



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Optimización de la quimioterapia y la radioterapia en cuanto a las neoplasias secundarias y la supervivencia general y libre de evolución para pacientes con linfoma de Hodgkin que no han sido tratados: análisis de datos de pacientes individuales (Revisión)

Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, Engert A

Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, Engert A.

Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis

(Optimización de la quimioterapia y la radioterapia en cuanto a las neoplasias secundarias y la supervivencia general y libre de evolución para pacientes con linfoma de Hodgkin que no han sido tratados: análisis de datos de pacientes individuales).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD008814.

DOI: [10.1002/14651858.CD008814.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008814.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

Optimización de la quimioterapia y la radioterapia en cuanto a las neoplasias secundarias y la supervivencia general y libre de evolución para pacientes con linfoma de Hodgkin que no han sido tratados: análisis de datos de pacientes individuales (Revisión)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Optimización de la quimioterapia y la radioterapia en cuanto a las neoplasias secundarias y la supervivencia general y libre de evolución para pacientes con linfoma de Hodgkin que no han sido tratados: análisis de datos de pacientes individuales

Jeremy Franklin¹, Dennis A. Eichenauer², Ingrid Becker¹, Ina Monsef³, Andreas Engert⁴

¹Institute of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany. ²Department I of Internal Medicine, Center of Integrated Oncology Köln Bonn, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany. ³Cochrane Haematological Malignancies Group, Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany. ⁴Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

Contacto: Jeremy Franklin, Institute of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, University Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, Cologne, 50937, Germany. jeremy.franklin@uni-koeln.de.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Neoplasias Hematológicas.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 9, 2017.

Referencia: Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, Engert A. Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis (Optimización de la quimioterapia y la radioterapia en cuanto a las neoplasias secundarias y la supervivencia general y libre de evolución para pacientes con linfoma de Hodgkin que no han sido tratados: análisis de datos de pacientes individuales). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD008814. DOI: [10.1002/14651858.CD008814.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008814.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La eficacia y el riesgo de efectos tardíos graves tienen que estar bien equilibrados en el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH). Los efectos adversos tardíos incluyen neoplasias malignas secundarias que a menudo presentan un pronóstico deficiente. Para sintetizar la evidencia sobre el riesgo de neoplasias malignas secundarias después de los abordajes terapéuticos actuales que incluyen quimioterapia o radioterapia, se realizó un metanálisis basado en los datos de los pacientes individuales (DPI) de los pacientes tratados por LH recién diagnosticado.

Objetivos

Se investigaron varias cuestiones en cuanto a los cambios posibles en el riesgo de neoplasias malignas secundarias cuando se modifica la quimioterapia o la radioterapia (omisión de la radioterapia, reducción del campo de radiación, reducción de la dosis de radiación, uso de menos ciclos de quimioterapia, intensificación de la quimioterapia). También se analizó si dichas modificaciones afectan la supervivencia libre de evolución (SLE) y la supervivencia general (SG).

Métodos de búsqueda

Se efectuaron búsquedas en las bases de datos de ensayos MEDLINE y Cochrane CENTRAL de forma integral en junio de 2010 para obtener todos los ensayos aleatorios sobre el LH desde 1984. También se realizaron búsquedas en los registros de ensayos internacionales importantes. La búsqueda se actualizó en marzo de 2015 sin obtener DPI adicionales (se encontró un estudio elegible adicional) y nuevamente en julio de 2017 (ningún estudio elegible adicional).

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) sobre pacientes con LH no tratados que incluían a al menos 50 pacientes por brazo, que habían completado el reclutamiento alrededor del 2007 y habían realizado una comparación de tratamientos relevante a los objetivos.

Optimización de la quimioterapia y la radioterapia en cuanto a las neoplasias secundarias y la supervivencia general y libre de evolución para pacientes con linfoma de Hodgkin que no han sido tratados: análisis de datos de pacientes individuales (Revisión)

1

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

Obtención y análisis de los datos

Los grupos del estudio presentaron DPI, que incluían la edad, el sexo, el estadio y los resultados de la neoplasia maligna secundaria (NMS), la SG y la SLE como datos del tiempo hasta el evento. Se realizó el metanálisis de estos datos mediante el método de Peto (NMS) y la regresión de Cox con el agrupamiento de la varianza inversa (SG, SLE) para cada una de las cinco preguntas del estudio, y se realizaron los análisis de subgrupos y de sensibilidad para evaluar la aplicabilidad y la solidez de los resultados.

Resultados principales

Se identificaron 21 ensayos elegibles y se obtuvieron DPI para 16. Para cuatro estudios no se suministraron datos a pesar de los esfuerzos repetidos, mientras que un estudio sólo se identificó en 2015 y no se buscaron DPI. Para cada pregunta del estudio, se analizaron entre tres y seis ensayos con entre 1101 y 2996 participantes en total y una mediana de seguimiento de entre 6,7 y 10,8 años. Todos los participantes eran adultos, principalmente menores de 60 años. El riesgo de sesgo se evaluó como bajo para la mayoría de los estudios y resultados.

Quimioterapia sola versus misma quimioterapia más radioterapia. La omisión de la radioterapia adicional probablemente reduce la incidencia de una neoplasia maligna secundaria (odds ratio de Peto [OR] 0,43; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,23 a 0,82; evidencia de baja calidad), correspondiente a una reducción del riesgo de NMS a ocho años de 8% a 4%. Esta disminución fue particularmente válida para las leucemias secundarias agudas. Sin embargo, no hubo evidencia suficiente para determinar si las tasas de SG difieren entre los pacientes tratados con quimioterapia sola versus modalidad combinada (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,71; IC del 95%: 0,46 a 1,11; evidencia de calidad moderada). Hubo una tasa algo mayor de SLE con la modalidad combinada, aunque la confianza en los resultados fue limitada por los niveles altos de heterogeneidad estadística entre los estudios (CRI 1,31; IC del 95%: 0,99 a 1,73; evidencia de calidad moderada).

Quimioterapia más radiación de campo afectado versus misma quimioterapia más radiación de campo extendido (estadios iniciales). Hay evidencia insuficiente para determinar si la radiación de campo más pequeño reduce el riesgo de NMS (OR de Peto 0,86; IC del 95%: 0,64 a 1,16; evidencia de baja calidad), la SG (CRI 0,89; IC del 95%: 0,70 a 1,12; evidencia de alta calidad) o la SLE (CRI 0,99; IC del 95%: 0,81 a 1,21; evidencia de alta calidad).

Quimioterapia más radiación de dosis inferior versus misma quimioterapia más radiación de dosis mayor (estadios iniciales). Hay evidencia insuficiente para determinar el efecto de la radiación de dosis inferior sobre el riesgo de NMS (OR de Peto 1,03; IC del 95%: 0,71 a 1,50; evidencia de baja calidad), la SG (CRI 0,91; IC del 95%: 0,65 a 1,28; evidencia de alta calidad) o la SLE (CRI 1,20; IC del 95%: 0,97 a 1,48; evidencia de alta calidad).

Menos versus más ciclos de quimioterapia (cada uno con o sin radioterapia; estadios iniciales). Menos ciclos de quimioterapia probablemente tienen poco o ningún efecto sobre el riesgo de NMS (OR de Peto 1,10; IC del 95%: 0,74 a 1,62), la SG (CRI 0,99; IC del 95%: 0,73 a 1,34) o la SLE (CRI 1,15; IC del 95%: 0,91 a 1,45). La evidencia sobre los resultados fue de calidad moderada (NMS) o alta (SG, SLE).

Quimioterapia de dosis intensificada versus similar al ABVD (con o sin radioterapia en cada caso). Principalmente en los pacientes con un estadio avanzado que fueron tratados con quimioterapia intensificada, la tasa de neoplasias malignas secundarias fue baja. Hubo evidencia insuficiente para determinar el efecto de la intensificación de la quimioterapia (OR de Peto 1,37; IC 0,89 a 2,10; evidencia de baja calidad). La tasa de leucemias secundarias agudas (y para los pacientes más jóvenes, todas las neoplasias malignas secundarias) fue probablemente mayor que entre los que recibieron tratamiento con protocolos de dosis estándar similares al ABVD. Por el contrario, los protocolos de quimioterapia intensificados probablemente mejoraron la SLE (SLE a ocho años 75% versus 69% para el tratamiento similar al ABVD, CRI 0,82; IC del 95%: 0,7 a 0,95; evidencia de calidad moderada). La evidencia que indicó una mejor supervivencia con la quimioterapia intensificada no fue concluyente (CRI: 0,85; IC del 95%: 0,70 a 1,04), aunque el BEACOPP de dosis aumentada pareció prolongar la supervivencia en comparación con la quimioterapia similar al ABVD (CRI 0,58; IC del 95%: 0,43 a 0,79; evidencia de calidad moderada).

En general, fue posible establecer conclusiones válidas sólo en cuanto a las neoplasias malignas secundarias *hematológicas*, que por lo general ocurren menos de diez años después del tratamiento inicial, mientras que el seguimiento en el presente análisis fue demasiado corto para registrar todos los tumores sólidos.

Conclusiones de los autores

Se observa un aumento en el riesgo de leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico secundarios (LMA/SMD) pero una mejoría en la eficacia en los pacientes tratados con protocolos de quimioterapia intensificados. Las decisiones de tratamiento deben adaptarse a los pacientes individuales. La consolidación de la radioterapia se asocia con una mayor tasa de neoplasias malignas secundarias; por lo tanto, parece importante definir qué pacientes pueden ser tratados de forma segura sin radioterapia después de la quimioterapia, tanto para los estadios iniciales como avanzados. Para los estadios iniciales, los métodos de optimización del tratamiento como la administración de menos ciclos de quimioterapia y la radioterapia de campo reducido o de dosis reducida no parecieron afectar de forma notable la eficacia ni el riesgo de neoplasias malignas secundarias. Debido a la cantidad limitada de seguimiento a largo plazo en este metanálisis, se necesitan investigaciones a largo plazo adicionales de los eventos tardíos, en particular en lo que se refiere a los tumores sólidos secundarios. Como se incluyeron muchos estudios anteriores, debe considerarse la posible mejoría de las técnicas de radioterapia cuando se interpretan estos resultados.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Optimización de la quimioterapia y la radioterapia para pacientes con linfoma de Hodgkin en lo que se refiere al cáncer secundario y la supervivencia

Pregunta de la revisión

Se procuró comparar diversas formas de tratamiento para el linfoma de Hodgkin recién diagnosticado que incluyeran quimioterapia con o sin radioterapia adicional. En particular se consideró el riesgo de cáncer secundario causado por estos tratamientos, aunque también se investigó la supervivencia y la eliminación del linfoma de Hodgkin.

Antecedentes

Debido a que el linfoma de Hodgkin a menudo afecta a los jóvenes y los tratamientos sumamente efectivos permiten que la mayoría de los pacientes sobreviva durante mucho tiempo después del diagnóstico, la cura de la enfermedad debe equilibrarse con el riesgo de causar efectos adversos a largo plazo. El cáncer secundario es una forma particularmente grave de toxicidad tardía después de la quimioterapia y la radioterapia. Se realizó un metanálisis basado en los datos de los pacientes individuales a partir de los pacientes tratados por linfoma de Hodgkin recién diagnosticado con objeto de comparar el riesgo de cáncer secundario, la supervivencia y la supervivencia libre de Hodgkin con diversas opciones de tratamiento. Dichas opciones incluyeron: (1) uso de quimioterapia con o sin radioterapia adicional; (2) uso de un campo de radiación más extenso o más restringido; (3) uso de una dosis de radiación mayor o inferior; (4) uso de más o menos ciclos de quimioterapia y (5) uso de tipos de dosis estándar o de dosis intensificadas de quimioterapia.

Características de los estudios

La evidencia está actualizada hasta julio 2017, basada en un total de 16 ensayos clínicos que trataron pacientes entre 1984 y 2007. Se excluyeron cuatro ensayos elegibles debido al fracaso en la obtención de datos de pacientes individuales, mientras que un ensayo apto adicional se identificó solamente en 2015 y no se buscaron datos. Para cada una de las cinco preguntas del estudio (ver más arriba), se analizaron los datos de entre tres y seis ensayos con entre 1101 y 2996 participantes. Los datos de cada ensayo cubrieron un período de seguimiento de entre seis y once años. Todos los ensayos incluidos emplearon formas modernas y ampliamente aceptadas de quimioterapia y radioterapia. Los pacientes fueron adultos no mayores de ambos sexos con enfermedades en estadio inicial o avanzado, según la pregunta del estudio. Todos los ensayos fueron financiados por cuerpos públicos o instituciones de beneficencia sin ningún financiamiento directo de la industria.

Resultados clave

En la comparación de la quimioterapia sola versus misma quimioterapia más radioterapia (todos los estadios), la administración de quimioterapia sin radioterapia adicional se asoció con un riesgo inferior de cáncer secundario aunque posiblemente al costo de un crecimiento mayor o un nuevo crecimiento de la enfermedad.

En la comparación de la quimioterapia más radiación de campo afectado versus misma quimioterapia más radiación de campo extendido (estadios iniciales), ni el riesgo de cáncer secundario, ni la supervivencia ni la supervivencia libre de Hodgkin presentaron diferencias marcadas.

En la comparación de quimioterapia más radiación de dosis inferior versus misma quimioterapia más radiación de dosis mayor (estadios iniciales), ni el riesgo de cáncer secundario, ni la supervivencia ni la supervivencia libre de Hodgkin presentaron diferencias marcadas.

En la comparación de menos versus más ciclos de quimioterapia (estadios iniciales), ni el riesgo de cáncer secundario, ni la supervivencia ni la supervivencia libre de Hodgkin presentaron diferencias marcadas.

En la comparación de quimioterapia de dosis intensificada versus similar al ABVD (estadios avanzados), la quimioterapia de dosis intensificada mejoró la supervivencia libre de Hodgkin, en comparación con los regímenes similares al ABVD, al costo de un riesgo mayor de leucemia secundaria. -La evidencia que indicó una mejor supervivencia con la quimioterapia intensificada no fue definitiva, aunque el BEACOPP de dosis aumentada pareció prolongar la supervivencia.

Calidad de la evidencia

La evidencia en cuanto a la supervivencia y la supervivencia libre de Hodgkin fue al menos de calidad moderada, mientras que la evidencia en cuanto al riesgo de cáncer secundario en parte fue de baja calidad debido a los números pequeños de cáncer secundario observados en los ensayos y al seguimiento demasiado corto. Por lo tanto, las conclusiones sobre el riesgo de cáncer secundario siguen siendo tentativas hasta que haya más datos a más largo plazo disponibles. Como se incluyeron muchos estudios anteriores, debe considerarse la posible mejoría de las técnicas de radioterapia cuando se interpretan estos resultados.

El riesgo de leucemia secundaria aumenta entre los pacientes tratados con protocolos intensificados de quimioterapia; por otro lado, dichos regímenes mejoran la supervivencia libre de Hodgkin. Las decisiones terapéuticas tienen que adaptarse a los pacientes individuales. La consolidación de la radioterapia se asocia con una mayor tasa de neoplasias secundarias; por lo tanto, parece importante

definir una población de pacientes que pueda ser tratada de forma segura sin radioterapia después de la quimioterapia, tanto para los estadios iniciales como avanzados. Para los estadios iniciales, los métodos de optimización del tratamiento como la administración de menos ciclos de quimioterapia y la radioterapia de campo reducido o de dosis reducida no parecieron afectar de forma notable la supervivencia libre de Hodgkin ni el riesgo de neoplasias malignas secundarias.