

## Valoración del tratamiento radiante en la enfermedad de Hodgkin en niños y adolescentes

### Assessment of the radiation therapy for Hodgkin's disease in children and adolescents

José Alert Silva,<sup>I</sup> Ivón Chon Rivas,<sup>I</sup> Ramón Roperó Toirac,<sup>II</sup> Jesús Reno Céspedes,<sup>III</sup> Caridad Verdecia Cañizares,<sup>IV</sup> José Valdés Marín,<sup>V</sup> Migdalia Pérez Trejo,<sup>III</sup> Débora García Socarrás,<sup>III</sup> Mariuska Forteza Sáez,<sup>III</sup> Ramón del Castillo Bahi<sup>I</sup>

<sup>I</sup>Departamento de Radioterapia. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Departamento de Ensayos Clínicos. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Servicio de Oncopediatría. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup>Servicio de Oncocirugía. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

<sup>V</sup>Servicio de Oncohematología. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad de Hodgkin es una de las tres afecciones malignas más frecuentes entre los niños y adolescentes en Cuba. El tratamiento actual se basa en la combinación de quimioterápicos y radioterapia, con resultados excelentes.

**Objetivo:** presentar una valoración del tratamiento radiante tras la quimioterapia, y determinar cuáles son los tipos histológicos más frecuentes tratados en nuestro medio.

**Métodos:** se realiza un estudio retrospectivo no aleatorizado, que incluyó 54 pacientes de entre 4 y 18 años de edad, con el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, irradiados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en La Habana, desde enero de 2008 hasta diciembre de 2014, a los que se les realizó seguimiento hasta octubre de 2016 y que recibieron previamente poliquimioterapia como parte del tratamiento programado, según los diferentes esquemas, aplicados

con diferente intensidad por 4, 6 y hasta 8 ciclos, y luego la radioterapia en las áreas afectadas inicialmente.

**Resultados:** los pacientes fueron clasificados, y 42 (77,8 %) pertenecieron al tipo histológico esclerosis nodular, 8 (14,8 %) como celularidad mixta y 4 (7,4 %) como infiltración linfocitaria. Fueron clasificados como riesgo 1, 17 pacientes (31,5 %), 13 (24,1%) en riesgo 2, mientras que 24 (44,4 %) en riesgo 3. La supervivencia acumulada obtenida por el método de Kaplan-Meier para todos los pacientes fue de 91,4 % a los 8 años.

**Conclusión:** la sobrevida obtenida es comparable a otras series, teniendo en cuenta que el 44,4 % de los pacientes estaban incluidos en el grupo de riesgo alto, y la radioterapia demostró ser efectiva, ya que solo en 3 pacientes esta fue en áreas inicialmente irradiadas.

**Palabras clave:** enfermedad de Hodgkin; neoplasias malignas en niños y adolescentes; radioterapia; poliquimioterapia.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Hodgkin's disease is one of the three most common malignant illnesses seen in children and adolescents in Cuba. The current treatment is based on the combination of chemotherapy and radiotherapy, with excellent results.

**Objective:** to present the assessment of the application of radiation therapy after chemotherapy and to determine the most frequent histological types treated in our setting.

**Methods:** non-randomized retrospective study of 54 patients aged 4 to 18 years, who were diagnosed with Hodgkin disease and radiated at the National Institute of Oncology and Radiobiology in Havana, from January 2008 to December 2014. These patients were followed-up until October 2016 and they had previously received polychemotherapy, as part of a planned treatment, according to several schemes and with different intensity during 4, 6 and 8 cycles, and later radiotherapy in their initially affected sites.

**Results:** the patients were classified; 42 (77.8 %) belonged to the nodular sclerosis histological type, 8 (14.8 %) to mixed cellularity and 4 (7.4 %) to lymphocyte infiltration. Seventeen (31.5 %) patients classified as risk 1, 13 (24.1 %) as risk 2 and 24 (44.4 %) as risk 3. The accrued survival rate, which was estimated by the Kaplan-Meier method for all the patients, was 91.4 % at 8 years.

**Conclusions:** survival rate was similar to that of other series, taking into account that 44.4 % of patients were high risk and the radiation therapy proved to be effective, since it was just applied in 3 initially irradiated patients.

**Keywords:** Hodgkin´s disease; malignant neoplasias in children and adolescents; radiotherapy; polychemotherapy.

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hodgkin constituye, junto con los linfomas no Hodgkin, una de las tres enfermedades neoplásicas malignas más frecuentes en Cuba en los niños y

---

adolescentes, solo superada por las leucemias y los tumores del sistema nervioso central.<sup>1,2</sup> Su tratamiento ha pasado por varias etapas, se han ido incorporando quimioterápicos, y la irradiación también ha evolucionado, tanto en sitios a aplicarla como en la intensidad de las dosis. El pronóstico actual de diversos informes aparecidos en la literatura demuestra más de 90 % de supervivencia, obtenida generalmente con la combinación de poliquimioterápicos y radiaciones ionizantes, disminuyendo esta última en el total de dosis, así como limitando su aplicación a los sitios inicialmente afectados por la enfermedad.<sup>3-13</sup>

Los objetivos del presente trabajo son presentar una valoración del tratamiento radiante tras la quimioterapia, y determinar cuáles son los tipos histológicos más frecuentes tratados en nuestro medio.

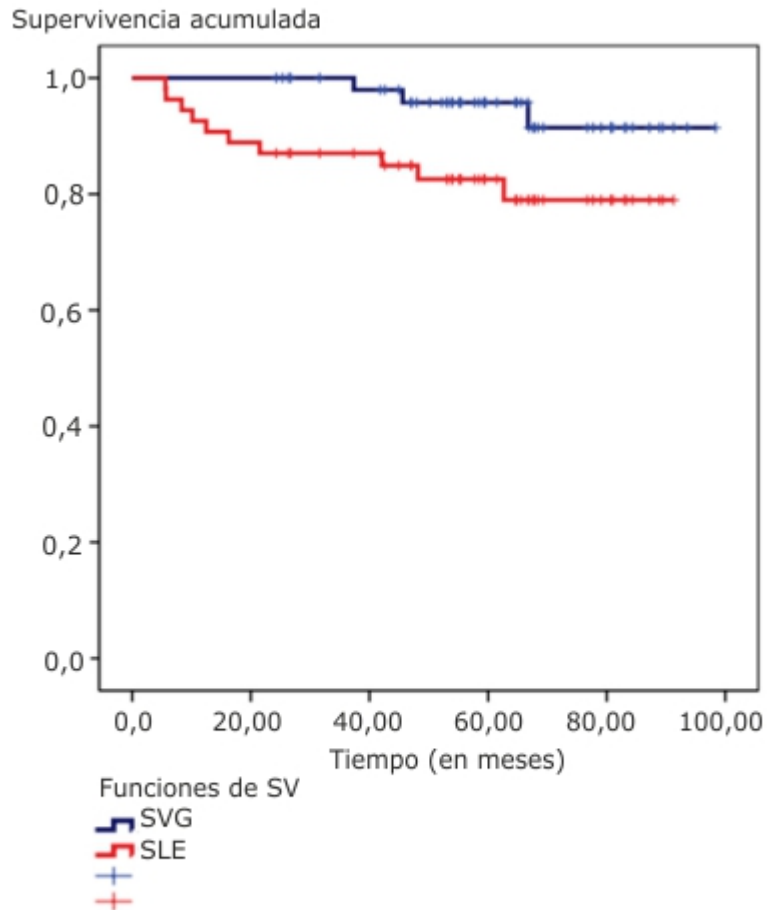
## MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo, no aleatorizado de 54 pacientes, de entre 4 y 18 años de edad, con el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, irradiados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en La Habana, desde enero de 2008 hasta diciembre de 2014, a los que se les realizó seguimiento hasta octubre de 2016 y que recibieron previamente poliquimioterapia como parte del tratamiento programado, según los diferentes esquemas con diferentes combinaciones, tales como: VAMP, COPP/ABV, OEPA, OPPA, DBVE, BEACOPP, y que incluyen ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona, dacarbacina, doxorubicina, etoposido, bleomicina, vimblastina y metrotexate, aplicadas en 4, 6 y hasta 8 ciclos.

En todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado. Correspondían al sexo masculino 34 (63 %) y 20 (37 %) al femenino. Los pacientes fueron estadiados del I al IV, según la clasificación de *Ann Arbor*,<sup>3,4,14</sup> y agrupados en riesgo 1 (o bajo), que incluyen los estadios Ia y IIa, no voluminosos; riesgo 2 (o intermedio), que incluyen los pacientes clasificados en estadios IIb, IIIa, IVa, o estadios I y II no clasificados inicialmente, y con enfermedad voluminosa especialmente en mediastino; y riesgo 3 (alto), con pacientes en estadios IIIb o IVb. La radioterapia fue aplicada solamente en las áreas inicialmente tomadas (aun cuando hubiese habido remisión completa aparente tras el empleo de la poliquimioterapia), con una dosis de 24 Gy, 2 Gy por sesión en todos los casos, irradiando 5 días a la semana. Fue empleado para la irradiación un equipo de acelerador lineal en 52 pacientes, y 2 fueron irradiados con un equipo de CO 60. La supervivencia fue obtenida por el método Kaplan-Meier.

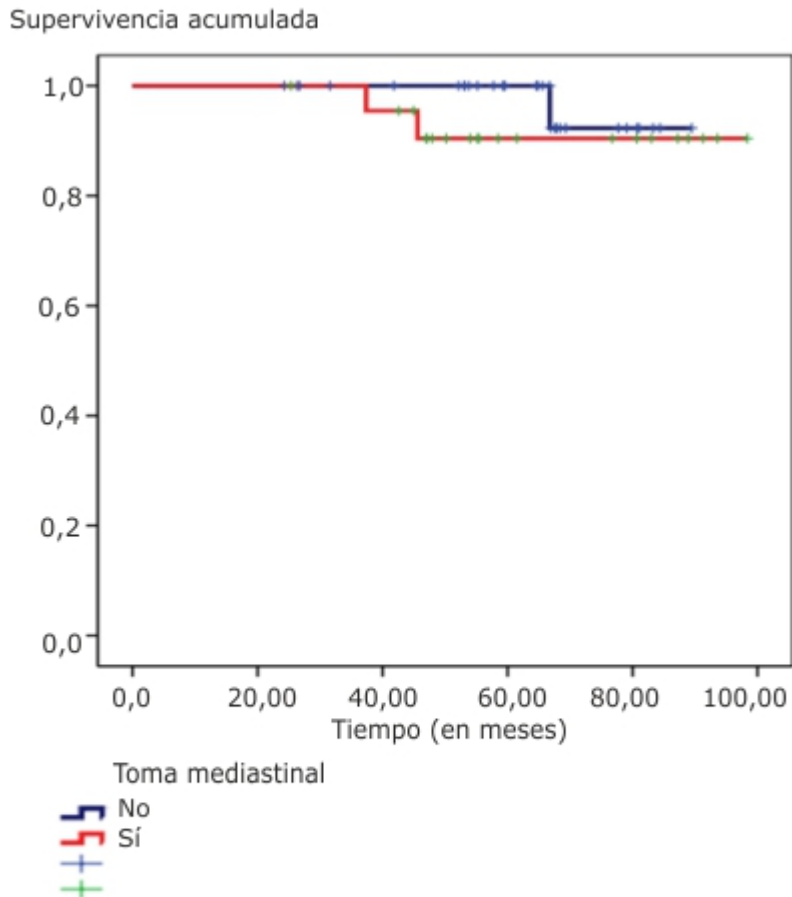
## RESULTADOS

Los pacientes fueron clasificados, y 42 (77,8 %) pertenecían al tipo histológico esclerosis nodular, 8 (14,8 %) como celularidad mixta y 4 (7,4 %) como infiltración linfocitaria. Fueron clasificados como riesgo 1, 17 pacientes (31,5 %), 13 (24,1 %) en riesgo 2 y 24 (44,4 %) en riesgo 3. La supervivencia global acumulada obtenida por el método Kaplan-Meier para todos los pacientes fue de 96 % a los 5 años y de 91,4 % a los 8 años, con una supervivencia global media de 94,5 meses (IC: 90,4-98,7) y una supervivencia libre de enfermedad de 82,7 % a 5 años y de 79,1 % a 8 años para los pacientes en remisión completa, obtenida tras el tratamiento radiante (figura 1).



**Fig. 1.** Funciones de supervivencia (SV) global (SVG) y libre de eventos (SLE). Enfermedad de Hodgkin en niños y adolescentes (serie de casos 2009-2014).

Es de señalar que 23 pacientes (42,6 % del total) presentaron toma mediastinal inicial, sin embargo esto no afectó la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad (figura 2). Fueron observados 13 pacientes con recaídas tras la aplicación de la radioterapia, en tres de ellos la recaída fue en algún área inicialmente irradiada, y en 10 fuera del área irradiada inicialmente: de estos pacientes, 10 están controlados tras un segundo tratamiento con poliquimioterapia y radioterapia, y solo tres fallecieron por actividad.



**Fig. 2.** Funciones de supervivencia global según compromiso mediastinal. Enfermedad de Hodgkin en niños y adolescentes (serie de casos 2009-2014).

## DISCUSIÓN

El tratamiento del linfoma de Hodgkin ha evolucionado desde el empleo de la radioterapia, o la quimioterapia, hasta combinaciones de ambas modalidades, con la radioterapia como consolidación tras la quimioterapia,<sup>3-9,11,15-21</sup> aun cuando haya remisión aparente o no de las adenopatías iniciales, con cifras de supervivencias desde 90 hasta 95 % y más. La radioterapia ha ido evolucionando, desde campos extensos incluyendo áreas linfáticas adyacentes, hasta los campos de irradiación en las áreas inicialmente tomadas,<sup>22-24</sup> con iguales resultados y menos toxicidad. En estadios bajos resultó mejor el empleo de la combinación de la poliquimioterapia inicial y luego la radioterapia.<sup>6,15</sup>

En algunos informes se ha señalado la posibilidad de eliminar el empleo de la radioterapia,<sup>8,25</sup> y dejarla solo para aquellos pacientes en los que no se logre la remisión completa tras la quimioterapia, o en el caso de recaídas,<sup>8,10-12,22,26,27</sup> aunque se ha encontrado que estas son superiores en estadios avanzados cuando no se emplea la radioterapia tras la remisión completa,<sup>27,28</sup> y también en aquellos casos en que existe toma mediastinal.<sup>28,29</sup>

La solución podría ser individualizar el tratamiento a emplear, es decir, seleccionar en qué pacientes emplear la combinación de ambas armas terapéuticas,<sup>11,25,30</sup> o incluso la posibilidad de emplear la radioterapia y la quimioterapia solo en casos de recaídas,

tras la exéresis de un ganglio afectado, como ha sido descrito en un estudio de pacientes con enfermedad de Hodgkin clasificados en bajo riesgo,<sup>31</sup> pero no hay consenso acerca de estas modalidades, por lo cual queda la combinación de ambas armas terapéuticas como el tratamiento establecido, y son necesarios nuevos estudios para estas opciones.

El 77 % de los pacientes fueron diagnosticados como esclerosis nodular, variedad histológica que es la más frecuentemente encontrada.<sup>32</sup>

Las cifras de supervivencia no muestran prácticamente diferencias en los diversos grupos histológicos; asimismo, ha sido informada la recaída en el área mediastinal como de peor pronóstico,<sup>27</sup> sin embargo esto no se cumple en nuestra serie: en 23 pacientes (42,6 %) se encontró inicialmente toma mediastinal, pero la supervivencia no demostró diferencias con aquellos que no la presentaban.

Las recaídas pueden presentarse en áreas irradiadas anteriormente, o fuera de estas. Se han señalado cifras de hasta 15 % o más.<sup>32,33</sup> En nuestra serie las encontramos en 13 pacientes (24 %), pero solamente esto ocurrió en tres pacientes en áreas previamente irradiadas, lo cual podría deberse a que inicialmente no fueron detectados estos sitios con toma de la enfermedad, pero su tratamiento con quimioterapia y radioterapia consiguió muy buenos resultados.

Se concluye que la radioterapia continúa siendo un componente fundamental en el tratamiento de la gran mayoría de los niños y adolescentes que padecen de linfomas de Hodgkin. La sobrevida obtenida en esta serie de 54 pacientes es comparable a la de otros estudios, teniendo en cuenta que el 44,4 % de los pacientes están incluidos en el grupo de riesgo alto, y la radioterapia demuestra ser efectiva, ya que solo en tres pacientes en recaída esta ocurrió en alguna de las áreas inicialmente irradiadas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública (Minsap). Anuario Estadístico de la Salud, 2014. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticos de la Salud; 2015. p. 103-4.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública (Minsap). Anuario Estadístico de la Salud, 2015. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticos de la Salud; 2016. p. 103-4.
3. Hudson M, Oncru M, Donaldson S. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo Ph, Poplack D, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006.p. 695-721.
4. Metzger M, Inoba H, Terezakis S, Constine L. Lymphomas in children. In: Pérez C, Brady L, Halperin E, Mazer D, eds. Principles and practice of Radiation Oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2013. p. 1695-712.

5. Manz-KorholzCh, Metzger M, Kelly K, Schwartz C, Castellanos M, Dickmann K, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:2986-8.
6. El-Badawy S, Aboulnaga S, Gabal A, Mokhless A, Zamzam M, Sidhom M, et al. Risk adapted combined modality treatment in children with Hodgkin's disease: NCI Cairo. *J Egypt Nat Cancer Inst.* 2008;20:99-110.
7. Smith R, Chen Q, Hudson M. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality of therapy. *J Clin Oncol.* 2003;21:2026-33.
8. Schwartz C, Constine L, Villaluna D, Lomdom W, Hutchison R, Sposto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P 94 25. *Blood.* 2009;114:2051-9.
9. Lasker S, Gupta T, Vimal S, Muckaden M, Saikia T, Pai S, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol.* 2004;22:62-8.
10. Narang A, Terezakis S. Contemporary radiation therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Can Netw.* 2015;13:597-605.
11. Meyer R, Hoppe R. Point/counterpoint: early-stage Hodgkin lymphoma and the role of radiation therapy. *Blood.* 2012;120:4488-95.
12. Hodgson D, Hudson M, Constine L. Pediatric Hodgkin lymphoma: maximizing efficacy and minimizing toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17:230-42.
13. Hodgson D, Dieckmann K, Terezakis Constine L. Implementation of contemporary radiation therapy planning concepts for pediatric Hodgkin lymphoma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Practical Radiation Oncol.* 2015;5:85-92.
14. Lister T, Crowlther D, Sutcliffe S, Glatstein E, Canellos G, Young R, et al. Report of a Committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630-6.
15. Tebbi C, Mendenhall N, London W, Williams J, de Alarcon P, Chauvenet A. Treatment of stage I, IIa, IIIa1 pediatric Hodgkin disease with Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group Study. *Ped Blood & Cancer.* 2006;46:198-202.
16. Straus D, Portlock C, Qin J, Myers J, Zelenetz A, Moskowitz C, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) *versus* ABVD alone for stage I, II and III an onbulky Hodgkin disease. *Blood.* 2004;104:3483-9.
17. Donaldson S, Link M, Weinstein H, RaiSh, Brain S, Billitt A, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:332-9.
18. Picardi M, de Renzi A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M, et al. Randomized comparison of consolidation radiation *versus* observation in bulky Hodgkin's

lymphoma with postchemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leukemia & Lymphoma*. 2007;48:1721-7.

19. Friedman D, Chen L, Wolder S, Buxton A, McCarter K, Fitz Gerald TJ, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AH OD 0031. *J Clin Oncol*. 2014;32:3651-8.

20. Shankar A, Davis S. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents- a comprehensive review of biology, clinical course and treatment options. *Brit J Haematol*. 2015;159:288-98.

21. Mauz-Korholz Ch, Hassenclever D, Dorffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010;28:3680-6.

22. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD 8 Trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3601-8.

23. Girinsky TH, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poorrtmans PH, Lievens Y, et al. Involved node radiotherapy (INR) in patients with early Hodgkin Lymphoma: concepts and guideline. *Radioth Oncol*. 2006;79:270-7.

24. Bazz Ch, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005. An analysis of 21,734 cases. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:2198-207.

25. Hakvoort-Cammel F, Buitendijk S, van den Heuvel-Ellrink M, Hahlen K. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84 Protocol. *Ped Blood & Cancer*. 2004;43:8-16.

26. Wolden S, Chen L, Kelly K, Herzog Ph, Gilchrist G, Thomson J, et al. Long-term results of CCG 5942. A randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's Lymphoma-A report from the Childhood's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:3174-80.

27. Ruhl U, Albrecht M, Dickmann K, Luders H, Marcinia KH, Schellauberg D, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Physc*. 2001;51:1209-18.

28. Shankar A, Visaduraki M, Hayward J, Morland B, McCarthy K, Hewitt M. Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone. The results of the United Kingdom HD3 National Cohort trial. *Eur J Canc*. 2012;48:108-13.

29. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:2026-33.



30. Nachman JB, Sporto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20:3765-51.
31. Appel B, Chen L, Brixton A, Hutchison R, Hodgson D, Ehrlich P, et al. Minimal treatment of low-risk pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2016;34:2373-9.
32. Friedmann AM, Wolfson J, Hudson M, Weinstein H, Link M, Bullet A, et al. Relapse after treatment of pediatric Hodgkin lymphoma: outcome and role of surveillance after end of therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1453-8.
33. Maraldo M, Aznar M, Vogelius I, Peterson P, Specht L. Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:1057-65.

Recibido: 20 de diciembre de 2016.  
Aprobado: 25 de febrero de 2017.

*José Alert Silva.* Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 y E, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [jalert@infomed.sld.cu](mailto:jalert@infomed.sld.cu)