

RECOMENDACIÓN T.5

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Linfoma de Hodgkin en personas mayores de 15 años – 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas de 15 años o más con linfoma de Hodgkin con patología pulmonar ¿Se debe utilizar esquema doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD) en comparación a utilizar el esquema doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas de 15 años o más con linfoma de Hodgkin con patología pulmonar.

Intervención: Esquema doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD).

Comparación: Esquema doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD).

Desenlace (outcome): Mortalidad, calidad de vida, sobrevida libre de progresión, efectos adversos pulmonares, efectos adversos serios.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Hodgkin lymphoma”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificó una revisión sistemática que incluye 12 estudios primarios, de los cuales 3 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Terapia adaptada al PET para el linfoma de Hodgkin avanzado](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	1 [1]
Estudios primarios	3 [2-4] ensayos aleatorizados, 9 [5-13] observacionales

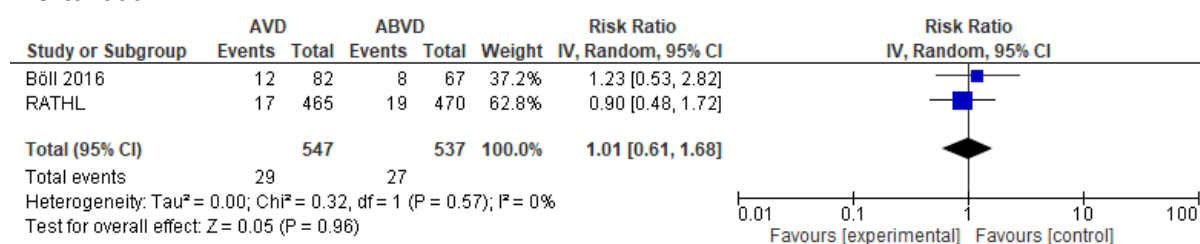
Además, se analizó un artículo provisto por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [14]. También se revisaron las referencias citadas en estos artículos y se buscaron artículos que citaran a los artículos provistos.

Estimador del efecto

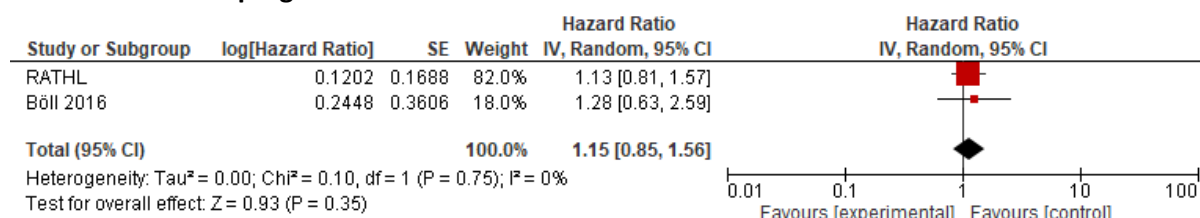
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, decidiendo excluir dos ensayos ya que no evalúan la quimioterapia de interés [2, 3]. Sin embargo, ninguno de los estudios evaluaba pacientes con comorbilidad pulmonar, por lo que se decidió informar la tabla con evidencia indirecta [4, 14]. Además, se observó que ninguna revisión sistemática presentó los datos suficientes para construir la tabla de resultados, por lo que se decidió extraer los datos directamente de los ensayos identificados [4, 14].

Metanálisis

Mortalidad

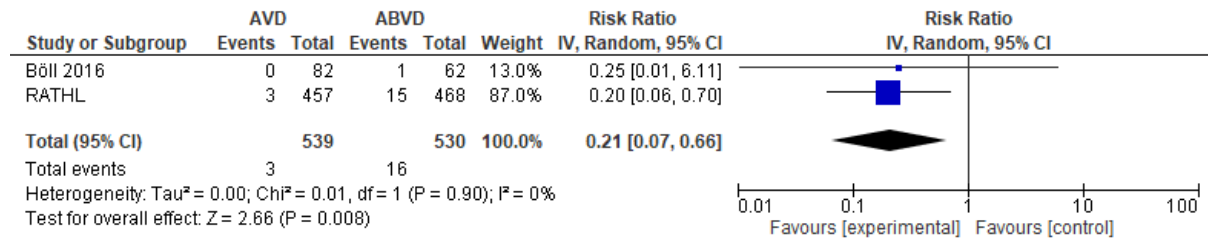


Sobrevida libre de progresión



² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Efectos adversos pulmonares



Efectos adversos serios

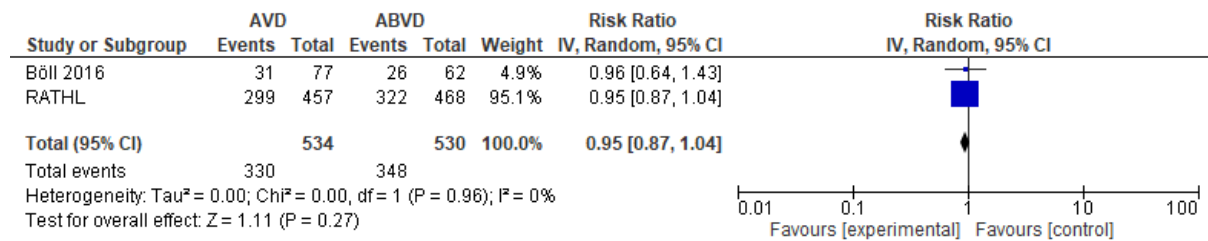


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ESQUEMA DOXORRUBICINA, VINBLASTINA Y DACARBAZINA (AVD) COMPARADO CON ESQUEMA DOXORRUBICINA, BLEOMICINA, VINBLASTINA Y DACARBAZINA (ABVD) PARA LINFOMA DE HODGKIN CON PATOLOGÍA PULMONAR.						
Pacientes	Personas de 15 años o más con linfoma de Hodgkin con patología pulmonar.					
Intervención	Esquema doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD).					
Comparación	Esquema doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD).					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON ABVD	CON AVD	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,01 (0,61 a 1,68) -- 2 ensayos/ 1084 pacientes [4,14]	50 por 1000	51 por 1000	Diferencia: 1 más (20 menos a 34 más)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja	El uso de AVD comparado con ABVD podría tener poco impacto en la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Calidad de vida	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.			--	--	
Progresión	HR 1,15 (0,85 a 1,56) -- 2 ensayos/ 935 pacientes [4, 14]	857 por 1000	893 por 1000	Diferencia: 36 más (48 menos a 95 más)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja	El uso de AVD comparado con ABVD podría aumentar la progresión. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos pulmonares **	RR 0,21 (0,07 a 0,66) -- 2 ensayos/ 1069 pacientes [4, 14]	30 por 1000	6 por 1000	Diferencia: 24 menos (10 a 28 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	El uso de AVD comparado con ABVD probablemente disminuye los efectos adversos pulmonares.
Efectos adversos serios***	RR 0,95 (0,87 a 1,04) -- 2 ensayos/ 1064 pacientes [4, 14]	657 por 1000	624 por 1000	Diferencia: 33 menos (85 menos a 26 más)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja	El uso de AVD comparado con ABVD podría disminuir el riesgo de efectos adversos serios, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // HR: Hazard ratio // RR: Riesgo relativo.
 GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
 * El **riesgo CON ABVD** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON AVD** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
 **Cualquier efecto adverso pulmonar o del tracto respiratorio superior, que puede ser leve o serio.
 ***Fueron considerados efectos adversos serios aquellos que amenazan la vida de los pacientes, resultan en muerte, requieren de hospitalización o intervención médica o alteran el funcionamiento de la vida de los pacientes (grado 3 o 4). Algunos de estos fueron problemas cardiovasculares, respiratorios, infecciones y náuseas y vómitos, entre otros.
¹ Si bien los ensayos no fueron ciegos o no estaba claro, se decidió no disminuir por riesgo de sesgo, ya que es poco probable que se realizaran conductas o seguimiento diferente en cada grupo y los desenlaces son objetivos. Sin embargo, para el desenlace sobrevida libre de progresión, debido a la interpretabilidad del "evento" se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto ya que los pacientes incluidos no presentaban patología pulmonar previa. Además, en el desenlace sobrevida libre de progresión se disminuyó un nivel de certeza de evidencia ya que corresponde a un desenlace sustituto. Se decidió no disminuir un nivel de certeza adicional en el desenlace efectos adversos pulmonares, ya que si bien se espera que la magnitud del efecto sea mayor en pacientes con comorbilidad pulmonar, la dirección de éste debería mantenerse.
³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva a una decisión diferente.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Amitai I, Gurion R, Vidal L, Dann EJ, Raanani P, Gafter-Gvili A. PET-adapted therapy for advanced Hodgkin lymphoma - systematic review. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2018;57(6):1-8.
2. AHL2011 lya. Casasnovas O, Brice P, Bouabdallah R, et al. Randomized phase III study comparing an early PET driven treatment de-escalation to a not PET-monitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin lymphoma: interim analysis of the AHL2011 lya study. *Blood*. 2015;126:577.
3. HD 18. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, Mey U, Kreissl S, Greil R, Markova J, Feuring-Buske M, Meissner J, Dührsen U, Ostermann H, Keller U, Maschmeyer G, Kuhnert G, Dietlein M, Kobe C, Eich H, Baues C, Stein H, Fuchs M, Diehl V, Engert A. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet. Oncology*. 2017;18(4):454-463.
4. RATHL. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, d'Amore F, Enblad G, Franceschetto A, Fulham M, Luminari S, O'Doherty M, Patrick P, Roberts T, Sidra G, Stevens L, Smith P, Trotman J, Viney Z, Radford J, Barrington S. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(25):2419-29.
5. Dann EJ, Blumenfeld Z, Bar-Shalom R, Avivi I, Ben-Shachar M, Goor O, Libster D, Gaitini D, Rowe JM, Epelbaum R. A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailored BEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved. *American journal of hematology*. 2012;87(1):32-6.
6. Deau B, Franchi P, Briere J, Ohnona J, Tamburini J, Thieblemont C, Brice P. PET2 -driven de-escalation therapy in 64 high-risk Hodgkin Lymphoma patients treated with escalated BEACOPP. *British journal of haematology*. 2015;170(2):278-81.
7. Gallamini A, Rossi A, Patti K, et al.. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim pet-ct after 2 ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. [22nd EHA congress abstract book]. *EHA..* 2017;S413:145-146.
8. Ganesan P, Rajendranath R, Kannan K, Radhakrishnan V, Ganesan TS, Udupa K, Lakshmipathy KM, Mahajan V, Sundersingh S, Rajaraman S, Krishnakumar R, Sagar TG. Phase II study of interim PET-CT-guided response-adapted therapy in advanced Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(6):1170-4.
9. GITIL/FIL HD. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, Cantonetti M, Stelitano C, Feldman T, Gavarotti P, Sorasio R, Mulè A, Leone M, Rambaldi A, Biggi A, Barrington S, Fallanca F, Ficola U, Chauvie S, Gianni AM, Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (GITIL). Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *British journal of haematology*. 2011;152(5):551-60.
10. Kedmi M, Apel A, Davidson T, Levi I, Dann EJ, Polliack A, Ben-Bassat I, Nagler A, Avigdor A. High-Risk, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: The Impact of Combined Escalated BEACOPP

and ABVD Treatment in Patients Who Rapidly Achieve Metabolic Complete Remission on Interim FDG-PET/CT Scan. *Acta haematologica*. 2016;135(3):156-61.

11. Pavlovsky A, Fernandez I, Kurgansky N, et al. PET-CT adapted therapy after 3 cycles of ABVD to all stages of Hodgkin lymphoma. *Gatla trial HL-05. EHA*. 2016;S108:135141.
12. Press OW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, Rimsza LM, Bartlett NL, Evens AM, Mitra ES, LaCasce AS, Sweetenham JW, Barr PM, Fanale MA, Knopp MV, Noy A, Hsi ED, Cook JR, Lechowicz MJ, Gascoyne RD, Leonard JP, Kahl BS, Cheson BD, Fisher RI, Friedberg JW. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(17):2020-7.
13. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, Castagnoli A, Ciccone G, Evangelista A, Santoro A, Ricardi U, Bonfichi M, Brusamolino E, Rossi G, Anastasia A, Zaja F, Vitolo U, Pavone V, Pulsoni A, Rigacci L, Gaidano G, Stelitano C, Salvi F, Rusconi C, Tani M, Freilone R, Pregno P, Borsatti E, Sacchetti GM, Argnani L, Levis A. Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1376-85.
14. Böll B, Goergen H, Behringer K, Bröckelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, Greil R, von Tresckow B, Eichenauer DA, Bürkle C, Borchmann S, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHS) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016 May 5;127(18):2189-92.