema ABVD, además de describir los motivos del retraso y los datos demográficos de nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, retrospectivo, sin intervención en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de linfoma de Hodgkin de 2015 a 2019 con tratamiento ABVD en primera línea en nuestro centro. El retraso en la aplicación del esquema ABVD se definió como el diferimiento de más de 48 horas en alguna de las administraciones.

RESULTADOS: Se incluyeron 44 pacientes; 28 femeninas y 16 masculinos con mediana de edad de 29.5 años (límites: 15-73). En total, 20 mostraron retraso y 24 tuvieron buen apego al esquema. La principal causa de retraso fue neutropenia en 9 pacientes. La tasa de respuesta completa, supervivencia global y supervivencia libre de evento no fue significativamente distinta entre los grupos. No hubo diferencia significativa en la supervivencia global (88.7 vs 100%, $p = 0.09$) o la supervivencia libre de evento (58.8 vs 77.8%, $p = 0.26$) a tres años en pacientes que tuvieron retraso vs aquéllos sin retraso.

CONCLUSIONES: No se encontró efecto en la supervivencia global o supervivencia libre de evento en pacientes con retraso en la administración del esquema ABVD.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin; ABVD; neutropenia; pronóstico.

Abstract

OBJECTIVE: To know the reasons for a delay in the administration of the ABVD scheme and its impact on patients' health in our center.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive, retrospective study without intervention including patients with histologically confirmed diagnosis of Hodgkin's lymphoma from 2015 to 2019 with first-line treatment ABVD in our center. Delay in the administration of ABVD scheme was defined as the deferment of more than 48 hours in any administration.

RESULTS: Forty-four patients were included; 28 females and 16 males with a median age of 29.5 years (15-73). In total, 20 had a delay and 24 had good adherence to the scheme. The main cause of delay was neutropenia in 9 patients. The complete response rate, overall survival, and event-free survival were not significantly different in both groups. In the subgroup of patients with low International Prognosis Score, event-free survival was worse in patients with a delay in their treatment (75% at 4 years vs 33%).

CONCLUSIONS: We did not find any impact on overall survival or event-free survival in patients with deferral of the ABVD scheme.

KEYWORDS: Hodgkin disease; ABVD; Neutropenia; Prognosis.

¹ Servicio de Hematología.

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: abril 2022

Correspondencia

Perla Rocio Colunga Pedraza
colunga.perla@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Colunga-Pedraza PR, Montelongo-Cepeda E, Lozano-Alcorta JA, Peña-Lozano SP, Colunga-Pedraza JE, Varela-Constantino A, Gutiérrez-Aguirre CH. Apego al esquema ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y su efecto pronóstico. Hematol Méx 2022; 23 (1): 11-16.

ANTECEDENTES

El régimen estándar de tratamiento contra linfoma de Hodgkin es el esquema de quimioterapia ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) con o sin radioterapia según la etapa clínica.¹ El esquema ABVD se considera de elección en todo el mundo por su menor toxicidad en comparación con esquemas prescritos previamente y excelentes tasas de curación.² Aun así, se observan peores resultados en adultos mayores, toxicidades asociadas con la quimioterapia y recaídas en pacientes en alto riesgo.³

En otras enfermedades malignas está bien establecido que el retraso en el tratamiento o la disminución de la dosis de quimioterapéuticos disminuye la supervivencia libre de evento. Sin embargo, en el linfoma de Hodgkin no se ha demostrado tal efecto. Además, se ha especulado que el retraso en la aplicación de los ciclos de quimioterapia puede tener repercusiones negativas en el paciente, ya que las células tienden a crecer rápidamente y ser inestables, por lo que es posible que desarrollen resistencia secundaria temprana.⁴

El objetivo primario de nuestro estudio fue conocer el impacto pronóstico del retraso en el ABVD en pacientes de nuestro centro. Los objetivos secundarios incluyeron conocer los motivos del retraso y los datos demográficos de nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, sin intervención en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de linfoma de Hodgkin de 2015 a 2019 con tratamiento ABVD en primera línea en nuestro centro. El retraso en la aplicación del esquema ABVD se definió como el diferimiento de más de 48 horas en alguna de las administraciones.

La supervivencia global se calculó desde la fecha del diagnóstico de linfoma de Hodgkin hasta la fecha de muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de evento se definió como el tiempo desde el que se estableció el diagnóstico hasta el momento en el que ocurrió recaída o progresión de la enfermedad.

La medición de la respuesta se realizó por PET-CT al final del tratamiento (solo en 3 pacientes se valoró por TAC por falta de recursos económicos para la realización del PET-CT). Se definió la respuesta a la primera línea de acuerdo con los criterios de Cheson 2014. En los casos en los que no se documentó la respuesta mediante un estudio de imagen se reportaron como respuesta no valorada.

Para la descripción de los datos numéricos se utilizó media con desviación estándar o mediana con rangos según la distribución de las variables. Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes. Utilizamos para la comparación entre grupos categóricos la prueba χ^2 y para las variables numéricas U de Mann-Whitney. Se utilizó IBM SPSS Statistics v. 19 para realizar el análisis de los datos y se consideró significativo un valor p menor de 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron 44 pacientes tratados con ABVD en primera línea; con tiempo de seguimiento de 4 años (2014-2019), 28 pacientes femeninas y 16 masculinos con mediana de edad de 29.5 años (15-73). Veinte pacientes tuvieron retraso en su tratamiento mayor o igual a 48 horas y 24 no tuvieron retraso en el tratamiento. La mediana de tiempo de retraso en la aplicación del tratamiento fue de 7 días (2-14 días).

Diez pacientes se encontraban en estadios tempranos al diagnóstico (I y II) y 34 en estadios tardíos III y IV. De acuerdo con el Índice

Pronóstico Internacional (IPS), se clasificó a 17 pacientes en IPS bajo (0-1), a 20 pacientes en IPS medio (2-3) y a 3 pacientes en alto (4-7) (**Cuadro 1**). Las causas de retraso en el tratamiento que se encontraron fueron: neutropenia en 9 pacientes, infecciones activas en 7, factores socioeconómicos en 3 y un paciente mostró falta de apego.

No se encontró diferencia significativa entre el apego al tratamiento y el sexo, estadio de la enfermedad, ni existencia de masa bulky. En cuanto a la edad, los pacientes sin retraso tenían media de 26.5 años (15-73 años) y los pacientes con retraso tenían media de 42 años (18-69 años) [$p = 0.41$].

Cuadro 1. Características generales con base en el retraso en el tratamiento (n = 44)

	Sin retraso (n = 24)	Con retraso (n = 20)	p
Sexo, núm.			
Masculino	9	7	0.99
Femenino	15	13	
Edad			
Mediana (intervalo)	26.5 (15-73)	42 (18-69)	0.41
Estadio, núm.			
I, II	7	3	0.306
III, IV	17	17	
Masa bulky, núm.			
Sí	1	4	0.16
No	23	16	
IPS, núm.			
Bajo	12	5	0.04
Medio	6	14	
Alto	2	1	
Respuesta a primera línea, núm.			
Sí	18	11	0.99
No	6	4	

IPS: Índice Pronóstico Internacional.

En el grupo de pacientes sin retraso en el tratamiento (n = 24), 18 tuvieron respuesta y 6 no. En el grupo de pacientes que tuvieron retraso al tratamiento (n = 20), 11 pacientes mostraron respuesta y 4 no ($p > 0.99$; **Cuadro 1**), los 5 pacientes restantes no se evaluaron debido a que no se realizó un PET-CT o TAC.

Asimismo, se calculó la supervivencia global y la supervivencia libre de evento. Se encontró una supervivencia global del 92.5% a 4 años en nuestro centro (**Figura 1**), además de supervivencia libre de evento del 52.4% a 4 años (**Figura 2**). La supervivencia global a 4 años en los pacientes que tuvieron retraso fue del 88.7% *versus* 100% en los pacientes que tuvieron buen apego ($p = 0.09$, **Figura 3**). La supervivencia libre de evento a 3 años fue del 58.8% *versus* 77.8% en aquéllos con retraso y los que tuvieron apego, respectivamente ($p = 0.26$). **Figura 4**

Los pacientes categorizados con IPS bajo que no tuvieron retraso en el tratamiento tuvieron una supervivencia libre de evento del 75% a 4 años en comparación con los pacientes que sí

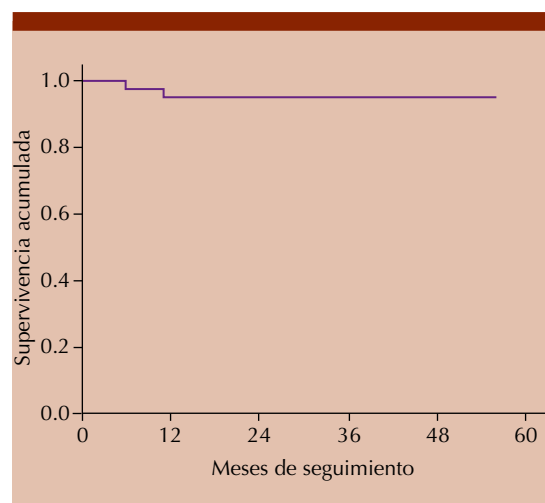


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 4 años.

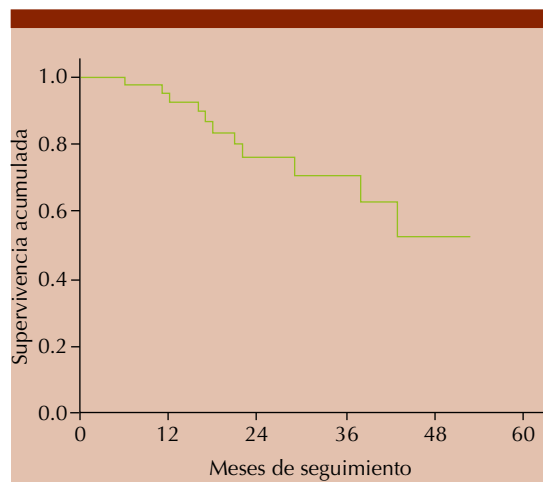


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento a 4 años.

tuvieron retraso en el tratamiento (supervivencia libre de evento del 33.3% a 4 años; $p = 0.01$). Los pacientes que se categorizaron como IPS medio y alto que no tuvieron retraso en el tratamiento tuvieron una supervivencia libre de evento del 55.6% a 4 años.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el retraso en el tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin en tratamiento con ABVD en primera línea no tuvo efecto en la supervivencia global o supervivencia libre de evento de los pacientes en un seguimiento a 4 años. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad es multifactorial. La supervivencia global obtenida fue del 92.5% a 4 años en nuestro centro, similar a lo reportado en otros estudios.^{5,6}

Se encontró predominio femenino en los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en tratamiento con ABVD, lo que contrasta con el predominio masculino descrito en la bibliografía.¹

La media de edad en pacientes con retraso (42 años) fue mayor que en aquéllos sin retraso.

En la bibliografía existe poca información respecto al efecto del retraso del tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin y la mayor parte de la información corresponde a retrasos asociados con neutropenia.

En nuestro estudio, llama la atención que en casi la mitad de los pacientes hubo retraso en el tratamiento, comparado con reportes en otros estudios donde se comunica una frecuencia del 20%, con lo que pudieran estar relacionados factores socioculturales y económicos de nuestra población. Un punto fundamental para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes es buscar estrategias que permitan el diagnóstico temprano de la enfermedad.

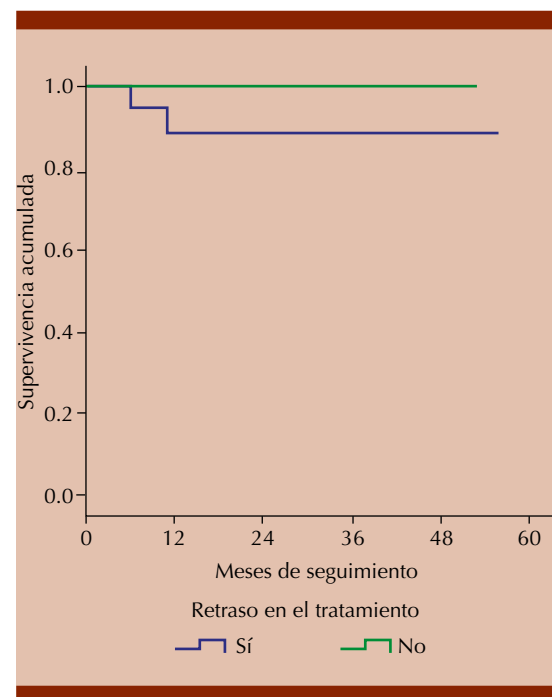


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en pacientes con retraso en el tratamiento versus pacientes sin retraso ($p = 0.099$).

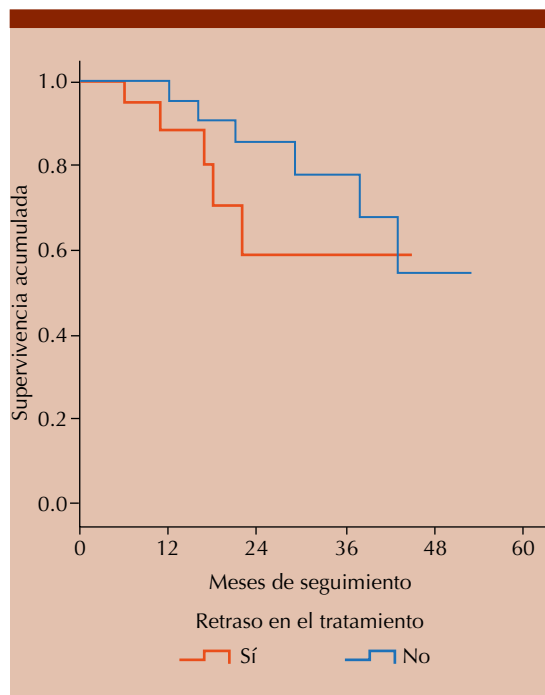


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento en pacientes con retraso en el tratamiento versus pacientes sin retraso ($p = 0.263$).

La neutropenia suele ser la complicación más frecuente en pacientes tratados con ABVD, a pesar de ello la neutropenia febril y la sepsis son muy poco frecuentes.⁶ La causa más común del retraso en nuestra cohorte fue la neutropenia aislada (45%), distinto a lo reportado en otros estudios donde la neutropenia afecta al 23.5⁷ y 76%⁸ de los pacientes. Esto probablemente se relaciona con lo infraestimado de la frecuencia de neutropenia en los ensayos clínicos.⁴

En relación con el Índice Pronóstico Internacional (IPS), los pacientes sin retraso tuvieron en su mayoría (60%) un puntaje bajo, mientras que los sujetos con retraso tuvieron mayormente un IPS medio/alto (70%). Esto puede explicarse porque los pacientes con IPS bajos, al tener mejor estado funcional, son capaces de tolerar

la quimioterapia sin interrupciones. En el grupo de pacientes con IPS bajo, el retraso en el tratamiento se asoció con menor supervivencia libre de evento a 4 años en comparación con los que no tuvieron retraso ($p = 0.01$); lo que se traduce en una frecuencia mayor de recaídas y progresión en estos pacientes. Es probable que esto se deba a que en pacientes en riesgo alto otros factores, además del apego, influyen en el pronóstico.

Vale la pena señalar que en un 20% de nuestros pacientes el retraso en la aplicación de quimioterapia se debió a la falta de recursos económicos y no a condiciones propias del paciente. Lo cual representa un área de oportunidad para el centro para fortalecer el trabajo conjunto con el área de trabajo social y el apoyo de instituciones de beneficencia.

CONCLUSIONES

La influencia del retraso de la quimioterapia con ABVD en el pronóstico del linfoma de Hodgkin no está bien establecido. En nuestra población observamos una importante tasa de retrasos en el tratamiento, que en particular influye en el pronóstico de pacientes con Índice Pronóstico Internacional bajo.

Declaración financiera

La investigación fue financiada por el Servicio de Hematología de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

REFERENCIAS

1. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 116-132. doi: 10.3322/caac.21438.
2. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma : full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol* 2007; 2: 376-380. doi: 10.1093/annonc/mdl397.

3. Cirillo M, Reinke S, Klapper W, Borchmann S. The translational science of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019; 184: 30-4. doi: 10.1111/bjh.15658.
4. Dale D, McCarter G, Crawford J, Lyman G. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: Reporting practices from randomized clinical trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2003; 1: 440-454. doi: 10.6004/jnccn.2003.0038.
5. Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH, Villa D, et al. Evaluation of the risk of relapse in classical Hodgkin lymphoma at event-free-survival. Time points and survival comparison with the general population in British Columbia. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2493-500. doi: 10.1200/JCO.2015.65.4194.
6. Chand VK, Link BK, Ritchie JM, Shannon M, Wooldridge JE. Neutropenia and febrile neutropenia in patients with Hodgkin's lymphoma treated with doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastine and decarbazine (ABVD) chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 657-63. doi: 10.1080/10428190500353430.
7. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, et al. Dose-Intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 907-913. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
8. Jalali A, Ha FJ, Chong G, Grigg A, et al. Hodgkin lymphoma: an Australian experience of ABVD chemotherapy in the modern era. *Ann Hematol* 2016; 95: 809-16 doi: 10.1007/s00277-016-2611-4.